



ORIGINAL

Irinotecán y temozolomida en tumores sólidos pediátricos en recaída o refractarios

C. Hernández-Marqués^a, A. Lassaletta-Atienza^{a,*}, A. Ruiz Hernández^a, J.A. Blumenfeld Olivares^a, B. Arce Abaitua^b, M. Cormenzana Carpio^a y L. Madero Lopez^a

^a Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 4 de octubre de 2012; aceptado el 16 de noviembre de 2012

Disponible en Internet el 16 de enero de 2013

PALABRAS CLAVE

Irinotecán;
Temozolomida;
Tumores sólidos;
Recaída;
Refractarios

Resumen

Introducción: El pronóstico de los tumores sólidos pediátricos refractarios o en recaída es infausto, y actualmente no existen tratamientos estandarizados para este tipo de situaciones. La combinación irinotecán y temozolomida ha demostrado su utilidad en adultos como segunda línea de tratamiento en distintos tumores sólidos. En pacientes pediátricos ya ha demostrado su eficacia en sarcoma de Ewing, neuroblastoma o rhabdomyosarcoma en recaída o refractario. **Pacientes y métodos:** Se ha realizado un estudio retrospectivo de 32 pacientes pediátricos con tumores sólidos en recaída o refractarios que fueron tratados con irinotecán y temozolomida desde septiembre de 2005 hasta junio de 2012 en el Servicio de Oncología del Hospital Infantil Niño Jesús. Se analizaron las características clínicas, el tratamiento realizado, la toxicidad presentada y la respuesta obtenida.

Resultados: Treinta y dos pacientes recibieron un total de 180 ciclos. De 30 pacientes valorables, 10 (33%) presentaron respuesta positiva (2 remisión completa y 8 remisión parcial) y 8 (27%) mantuvieron enfermedad estable. El 94% de los pacientes que obtuvo respuesta lo hicieron en los 4 primeros ciclos. De los 180 ciclos analizados, solo 50 (28%) presentaron toxicidad y, de ellos, solo 15 (8%) fueron de grado III-IV. La toxicidad más frecuente fue la diarrea que apareció en 18 pacientes. Todos los pacientes recibieron el tratamiento de forma ambulatoria, excepto 3 que precisaron ingreso por síntomas relacionados con su enfermedad de base.

Conclusión: La combinación irinotecán y temozolomida es bien tolerada y activa frente a tumores sólidos pediátricos refractarios al tratamiento o en recaída.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alassaletta.hnjs@salud.madrid.org (A. Lassaletta-Atienza).

KEYWORDS

Irinotecan;
Temozolomide;
Solid tumors;
Relapsed;
Refractory

Irinotecan plus temozolomide in refractory or relapsed pediatric solid tumors**Abstract**

Introduction: The prognosis of refractory or relapsed pediatric solid tumors is very poor, and there is no standard treatment for this condition. The combination of irinotecan and temozolomide has proved useful in adults as a second-line treatment of different solid tumors. In pediatric patients, this combination has been effective in Ewing's sarcoma, neuroblastoma, and relapsed or refractory rhabdomyosarcoma.

Patients and methods: A retrospective study was conducted on 32 pediatric patients with refractory or relapsed solid tumors, who were treated with irinotecan and temozolomide in the Oncology Department at Children's Hospital Niño Jesus from September 2005 to June 2012. The clinical characteristics, treatment performed, toxicity and outcome, were analyzed.

Results: Thirty-two patients received a total of 180 cycles. Of the 30 evaluable patients, 10 (33%) had a positive response (2 complete remission and 8 partial remission), and in 8 (27%) the disease remained stable. Almost all (94%) of the patients achieved a response in the first four cycles. Of the 180 cycles analyzed, only 50 (28%) had toxicity, and of these only 15 (8%) were grade III-IV. The most common toxicity was diarrhea appearing in 18 patients. All patients received ambulatory treatment, except three of them who required hospitalization due to symptoms of their underlying disease.

Conclusion: The combination of irinotecan and temozolomide is well tolerated and active against pediatric refractory or relapsed solid tumors.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En las últimas décadas, la supervivencia de los tumores sólidos pediátricos ha aumentado dentro del marco de protocolos bien establecidos y en constante renovación, gracias a los avances en la quimioterapia, la cirugía y la radioterapia. El pronóstico empeora considerablemente cuando estos tumores sólidos son refractarios al tratamiento o se presentan recaídas, sobre todo si estas son metastásicas. En estos casos, la mortalidad es muy elevada y no existen protocolos de tratamientos claramente establecidos. Es en estos tumores donde, en los últimos años, se están desarrollando nuevos fármacos quimioterápicos, distintas combinaciones de fármacos e incluso terapias celulares con el objetivo de aumentar la supervivencia de estos pacientes.

