

TERAPIAS DIRIGIDAS CON INHIBIDORES DEL BRAF EN GLIOMAS PEDIÁTRICOS
DE ALTO Y BAJO GRADO CON LA MUTACIÓN BRAF^{V600E}.
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL PROF. DR. JUAN P. GARRAHAN

ERIC WARRINER¹, NICOLÁS FERNÁNDEZ PONCE¹, CANDELA FREYTES¹,
CLAUDIA SAMPOR¹, AGUSTINA OLLER¹, CARLOS RUGILO², FABIANA LUBIENIECKI³,
VALERIA VAZQUEZ³, DANIEL ALDERETE¹, LORENA V. BARONI¹

¹Servicio de Oncología, ²Servicio de Diagnóstico por Imágenes, ³Servicio de Patología,
Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

Resumen La mutación puntual V600E del gen BRAF juega un papel fundamental en la tumorigénesis de muchos gliomas. La inhibición de su producto forma parte de terapias innovadoras emergentes en los últimos años. Conocer el rol de estos tratamientos resulta imprescindible. El objetivo del trabajo fue describir la respuesta clínico-radiológica en niños con gliomas BRAF^{V600E} mutado tratados con inhibidores BRAF. Para ello se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo en pacientes menores de 16 años con gliomas BRAF^{V600E} mutado que recibieron vemurafenib o dabrafenib en el Hospital Garrahan. Trece pacientes tratados en los últimos 7 años fueron incluidos: 9 gliomas de bajo grado y 4 de alto grado. La mediana de edad al diagnóstico fue 8.6 años (0.89-14.04) y del comienzo del inhibidor 11.62 años (3.64-15.42). Inicialmente, todos habían realizado tratamiento quirúrgico, y 12/13 recibieron previamente otra terapia: 11 quimioterapia (eventualmente hasta 4 líneas distintas) y 4 radioterapia. Con la terapia dirigida, 10 pacientes tuvieron una disminución tumoral mayor o igual al 25%, quedando evidenciada en 7 niños la mejor respuesta dentro de los 6 meses del inicio. Hubo 4 progresados intratratamiento (todos alto grado), y 2 progresados prontamente luego de suspender el inhibidor (ambos bajo grado). Cinco presentaron efectos adversos grado 3-4, con recuperación ad-integrum. Se describe una buena y sostenida respuesta clínico-radiológica, con tolerancia aceptable, en pacientes con gliomas de bajo grado BRAF^{V600E} mutado tratados con inhibidores BRAF^{V600E}. En contraste, la respuesta en pacientes con gliomas de alto grado fue intermedia y de poca duración, con progresión tumoral precoz.

Palabras clave: protooncogen de proteínas B-raf, neoplasias de sistema nervioso central, glioma, vemurafenib, dabrafenib, pediatría

Abstract *Targeted therapies with BRAF inhibitors for pediatric low- and high-grade gliomas with BRAF^{V600E} mutation. Prof. Dr. Juan P. Garrahan Hospital experience.* The BRAF^{V600E} point mutation plays a key role in the tumorigenesis of many gliomas. Inhibiting its product is part of the innovative therapies emerging in recent years. Knowing the role of these treatments is essential. The aim of this experience was to describe the clinical-radiological response of pediatric BRAF^{V600E} mutated gliomas treated with BRAF inhibitors. To this end, a descriptive and retrospective study was performed in patients under 16 years of age with BRAF^{V600E} gliomas, who received vemurafenib or dabrafenib at Hospital Garrahan. Thirteen patients treated in the last 7 years were included: 9 were low-grade and 4 high-grade gliomas. The median age at diagnosis was 8.6 years (0.89-14.04) and at start of targeted therapy was 11.62 years (3.64-15.42). All patients had previously a surgical procedure, and 12/13 had received another therapy prior BRAF inhibition: 11 chemotherapy (in one case, up to 4 different protocols) and 4 radiotherapy. Under targeted therapy, tumour response was obtained in 10 patients (size reduction equal to or greater than 25%), and best response was observed in the first 6 months of treatment in 7 children. Four patients progressed under treatment (all high-grade gliomas) and 2 progressed shortly after stopping the inhibitor (both low-grade gliomas). Five patients had grade 3-4 toxicity, with subsequent full recovery. A good and sustained clinical-radiological response, with acceptable tolerance, is described in patients with BRAF^{V600E} mutated low-grade gliomas treated with BRAF^{V600E} inhibitors. In contrast, the response in patients with high-grade gliomas was intermediate and of short duration, with early tumour progression.

Key words: proto-oncogene proteins B-raf, central nervous system neoplasms, glioma, vemurafenib, dabrafenib, paediatrics

PUNTOS CLAVE
Conocimiento actual

- Los gliomas son de relevancia en oncología pediátrica en cuanto a la morbi-mortalidad que generan.
- Gracias a la caracterización molecular de los mismos, su manejo se modificó radicalmente en los últimos años.
- El producto de la mutación BRAFV600E se encuentra dentro de estos nuevos blancos terapéuticos, con poca experiencia en niños.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Se describe la respuesta oncológica y de reacciones adversas moderadas-graves en pacientes pediátricos con gliomas de alto y bajo grado, tratados con inhibidores de la quinasa BRAFV600E en el servicio de Neuro-Oncología.
- Los resultados mostrados podrán ayudar a los oncólogos pediátricos del país a contar con más herramientas terapéuticas para el manejo de estas enfermedades.

