



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**“TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA EN TUMORES  
SÓLIDOS EN PEDIATRIA”**

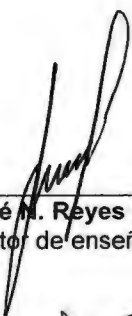
**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
Especialista en Oncología Pediátrica**

Presenta  
**Dr. Martín Pérez García**





México D.F. JULIO 2010.

**"TRASPLANTE AUTOLOGO DE MEDULA OSEA EN TUMORES SOLIDOS EN PEDIATRIA"**



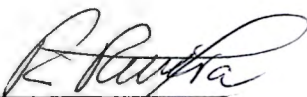
---

**Dr. José M. Reyes Manzur**  
Director de enseñanza



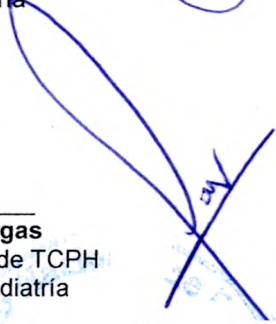
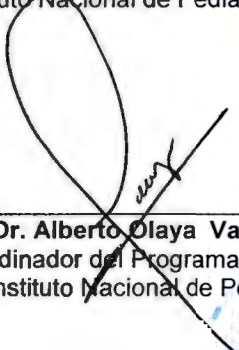
---

**Dra. Mirella Vázquez Rivera**  
Jefa del departamento de Pre y Postgrado  
Instituto Nacional de Pediatría



---

**Dr. Roberto Rivera Luna**  
Profesor Titular del curso de Oncología y  
Subdirector de Hemato-Oncología  
Instituto Nacional de Pediatría



---

**Dr. Alberto Olaya Vargas**  
Coordinador del Programa de TCPH  
Instituto Nacional de Pediatría

	<b>Pag</b>
Introducción .....	1
Neuroblastoma .....	2
Sarcoma de Ewing .....	13
Rabdomiosarcoma .....	15
Tumores Cerebrales .....	17
Tumor de Wilms .....	19
Otros Tumores .....	20
Conclusión .....	20
Bibliografía .....	21

## TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA EN TUMORES SÓLIDOS EN PEDIATRÍA

El cáncer es una de las principales causas de muerte en niños de 1 – 14 años. A pesar de que los tumores sólidos representan solamente cerca del 40% de todos los cánceres en pediatría, tienen una alta tasa de mortalidad asociada al comportamiento biológico y estadio. Por lo tanto es pertinente que todas las medidas y tratamientos sean cuidadosamente estudiados para combatir esta mortalidad de la enfermedad.

El trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) es un método en el cual se otorga altas dosis de terapia cito reductiva a pacientes con cáncer. Muchos investigadores han demostrado una curva de dosis respuesta para muchos tumores (1). La toxicidad hematológica frecuentemente limita la intensidad de muchos de los regímenes quimio terapéuticos disponibles para el tratamiento de niños con enfermedades malignas (2). El rescate con trasplante autólogo de médula ósea, que le sigue a regímenes cito reductivos intensos, elimina la toxicidad asociada a las dosis, como la mielosupresión. Esto ha permitido que las dosis de las drogas se incrementen de tres a cinco veces por arriba de lo utilizado sin rescate de médula ósea. Desde que el TAMO permite al donador utilizar sus propias células madre para trasplante éste se ha vuelto una alternativa atractiva de tratamiento para muchos pacientes.

La médula infundida es usualmente recolectada de pacientes a quienes se ha sometido a terapia cito reductiva intensa, esta última puede eliminar muchas de las células capaces de la restauración permanente de la hematopoyesis. A pesar de que el TAMO es ampliamente utilizado para la recuperación de terapias mieloablativas, poco se sabe acerca de la recuperación del injerto autólogo de médula (4). Si no hubiera suficientes células madre presentes en la médula ósea autóloga, entonces el auto injerto podría solamente proveer una recuperación temporal de las células comprometidas (5,6). Si este fuera el caso, entonces la utilización de factores de crecimiento podría ser tan efectiva al mismo tiempo que se evitaría el riesgo de re infusión de células malignas con la médula ósea cosechada. La contribución de la médula ósea infundida a la recuperación hematológica de largo plazo fue investigada por Brenner et al. (8) al transferir un gen de resistencia a la neomicina (NeoR) hacia las células de médula ósea de 20 pacientes antes de ser trasplantados para trazar el patrón de reconstitución hematopoyética después de la infusión. Los resultados mostraron que alrededor del 5% de las células progenitoras fueron positivas para el gen marcado posterior a la infusión, lo cual es similar a la proporción de células progenitoras en la médula infundida.