El irinotecán es un fármaco citotóxico semisintético, derivado soluble de un producto vegetal, la camptotecina¹. En adultos, el irinotecán ha demostrado su utilidad en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, en otros tumores gastrointestinales, en el cáncer de pulmón, de cérvix y de mama y en el glioblastoma²⁻⁷. En niños, ha sido útil en monoterapia para el tratamiento de rhabdomyosarcomas⁸, neuroblastoma^{9,10} y algunos tumores del SNC¹¹⁻¹³. La toxicidad más importante descrita en niños ha sido la diarrea que se produce por el efecto directo del metabolito SN-38 en la mucosa intestinal¹⁴. Esta toxicidad es dependiente de la dosis y en los últimos años se ha conseguido reducir con el uso de antibióticos profilácticos^{15,16}.

La temozolomida es un agente alquilante-metilante, de la familia de las imidazotetracinas, de administración oral¹⁷. Tiene una excelente biodisponibilidad por vía oral y penetra bien la barrera hematoencefálica. Está indicada para

el tratamiento de pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico y en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado¹⁸⁻²². En la edad pediátrica existen algunos estudios que demuestran la actividad de la temozolomida, sola o en combinación con radioterapia, en los tumores del SNC²³. La mielosupresión, sobre todo la trombocitopenia, es la toxicidad más frecuentemente descrita²⁴.

La combinación irinotecán y temozolomida se ha utilizado en el tratamiento de diversos tumores sólidos refractarios o en recaída. Ello es debido a que se ha observado que la temozolomida potencia la acción del irinotecán²⁵. Este efecto sinérgico es mayor cuando la temozolomida es administrada una hora antes que el irinotecán. Además de este sinergismo, esta combinación resulta muy atractiva dado que ambos fármacos no suman toxicidades (diarrea vs mielosupresión) por lo que en la mayoría de los casos es bien tolerada. Se pueden administrar de forma ambulatoria y presentan además distintos mecanismos de resistencia. En adultos se ha demostrado que la combinación temozolomida e irinotecán es bien tolerada y que algunos tumores como carcinoma de colon, gliomas o cáncer de pulmón pueden tener respuestas satisfactorias a esta quimioterapia²⁶⁻²⁹. En niños, esta combinación ha demostrado ser útil en tumores sólidos pediátricos³⁰, especialmente en neuroblastoma³¹ y sarcoma de Ewing^{32,33}.

En esta revisión hemos realizado un análisis retrospectivo de 32 pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios o en recaída que recibieron la combinación irinotecán y temozolomida. Se analizan las características clínicas, el tratamiento realizado, las toxicidades derivadas de él, la respuesta tumoral y la evolución posterior. Las características de los pacientes están resumidas en la [tabla 1](#).