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) son los tumores sólidos más frecuentes en la edad pediátrica y representan el segundo lugar en frecuencia dentro de todas las neoplasias infantiles, sólo por debajo de las leucemias. Dentro de estos, los gliomas ocupan un porcentaje importante, clasificándose histológicamente en alto y bajo grado, GAG y GBG respectivamente (Tabla 1), en base a la clasificación de Tumores de SNC de la Organización Mundial de la Salud¹. El abanico terapéutico abarca desde la conducta expectante con controles imagenológicos y esquemas quimioterápicos de baja intensidad en los gliomas de bajo grado, hasta neurocirugías agresivas y tratamiento radiante en los gliomas de alto grado, con sus consecuentes efectos deletéreos a corto y largo plazo.

En los últimos años, los avances en el conocimiento de la biología tumoral fueron muy importantes^{2, 3}, dando lugar a nuevas clasificaciones (OMS 2016)¹ e identifica-

ción de novedosos y prometedores blancos terapéuticos. Dentro de la caracterización molecular de los GAG y GBG encontramos un pequeño número de mutaciones y, entre ellas, las más frecuentes involucran la activación de la vía RAS/MAPK. Una de estas mutaciones es la referida como V600E en el gen BRAF localizado en el brazo largo del cromosoma 7, que consiste en la sustitución de una valina por ácido glutámico en el residuo 600, resultando una proteína quinasa 10 veces más activa que en su condición normal. Inicialmente esta mutación fue descrita en el melanoma cutáneo (55%), carcinoma colorrectal (15%), carcinoma papilar tiroideo (40%), cáncer de ovario (60%) y cáncer de pulmón no microcítico (3%); para luego ser evidente también en tumores primarios de SNC. Funcionalmente, imita la fosforilación de los aminoácidos T599 y S602, llevando a una activación constitutiva de la vía de señalización antes mencionada, afectando la proliferación, diferenciación y supervivencia celular. Dentro de los GBG pediátricos, es la segunda mutación más frecuente, y sin tener en cuenta la localización en el SNC (ya que pueden ser encontrados en todos los compartimentos), está presente en el 15-17% de ellos (según la serie⁴⁻⁶), siendo mayor este porcentaje en determinados subtipos histológicos: 70% de los xantastrocitomas pleomórficos, 33% de los gangliogliomas, 23% de los astrocitomas difusos y 6% de los astrocitomas pilocíticos extra-cerebelares^{3, 4, 7}. Comparando los GBG BRAF^{V600E} mutado vs. BRAF no mutado (gen *wild-type*), los primeros tienen una peor supervivencia y una tasa de respuesta objetiva menor al tratamiento con quimioterapia convencional de primera línea (29%) y segunda línea (11%)^{5, 6}. Por otro lado, con respecto a los GAG pediátricos, el 5-10% de ellos alberga mutación BRAF^{V600E} (descrita en glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico y astrocitomas difusos^{7, 8}), siendo predominantemente corticales, compartiendo histología y características epigenéticas similares al xantastrocitoma pleomórfico, y frecuente asociación con la delección del 9p21 (CDKN2A/B, genes que codifican para quinasas dependientes de ciclinas 2A y 2B). Cabe destacar que los

TABLA 1.- Gliomas en pediatría, en base a su histología y grado

Gliomas de bajo grado Grado I/II de la OMS (23-30% de los tumores de SNC en general en menores de 18 años)	Gliomas de alto grado Grado III/IV de la OMS (aproximadamente 20% de los gliomas)
Astrocitoma pilocítico (más frecuente) (PA)	Astrocitoma anaplásico (AA)
Ganglioglioma (GG)	Glioma pontino intrínseco difuso (DIPG)
Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA)	Glioblastoma multiforme (GM)
Astrocitomapilomixóide (PMA)	Xantastrocitoma pleomórfico anaplásico
Xantastrocitoma pleomórfico (PXA)	
Astrocitomadifuso (DA)	

tumores con mutación BRAF^{V600E} tienen una alta predisposición a desarrollar transformación maligna a partir de lesiones de bajo grado (sobre todo cuando se asocian con CDKN2A/B deleciónado), las cuales acarrearán pronósticos muy pobres con las terapias convencionales.

Desde hace ya años, los inhibidores competitivos selectivos de la quinasa BRAF^{V600E} (vemurafenib, dabrafenib)³ han mostrado respuestas oncológicas satisfactorias en pacientes adultos en el espectro de múltiples neoplasias conteniendo esta mutación (melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas), utilizados tanto en monoterapia como asociados a otros inhibidores de la vía de la MEK (trametinib). Dicho uso se replica en población pediátrica con tumores en donde la mutación BRAF^{V600E} es partícipe clave de la génesis tumoral, habiendo casos informados con resultados muy prometedores. El perfil de toxicidad es diferente al que estamos habituados con las terapias convencionales, la tolerancia aceptable y la incidencia de eventos adversos grado 3-4 baja (28% aproximadamente, dependiendo la serie)⁹⁻¹⁵. De todas formas, aún faltan ensayos clínicos avalando su uso como tratamiento de primera línea en gliomas pediátricos, por lo que su indicación todavía no está aprobada por organismos regulatorios (para gliomas en esta población), quedando su administración subrogada para uso compasivo de enfermedades refractarias o progresivas luego de múltiples líneas de tratamientos convencionales.

