

Setzè Congrés de Metges i Biòlegs de Llengua Catalana
Llibre de Ponències (2000), p. 283-294

ONCOLOGIA PEDIÀTRICA. PROGRESSOS EN EL TRACTAMENT DELS CÀNCERS EN EL NEN

JUAN J. ORTEGA, JOSÉ SÁNCHEZ DE TOLEDO i ANNA LLORT
Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques. Hospital Materno-Infantil Vall
d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona

INTRODUCCIÓ

Tot i que el càncer és una malaltia poc freqüent en l'edat pediàtrica (dotze casos anuals per 100.000 nens fins als quinze anys d'edat), és, actualment, tot i els progressos del tractament, la segona causa de mortalitat infantil (excloent-ne el primer any de vida) als països desenvolupats. Aproximadament un terç de les neoplàsies són leucèmies i a aquestes les segueixen per ordre de freqüència els tumors de sistema nerviós central, neuroblastomes, sarcomes de teixits tous, nefroblastoma (tumor de Wilms), tumors ossis, retinoblastoma, tumors de cèl.lules germinals, tumors hepàtics i altres en proporcions més petites. Els carcinomes molt rarament es desenvolupen en nens.

Aproximadament un 40% de tots els càncers del nen es presenten en el curs dels primers quatre anys de vida i són particularment freqüents en aquesta edat els anomenats tumors embrionaris: neuroblastoma, tumor de Wilms, tumor de cèl.lules germinals, retinoblastoma, medulloblastoma, gliomes de l'SNC, teratomes i rabdomiosarcomes, a més de les leucèmies limfoblàstiques.

A la pregunta de si s'ha progressat en el tractament del càncer la resposta en el cas del càncer en el nen és clarament afirmativa des d'una perspectiva històrica dels últims trenta anys. Si bé des del punt de vista preventiu s'han registrat molt pocs avenços en els càncers en el nen, els progressos en el tractament són evidents i s'exposaran en les següents pàgines. Com a exemple cal dir que en els últims trenta anys s'ha passat de no aconseguir pràcticament cap curació en nens afectats de leucèmies agudes a obtenir actualment la curació de la malaltia en un 70%. Aquest mateix progrés o encara superior, pot aplicar-se al tumor de Wilms i limfomes. En altres càncers els progressos han estat més modestos, però de forma global es pot afirmar que actualment es poden curar el 65% dels nens que pateixen una malaltia neoplàsica (PERIS, 1997). Aquests progressos són deguts en gran part als progressos en la quimioteràpia sense oblidar la radioteràpia, cirurgia i els anomenats globalment tractaments de suport. Altres teràpies potencials com la immunoteràpia i la teràpia gènica no han tingut fins ara un impacte important. Els càncers del nen, per llur pròpia natura i

llurs característiques són més sensibles als agents citotòxics (quimioteràpics i irradiació) i han estat un gran banc de proves de la teràpia citostàtica, de la qual posteriorment s'han beneficiat una sèrie de càncers de l'adult. En aquest sentit, cal assenyalar que el primer càncer disseminat tractat amb èxit amb només quimioteràpia fou la leucèmia aguda limfoblàstica. Cada dia hi ha més adults que s'han curat d'un càncer que varen patir en l'edat pediàtrica. Per això, els efectes secundaris i seqüeles dels tractaments antineoplàsics adquireixen una major rellevància a l'hora de dissenyar nous protocols terapèutics.

Ens referirem als principals progressos experimentals pels càncers més freqüents en el nen durant el transcurs de la segona meitat del segle XX i la situació actual en relació a tractaments i resultats obtinguts, amb especial atenció a les leucèmies agudes.

LEUCÈMIES AGUDES

El relat dels progressos del tractament de les leucèmies agudes en el nen el dividirem en quatre èpoques (ORTEGA, 1998).

Les primeres passes (1948-1969)

En 1948, Sidney Farber, pediatre de l'Hospital de Nens de Boston, que investigava junt amb farmacèutics de la companyia Lederle-Cyanamid compostos químics anàlegs de l'àcid fòlic amb acció antagònica, publicà que un d'aquests, l'aminopterina, era capaç d'induir remissions completes en una tercera part d'una sèrie de nens afectats de leucèmia aguda limfoblàstica (LAL). Seguint aquesta línia, l'any següent es va dissenyar i es va fer un assaig de l'ametopterina o metotrexat que arribà a ésser un dels fàrmacs importants en el tractament de les leucèmies i altres càncers.

En 1949 i 1950 Pearson i Farber, coneixedors de l'efecte limfocitolític dels corticoids, prednisona i prednisolona els incorporaren al tractament de les LAL. En 1951 el clínic J. Buchernal i els farmacòlegs G. Hitchings i G. Elion sintetitzaren diversos derivats de les pteridines amb acció antileucèmica, dels quals la mercaptopurina demostrà ser la més activa.