Tabla 1 Características de los pacientes

N	Edad (años)	Diagnóstico	Metástasis (al diagnóstico)	Tratamiento previo	Estado de enfermedad	Lugar de la recaída	Enfermedad previa	Número de ciclos	Toxicidad	Tras 2	Tras 4	MEJOR RPTA	TIEMPO RPTA	EXITUS
1	14	Neuroblastoma	Sí	QX + QT + TX	Persistencia	Primario + metástasis	EE	4	Diarrea de de grado III y IV Hepática de grado II	EE	EE	EE	5	Sí
2	10	Osteosarcoma	Sí	QT	Progresión	Metástasis	Progresión	3	No	Progresión				No
3	2	Neuroblastoma	Sí	QT + TX	Recaída	Metástasis	Progresión	16	Diarrea de grado I		EE	EE	9	Sí
4	1,5	PNET	No	QT + QX + TX	Recaída	Primario + metástasis	Progresión	1	No					Sí
5	11	Osteosarcoma	Sí	QT + QX	Progresión	Metástasis	Progresión	2	Diarrea de grado I Neutropenia de grado IV	Progresión				Sí
6	6	ATRT	No	QX + RT	Recaída	Primario	RC	6	No	RC	RC	RC	72	No
7	2	Neuroblastoma	Sí	QT + QX + TX	Recaída	Metástasis	Progresión	4	Diarrea de grado IV		Progresión			Sí
8	13	Sarcoma de Ewing	Sí	QT + RT + TX	Recaída	Metástasis	Progresión	13	Diarrea de grado III		RP	RP	22	No
9	6	Tumor de Wilms	No	QT + QX + RT + TX	Recaída	Primario	RC	8	Diarrea de grado III y trombocitopenia de grado II	RC	RC	RC	6	Sí
10	7	Rabdomiosarcoma	No	QT + RT	Recaída	Primario + Metástasis	Progresión	8	No		Progresión			Sí
11	18	Sarcoma de Ewing	No	QT + QX	Recaída	Primario + Metástasis	Progresión	6	No	RP	RP	RP	9	Sí
12	17	Meduloblastoma	No	QT + QX + RT	Recaída	Primario	Progresión	9	Diarrea de grado IV		Progresión			Sí
13	7	Meduloblastoma	No	QT + QX + RT	Recaída	Primario + metástasis	Progresión	4	Trombocitopenia de grado II y neutropenia de grado II	EE	Progresión	EE	2	Sí
14	13	Meduloblastoma	No	QT + QX + RT	Recaída	Metástasis	Progresión	12	Diarrea de grado III	EE	RP	RP	10	Sí
15	4	Neuroblastoma	No	QT + RT	Recaída	Primario + metástasis	Progresión	9	No	RP	RP	RP	6	Sí
16	6	Neuroblastoma	Sí	QT + RT + TX	Recaída	Metástasis	Progresión	5	Diarrea de grado I		EE	EE	5	Sí
17	6	Sarcoma de Ewing	Sí	QT + QX + RT + TX	Recaída	Metástasis	Progresión	10	Diarrea de grado I		Progresión			Sí
18	5	Meduloblastoma	No	QT + QX + RT	Progresión	Primario	Progresión	8	Hepática de grado IV	EE	EE	EE	48	No
19	4	Neuroblastoma	Sí	QT + TX	Recaída	Metástasis	Progresión	10	Diarrea de grado I, anemia de grado I y neutropenia de grado I	RP	RP	RP	7	Sí
20	2	Meduloblastoma	No	QT + QX + TX	Recaída	Primario + metástasis	Progresión	5	Hepática de grado II y diarrea de grado III	RP	RP	RP	4	No
21	15	Sarcoma epitelioide	Sí	QT + QX	Persistencia	Metástasis	EE	4	Neutropenia de grado III		EE	EE	4	Sí
22	13	Sarcoma de Ewing	Sí	QT	Persistencia	Primario + metástasis	MBRP	2	No	EE		EE	2	Sí
23	5	Neuroblastoma	Sí	QT	Progresión	Primario + metástasis	Progresión	3	Neutropenia de grado IV		Progresión			No

Tabla 1 (continuación)

N	Edad (años)	Diagnóstico	Metástasis (al diagnóstico)	Tratamiento previo	Estado de enfermedad	Lugar de la recaída	Enfermedad previa	Número de ciclos	Toxicidad	Tras 2	Tras 4	MEJOR RPTA	TIEMPO RPTA	EXITUS
24	16	Sarcoma indiferenciado	Sí	QT + QX + RT	Recaída	Primario	RC	3	Diarrea de grado I		Progresión			Sí
25	12	Sarcoma de Ewing	No	QT + QX + RT	Recaída	Metástasis	Progresión	3	Diarrea de grado IV		Progresión			Sí
26	6	Tumor ovárico	No	QT + QX	Recaída	Metástasis	Progresión	3	Diarrea de grado II	Progresión		RP	6	Sí
27	6	Neuroblastoma	Sí	QT + RT	Recaída	Metástasis	Progresión	7	Diarrea de grado I y trombocitopenia de grado I	RP	RP	RP		No
28	14	Sarcoma de Ewing	Sí	QT + RT	Progresión	Metástasis	Progresión	3	Diarrea de grado 3		EE	EE	3	Sí
29	1	Rabdiosarcoma	No	QT + RT	Progresión	Primario	Progresión	2	No		Progresión			Sí
30	16	Sarcoma de Ewing	No	QT + QX + RT + TX	Recaída	Primario	Progresión	1	No					Sí
31	12	Sarcoma de Ewing	Sí	QT + RT + TX	Progresión	Primario + Metástasis	Progresión	4	Diarrea de grado I, anemia, trombocitopenia y neutropenia de grado I	RP	RP	RP	3	Sí
32	12	Rabdiosarcoma	No	QT + RT	Recaída	Metástasis	RP	2	No	Progresión				Sí

ATR: tumor rabdoide teratoide atípico; EE: enfermedad estable; EN: enfermedad estable; PNET: tumor neuroectodérmico primitivo; QT: quimioterapia; QX: cirugía; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; RT: radioterapia; rpta.: respuesta; TX: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Material y métodos

Criterios de inclusión

Incluimos a todos los pacientes con tumores sólidos en recaída o refractarios que fueron tratados con irinotecán y temozolomida desde septiembre de 2005 hasta junio de 2012 en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid.