Esto apoya la idea que el trasplante autólogo de médula ósea contribuye sustancialmente a la reconstitución hematopoyética, Por lo tanto es razonable utilizar el TAMO para acortar el período de aplasia después de altas dosis de quimioterapia no ablativa o de quimioterapia mieloablativa con o sin irradiación corporal total.

La primera descripción del uso de TAMO en pediatría lo hizo Clifford et al en 1961 quien infundió médula ósea autóloga a niños con tumores linfó-reticulares avanzados seguidos de tratamiento con altas dosis de hidrocilomustina (9). Mas estudios se realizaron en pacientes con linfoma maligno y fueron exitosos, desafortunadamente otros estudios iniciales no fueron tan exitosos. Hubo un grado de morbilidad y mortalidad (1). Nuevos tratamientos, estudios y mejoramiento en el tratamiento de sostén han incrementado la eficacia del TAMO para niños con tumores sólidos en los últimos años. Los pacientes con tumores sólidos son cada vez mas tratados con TAMO. A pesar de que la respuesta parece incrementar, la recurrencia de la enfermedad es la causa más común de falla al tratamiento (10). Esto podría estar asociado a que las células neoplásicas se mantienen en la médula ósea autóloga, pero también podría estar asociado a falla para erradicar la enfermedad.

Se han desarrollado técnicas para purgar la medula ósea autóloga de células neoplásicas pero los resultados de la efectividad o utilidad aún están por ser resueltos.

Desde que cada tumor sólido específico tiene diferente pronóstico y características, el efecto del tratamiento con TAMO en cada tumor también varía. Este capítulo revisará la utilidad, efecto y dirección del tratamiento con TAMO en los siguientes tumores sólidos: Neuroblastoma, Sarcoma de Ewing, Rbdomiosarcoma, Tumores cerebrales y Tumor de Wilms.

### **Neuroblastoma**

El Neuroblastoma (Nbl) es un tumor de las células de la cresta neural que se desarrolla a partir de sistema nervioso simpático, es el tumor sólido más común de la infancia fuera del sistema nervioso central con una incidencia anual de aproximadamente 8 por millón de niños en los Estados Unidos (11). Los pacientes con tumor completamente localizado o aquellos con cualquier diseminación a tejidos adyacentes o nódulos linfáticos tienen un excelente pronóstico cuando se tratan con resección quirúrgica con o sin quimioterapia (12, 13). Esto incluye pacientes con estadio I y estadio II de acuerdo a la clasificación de Evans. Los pacientes diagnosticados con menos de un año de edad y mayores con estadio IV también tienen un excelente pronóstico. 40-70% de pacientes con estadio III quienes han tenido marcadores biológicos buenos como solo una copia de N myc y tumores hiperdiploides pueden también ser curados por terapia convencional dependiendo en parte de la posibilidad de resección quirúrgica (14). Desafortunadamente entre una tercera parte y la mitad de los neuroblastomas son estadios IV en niños mayores de un año de edad (15).

Estos niños se presentan con enfermedad avanzada con diseminación a sitios distantes como hígado, médula ósea y esqueleto o con otros datos desfavorables como amplificación del oncogén *N myc* (16).

Los estadios IV de neuroblastoma en niños mayores de un año al diagnóstico es la neoplasia maligna más común en la infancia antes de los 5 años de edad (17) A pesar de que los nuevos tratamientos y regímenes de terapia han incrementado la posibilidad de sobrevida inicial para niños con estadio IV de Neuroblastoma, la sobrevida libre de enfermedad a largo plazo se mantiene baja. En los años 50's y primeros años de los 60's cuando no se disponía aún de quimioterapia como vincristina y ciclofosfamida el evento libre de enfermedad era de aproximadamente 5%; En los últimos años de los 60's y los 70's, posterior a la introducción de quimioterapia con múltiples agentes junto con la cirugía radical y radioterapia el porcentaje se incremento 10 a 20% (15). Asimismo desde mediados de los años 80's una terapia multimodal más agresiva que incluye cirugía extensa para erradicar el tumor primario y sitios de enfermedad voluminosa además de radioterapia a tumor localizado en combinación con incremento de la dosis de quimioterapia intensa ha permitido que los porcentajes de respuesta sean de más del 80% en los niños afectados y la sobrevida global se haya incrementado de unos cuantos meses a varios años en varios pacientes (18, 19, 20) aunque la sobrevida global a largo plazo se mantiene baja.