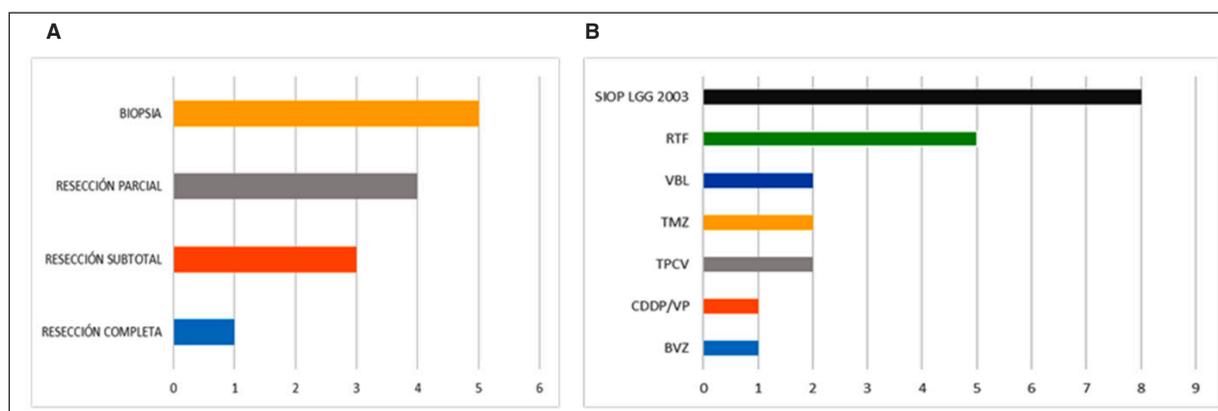
El objetivo del presente trabajo es describir la respuesta clínica-radiológica en pacientes pediátricos con GAG y GBG con mutación BRAF^{V600E} tratados con vemurafenib o dabrafenib en el Hospital Garrahan. Así mismo se enumeran y especifican los efectos adversos secundarios al tratamiento (graves o médicamente significativos) hallados en dicha cohorte de estudio.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo (tipo serie de casos) de corte transversal y con recolección de datos en retrospectiva. Así, se revisó la información clínica, de estudios por imágenes y molecular de todos los pacientes con gliomas BRAF^{V600E} mutados que recibieron tratamiento con los inhibidores vemurafenib o dabrafenib, en el sector de Neuro-Oncología del Servicio de Hematología y Oncología del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan (HPG), durante el período enero-2013 a marzo-2020. Todos eran menores de 16 años al momento de iniciar la terapia dirigida. Se incluyeron los que recibieron tratamiento durante un mínimo de 3 meses y realizaron al menos una resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro de evaluación posterior al inicio de la terapia. En todos los incluidos, la mutación V600E sobre la pieza tumoral fue confirmada por el servicio de Patología de la institución mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación automática. La respuesta tumoral fue definida de acuerdo con la reducción del tamaño tumoral en RMN. Se comparó el tamaño en 2 ejes en secuencias: T2 y *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) para GBG, y T1 con gadolinio endovenoso para GAG. Se definió respuesta menor (RM) a la disminución del tamaño tumoral entre un 25-49%, respuesta parcial (RP) a la disminución entre un 50-99%, respuesta completa (RC) a la desaparición de la masa tumoral, y progresión de enfermedad (PE) al aumento del tamaño del tumor mayor al 25%. La respuesta objetiva se define como toda disminución del tamaño tumoral mayor o igual al 25% (RM + RP + RC). De las evaluaciones con RMN de cerebro realizadas, se consideró mejor respuesta a la que presentó la mayor disminución de tamaño del tumor con respecto a la RMN basal (aquella inmediata previa al inicio de la terapia dirigida).

Se registraron los esquemas de tratamiento previos recibidos, tanto quirúrgicos, quimioterápicos (carboplatino/vincristina, vinblastina, entre otros) (Fig. 1) como terapia radiante. Los eventos adversos fueron graduados según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos 5.0 (CTCAE 5.0, por sus siglas en inglés)¹⁶, haciendo énfasis en los de grado 3-4, órgano de impacto y conducta tomada respecto a la terapia dirigida (suspensión/reducción de dosis).

Fig. 1.– Tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos realizados previo a la administración de terapia dirigida. A: Gráfico de barras donde se aprecia el tipo de tratamiento quirúrgico previo recibido. B: Gráfico de barras donde se pueden apreciar las líneas de tratamiento no quirúrgico realizadas previo al inicio de la terapia dirigida



SIOP LGG 2003: vincristina/carboplatino, RTF: radioterapia focal, VBL: vinblastina semanal 6 mg/m²/dosis EV, TMZ: temozolamida 200 mg/m²/día vía oral por 5 días en ciclos de 28 días, TPCV: tioguanina, procarbazona, lomustina, vincristina (Protocolo COG A9952), CDDP/VP: cisplatino, etopósido, BVZ: bevacizumab 10 mg/kg/dosis EV cada 2 semanas

Todos los investigadores involucrados adhieren a la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial¹⁷ y sus enmiendas, a las pautas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas en seres humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)¹⁸, y a la Declaración de la UNESCO sobre Bioética y Derechos Humanos¹⁹. La recolección de los datos fue en plantilla Excel y su análisis con estadística descriptiva, posterior a la autorización y en concordancia a la reglamentación del Comité de Ética de la Institución, y bajo los recaudos establecidos por las normas éticas y legales que protege dicha información (Ley Nacional 25.326). Dadas las características del estudio, no requirió consentimiento informado adicional al que ya presentaban previamente por haber comenzado tratamiento oncológico (artículo 11, inciso 3 d, Ley 25.326).