Administración de los fármacos

La temozolomida fue administrada, por vía oral en forma de cápsulas. Tras una hora en ayunas se administró el irinotecán por vía intravenosa, diluido en suero glucosado al 5% en una hora. Las dosis de los fármacos variaron entre temozolomida, 80-100 mg/m²/día durante los 5 primeros días, e irinotecán, 10-20 mg/m²/día durante 10 días (5 días, 2 días de descanso y otros 5 días de administración). Los ciclos se administraron cada 3 o 4 semanas.

Medida de toxicidad

Se recogieron los efectos secundarios de cada paciente, presentes en la historia clínica, durante cada ciclo y estableciendo graduación según la *National Cancer Institute common toxicity terminology for adverse events v3.0 (CTCAE)*. A todos los pacientes menos 3 se les administró cefixima oral como profilaxis de la diarrea inducida por el irinotecán, a dosis de 8 mg/kg/día. Se administró desde 3-5 días previos hasta la finalización del irinotecán.

Medida de respuesta (eficacia del tratamiento)

La respuesta se evaluó en aquellos pacientes que recibieron al menos 2 ciclos de tratamiento. Posteriormente se realizó una segunda evaluación en aquellos que recibieron al menos 4 ciclos. La medición de la respuesta se realizó según las técnicas de imagen más apropiadas para cada tumor y paciente. La definición de la respuesta al tratamiento se evaluó mediante los cambios del tamaño de las lesiones tumorales utilizando las mediciones tridimensionales según la fórmula: volumen = 0,52 (longitud anteroposterior × transversa × longitudinal). Así se define: a) respuesta completa (RC): desaparición de todas las masas tumorales, incluida la infiltración de la médula ósea; esta respuesta debe durar al menos 4 semanas; b) respuesta parcial (RP): disminución de > 50% del tamaño de las lesiones tumorales y la ausencia de nuevas lesiones; c) enfermedad en progresión (EP): crecimiento de más de un 25% de las lesiones tumorales o aparición de nuevas lesiones, y d) enfermedad estable (EE): ausencia de RC, RP y EP.

Resultados

Características de los pacientes

El tratamiento se administró a 32 pacientes (21 varones y 11 mujeres) con una mediana de edad de 8,5 años (intervalo, 1-18 años). Los diagnósticos de estos pacientes fueron:

sarcoma de Ewing (8), neuroblastoma (7), meduloblastoma (5), rhabdomyosarcoma (4), osteosarcoma (2), sarcomas de partes blandas no rhabdomyosarcomas (2), teratoide y rabdoide atípico (ATRT) (1), tumor de Wilms (1), PNET (1) y tumor ovárico de células de la granulosa (1). Al diagnóstico 16 pacientes (50%) presentaban metástasis, siendo los lugares más frecuentes: pulmón, hueso y médula ósea.

El tratamiento recibido, previo a la administración de irinotecán y temozolomida, fue muy diverso según el tipo de tumor, el estadio inicial y la respuesta encontrada. Todos los pacientes menos uno³¹ habían recibido previamente quimioterapia aunque ninguno había recibido irinotecán ni temozolomida. De estos 31 pacientes, 23 habían recibido una línea de quimioterapia, 7 recibieron 2 líneas distintas y un paciente recibió incluso 3 líneas distintas antes de la administración de irinotecán y temozolomida. Además, 19 pacientes habían recibido previamente radioterapia y 18 cirugía. Dentro de este tratamiento previo 14 pacientes recibieron un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

El motivo de iniciar la quimioterapia con irinotecán y temozolomida fue en 23 de los pacientes el hecho de presentar una recaída de su enfermedad (21 pacientes se encontraban en primera recaída, uno en segunda recaída y uno en tercera recaída) y en 9 pacientes presentar resistencia al tratamiento (7 presentaron progresión a pesar del tratamiento previo y 2 persistencia de la enfermedad). La mediana de tiempo hasta la recaída fue de 13,5 meses (intervalo, 1-71 meses). El lugar de la recaída varió en función del tipo de tumor y de la localización inicial: 8 pacientes presentaron recaída local, 14 pacientes recaída metastásica y 10 pacientes recaída combinada (local y metastásica). En cuanto al estado de la enfermedad previo al inicio del irinotecán y temozolomida, 25 pacientes presentaban progresión de la enfermedad, 2 enfermedad estable, 2 remisión parcial y 3 remisión completa.