Dentro de las nuevas estrategias investigadas en la última década es la terapia con muy altas dosis la cual ha surgido como una esperanza, ya que tanto el porcentaje como la calidad de la respuesta puede mejorar al incrementar las dosis de algunos de los componentes anti cancerígenos administrados solos o en combinación (21).

Esta modalidad de terapia múltiple agresiva ha permitido el desarrollo del trasplante autólogo de médula ósea, más aún el cuidado de soporte con trasplante autólogo ha permitido escalar las dosis de terapia cito tóxica contra neuroblastoma resultando en una sobrevida libre de enfermedad de entre 25 y 50% en pacientes de 2 años y una mejoría en general comparada a la experiencia con quimioterapia convencional (22).

Los niños con neuroblastoma diseminado con riesgo, que respondían a una terapia de primera línea y recibían consolidación con mega dosis de terapia y trasplante autólogo de médula ósea tienen 40 a 45% de sobrevida a 2 y 5 años respectivamente (23). Otro reporte establece que la consolidación con terapia intensa mieloablativa seguida de trasplante autólogo ha resultado en porcentajes a tres años libres de enfermedad de más de 44% (24). Una actualización reciente enfocada a pacientes con estadio IV y pacientes de más de un año de edad confirman que las dosis altas de melfalán y trasplante autólogo prolonga la duración de la remisión 23 meses versus 6 meses sin una terapia más intensa posterior a la inducción pero no la sobrevida a largo plazo(22). Las razones para una baja tasa de sobrevida a largo plazo podría estar asociada a una vascularización irregular del tumor que

resulta en un flujo inadecuado de quimioterapia y desarrollo de resistencia a drogas, toxicidad y recurrencia local de la enfermedad en sitios donde existió enfermedad previamente además de recurrencia en nuevos sitios (25).

A pesar de que los resultados no son concluyentes puede determinarse que los pacientes pueden beneficiarse de trasplante autólogo de médula ósea en términos de prolongar la vida. Los resultados para la sobrevida sin enfermedad se mantienen aún sin incrementar las tasas de sobrevida y curar lo que eventualmente parece una enfermedad con poca esperanza.

## RESULTADOS

Esta sección se enfocará a comparar y revisar los resultados de diferentes abordajes y tratamientos en el combate al neuroblastoma por diferentes investigadores.

O' Hartmann et al. (26) reportaron su experiencia con 15 pacientes con neuroblastoma avanzado (1 con estadio III y 14 con estadio IV). Los pacientes fueron tratados con dosis altas de melfalán (HDM) y posteriormente recibieron trasplante autólogo. Antes de las altas dosis de melfalán todos los pacientes habían sido tratados extensamente con terapia multimodal con una duración media de 9 meses. La resección quirúrgica se intentó en 9 de 15 pacientes de las cuales 6 resecciones fueron completas y 2 resecciones incompletas y una en biopsia de un tumor el cual se mantuvo como irresecable. Como resultado de la terapia primaria 7 pacientes tuvieron médula ósea citológicamente normal aunque con enfermedad medible en el sitio primario y ganglios linfáticos regionales o en sitios metastásicos. Como resultado de la terapia primaria estos 7 pacientes (grupo 1) quienes persistieron con enfermedad voluminosa fueron considerados como pacientes con respuesta parcial (PR). De los otros 8 pacientes, 4 fueron catalogados con remisión parcial buena (GPR) y los 4 restantes en remisión completa (CR). 1 de los 15 pacientes murió a causa de toxicidad temprana y 14 fueron evaluables para valorar la duración de la respuesta. 8 de 14 se mantuvieron vivos y 2 tuvieron enfermedad estable a los +33 y +49 meses posterior al trasplante, 2 de 14 recayeron a los +17 y +44 meses posterior al trasplante y uno está vivo con enfermedad estable en el mes +50 mientras que 1 más murió 31 meses después del trasplante. Cinco pacientes se mantuvieron libres de enfermedad hasta los meses +29 y +54. Estos 5 pacientes no tenían enfermedad mínima residual antes de las dosis altas de melfalán.

Las altas dosis de melfalán seguido de trasplante de médula ósea es tolerable en pacientes con neuroblastoma avanzado. Estos resultados sugieren que la quimioterapia incluyendo las altas dosis de melfalán con trasplante de médula ósea es adecuada cuando se usa como terapia de consolidación en pacientes con Respuesta completa o con buena respuesta parcial después de terapia convencional.