Resultados

En el Servicio de Oncología del HPG se hallaron datos de 14 pacientes (masculino = 9, femenino = 5) con gliomas con la mutación del gen BRAF^{V600E} que fueron tratados con vemurafenib (N = 10), dabrafenib (N = 2) o ambos de forma no simultánea (N = 2) en los últimos 7 años, de los cuales 1 se desestimó del análisis (dabrafenib, masculino) dado que aún no había cumplido 3 meses de tratamiento ni tenía una RMN de cerebro de evaluación, quedando así 13 pacientes evaluables: 9 GBG (ganglioglioma = 5, glioma de la vía óptica = 2, xantastrocitoma pleomórfico = 2) y 4 GAG (1 glioma difuso intrínseco pontino – DIPG, 2 glioblastomas multiforme – GM, 1 xantastrocitoma pleomórfico anaplásico). La mediana de edad al diagnóstico fue 8.6 años (rango 0.9-14.0) y al inicio de la terapia dirigida fue 11.6 años (rango 3.6-15.4). Las localizaciones más frecuentes para los GBG fue bulbo-medular (n = 4) seguido por la vía óptica (n = 2). En el caso de los GAG, 2 fueron supratentoriales, uno pontino, y otro con compromiso mesencéfalo-protuberancial. La mediana de seguimiento a partir del inicio de la terapia dirigida fue 18.8 meses, con un rango de 6.8 a 82 meses. Al comenzar la misma, 4 pacientes tenían diseminación de la enfermedad (1 GAG y 3 GBG). La edad más corta de inicio con inhibidores fue 3.64 años, habiendo comunicación de casos en edades tan tempranas como 2 meses de vida con una tolerancia adecuada y respuesta significativa¹¹.

Con respecto a los tratamientos recibidos previo al inicio del inhibidor BRAF^{V600E}, todos los pacientes habían sido sometidos a una neurocirugía (Fig. 1). Once recibieron previamente quimioterápicos convencionales, llegando en uno de los casos (glioma de la vía óptica) a intentar hasta 4 líneas distintas de antineoplásicos (Fig. 1). En cuanto a la radioterapia, 5 pacientes (GBG = 1, GAG = 4) recibieron terapia radiante previo a la utilización de vemurafenib o dabrafenib (focal = 5, craneoespinal = 0) con un rango de dosis de 5000 a 5940 cGy. Todos presentaron progresión a pesar de los tratamientos recibidos. Las características demográficas y clínicas se pueden apreciar en la Tabla 2.

Analizando los resultados de la terapia dirigida, se observó una respuesta objetiva en 10/13 pacientes: RM en 3, RP en 7, y ninguna RC (Fig. 2). De estos 10, la mejor respuesta estaba presente dentro los primeros 6 meses en 7 niños. En la Figura 3 se observan ejemplos de la respuesta obtenida determinada por RMN. No hubo diferencias en la respuesta en base al subtipo histológico. La mediana de tiempo de tratamiento fue 18.8 meses (rango 4.3 a 79.8 meses).

Cuatro pacientes presentaron progresión de enfermedad intra tratamiento con el inhibidor, de los cuales: uno fue a los 4 meses del inicio, sin respuesta previa favorable, y era un GM supratentorial; dos fueron dentro del año, luego de una reducción del tamaño tumoral en los primeros 6 meses del 50% y 43%, respectivamente (uno con GM supratentorial, y otro con xantastrocitoma pleomórfico anaplásico con compromiso de mesencéfalo y protuberancia); uno fue después del año, cuando había tenido previamente una disminución del tamaño y luego enfermedad estable, y correspondía a un DIPG.

La mediana de tiempo de progresión de estos pacientes fue 7.8 meses (rango 4.3-15.6) y el 100% correspondían a GAG. Tres fallecieron por enfermedad, con una mediana desde la progresión a la muerte de 7.1 meses (rango 3.1-7.3), y en el restante se combinó un inhibidor de la vía MEK al esquema terapéutico, sin contar aún con RMN de cerebro de evaluación del tratamiento dual (Fig. 4).

Por otro lado, se observaron 2 pacientes que progresaron posteriormente a la suspensión del tratamiento. En un niño con diagnóstico de ganglioglioma de cerebelo con diseminación leptomenígea, que discontinuó vemurafenib por toxicidad dermatológica a los 2 años y medio de terapia (ver luego), progresando en el control de los 3 meses. Con esto se inició dabrafenib, pero aún no cuenta con evaluación posterior. En otro paciente, también con ganglioglioma pero bulbomedular y sin diseminación, la familia suspendió el vemurafenib de forma voluntaria, progresando a los 2 meses por imágenes. Con esto, se reincorporó nuevamente la medicación, con buena respuesta en la evaluación por RMN subsiguiente (RP) y estabilidad de la lesión posterior (Fig. 4).

Dada la heterogeneidad del tiempo de seguimiento y el número de pacientes, mayores análisis e inferencias estadísticas no pudieron ser realizadas.