Características del tratamiento

Todos los pacientes menos 3 recibieron los tratamientos de forma ambulatoria, en el Hospital de Día del Servicio de Oncología del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Los que lo recibieron ingresados, fue por la necesidad de tratamiento para controlar síntomas secundarios a su enfermedad de base como dolor.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico al inicio de la combinación irinotecán y temozolomida fue de 14 meses (intervalo, 2-73 meses). Los pacientes recibieron un total de 180 ciclos con una mediana de 4 ciclos (intervalo, 1-16). Los ciclos se administraron cada 3 semanas en 28 pacientes y cada 4 semanas en 4 pacientes. Durante el tratamiento 9 pacientes recibieron tratamiento concomitante: 3 de ellos quimioterapia (intratecal en 2 de ellos y en el otro se asoció vincristina al irinotecán y temozolomida), 5 pacientes recibieron radioterapia y un paciente recibió quimioterapia (vincristina) y radioterapia.

Respuesta

Dos pacientes únicamente recibieron un ciclo de irinotecán y temozolomida por lo que la respuesta no fue evaluada.

De los 17 pacientes que se evaluaron tras 2 ciclos, en 8 de ellos (47%) hubo una respuesta positiva (RC o RP), manteniendo 2 de ellos la RC alcanzada con el tratamiento previo y 6 pacientes obtuvieron RP. Además, 5 pacientes (29%) mantuvieron EE. En uno de estos pacientes se realizó posteriormente un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. En 4 pacientes hubo progresión de la enfermedad, por lo que no se administraron más ciclos de irinotecán y temozolomida. La respuesta tras 4 ciclos se evaluó en 25 pacientes, obteniendo respuesta positiva en 10 (40%). En 2 pacientes se mantuvo la RC y 8 alcanzaron RP. Seis pacientes mantuvieron EE, 8 pacientes presentaron progresión de la enfermedad y una recaída.

Valorando en conjunto la mejor respuesta obtenida, de los 30 pacientes valorables, 10 (33%) de ellos obtuvieron algún tipo de respuesta positiva (2 RC, 8 RP). El diagnóstico de los pacientes que obtuvieron alguna respuesta fue Ewing (3), meduloblastoma (2), neuroblastoma (2), rhabdomyosarcoma (1), ATRT (1) y tumor de Wilms (1). Ocho pacientes (27%) mantuvieron EE. En el 50% de los pacientes la mejor respuesta se obtuvo tras el segundo ciclo. Todos los pacientes menos uno (94%) alcanzaron la mejor respuesta en los 4 primeros ciclos de tratamiento. En los 10 pacientes que obtuvieron algún grado de respuesta de la enfermedad a la quimioterapia (RC y RP) esta se mantuvo durante un tiempo medio de 14,4 meses (intervalo, 3-72 meses). Cuatro pacientes, tras obtener respuesta positiva, recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos (2 haploidéntico, uno alogénico y uno autólogo). La mediana de tiempo de los 8 pacientes que mantuvieron EE fue de 4,5 meses (intervalo, 2-48 meses).

Si valoramos la respuesta en función del tipo de recaída, los pacientes con recaída local presentaron respuesta positiva en un 42% (3 de 7), mientras que los pacientes con recaída metastásica en un 57% (8 de 14) y los que presentaron recaída combinada en un 77% (7 de 9). Los 2 pacientes que mantuvieron remisión completa habían tenido una recaída local. En cuanto al tiempo entre el diagnóstico inicial y la recaída, la mediana de tiempo en el grupo que sí obtuvo respuesta fue de 21 meses (intervalo, 11-50 meses), en el que mantuvo enfermedad estable fue de 13,5 meses (intervalo, 2-26 meses) y en el grupo que no presentó respuesta fue de 12 meses (intervalo, 1-71 meses).