Un estudio hecho por Kushner et al. (27) presenta un seguimiento de largo plazo de 28 pacientes quienes fueron diagnosticados con neuroblastoma con pobre pronóstico con edad de más de 12 meses y quienes recibieron altas dosis de melfalán como terapia de consolidación seguido de trasplante de médula ósea. 6/28 pacientes recibieron melfalán a 180 mg/m<sup>2</sup> y 22/28 pacientes recibieron 240 mg/m<sup>2</sup>. Los 24 pacientes recibieron también dianhidrogalactitol 180 a 240 mg/m<sup>2</sup> y 11 recibieron radiación corporal total. El trasplante se llevó a cabo con médula ósea no purgada (2/28) y purgada en 26/28 con hidroxidopamina 20 mcg/ml. 17 pacientes ( grupo 1) estaban en primera remisión con una media de duración de 7 meses posterior al diagnóstico y 11 pacientes ( grupo 2) tenían enfermedad refractaria o estaban en segunda remisión. De los 17 pacientes del grupo 1 uno se encuentra libre de recaída con más de 6.5 años posterior al trasplante, 3 murieron de toxicidad asociada al trasplante de médula ósea y 13 tuvieron progresión de la enfermedad desde los 2 hasta los 23 meses, dentro de los 13, 11 recayeron a hueso y/o médula ósea. El evento libre de enfermedad fue de 29% a 12 meses, 18% a los 18 meses y 6% a los 24 meses post trasplante. Todos los pacientes del grupo 2 murieron un paciente en segunda remisión con muy buena respuesta recayó 32 meses posterior al TAMO. 8 pacientes tenían progresión de la enfermedad dentro de los 5 meses posterior al trasplante y 2 pacientes murieron de toxicidad. Estos resultados contradicen los obtenidos por Hartmann et al. Sugiriendo que para el neuroblastoma las altas dosis de melfalán no son capaces de abatir la enfermedad residual o salvar a pacientes con tumores refractarios. Asimismo el patrón de recaída en varios pacientes sugiere que la 6 hidroxidopamina como agente utilizado para purgar podría no ser completamente eficiente.

El estudio LCME 1 hecho por Philip T et al. (28) es único debido a el proceso no selectivo y porque la estrategia de tratamiento se mantuvo por 6 años sin cambiar para la mega terapia y trasplante de médula ósea. 72 pacientes entraron al estudio LCME 1 entre 1982 y 1987. La respuesta a los regimenes de inducción fue para 18 pacientes Remisión completa, 8 en muy buena respuesta parcial y 42 en respuesta parcial y 4 con progresión de la enfermedad. 62 de los 72 pacientes fueron tratados con un régimen de consolidación con terapia intensa que consistía en vincristina 4 mg/m<sup>2</sup>, altas dosis de melfalán 180 mg/m<sup>2</sup> y radioterapia corporal total seguida de trasplante de médula ósea. 57 tuvieron trasplante de médula ósea y 5 tuvieron trasplante alogénico. La sobrevida libre de progresión de la enfermedad para los pacientes no trasplantados fue de 20% a 2 años y de 0% a 4 años. La sobrevida libre de progresión de la enfermedad de los 62 trasplantados fue de 40% a 2 años y 20% a 4 años y 13% a 7 años. Comparando la sobrevida no hay una diferencia significativa en remisión completa vs parcial y muy buenos respondedores vs remisión parcial. Sin embargo hay un subgrupo definido por la normalización de metástasis óseas antes del trasplante en los cuales la sobrevida libre de progresión a largo plazo no pude ser obtenida. Este grupo tenía un 30% de sobrevida libre de enfermedad a 5 años. Este estudio demuestra definitivamente mejoría en el manejo de la enfermedad en estadio IV y aísla a un grupo de pacientes que pueden ser potencialmente curables.



En un estudio de seguimiento, el LCME 2 usa una doble cosecha con dos diferentes regímenes de terapia. Al observar que la mayoría de las recaídas ocurrían en los primeros 2 años después del trasplante usando un curso único de mega terapia como en el LCME 1. Esta nueva investigación se diseñó para probar el papel del incremento de la dosis en el estatus de la respuesta, patrón de recaída y sobrevida global. 33 pacientes con enfermedad refractaria, en respuesta parcial posterior a una segunda línea de tratamiento para neuroblastoma en estadio 4 o recaída, o en recaída a partir de enfermedad en estadios 3 o 4 fueron sometidos a este régimen. El primer régimen de quimioterapia consistía en una combinación de Teniposido, Carmustina y Cisplatino, el segundo régimen consistía en vincristina, melfalán y radiación corporal total. La primera cosecha fue realizada 4 semanas posteriores a la última dosis de quimioterapia y la segunda 60 a 90 días posterior a la mega terapia. Las tasas de respuesta fueron de 65% (16% Respuesta completa) para MGT 1 y 60% (25% Respuesta completa) para MGT 2. La sobrevida global fue de 36% a 2 años y 32% a 5 años. A pesar de que estos resultados eran esperanzadores para pacientes con enfermedad refractaria o con recaída de la enfermedad, el grado de toxicidad es alto (24%) y la tardanza en la doble cosecha puede apoyar el uso de una única cosecha. Este estudio muestra sin embargo que el incremento en la intensidad de la dosis podría mejorar el pronóstico de algunos pacientes. Otros procedimientos con altas dosis de quimioterapia deben ser investigados.