A mitjans dels anys cinquanta, l'Institut Nacional del Càncer a Bethesda es va convertir en el nucli d'investigació del tractament de les leucèmies i altres càncers. Allà sorgiren els primers assaigs clínics protocolitzats i l'avaluació estadística dels resultats. Paral·lelament, es formà el primer grup clínic cooperatiu, ALGB (Acute Leukemia Group B) en el camp de les leucèmies. En aquests primers anys les principals fites aconseguides de la cooperació dels anomenats NCI i ALGB foren les següents:

- Ús de la leucèmia de ratolí anomenada L1210 com a model animal experimental de nous fàrmacs antileucèmics.
- La necessitat de continuar aplicant tractament un cop obtinguda la remissió.
- Definició dels terminis de remissió completa.

Als anys seixanta es desenvoluparen nous fàrmacs amb acció antileucèmica: vincristina i citosin-arabinòsid en 1962 i daunorubicina en 1966 i, fruit de la continuïtat d'assaigs clínics protocolitzats s'arribà al coneixement que associacions de citostàtics podien ser més efectives que l'ús de cadascun d'ells per separat. Així es va comprovar que amb l'associació de prednisona i vincristina es podia obtenir remissió en 88% dels nens amb LAL i si s'afegia

daunorubicina s'augmentava la proporció fins a 97%. Es va veure que l'associació dels antimetabòlits mercaptopurina i metotrexat, era ben tolerada i eficaç per a mantenir les remissions.

Al mateix temps, es va veure que les transfusions de concentrats plaquetaris permetien evitar la mortalitat per hemorràgies.

Al final d'aquest període s'havien aconseguit remissions en la majoria de pacients afectats de LAL i perllongar la supervivència mitjana fins a vint mesos. Tot i això tan sols un 1% dels nens sobrevivia als cinc anys (BURCHENAL 1968, PIERCE 1969). Quant a les leucèmies agudes mieloides (LAM) els avenços en aquest període foren menors i només un 50% dels pacients aconseguïen remissió, que era de curta durada.

La dècada de la consolidació de l'estratègia del tractament i de grans progressos en els resultats en les LAL (1969-1979)

Durant la dècada dels setanta es van produir notables avenços en el desenvolupament de programes terapèutics que donaren lloc que s'aconseguissin llargues supervivències (de cinc o més anys) en la meitat dels pacients amb LAL.

Els progressos més destacats tingueren lloc per l'ús de tractaments eficaços precoços sobre l'SNC (al perllongar-se la supervivència la meitat dels pacients presentaven recidives neuromeningees) i a l'establiment dels components bàsics del tractament (inducció, prevenció de les recidives en SNC i quimioteràpia de continuació). També cal destacar altres avenços com el diagnòstic i tractament de les recidives testiculars, la identificació de factors pronòstics i els criteris sobre la duració de la quimioteràpia (ORTEGA 1998^a).

Cal anomenar aquí els noms de Donald Pinkel i de l'equip de l'Hospital St Jude de Memphis pels seus estudis de "Terapèutica total" i per l'impacte que tingué el tractament preventiu sobre l'SNC combinant irradiació holocraneal i injeccions intratecals de metotrexat (MTX) (AUR, 1971).

L'aparició d'altres grups cooperatius americans i europeus amb una sèrie d'estudis clínics prospectius varen permetre que al final d'aquesta dècada s'aconseguissin supervivències perllongades en el 50% dels nens amb LAL, la qual cosa suposà la curació definitiva en la majoria d'ells (GEE 1976, JACQUILLAT 1977, FREEMAN 1977).

En les LAM no es van registrar els mateixos avenços però es donà un pas endavant amb l'associació d'arabinòsid de citosina i daunorubicina amb el qual el 70% dels pacients aconseguïren remissions completes: la repercussió real sobre la supervivència es veuria en la dècada següent (WEINSTEIN 1980).

Dècada dels progressos en els estudis biològics i llur aplicació al tractament adaptat a grups de risc en LAL i progressos en LAM (1979-89)

En la dècada dels anys vuitanta destaquen l'aplicació dels estudis estadístics a les anàlisis de grans sèries de pacients tractats uniformement per a la identificació de factors pronòstics, i l'aplicació dels estudis biològics per a confeccionar juntament amb els resultats de les anàlisis estadístiques grups diferenciats de pacients amb diferents nivells de risc. Això suposava l'ús de tractaments d'intensitats diferents per als diferents grups de risc en LAL. Entre els factors de risc identificats figuraven l'edat, el nombre inicial de blastos circulants,

el grau d'infiltració d'òrgans i bàsicament de l'SNC, les característiques immunològiques definidores de la línia cel·lular i de l'estat maduratiu de les cèl·lules leucèmiques (fenotip immunològic) i certes alteracions cromosòmiques com les hipodiploidies i les t(9;22) i t(4;11). (SALLAN, 1980, BLOOMFIELD, 1986, PLÜSS, 1987, MILLER, 1989) (SILLAN, 1980, BLOOMFIELD, 1986, PLÜSS, 1987, MILLER, 1989). La resposta precoç (primeres dues setmanes) al tractament va mostrar tenir un important valor pronòstic.