Con una mediana de seguimiento de 11 meses desde el inicio de los ciclos, en la actualidad del total de 32 pacientes, 5 pacientes (15%) permanecen vivos de los cuales 3 en remisión completa (aunque todos ellos recibieron posteriormente algún otro tratamiento), uno con enfermedad estable y uno en progresión. La media de tiempo tras finalizar los ciclos de estos 5 pacientes es de 37,4 meses (intervalo, 18-65 meses). De los otros 27 pacientes, uno falleció por toxicidad del trasplante y los otros 26 por progresión de su enfermedad.

Toxicidad

Se evaluó la toxicidad de todos los pacientes³². De los 180 ciclos analizados, en 50 (28%) se observó toxicidad y de ellos solo en 15 ciclos (8%) la toxicidad fue de grado III-IV. Veintidós pacientes (69%) presentaron algún grado de toxicidad durante el tratamiento, aunque en 4 de ellos únicamente

fue de grado I. Ocho pacientes (25%) tuvieron toxicidad en un solo ciclo. En 8 pacientes (25%) se suspendió el tratamiento por toxicidad. Veinte pacientes (62%) precisaron modificación de dosis por toxicidad relacionada con la quimioterapia.

La toxicidad gastrointestinal fue la más frecuente, apareciendo diarrea en 18 pacientes (56%), seguido de la neutropenia que apareció en 6 (19%), trombocitopenia en 4 (12%), toxicidad hepática en 3 (9%) y anemia en 2 pacientes (6%). No se observaron otras toxicidades. Las toxicidades graves (grados III-IV) aparecieron en 13 pacientes, de los cuales 8 presentaron diarrea (2 de ellos en 2 ciclos distintos), 3 neutropenia y 2 toxicidad hepática. De los que presentaron diarrea, 3 no habían recibido profilaxis con cefixima. Solo 10 de ellos precisaron ingreso. En 6 (18%) pacientes se suspendió el tratamiento con irinotecán por diarrea de grado IV.

Diez pacientes recibieron G-CSF como tratamiento o profilaxis de la neutropenia. En cuanto a complicaciones infecciosas, solo 5 pacientes requirieron ingreso, 2 de ellos con herpes zóster, 2 con fiebre sin documentación microbiológica y uno con infección de orina. Todos estos episodios se resolvieron satisfactoriamente.

Discusión

La supervivencia de los tumores sólidos en la edad pediátrica ha aumentado considerablemente en las últimas décadas gracias al desarrollo y mejora de los tratamientos oncológicos. A consecuencia de ello, el número de pacientes con tumores sólidos en recaída o refractarios es escaso. Este hecho dificulta la selección de un número suficiente de pacientes en ensayos clínicos controlados que nos permitan sacar conclusiones sobre la estrategia de tratamiento a utilizar. Es por ello que en estos pacientes, los tratamientos de segunda tercera línea no están bien establecidos. El tratamiento es complejo y la mortalidad muy elevada.

En los últimos años, se están desarrollando nuevos agentes quimioterápicos o combinaciones de los mismos que puedan ser útiles en estos tumores. El irinotecán y la temozolomida es una de las más estudiadas por el efecto sinérgico entre ambos fármacos y su buena tolerancia. Ya ha demostrado su utilidad en pacientes pediátricos con neuroblastoma con unas tasas de respuesta del 15%³¹ y en pacientes con sarcoma de Ewing con tasas de respuesta que varían desde el 29 al 63%^{32,33}. Existe también un estudio en tumores sólidos refractarios pediátricos con tasas de respuesta del 33%, aunque todos los respondedores eran pacientes con sarcoma de Ewing o neuroblastoma³⁰. En los últimos años, además, se ha intentado evaluar la eficacia de esta combinación asociada a otro fármaco como la vincristina en el tratamiento de tumores sólidos pediátricos en recaída o refractarios con respuestas del 7 al 16%^{34,35} y en el tratamiento de rabdomiosarcomas alveolares en recaída con respuestas del 25%³⁶.

Nosotros hemos realizado un análisis retrospectivo de 32 pacientes con tumores sólidos refractarios o en recaída que recibieron irinotecán y temozolomida. A pesar de las limitaciones del mismo, se pueden realizar algunas observaciones.

En cuanto a la eficacia del tratamiento, la tasa de respuesta global fue de un 33% presentando respuesta en

distintos tipos de tumores, la mayoría de ellos con un comportamiento muy agresivo. Si tenemos en cuenta también a los pacientes que mantuvieron EE el porcentaje asciende hasta el 60%. Es importante destacar que se encontraron respuestas positivas tanto en pacientes con recaída local, como metastásica y combinada. Además esta respuesta fue rápida, obteniéndose en el 94% de los pacientes en los 4 primeros ciclos, pero se mantuvo temporalmente (con una mediana de 3 ciclos en nuestra serie). Esto nos hace pensar que este régimen puede ser efectivo para obtener una respuesta positiva, aunque esta posteriormente debe ser consolidada con otro tratamiento para que sea mantenida en el tiempo.