Un estudio piloto reciente realizado por Corbett R et al (29) investiga la eficacia y toxicidad de un régimen de consolidación con dosis altas de múltiples agentes. OMEC (Vincristina 4 mg/m<sup>2</sup> Melfalán 180 mg/m<sup>2</sup>, Etopósido 1 g/m<sup>2</sup> y Carboplatino 1.0 a 1.75 g/m<sup>2</sup>) seguido de trasplante autólogo de médula ósea. Se estudiaron a 20 pacientes con neuroblastoma de pobre pronóstico. 18 pacientes recibieron OMEC después de la terapia de inducción y 2 después de la recaída, 4 pacientes murieron de toxicidad asociada al tratamiento, 65% (13/20) han recaído con una media de 10 meses después de recibir OMEC. En general 4 pacientes siguen vivos después de 24-35 meses después de recibir OMEC, 2 de estos pacientes tienen enfermedad. A pesar de que estos resultados fueron desilusionantes, este abordaje fue realizado debido a que la terapia con múltiples agentes con dosis muy altas debe de incluir agentes que sean activos individualmente contra el neuroblastoma, que exhiban una curva dosis respuesta adecuada, que no tengan resistencia cruzada y que preferentemente sean sinérgicos con efectos secundarios tolerables y mielotóxicos no superpuestos a las dosis administradas.

El melfalán ha demostrado que mantiene una fracción de células asesinadas con el incremento de la dosis in vitro (30). El Etopósido en combinación con el cisplatino produce 55% de tasa de respuesta en pacientes con neuroblastoma (31), una infusión continua de 5 días ha documentado su eficacia en tumores sólidos y en combinación con dosis altas de melfalán y radiación corporal total fue bien tolerada (32).

Desafortunadamente a pesar del razonamiento para la combinación de este régimen multi agente estos resultados son muy desilusionantes. El régimen OMEC es más efectivo que las altas dosis de melfalán por sí solo y el nivel de toxicidad es mucho más alto.

El grupo italiano Cooperativo para neuroblastoma (ICGND) publicó un artículo en 1992 (33) comparando dos estudios en 181 niños con 1 año o mayores con neuroblastoma diseminado recientemente diagnosticado de enero de 1982 a noviembre de 1989 los cuales recibieron altas dosis de quimioterapia. 75 pacientes (gpo NB82) se enrolaron de 1982 a 1984 y fueron tratados con dosis estándar de quimioterapia de consolidación y 106 pacientes (gpo NB85) se enrolaron de 1985 a 1989 y recibieron dosis altas de quimioterapia. En ambos grupos la terapia de inducción incluyó peptiquimio (una mezcla de 6 oligopeptidos de n-1-fenilalanina que actúa en dos formas alquilante y antimetabolito) mas Cisplatino a dosis estándar o altas dosis respectivamente. En el NB82 los niños quienes lograron a cabo remisión parcial del tumor o completa recibieron dosis estándar de terapia de consolidación y en el estudio NB85 recibieron tres ciclos de melfalán a altas dosis y un ciclo de quimioterapia mieloablative seguida de trasplante de medula ósea autólogo. Comparando los 2 protocolos el grupo NB85 tenía significativamente menos fallas ( sin respuesta del tumor o progresión de la enfermedad) contra el NB82 después de peptoquimio (9 vs 31%), tenía respuesta completa y respuesta parcial; después del tratamiento con cisplatino (60% vs 43%) y después de la cirugía (76% vs 46%). La sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue de 11 % y 9% para el NB 82 y de 27% y 18% para el grupo NB85. Los pacientes quienes lograron respuesta completa para el grupo NB85 que fueron consolidados con 3 ciclos de dosis altas de quimioterapia vs aquellos con terapia mieloablative seguida de trasplante de médula fue de 24 a 32%. Estos resultados muestran que la intensificación del tratamiento para neuroblastoma mejora la tasa de respuesta e incrementa la sobrevida. La terapia mieloablative con trasplante de medula ósea es también efectiva para producir los mismos resultados.