En cuanto a los eventos adversos bajo tratamiento con inhibidores de la quinasa BRAF^{V600E}, cinco presentaron toxicidad grado 3-4 según el CTCAE 5.0¹⁶, todos con vemurafenib (de las cuales 2 fueron grado 4 y motivaron la discontinuación del tratamiento, como puede verse en la Fig. 4). La más común fue toxicidad en piel (grado 3, n = 2) en zonas foto-expuestas, y la conducta en todos fue el descenso de la dosis hasta mejoría de las lesiones, sumado al tratamiento sintomático, seguimiento en conjunto con dermatología y educación de los cuidadores

TABLA 2.– Características demográficas y clínicas de los pacientes

Características	Gliomas de bajo grado (GBG)	Gliomas de alto grado (GAG)
Sexo		
Masculino	6	2
Femenino	3	2
Edad al diagnóstico (años)		
Media	7.4	11.9
Rango	0.9-13.7	2.9-14.0
Edad al inicio del inhibidor BRAF		
Media	10.8	12.9
Rango	4.5-14.8	3.6-15.4
Sitio del tumor		
Bulbo-medular	4	0
Protuberancia	0	1
Mesencéfalo-protuberancia	0	1
Cerebelo	1	0
Vía óptica	2	0
Supratentorial	2	2
Histología		
Astrocitoma pilocítico	1	0
Ganglioglioma	6	0
Xantastrocitoma pleomórfico	2	1
Glioblastoma multiforme	0	2
Astrocitoma difuso	0	1
Líneas de tratamiento realizadas previo a la terapia dirigida		
Cirugía	9	4
Sin quimioterapia previa	1	1
Quimioterapia 1 línea	6	3
Quimioterapia 3 líneas	1	0
Quimioterapia 4 líneas	1	0
Sin radioterapia previa	8	0
Radioterapia focal	1	4
Seguimiento*		
Vivos	9	1

*hasta septiembre 2020

para mejor uso de la fotoprotección. Otro paciente, a los 2 años y medio del comienzo del inhibidor, presentó un eritema nudoso (toxicidad cutánea grado 4), motivo de discontinuación de la terapia. En un paciente se evidenció una acidosis metabólica (toxicidad grado 3) a los 16 días de haber iniciado con la terapia, que requirió internación, sin otro signo-sintomatología sobreagregada más que taquipnea y taquicardia. Se brindó tratamiento de sostén y disminución de la dosis del inhibidor, y una vez recuperado de forma completa, se volvió a la dosis previa sin reiterar el cuadro descripto. Uno solo presentó toxicidad cardíaca grado 4 (desorden de la conducción), que requirió la suspensión de la terapia hasta normalización del cuadro. Se realizó reemplazo del vemurafenib

por dabrafenib con adecuada tolerancia. Dicho evento adverso fue detectado con los estudios complementarios indicados para el seguimiento de estos niños, sin llegar a padecer manifestaciones clínicas, y recuperado de forma completa luego de la suspensión del vemurafenib.

En conclusión, 5/13 niños presentaron toxicidad grado 3-4 (grado 3 n = 3, grado 4 n = 2). Todos fueron detectados mediante exámenes de rutina programados para detección temprana de efectos adversos a la medicación. A los que presentaron toxicidad grado 4 se les suspendió la administración de la droga y presentaron resolución completa de las manifestaciones clínicas. En estos se realizó reemplazo por otro inhibidor de la quinasa BRAF^{V600E} sin reiterar las reacciones previamente halladas.

Fig. 2.– Mejor respuesta obtenida con la terapia dirigida. Gráfico de cascada donde podemos observar la mejor respuesta obtenida durante el tratamiento con inhibidores de la quinasa BRAF^{V600E} (se elimina al único paciente que tuvo progresión de enfermedad sin respuesta favorable previa)