L'ús de tractaments diferenciats en funció dels grups de risc es traduí al final d'aquest període en una supervivència sense recaigudes del 60% al 70% en les LAL (RIEHM, 1987). Simultàniament, es va prendre nota dels efectes secundaris i seqüeles d'alguns tractaments i en especial de la irradiació cranial en els nens més joves i es va anar substituint gradualment per l'administració de diversos fàrmacs per via intrateal (SULLIVAN, 1982, ORTEGA, 1987).

En relació a les LAM, l'ús de quimioteràpies de consolidació donà lloc que s'aconguessin llargues supervivències en un terç dels pacients.

La dècada dels noranta

La dècada dels noranta ha estat la de l'ús de tractaments cada cop més específics, la del rescat de pacients d'alt risc o amb recaigudes, mitjançant el trasplantament de progenitors hematopoètics i la de l'aplicació dels mètodes de biologia molecular al diagnòstic i seguiment dels curs de la malaltia.

El desenvolupament d'una estratègia terapèutica específica per a la LAL de fenotip B donà lloc a un progrés espectacular en aquest tipus de LAL, que responia molt malament als tractaments convencionals. Mitjançant tractaments similars als del limfoma de Burkitt en estadi avançat s'ha aconseguit SLE per sobre del 70% (PATTE, 1991; REITER, 1992).

En la resta de casos, actualment es diferencien tres grups de risc: de baix risc, format pel 40% dels pacients que amb els tractaments actuals aconsegueixen una SLE superior al 80%; un grup de risc mitjà, format pel 50% del total que amb una quimioteràpia més intensiva arriba a SLE de 60% a 70%; finalment, un grup d'alt risc format pel 10% en què tan sols amb quimioteràpia, la SLE és inferior al 40%. L'aplicació de trasplantaments de progenitors hemopoètics (TPH) aconsegueix augmentar les xifres fins al 60%; dins d'aquest grup els pacients portadors de reordenaments en els gens bcr/abl i MLL tenen un pronòstic particularment desfavorable (FLETCHER, 1992; BEHM, 1996).

Mitjançant l'aplicació del TPH als pacients que presenten recidives en la malaltia i que obtenen una segona remissió, se n'ha aconseguit recuperar una proporció significativa (al voltant del 50%) (BARRETT, 1994; ORTEGA, 1998).

En aquesta última dècada s'ha aprofundit en els estudis de malaltia residual mínima, aplicant mètodes de biologia molecular i de citometria de flux, amb una finalitat, primer pronòstica i actualment amb fins terapèutics, al permetre preveure l'aparició de recidives i aplicar correccions al tractament.

La preocupació pels efectes secundaris i seqüeles neurològiques ha portat a eliminar la irradiació cranial preventiva substituint-la per medicació intratecal, combinada amb l'administració intravenosa en altes dosis d'alguns citostàtics. La preocupació per la possible aparició de segones neoplàsies també ha tingut influència en el disseny dels actuals protocols terapèutics.

Quant a les LAM els progressos de la quimioteràpia amb la intensificació dels tractaments de consolidació ha donat lloc a SLE en el 50% dels pacients. S'ha pogut delimitar dos grups de risc diferenciats (CREUTZIG, 1993) i s'ha iniciat en alguns casos l'ús de tractaments específics com en les leucèmies agudes promielocítiques (amb l'ús de l'àcid transretinoic, que és un agent inductor de la maduració de la cèl.lula leucèmica) i del subtipus M7 en nens amb síndrome de Down; l'ús de TPH al·logènic o autòleg després de la quimioteràpia de consolidació ha contribuït a millorar els resultats (MICHEL, 1996; ORTEGA, 1998; BURNETT, 1998).

Resum

Els progressos en els tractaments de les leucèmies agudes en nens en els últims trenta anys els podem resumir així:

En LAL s'ha passat de menys d'un 5% de llargues supervivències a finals dels anys seixanta a aproximadament un 80% de pacients curats amb tractaments als anys noranta.

En LAM s'ha passat de pràcticament cap pacient curat a principis dels anys seixanta a una supervivència sense recidives en el 50% dels tractats amb només quimioteràpia, i fins al 70% si s'hi afegeix TPH.

Cal remarcar que els resultats descrits s'aconsegueixen en unitats d'Hematologia i Oncologia pediàtriques amb personal experimentat i aplicant les modalitats de tractaments més eficaces.

LIMFOMES

Malaltia de Hodgkin

La incidència d'aquest tipus de tumor ha disminuït lleugerament entre els anys 1975 i 1995, de 14,5 per milió a 12,1 per milió (1990-95). (NCI 1999).