En una experiencia institucional Kletzel et al. (34) estudiaron la toxicidad y la eficacia de quimioterapia multi agente más radiación corporal total en niños con neuroblastoma. siete niños con neuroblastoma con muy buena remisión parcial se sometieron a un régimen mieloablative multiagente que incluía altas dosis de ciclofosfamida , infusión continua de vincristina y dosis escaladas de VP-16-213 y RCT y posteriormente trasplante autólogo de médula ósea no purgada. La toxicidad limitante de la dosis fue mucositis observada cuando la dosis de VP-16-213 era escalada a 2400 mg/m<sup>2</sup> de dosis total. 4/7 respondieron a este tratamiento con remisión completa a 23 -48 meses post trasplante. El uso de la médula ósea no purgada no contribuyó a la recaída, ya que el sitio de la recaída fue el tumor primario y la medula ósea se mantuvo libre al momento de la recaída.

Esto es interesante porque al momento del diagnóstico 6/7 pacientes tenían metástasis a médula ósea, sin embargo debido al pequeño número de pacientes más pruebas tienen que llevarse a cabo para determinar su valor terapéutico. Estos resultados demuestran que este régimen es tolerado y parece ser benéfico.

Lam Po Tang et al. (35) reportaron su experiencia con trasplante de médula ósea con una versión modificada de VAM – TBI (Tenipósido- doxorubicina- Melfalán –cisplatino y TBI) en un grupo de 12 pacientes tratados entre 1985 y 1992. Los 12 pacientes están vivos y en remisión clínica con una media de seguimiento de 42 meses a partir del trasplante autólogo. Estos datos confirman que el trasplante de médula utilizando VAMP TBI modificado fue seguro, prolongó la sobrevida y parece incrementar las tasas de curación. Este estudio fue realizado con una muestra pequeña y más estudios con un mayor número de pacientes deben ser hechos para confirmar estos resultados.

Preguntas acerca de las ventajas y desventajas del trasplante autólogo sobre el alogénico fueron investigadas por Matthay et al (36) en su estudio de 56 pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. El trasplante alogénico presenta el problema de enfermedad Injerto Contra huésped (EICH) y el de depender de la disponibilidad de donante. Sin embargo, evita la reinfusión de células tumorales posibles que se supone en el autólogo. En este estudio comparativo 2 grupos de pacientes recibieron idéntica quimioterapia de inducción, cirugía y radiación local. Los pacientes quienes se mantuvieron sin progresión al final de la inducción recibieron quimioterapia mieloablativa con Etopósido, melfalán, cisplatino y RCT seguido de trasplante de médula ósea alogénico (20 pacientes) o autólogo (36 pacientes). El tiempo de injerto para neutrófilos y para plaquetas fue significativamente más corto después del alogénico en comparación con el autólogo. La frecuencia de recaída en pacientes con trasplante alogénico fue de 69% comparado con el 46% del autólogo y la frecuencia estimada de sobrevida libre de enfermedad a 4 años fue de 25% para el alogénico y de 49% para el autólogo. A pesar de que estos resultados son diferentes no son significativamente desde el punto de vista estadístico.

En conclusión los abordajes terapéuticos más estudiados han sido la quimioterapia con y sin radiación corporal total seguidos de rescate con trasplante de médula ósea. Los abordajes y métodos de los estudios son diferentes pero el objetivo es determinar que un incremento en la intensidad de la terapia mejora el pronóstico en pacientes con neuroblastoma. El pronóstico de los niños con terapia intensa seguido de trasplante de médula ósea autólogo, está aún en un camino largo y sinuoso, eleva las frecuencias de sobrevida y eventualmente cura pacientes con neuroblastoma.