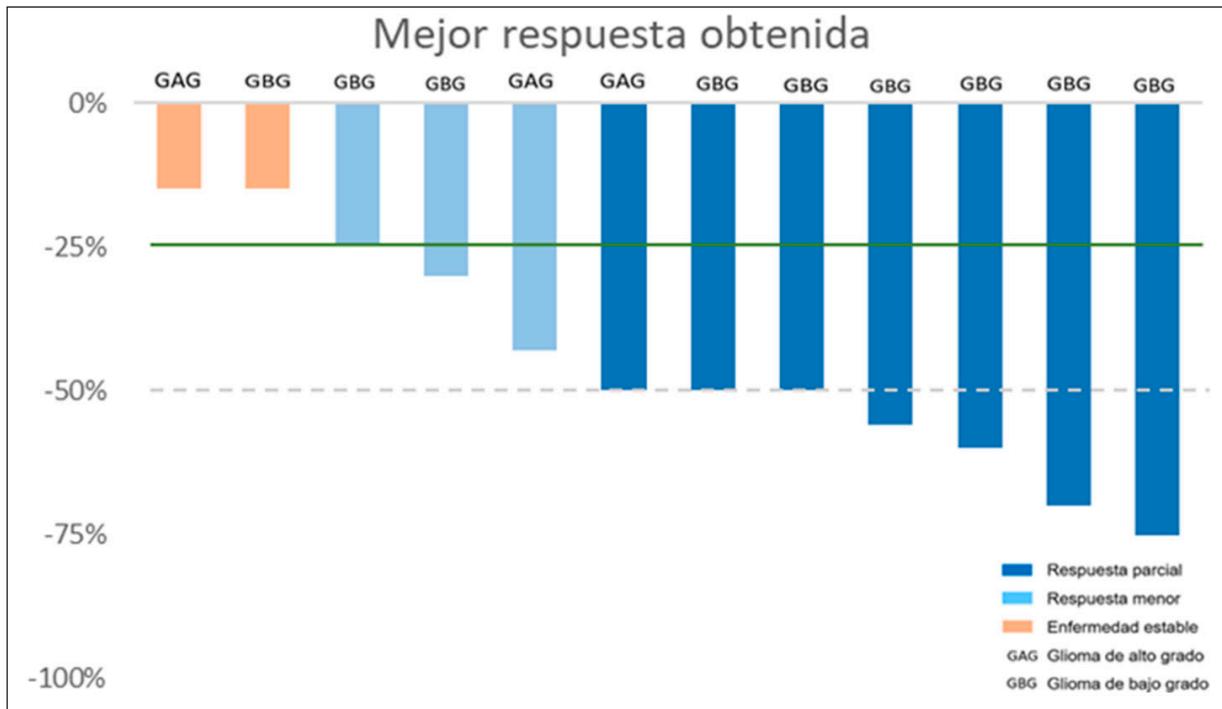


Fig. 3.– Respuesta tumoral con la terapia dirigida. A: Cortes axiales en T2 (a la izquierda) y FLAIR (a la derecha) de cerebro, de resonancia magnética nuclear de paciente con ganglioglioma con mutación BRAF^{V600E} detectada. El estudio superior es previo al inicio de la terapia dirigida, y el inferior es luego de 12 meses de tratamiento con vemurafenib (se aprecia una respuesta parcial con disminución en el 58% del tamaño tumoral). B: Cortes axiales en T2 (a la izquierda) y FLAIR (a la derecha) de cerebro, de resonancia magnética nuclear de paciente con xantastrocitoma pleomórfico BRAF^{V600E} detectada. El estudio superior es previo al inicio de la terapia dirigida, y el inferior es a los 4 meses de tratamiento con vemurafenib (se aprecia una respuesta parcial con disminución en el 74% del tamaño tumoral)

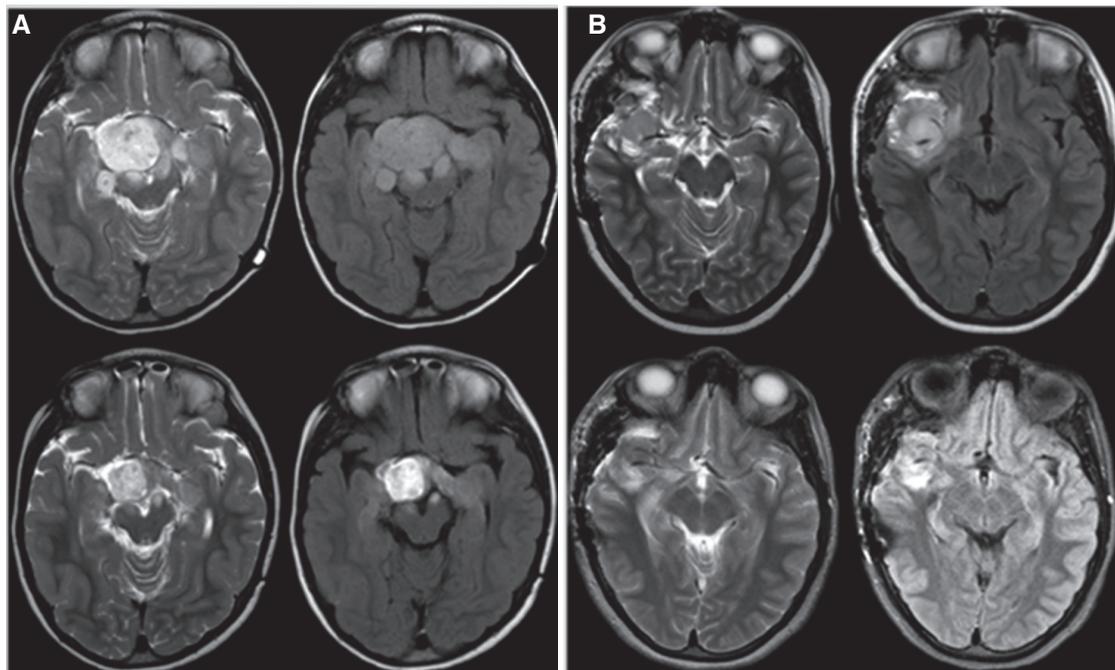
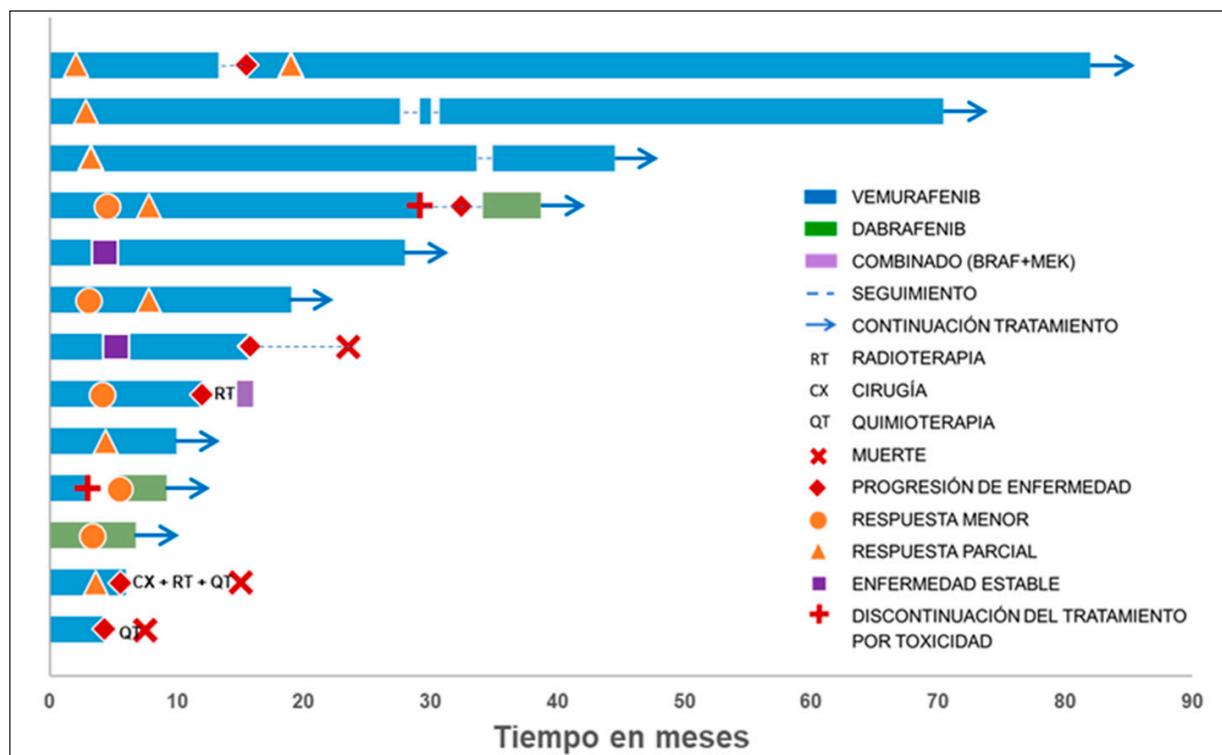