És un dels tumors pediàtrics amb un millor índex de supervivència: 91% als cinc anys per als nens i adolescents menors de vint anys. Això ha estat possible gràcies a la introducció dels règims MOPP (mostassa nitrogenada, prednisona i procarbina), i ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, i dacarbina) o bé a una combinació d' amdós, amb o sense radioteràpia (BONNADONA, 1986). L'ús de la quimioteràpia ha permès disminuir les dosis d'irradiació i limitar la seva aplicació als camps afectes inicials i, encara, poder obviar la radioteràpia com indiquen alguns estudis recents.

En el nen s'ha abandonat la pràctica de la laparotomia per l'estadiatge amb esplenectomia inclosa, donat que la detecció de malaltia micrometastàtica té escassa transcendència amb els actuals protocols de tractament amb quimioteràpia.

Els pacients que no responen a la quimioteràpia convencional (amb o sense radioteràpia), poden respondre a quimioteràpia intensiva i autotrasplantament de progenitors hemopoètics (MATSUZAKI, 1995). Un dels objectius a assolir actualment és el de minimitzar al màxim els efectes secundaris derivats del tractament amb agents alquilants (segones neoplàsies i infertilitat) i la radioteràpia (tumors sòlids i, en particular, càncer de mama a les dones supervivents). (BHATIA, 1996).

Limfoma no Hodgkin

A diferència dels adults, aquests tipus de tumors, a l'edat pediàtrica, tenen un comportament més agressiu i solen ser difusos, però, alhora, responen millor a la teràpia intensiva.

La supervivència als cinc anys s'ha incrementat d'un 56% en el període 1975-84 a un 72% en el període 1985-94 (NCI 1999).

El tractament d'aquest tipus de tumor en relació a la seva intensitat i durada es basa en l'estadiatge, i l'origen cel·lular: cèl·lules B o T o cèl·lules grans. La millora dels índex de supervivència és atribuïble a la millora dels esquemes terapèutics. (TUBERGEN, 1995; PATTE, 1991).

Gràcies a la utilització d'agents alquilants i antimetabòlits agressius, juntament amb la millora del tractament de suport, per tal d'evitar la síndrome de lisi tumoral, i l'ús dels antibiòtics en la neutropènia febril, s'ha produït una millora significativa en la supervivència del limfoma no Hodgkin tipus Burkitt.

El tractament varia segons el subtipus; així per al tractament del limfoma localitzat de cèl·lules B són suficients sis cicles de quimioteràpia, mentre que els limfomes de cèl·lules T necessiten d'un tractament més llarg, similar al de les LLA de cèl·lules T. Les quimioteràpies intensives amb suport de progenitors hematopoètics tenen un paper molt important en el rescat de les recaigudes una vegada s'ha conseguit una segona remissió. (SHAD, 1997).

TUMORS SÒLIDS

Els tumors sòlids a l'edat pediàtrica tenen unes característiques molt específiques com són la quimiosensibilitat, l'alta incidència de malaltia micrometastàsica i la importància de minimitzar els efectes secundaris a llarg termini. Així doncs, els tractaments inclouen gairebé sempre la quimioteràpia després d'una biòpsia inicial, juntament amb una segona intervenció quirúrgica per tal d'aconseguir una resecció completa.

La radioteràpia pot utilitzar-se com a tractament local o com a tractament definitiu, encara que habitualment s'utilitza en els casos on la resecció ha estat incompleta.

Tumors de l'SNC

Els tumors d'SNC representen un 16,6% de tots els tumors pediàtrics. S'ha produït un augment de la incidència en les darreres dues dècades. En general, el pronòstic és inferior al de la majoria de tumors pediàtrics i comporta una elevada morbiditat a llarg termini. La supervivència depèn de la localització i el tipus histològic, però, en general, és molt pitjor en els nens molt petits que en els més grans. Així, en els nens menors d'un any, i sobretot els nens amb ependimoma i PNET, l'índex de supervivència és de 25% i 19% respectivament, enfront del 76% i 57% en els nens entre 10 i 14 anys.

Les principals eines terapèutiques en els tumors d'SNC són la cirurgia i la radioteràpia. La radioteràpia pot ser curativa però comporta greus efectes secundaris a llarg termini. Diferents estudis han explorat el paper de la quimioteràpia en el tractament dels tumors cerebrals, i fonamentalment, en el medul·loblastoma. El tractament amb quimioteràpia cada cop s'utilitza més com a coadjuvant, sobretot en els nens menors de cinc anys, per tal de retardar l'aplicació de la radioteràpia i així aconseguir minimitzar la morbiditat a llarg termini.

Tumors com ara el medul·loblastoma i els tumors germinals d'SNC presenten una sensibilitat notable a la quimioteràpia.

En el medul·loblastoma, la quimioteràpia no ha millorat significativament el pronòstic en les darreres dècades, si bé aquesta es segueix utilitzant en els pacients amb un risc més elevat. En aquests pacients s'ha utilitzat quimioteràpia en altes dosis i rescat amb autotrasplantament de progenitors hemopoètics. Per tant, en el tractament quimioteràpic d'aquests tumors s'ha de valorar el risc-benefici respecte a una pauta de radioteràpia aïllada. (DUPUIS-GIROD, 1996).