En cuanto a la toxicidad, en un 28% de los ciclos apareció algún tipo de toxicidad. La toxicidad de grado III-IV se presentó solo en un 6% de los ciclos o pacientes. La única limitación que nos planteó esta combinación de quimioterapia fue la diarrea aguda, que nos hizo suspender el tratamiento en 7 pacientes. En cuanto a la toxicidad hematológica no fue limitante, presentando pocos episodios infecciosos que se resolvieron de manera satisfactoria. A pesar de que uno de los efectos secundarios de la temozolomida es la trombocitopenia, no encontramos esta toxicidad de forma significativa, presentándose solo en 4 pacientes y siendo en todos los casos de grado I-II. Uno de los pacientes recibió un total de 16 ciclos con muy buena tolerancia.

Además, una gran ventaja de este régimen es que puede ser administrado de forma ambulatoria. A excepción de tres pacientes que requirieron ingreso para control de los síntomas secundarios a su enfermedad de base, todos los pacientes recibieron el tratamiento de forma ambulatoria. Este aspecto tiene especial relevancia en estos pacientes con enfermedad tumoral avanzada en los cuales la disminución de la estancia hospitalaria supone una importante mejora de la calidad de vida.

Por todo ello, creemos que el régimen irinotecán y temozolomida puede ser útil en pacientes con tumores sólidos pediátricos refractarios o en recaída. La buena tolerancia que tiene, a pesar de ser pacientes que han recibido varias líneas de tratamiento y la posibilidad de la administración ambulatoria, hacen que sea un régimen bastante atractivo en este tipo de pacientes.

En conclusión, la combinación de fármacos irinotecán-temozolomida es tolerable y activa en pacientes con tumores sólidos avanzados. Su facilidad de administración y la escasa toxicidad permiten que sea un buen esquema en pacientes con tumores refractarios a varias líneas de tratamiento. Se hace necesaria la realización de estudios multicéntricos, prospectivos, con especificidad del tipo de tumor, para determinar mejor el papel de esta asociación de fármacos en el tratamiento de tumores sólidos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Masuda N, Kudoh S, Fukuoka M. Irinotecan (CPT-11): pharmacology and clinical applications. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1996;24:3-26.