Fig. 4.- Swimmer plot de los pacientes con gliomas con mutación BRAF^{V600E} tratados con vemurafenib o dabrafenib. Las leyendas describen parámetros de respuesta, progresión y duración de tratamiento



Discusión

En este trabajo se describen la respuesta clínica y de estudios por imágenes que tuvieron 13 pacientes con GAG y GBG (con la firma BRAF^{V600E} detectada) refractarios al tratamiento convencional, cuando se los enfrentó a terapias blanco con vemurafenib o dabrafenib, en un centro pediátrico terciario en Argentina. También se detallan eventos adversos grado 3-4 desarrollados durante su administración.

Se puede apreciar que la mayoría tuvo una respuesta objetiva favorable: 10/13 presentaron respuesta menor o parcial. Otro dato para destacar es que en 2 pacientes hubo disminución del tamaño tumoral, pero sin llegar a los criterios de respuesta objetiva, lo que los cataloga como enfermedad estable (algo también importante en este tipo de afecciones, donde las herramientas para controlar el tumor son finitas), por lo que en 12/13 de los pacientes se objetivó una respuesta oncológica favorable. Uno solo con GAG tuvo progresión tumoral a los 4 meses del inicio del inhibidor BRAF sin reducción o estabilidad previa. Coincidente con la literatura internacional, todos los tumores que progresaron durante la terapia dirigida eran GAG, lo que pone en manifiesto el rol preponderante de otras

alteraciones moleculares y epigenéticas involucradas en la evolución de estos tumores. Los dos pacientes que progresaron rápidamente al suspender el tratamiento (ambos GBG), evidencian la incertidumbre global de la duración del tratamiento, quedando supeditado actualmente a la decisión clínica según médico tratante y beneficio establecido. De los que tuvieron un seguimiento prolongado (mayor a 12 meses), en todos excepto 3, dentro de los 4 a 6 meses ya se apreciaba la respuesta máxima que iba a tener el paciente al inhibidor BRAF, quedando luego como una enfermedad estable en los controles sucesivos (en los exceptuados, esta respuesta fue entre los 9-12 meses). En ninguno pudimos observar la desaparición completa del tumor (seguramente por el pequeño tamaño de la cohorte), lo que coincide con la literatura mundial, en donde las remisiones completas se lograron solo en la minoría de los tumores²⁰⁻²². Acompañando a las respuestas descritas, se observó mejora en la clínica de los pacientes, con su mejor desempeño de las funciones neurológicas y en las actividades de la vida cotidiana (éstas últimas señaladas de forma subjetiva por la familia en forma retrospectiva).

El perfil de toxicidad de estos medicamentos fue distinto al que estamos acostumbrados a ver en pacientes

oncológicos (mielotoxicidad con la inmunosupresión secundaria, infecciones graves con riesgo de vida, bacteriemias asociadas a catéter, etc.). La mayoría de ellos fueron eventos adversos dermatológicos, y en uno se destaca la prolongación del QT (asintomático) y sin causa que la explique, lo cual hizo que se discontinuara el tratamiento. Esto refleja la importancia del seguimiento minucioso de estos niños, y la cumplimentación de los controles establecidos de forma rigurosa (cardiología, oftalmología, analíticas de laboratorio).

Estas nuevas terapias tienen evidentes ventajas; además de ofrecer una nueva alternativa de tratamiento para gliomas con mutación V600E del gen BRAF, su vía de administración (vía oral) la hace muy conveniente, prescindiendo así de la necesidad de múltiples procedimientos de venopunción y/o colocación de vía central. Ello disminuye la necesidad de frecuentes visitas a centros de alta complejidad para administración y preparación de la droga, mejorando, por ende, la calidad de vida del paciente y su familia, especialmente aquellos con residencia alejada. Por otro lado, al no presentar inmunosupresión secundaria ni cambios en su imagen corporal (alopecia) como las drogas convencionales, la escolaridad y la rutina social de los niños no se vería afectada preservando así su integridad psicosocial. Sin embargo, su alto costo representa el principal factor limitante de estas terapias, cuestionando su sustentabilidad a largo plazo en países de bajos recursos. La falta de aprobación por parte de organismos regulatorios debido aún a su limitada evidencia nacional e internacional en gliomas de bajo y alto grado pediátricos, dificulta aún más el acceso a esta medicación y su uso en la práctica clínica.