En el cas de l'ependimoma, la quimioteràpia s'utilitza per tal de posposar la radioteràpia en els menors de cinc anys, però també en els casos de resecció quirúrgica incompleta i de disseminació metastàsica, com a coadjuvant de la radioteràpia. (POLLACK, 1995)

La radioteràpia ha desenvolupat noves tècniques de tractament, com poden ser la radioteràpia hiperfraccionada conformada o la radiocirurgia, a la vegada que les noves formes d'energia han fet considerar que cap nen ha de rebre tractament amb cobalt. La utilització d'altres dosis de radioteràpia mitjançant la tècnica d'hiperfraccionament produeix menys toxicitat, però no augmenta la taxa de curació i de remissions a llarg termini. (BAILEY, 1995).

En els casos de recaiguda de tumors de l'SNC s'han aconseguit resultats esperançadors amb el tractament de quimioteràpia a altes dosis juntament amb autotrasplantament de moll d'os. La teràpia gènica s'entreu com una eina a considerar en un futur a mig termini. (MAHONEY DH, 1996)

Neuroblastoma

És el tumor sòlid extracranial més freqüent a l'edat pediàtrica, amb una incidència entre el 8 i el 10% (GURNEY, 1995). Al nostre país la incidència és de 9,9 casos x 10⁶ habitants. El progrés aconseguit en la identificació de determinats factors de risc biològics ha permès l'estratificació pronòstica. D'aquesta manera, és possible intensificar la teràpia en aquells grups amb un pronòstic més desfavorable. Aquests factors són entre d'altres l'edat, la ploïdia i el nombre de còpies de l'oncogen n-Myc (normal o amplificat). (HOWARD, 1998).

En els pacients de baix risc (edat <un any amb hiperdiploidia i sense amplificació del gen n-Myc), pot ser suficient la cirurgia, mentre que en els de risc elevat (majors d'un any n-Myc amplificat), és necessari una teràpia intensiva. (BRODEUR, 1993; STAM, 1996)

La supervivència als cinc anys ha millorat significativament les darreres dècades: d'un 25% als anys 60 fins a un 56,4 % als anys 90. El grup de baix risc té una supervivència als cinc anys entre el 85 i 95% segons diferents estudis i estadiatges. En el grup d'alt risc la supervivència global als 5 anys és del 33%, i gràcies a la introducció de la teràpia intensiva, la supervivència sense recaigudes ha millorat fins al 40-60% als dos anys (SIBLEY, 1995). La majoria dels pacients de més d'un any presenten al moment del diagnòstic un estadiatge III/IV, tenen una supervivència a llarg termini molt baixa. Malgrat això s'ha vist que la quimioteràpia intensiva juntament amb l'autotrasplantament, té millor supervivència que la teràpia estàndard (PINKERTON, 1991; EGUCHI, 1998).

S'han dissenyat nous tractaments per aquest grup de risc, com són l'isotretinoï (àcid 13-cis-retinoic), que sembla reduir la incidència de recurrències, o l'anticòs monoclonal anti-CD2, o el tractament amb metaiodobenzilguanidina radioactiva (MIBG).

Tumor de Wilms

Durant els darrers quinze anys s'ha produït un avenç notable en el coneixement de les característiques moleculars d'aquest tumor. S'han identificat mutacions, principalment a la regió 11p13, on resideix el gen WT1, així com també al braç llarg del cromosoma 16 (16q) i al braç curt del cromosoma 1 (1p). (HUFF, 1998). Malgrat no quedar clar encara l'oncogènesi, sí que s'ha demostrat que la pèrdua d' heterozigositat a aquestes regions va acompanyada d'un pitjor pronòstic.

Els progressos assolits en l'estadiatge (favorable o desfavorable), la resecció quirúrgica i la classificació histològica, han afavorit que sigui un dels tumors amb un major índex de curació. La supervivència global és del 85%, amb un rang que va del 95% per als de menor risc, fins al 70% per als d'alt risc. Aquests percentatges s'han modificat escassament als darrers vint anys, malgrat una reducció molt significativa de la intensitat del tractament, amb la consegüent reducció de les seqüeles a llarg termini. (NCI 1999)

El repte ara es troba en la identificació dels pacients de risc estàndard que no es curen amb les teràpies habituals i en el disseny de noves teràpies per als pacients d'alt risc.

Rabdomiosarcoma

És un tumor que s'origina en les cèl·lules mesenquimals primitives encarregades de desenvolupar el múscul estriat. Hi ha dos subtipus histològics: l'embrionari i l'alveolar.