2. Ychou M, Raoul JL, Desseigne F, Borel C, Caroli-Bosc FX, Jacob JH, et al. High-dose, single-agent irinotecan as first-line therapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002;50:383–91.
3. Goto A, Sukawa Y, Igarashi H, Onodera K, Aoki Y, Suzuki K, et al. Irinotecan as the key chemotherapeutic agent in second-line treatment of metastatic gastric cancer after failure of first-line S-1 or S-1/CDDP therapy. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2011;38:1461–6.
4. Schmittel A. Second-line therapy for small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11:631–7.
5. Verschraegen CF. Irinotecan for the treatment of cervical cancer. *Oncology.* 2002;16:32–4.
6. Mrozek E, Kolesar J, Young D, Allen J, Villalona-Calero M, Shapiro CL. Phase II study of sequentially administered low-dose mitomycin-C (MMC) and irinotecan (CPT-11) in women with metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol.* 2008;19:1417–22.
7. Friedman HS, Petros WP, Friedman AH, Schaaf LJ, Kerby T, Lawyer J, et al. Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1999;17:1516–25.
8. Cosetti M, Wexler LH, Calleja E, Trippett T, LaQuaglia M, Huvos AG, et al. Irinotecan for pediatric solid tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:101–5.
9. Thompson J, Zamboni WC, Cheshire PJ, Lutz L, Luo X, Li Y, et al. Efficacy of systemic administration of irinotecan against neuroblastoma xenografts. *Clin Cancer Res.* 1997;3:423–31.
10. Blaney S, Berg SL, Pratt C, Weitman S, Sullivan J, Luchtman-Jones L, et al. A Phase I study of irinotecan in pediatric patients: a pediatric oncology group study. *Clin Cancer Res.* 2001;7:32–7.
11. Turner CD, Gururangan S, Eastwood J, Bottom K, Watral M, Beason R, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) in children with high-risk malignant brain tumors: the Duke experience. *Neuro-oncol.* 2002;4:102–8.
12. Reid JM, Wright K, Kaufmann SH, Erlichman C, Ames M, Cha S, et al. Irinotecan in the treatment of glioma patients: current and future studies of the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer.* 2003;97:2352–8.
13. Vassal G, Doz F, Frappaz D, Imadaluou K, Sicard E, Santos A, et al. A phase I study of irinotecan as a 3-week schedule in children with refractory or recurrent solid tumors. *J Clin Oncol.* 2003;21:3844–52.
14. Wagner LM, Crews KR, Stewart CF, Rodriguez-Galindo C, McNall-Knapp RY, Albritton K, et al. Reducing irinotecan-associated diarrhea in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:201–7.
15. Furman WL, Crews KR, Billups C, Wu J, Gajjar AJ, Daw NC, et al. Cefixime allows greater dose escalation of oral irinotecan: a phase I study in pediatric patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24:563–70.
16. McGregor LM, Stewart CF, Crews KR, Tagen M, Wozniak A, Wu J, et al. Dose escalation of intravenous irinotecan using oral cefpodoxime: a phase I study in pediatric patients with refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:372–9.
17. Newlands ES, Stevens MF, Wedge SR, Wheelhouse RT, Brock C. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev.* 1997;23:35–61.
18. Kuo DJ, Weiner HL, Wisoff J, Miller DC, Knopp EA, Finlay JL. Temozolomide is active in childhood, progressive, unresectable, low-grade gliomas. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:372–8.
19. Minniti G, de Sanctis V, Muni R, Filippone F, Bozzao A, Valeriani M, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *J Neurooncol.* 2008;88:97–103.
20. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol.* 1999;17:2762–71.
21. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2004;22:2101–7.
22. Quirt I, Verma S, Petrella T, Bak K, Charette M. Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Oncologist.* 2007;12:1114–23.
23. Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, Bernstein M, Kadota R, Fort D, et al. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2007;110:1542–50.
24. Nicholson HS, Krailo M, Ames MM, Seibel NL, Reid JM, Liu-Mares W, et al. Phase I study of temozolomide in children and adolescents with recurrent solid tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:3037–43.
25. Pourquier P, Waltman JL, Urasaki Y, Loktionova NA, Pegg AE, Nitiss JL, et al. Topoisomerase I-mediated cytotoxicity of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine: trapping of topoisomerase I by the O6-methylguanine. *Cancer Res.* 2001;61:53–8.
26. Jones SF, Gian VG, Greco FA, Miranda FT, Shipley DL, Thompson DS, et al. Phase I. Trial of irinotecan and temozolomide in patients with solid tumors. *Oncology.* 2003;17:41–5.
27. Gruber ML, Buster WP. Temozolomide in combination with irinotecan for treatment of recurrent malignant glioma. *Am J Clin Oncol.* 2004;27:33–8.
28. Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Desjardins A, Vredenburgh J, Gururangan S, et al. Phase I trial of irinotecan plus temozolomide in adults with recurrent malignant glioma. *Cancer.* 2005;104:1478–86.
29. Badrudoja M, Reardon D, Beason R, Friedman A, Quinn JA, Rich J, et al. Phase I study of temozolomide plus irinotecan (CPT-11) in adults with recurrent malignant glioma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;42:102.
30. Wagner LM, Crews KR, Iacono LC, Houghton PJ, Fuller CE, McCarville MB, et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2004;10:840–8.
31. Bagatell R, London WB, Wagner LM, Voss SD, Stewart CF, Maris JM, et al. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011;29:208–13.
32. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, Rausen AR, McNall-Knapp RY, McCarville MB, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:132–9.
33. Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, Chou AJ, Merola PR, Price AP, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:1029–34.
34. Wagner LM, Perentesis JP, Reid JM, Ames MM, Safgren SL, Nelson Jr MD, et al. Phase I trial of two schedules of vincristine, oral irinotecan, and temozolomide (VOIT) for children with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group phase I consortium study. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54:538–45.
35. McNall-Knapp RY, Williams CN, Reeves EN, Heideman RL, Meyer WH. Extended phase I evaluation of vincristine, irinotecan, temozolomide, and antibiotic in children with refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54:909–15.
36. Mixon BA, Eckrich MJ, Lowas S, Engel ME. Vincristine, irinotecan, and temozolomide for treatment of relapsed alveolar rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012 Jun 25 [Epub ahead of print].