Esta publicación cuenta con las limitaciones de todo trabajo retrospectivo, de pequeño tamaño y cohorte heterogénea, existiendo una selección evidente de la población más resistente a tratamientos convencionales. No se logró objetivar con encuestas de acuerdo a los cambios de la calidad de vida que presentaron las familias con la incorporación de estos medicamentos.

Para finalizar, es de destacar la importancia que ha tomado en los últimos años la caracterización molecular de tumores de SNC en pediatría y los tratamientos dirigidos. Estudios prospectivos, colaborativos y multicéntricos son imprescindibles para lograr una mejora en dicha caracterización de los gliomas pediátricos. Si bien los inhibidores de la quinasa BRAF^{V600E} (vemurafenib, dabrafenib) constituyen una opción terapéutica prometedora, aún falta comprender varios puntos claves como los mecanismos de resistencia en los GAG, su eficacia en cohortes mayores y comparativas con terapias convencionales, y los efectos adversos a largo plazo (aún desconocidos por su reciente implementación en niños) así como también, la duración óptima del tratamiento, y los beneficios del uso combinado con otras terapias. Ensayos clínicos prospectivos internacionales recientemente

implementados podrán dar las respuestas requeridas y poner en evidencia su eficacia frente a la quimioterapia convencional, permitiendo así, quizás en un futuro, ser parte de esquemas de primera línea de tratamiento para gliomas en la edad pediátrica. La intervención diseñada podría ser una herramienta efectiva y útil, ya que mediante una terapia dirigida se busca el equilibrio a nivel biológico, psicológico y social del niño.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds). WHO classification of Tumors of the Central Nervous System. 4th ed., Revised. Lyon, France: IARC, 2016.
2. Cacciotti C, Fleming A, Ramaswamy V. Advances in the molecular classification of pediatric brain tumors: a guide to the galaxy. *J Pathol* 2020; 251: 249-61.
3. Gajjar A, Bowers D, Karajannis M, et al. Pediatric brain tumors: innovative genomic information is transforming the diagnostic and clinical landscape. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2986-98.
4. Zhang J, Wu G, Miller CP, et al. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet* 2013; 45: 602-12.
5. Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, et al. Therapeutic and prognostic implications of BRAF V600E in pediatric low-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2934-41.
6. Lassaletta A, Mistry M, Arnoldo A, et al. Relationship of BRAF V600E and associated secondary mutations on survival rate and response to conventional therapies in childhood low grade glioma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 10509.
7. Schindler G, Capper D, Meyer J, et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011; 121: 397-405.
8. Myung JK, Cho H, Park CK, Kinn SK, Lee SH, Park SH. Analysis of the BRAF V600E mutation in central nervous system tumors. *Trans Oncol* 2012; 5: 430-36.
9. Kieran M, Georger B, Dunkel I, et al. A phase I and pharmacokinetic study of oral dabrafenib in children and adolescent patients with recurrent or refractory BRAF V600 mutation positive solid tumors. *Clin Can Res* 2019; 25: 7294-302.
10. Hargrave D, Bouffet E, Tabori U, et al. Efficacy and safety of dabrafenib in pediatric patients with BRAF V600 mutation-positive relapsed or refractory low-grade glioma: results from a phase I/IIa study. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 7303-11.
11. Lassaletta A, Guerreiro Stucklin A, Ramaswamy V, et al. Profound clinical and radiological response to BRAF inhibition in a 2-month-old diencephalic child with hypothalamic/chiasmatic glioma. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 2038-41.
12. Rush S, Foreman N, Liu A. Brainstem ganglioglioma successfully treated with vemurafenib. *J Clin Oncol* 2013; 31: 159-60.
13. Del Bufalo F, Carai A, Figa-Talamanca L, et al. Response of recurrent BRAFV600E mutated ganglioglioma to vemurafenib as single agent. *J Transl Med* 2014; 12: 356.
14. Skrypek M, Foreman N, Guillaume D, Moertel C. Pilocytic astrocytoma treated successfully with vemurafenib. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:2099-100.

15. Aguilera D, Janss A, Mazewski C, et al. Successful re-treatment of a child with a refractory brainstem ganglioglioma with vemurafenib. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 541-43.
16. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. En: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf; consultado octubre 2020.
17. Goodyear MDE, Krleza-Jeric K, Lemmens T. The declaration of Helsinki. *BMJ* 2007; 335: 624-5.
18. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos – Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud [OMS]. Ginebra 2016. En: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34457/9789290360902-spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y>; consultado junio 2020.
19. Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos, UNESCO. En: http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html; consultado octubre 2020.
20. Nobre L, Zapotochy M, Ramaswamy V, et al. Outcomes of BRAF V600E pediatric gliomas treated with targeted BRAF inhibition. *JCO Precision Oncology* 2020; 4:561-71.
21. Del Bufalo F, Ceglie G, Cacchione A, et al. BRAF V600E inhibitor (vemurafenib) for BRAF V600E mutated low grade gliomas. *Front Oncol* 2018; 8: 526.
22. Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, et al. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group. *Neurosurgery* 2011; 68: 1548-54.