La supervivència als cinc anys en el període 1985-94 va ésser del 64%. Els pacients més joves tenen índex de supervivència més elevats, i el subtipus embrionari té millor pronòstic. (NCI, 1999). Els factors més determinants de la resposta al tractament combinat de quimioteràpia, cirurgia i radioteràpia són la localització, l'estadiatge i la histologia. Els tumors de cap i coll, (excloent-ne la regió parameningea), òrbita i regió escrotal, tenen un pronòstic més favorable.

Donat l'elevat nombre de categories clíniques, s'està intentant establir uns criteris basats en les característiques biològiques. Així doncs, s'han observat en el rabdomiosarcoma alveolar -a diferència del rabdomiosarcoma embrionari- les translocacions (2;13), i (1;13) que han donat lloc a un gen quimèric responsable de la seva oncogènesi. La detecció d'aquest transcrit permet la monitorització de la malaltia residual mínima i les dades preliminars indiquen que això tindrà valor en la predicció de recaigudes, i també permetrà un refinament en el tractament. (BARR, 1997; PAPPO, 1995)

Osteosarcoma

És el tumor infantil ossi més freqüent (56% dels tumors ossis). La supervivència global dels tumors ossis va millorar del 49% en el període 1975-84 al 63% en el període 1985-94. Actualment té una supervivència als cinc anys del 60% al 70% (BUCKLEY, 1998).

En els darrers vint anys s'ha modificat el tractament amb l'objectiu d'aconseguir un major índex de salvació de l'extremitat afectada, gràcies al desenvolupament de les tècniques quirúrgiques i als avenços en la quimioteràpia.

Al voltant d'un 25% tenen metàstasis al moment del diagnòstic i sols una quarta part en sobreviuen. Això fa que sigui necessari la creació de noves estratègies terapèutiques que permetin millorar aquest grup de risc. (MEYERS, 1993).

El desenvolupament de noves tècniques d'imatge, per la tecnologia PET, permet determinar la viabilitat tumoral després del tractament quimioteràpic abans de recórrer a la cirurgia. Un alt índex de necrosi es correlaciona amb una major supervivència a llarg termini.

Sarcoma d'Ewing

El desenvolupament de tècniques de citogenètica, immunohistoquímica i PCR ha permès conèixer que aquests tumors deriven d'una cèl·lula primitiva pluripotencial de la cresta neural.

Representa el 34% dels tumors ossis malignes, i té una supervivència als cinc anys del 56-71% segons dades del període 1985-94 (NCI, 1999).

És freqüent la presència de micrometàstasis al moment del diagnòstic. Per tant, no és suficient la simple resecció quirúrgica del tumor primari, i per això és necessari el tractament sistèmic amb quimioteràpia i radioteràpia. La quimioteràpia, igual que en l'osteosarcoma, s'utilitza per aconseguir una reducció tumoral inicial abans de la resecció tumoral. Això permet la salvació de l'extremitat, evitant la amputació. (RANEY, 1997).

Els estudis citogenètics identifiquen translocacions específiques per a la família del sarcoma d'Ewing. La translocació t(11;22) (q24;q12) és la més freqüent (88-95%) (DELATTRE, 1994). Aquestes alteracions cromosòmiques possibiliten, com en el cas del rabdomiosarcoma alveolar, la monitorització de la malaltia residual mínima.

Retinoblastoma

Anteriorment, els tractaments curatius es basaven en l'enucleació i/o la radioteràpia externa. Això comportava un elevat risc de segones neoplàsies (osteosarcoma i sarcoma de parts toves), en els pacients amb una mutació a la línia germinal (NCI 1993).

Aproximadament el 63% dels pacients amb retinoblastoma són menors de dos anys en el moment de diagnòstic, i el 95% són menors de cinc anys. La supervivència global és del 93% als cinc anys. (NCI, 1999)

Actualment el tractament del retinoblastoma bilateral i d'alguns casos seleccionats de retinoblastoma unilateral, va encaminat a la conservació de la visió i inclou la poliquimioteràpia amb carboplatí, juntament amb teràpia local (làser, crioteràpia o braquiteràpia).

Els factors estimulants de colònies (G-CSF) s'han utilitzat per escurçar el temps de neutropènia postquimioteràpia, disminuint, per tant, el risc d'infecció, i possibilitant una intensificació del tractament. Els nous protocols inclouran l'ús de amifostina, com a protector de les cèl·lules normals, reduint per tant la toxicitat de la quimioteràpia.

EFFECTES SECUNDARIS, SEGONES NEOPLASIES I NOVES TERÀPIES

La valoració de l'èxit del tractament en oncologia pediàtrica s'ha de contrastar sempre amb l'aparició d'efectes secundaris a llarg termini, derivats de les diferents estratègies terapèutiques.

És necessari detectar els efectes secundaris per tal de modificar els protocols de tractament, així com realitzar estudis multicèntrics per determinar quin és el tractament més efectiu. La caracterització molecular dels diferents tumors permetrà, probablement, el disseny de nous tractaments i l'avaluació de la resposta pels mètodes d'estudi de la malaltia residual mínima.