## CONTROVERSIAS

### PURGA

El papel de la purga en trasplante de médula ósea autólogo en neuroblastoma es aún controversial. A pesar de que la intensificación de la terapia cito tóxica permite el auto trasplante, la recaída o la enfermedad refractaria sigue siendo una fuente de falla importante. El 30 a 50% de los pacientes con neuroblastoma estadio 4 tienen enfermedad metastásica detectable en la médula antes del auto trasplante (37). Marcadores de genes en la médula ósea proveen un método sensible y eficaz para valorar el tema de si el trasplante contiene o no células tumorales que contribuyan a la recaída debida a que el gen transferido está presente en igual concentración en toda la progenie de células marcadas por cada generación (7). Con el uso de un gen de resistencia a la Neomicina (Neo R) como marcador Brenner et al demostraron que las células marcadas en remisión en la médula y la progenie de esta células contribuía a las células clonogénicas detectadas en la recaída. En estos pacientes las células resurgían conteniendo el marcador Neo R. Por lo tanto hay una necesidad del uso de la purga, sin embargo la controversia descansa en si la recaída es causada por otros factores como falla para erradicar el tumor primario y cuales métodos de purga actuales son adecuados para remover dichas células neoplásicas en forma eficiente in vivo al igual que in vitro. Además, considerando que el número de células requeridas para la reconstitución y una médula contaminada con 1% de células 2 mil a 20 mil células tumorales podrían mantenerse y ser infundidas a un paciente de 20 kg.

Hay un número de métodos que pueden ser útiles al remover células de neuroblastoma de la médula ósea tales como separación farmacológica y física, además de técnicas inmunológicas.

El uso de toxinas para destruir células de neuroblastoma en médula ósea no han sido estudiados en forma extensa. La droga 4 hidroxiperoxi clofosfámid (4-HC) ha demostrado que destruye líneas celulares humanas de neuroblastoma in vitro, pero la vida media de la 4 HC es muy corta y las células que no estén en ciclo celular podrían no ser destruidas (39). La droga 6 hidroxidopamina ya mencionada previamente en los resultados de Kushner (27) podría también ser un método de purga ineficiente asociado al patrón de recaída en el estudio.

Gradientes de densidad también han sido utilizados para intentar separar las células malignas de las células madre. Métodos de centrifugación usando un rotor para remover los neuroblastos de la médula ósea han sido desarrollados pero la efectividad es baja, solo el 95% de los neuroblastos pueden ser removidos de la médula ósea contaminada artificialmente.

Métodos inmunológicos de purga como el uso de anticuerpos monoclonales y micro esferas inmunomagnéticas han sido ampliamente utilizados. Los anticuerpos monoclonales han sido experimentados con éxito (41, 42), sin embargo en un artículo reciente realizado por Moss (43) estableció que sus anticuerpos se fijaron a no más del 87% de las células cultivadas. La separación magnética por dispositivos puede remover células de neuroblastoma recubiertas con micro esferas magnéticas usando magnetos permanentes con un gran campo de fuerza. Las células tumorales removidas no pueden ser detectadas a niveles inferiores de 1/10000. Estos problemas han provocado que los investigadores trabajen en métodos utilizando análisis múltiples combinados. Recientemente Moss et al (43) desarrollaron un sistema de análisis múltiple consistente en microscopia fluorescente, inmunocitología y análisis de colonias tumorales. 8 experimentos fueron llevados a cabo en dos diferentes líneas celulares de neuroblastoma con 2 a 5% de contaminación. Moss et al demostraron que más de 3 log se remueven con 1 ciclo de tratamiento con anticuerpos y más de 1 log con un segundo ciclo. La sensibilidad de este método detecta 1/30,000 a 1/100,000 cels sobre cuatro log de cels tumorales removidas.

A pesar de que las técnicas de purga han sido mejoradas en forma importante su utilidad in vivo y su efecto en células madre sanas se mantiene como una preocupación mayor. Parece ser importante la pérdida de las células mono nucleares con purga inmunomagnética con un rango de recuperación mono nuclear de 35% y ha habido preocupación acerca del injerto lento o falla del injerto en algunos estudios utilizando médula ósea purgada con anticuerpo monoclonal o agentes farmacológicos (44). La aparición de recaída temprana en médula a pesar de la purga debe ser tomada como indicación de que la purga no es completamente efectiva (45). La mayoría de las técnicas pueden demostrar tener actividad in vitro a pesar de que las limitaciones de los análisis en neuroblastoma tienen su problema, la mayor dificultad es demostrar la efectividad in vivo cuando el principal obstáculo para la sobrevida libre de enfermedad es la incapacidad de desarrollar regímenes de terapia ablativa tumoral adecuados (46).

Los pacientes quienes han recibido médula ósea no purgada o purgada inadecuadamente han desarrollado enfermedad metastásica en un patrón sugestivo de embolización tumoral como metástasis pulmonares (47, 48). Sin embargo, en general el patrón de recurrencia en médula purgada o no purgada ha sido similar en el sitio primario del tumor o enfermedad macroscópica en el hueso o médula ósea sugiriendo la incapacidad para erradicar el tumor con terapia cito toxica, Asimismo al comparar trasplante alogénico vs autólogo la frecuencia de recaída no es significativamente diferente (37).