Juntament amb la prevenció dels efectes secundaris s'ha de tenir en compte l'aparició de segones neoplàsies relacionades amb els tractaments (radioteràpia, agents alquilants o podofil·lins) o amb mutacions genètiques. (HAWKING, 1990).

Noves perspectives, però, probablement encara llunyanes per a la seva aplicació clínica, són les relatives a la teràpia gènica, la teràpia biològica, els agents diferenciadors i la quimioprevenció del càncer.

BIBLIOGRAFIA

AUR, R. J. *et al.* (1971) "Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia". *Blood*, 37: 272-281.

BARR, F. G. (1997) "Molecular genetics and pathogenesis of rhabdomyosarcoma". *J. Pediatr. Hematol Oncol.*, 19: 483-91.

BARRETT, A. J. *et al.* (1994) "Bone marrow transplants from HLA identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission". *N. Engl. J. Med.*, 331: 1253-1258

BAYLEY, C. C.; A. GNEKOW *et al.* (1995) "Prospective randomized trial of chemotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Pediatric Oncology (SIOP), and German Society of Pediatric Oncology (GPO)". *SIOP II Med. Ped. Oncol.*, 25: 166-178.

BEHM, F. G. *et al.* (1996) "Rearrangement of the MLL gene confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, regardless of presenting age". *Blood*, 87: 2870-2875

BHATIA, S.; ROBINSON, L. L. *et al.* (1996) "Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease". *N. Engl. J. Med.*, 334: 745-751.

BLOOMFIELD, C. D. *et al.* (1986) "Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia". *Blood*, 68: 205-212.

BONADONNA, G.; P. VALAGUSSA *et al.* (1986) "Alternating non-crossresistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease". *Ann. Int. Med.*, 104: 739-746.

BRODEUR, G. M.; J. PRITCHARD *et al.* (1993) "Revision of the international criteria for neuroblastoma diagnosis and treatment". *JCO*, 11: 1466-1477.

BUCKLEY, J. D. *et al.* (1998) "Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood: A study of 305 cases from the children's cancer Group". *Cancer*, 83: 1440-1448.

BURCHENAL, J. H. (1968) "Long-term survivors in acute leukemia and Burkitt's tumour". *Cancer*, 21: 595-599

BURNETT, A. K. *et al.* (1998) "Randomized comparison of addition of autologous bone marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial". *Lancet*, 351: 700-707

- CREUTZIG, U. *et al.* (1993) "Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-89". *J. Clin. Oncol.*, 11: 279-286
- DELATTRE, O.; J. ZUCMAN; T. MELOT *et al.* (1994) "The Ewing family of tumors: a subgroup of small round cell tumors defined by specific chimeric transcripts". *N. Engl. J. Med.*, 331: 294-299
- DUPUIS-GIROD, D. *et al.* (1996). "Will high dose of chemotherapy followed by bone marrow transplantation supplant cranio-spinal irradiation in young children treated for medulloblastoma". *J. Neurooncol.*, 27: 87-98.
- EGUCHI, H.; Y. TAKAUNE *et al.* (1998) "Peripheral blood stem cell autografts for the treatment of children over 1 year old with stage IV neuroblastoma: a long-term follow-up". *Bone Marrow Transpl.*, 21: 1011-1014.
- FLETCHER, J. A. *et al.* (1992) "Extremely poor prognosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia with translocation (9;22): updated experience". *Leukemia-Lymphoma*, 8: 75-79
- FREEMAN, A. I. (1977) "High-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia" *Cancer Treat Rep.*, 61: 627-731.
- GEE, T. S. *et al.* (1976) "Acute lymphoblastic leukemia in adults and children". *Cancer*, 37: 1256-1264.
- GURNEY, J. C.; C. S. SEVERSON *et al.* (1995) "Incidence of cancer in USA". *Cancer*, 75: 2186-2195.
- HAWKINS, M. M. (1990) "Primary tumors following radiotherapy for the childhood" *Cancer. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 19: 1297-1302
- HOWARD M.; L. BOWMANN (1998) "Prognostic Significance of age, MYC-N oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) Neuroblastoma: The Pediatric Oncology Group experience. A Pediatric Oncology Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 6: 2007-2017.
- HUFF, V. (1998) "Wilms Tumor Genetics". *Am. J. Medical Genetics*, 79: 260-267
- JACQUILLAT, Cl. *et al.* "Traitement des leucémies aigües" *Nouv. Rev. Franç. Hematol.*, 18: 293-314.
- MAHONEY, D. H.; D. STROTHER *et al.* (1996) "High dose Melphalan and Cyclophosphamide with autologous bone marrow rescue for recurrent/progressive malignant brain tumors in children: a pilot oncology group study". *J. Clin. Oncol.*, 14: 382-388.
- MATSUZAKI, A.; J. OKAMURA *et al.* (1996) "Treatment of young relapsed Hodgkin's disease patients with high-dose chemotherapy followed by peripheral blood stem cell transplantation". *Leukemia Lymphoma*, 15(S): 55-57.
- MEYERS, P. A *et al.* (1993) "Osteogenic osteosarcoma with detectable metastasis at initial presentation". *J. Clin. Oncol.*, 11: 449-453.
- MILLER, D. R. *et al.* (1989) "Early response to induction therapy predicts disease-free survival and late recurrence of childhood acute lymphoblastic leukemia". *J. Clin. Oncol.*, 7: 1807-1815.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. (2000) Cancer Rates and Risks. National Cancer Institute of Health.
- Accessible per Internet a: <http://rex.nci.nih.gov/NCI>.
- ORTEGA, J. J. (1987) "Treatment of standard and high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia with two prophylaxis regimen". *Haematol. Blood Transfusion*, 30: 483-492.
- ORTEGA, J. J. (1998a). "Leucemias agudas en el niño: treinta años despues (1968-1997)" *Haematologica*, (ed.esp.) 83 (supl. 1): 127-151
- ORTEGA, J. J.; T. OLIVÉ (1998) "Haematopoietic progenitors cell transplant in acute leukaemias in children: indications, results and controversies". *Bone Marrow Transplant.*, 21 (supl 2): 11-16

- PAPPO, A. S.; D. N. SHAPIRO *et al.* (1995) "Biology and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma". *J. Clin. Onc.*, 13: 2123-2139.
- PATTE, C. *et al.* (1991) "High survival in advanced stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polichemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children". *J. Clin. Oncol.*, 9: 123-132
- PERIS, R. *et al.* (1997). "Supervivencia del cáncer infantil en España. Casos diagnosticados en el periodo 1980-1988. Datos del Registro Nacional de Tumores Infantiles". *Oncología*, 20: 421-428
- PIERCE, M. I. *et al.* (1969). "Epidemiological factors and survival experience in 1770 children with acute leukemia treated by members of Children's Study Group A between 1957 and 1964". *Cancer*, 23: 1298-1304
- PINKERTON, G. R. (1991) "ENSG1-Randomized study of high dose Melphalan in Neuroblastoma". *Bone Marrow Transplant.*, 9: 1045-1049.
- PLÜSS, H. J. (1987) "Prognostic factors in acute lymphocytic leukemia of childhood" *Helv. Ped. Acta*, 42: 197-247.
- POLLACK, I. F.; P. C. GERZSTEN *et al.* (1995) "Intracranial ependimomas of childhood: long term outcome and pronostic factors". *Neurosurgery*; 37: 655-666.
- RANEY, B.; L. ASMAR *et al.* (1997) "Ewing's Sarcoma of Soft Tissues in childhood: A report from the intergroup Rhabdomyosarcoma study, 1972 to 1991". *J. Clin. Oncol.*, 15, 2, 574-582.
- REITER, A. (1992) "Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group". *Blood*, 80: 2471-2478
- RIES, L. A. *et al.* (1991) "National Cancer Institute. Cancer Statistics Review 1973-88". *NIH Publications*, n. 91-2789. Bethesda.
- RIEHM, H. J. *et al.* (1987) "Therapy results in five ALL-BFM studies since 1970: implications of risk factors for prognosis". *Hematol. Blood Transfusion*, 30: 139-146.
- ROBERT, S.; NEGRIN, M. D. (1998) "Minimal residual disease"; *Current Opinion in Oncology*, 5: 488-493.
- SALLAN, S. E. *et al.* (1980) "Cell surface antigens: Prognostic implications in childhood lymphoblastic leukemia". *Blood*, 55: 395-402
- SHAD, A.; MAGRATH, I. (1997) "Malignant non-Hodking's lymphomas in children". In: PIZZO, M. *Principles and Practise of Pediatric Oncology*. 3rd Edition, p. 545-587.
- SIBLEY, G. S. *et al.* (1995) "Patterns of failure following total irradiation and bone marrow transplantation with or without radiotherapy boost for advanced neuroblastoma". *Int. J. Rad. Biol. Phys.*, 32: 1127-1135.
- STAM, D. O.; MATTHAY, K. K. *et al.* (1996) "Consolidation Chemotherapy and autologous bone marrow transplantation versus continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma: a report of two concurrent group studies". *J. Clin. Oncol.*, 14: 2417-2426.
- SULLIVAN, M. R. *et al.* (1982) "Equivalence of intrathecal chemotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study". *Blood*, 80: 948-958.
- TUBERGEN, D.; KRAILO, A. *et al.* (1995) "Comparison of treatment for pediatric lymphoblastic non-Hodgking lymphoma: A Children Cancer Study Group". *J. Clin. Oncol.*, 13: 1368-1376.
- WEINSTEIN, H. J. *et al.* (1980) "Treatment of acute myelogenous leukemia in children and adults". *N. Eng. J. Med.*, 303: 473-478.