El papel de la purga en neuroblastoma es un tema controversial. El aumento de la sensibilidad y especificidad ha mejorado la eficacia de técnicas de purga. La investigación ahora debe de tomar la dirección de proveer purgas eficaces in vivo.

## RADIACION CORPORAL TOTAL (RCT)

Los argumentos del beneficio de la radiación corporal total en contra de su toxicidad es aun un tema de debate. El neuroblastoma es un tipo de cáncer, muy radio sensible en el cual se usa una radioterapia para sitios con enfermedad residual que son evaluables (49,50). A pesar de que la mayoría de los pacientes con neuroblastoma son jóvenes, el papel de la RCT es importante. Hay una resistencia incomprensible a usar dicha terapia en niños muy pequeños debido a la considerable toxicidad a largo plazo.

Algunos investigadores sugieren que hasta que el radiotrazador Meta yodo bencil guanidina (MIBG) hay probado su eficacia uno debería de omitir la radiación externa. A pesar de los efectos indeseables que tiene, al igual que la quimioterapia es un tratamiento efectivo en el tratamiento del neuroblastoma y su inclusión podría ser responsable de la ausencia de recaídas tardías encontradas en algunos estudio (51). En un estudio T Philip et al, un grupo que fue el primero en utilizar RCT asociado al régimen de altas dosis de melfalán, la frecuencia de recaída en pacientes quienes usaron HDM mas RCT fueron mejores que aquellos con HDM solamente o en combinación con otras drogas (48).

Sin embargo otras revisiones demuestran resultados opuestos. Una revisión de más de 300 trasplantes de médula ósea autólogos en Europa mostró una constante de 15% de frecuencia de muerte asociada a toxicidad. No hubo diferencia entre estado del paciente al trasplante, régimen de acondicionamiento e incluso programas de trasplante único o doble en frecuencia de muerte asociada a toxicidad (52). Un régimen que incluía RCT no es estadísticamente mas tóxico y la sobrevida libre de enfermedad no es mejor. Por lo tanto un régimen de quimioterapia con RCT debe de ser usado con precaución, especialmente en pacientes jóvenes.

En un estudio Kremens et al establecieron que aunque la RCT parece útil contra tumores neuroblasticos radio sensibles y diseminados no se pudo encontrar una clara ventaja en la sobrevida al comparar regímenes que contengan RCT contra regímenes sin RCT (53).

Los argumentos contra o a favor de la RCT ambas son fuertes. Como los niños tienen un desarrollo rápido de tejido normal la toxicidad a largo plazo es una preocupación mayor para cualquier régimen de altas dosis particularmente con RCT, la cual pudiera limitar el crecimiento y desarrollo y posiblemente presentar carcinogénesis secundaria (54). Por lo tanto cada paciente debe de ser cuidadosamente evaluado de acuerdo a su pronóstico, las más recientes revisiones revelan que la RCT podría no ser tan efectiva y por lo tanto otros métodos como radiación local y terapia con radio isotopos dirigida como <sup>131</sup>I- MIBG deben ser investigados.

## RECOMENDACIONES/DIRECCIONES FUTURAS

El autotrasplante es más efectivo en niños con neuroblastoma con estadio avanzado quienes hayan tenido una importante respuesta a la combinación de quimioterapia, junto con la cirugía y radioterapia localizada cuando este indicada y antes de la progresión de la enfermedad (38). La terapia intensa seguida de trasplante de médula ósea autólogo ha mostrado por si mismo ser tan efectiva en incrementar la frecuencia de sobrevida en comparación al pasado. Desafortunadamente la ausencia de un plateau en las curvas de sobrevida y reportes recientes sobre recaída muy tardía impiden hacer conclusiones en cuanto a la frecuencia de la eventual cura (22).

El trasplante alogénico es también una opción viable para niños con neuroblastoma. Sin embargo la disponibilidad de donadores compatibles HLA y DR 100% es muy limitada restringiendo este tipo de trasplante de médula a menos de 1 de cada 5 niños (3). La existencia de un efecto antitumoral inmunológico ha sido establecida como una herramienta terapéutica en el trasplante de médula alogénico (55). Sin embargo este beneficio no es significativo en forma global en términos de sobrevida debido a una mayor mortalidad asociada al trasplante, resultado a largo plazo de la enfermedad injerto contra huésped (24). Una alternativa es el uso de células progenitoras de sangre periférica (PBSC). Los primeros estudios describiendo el uso de células progenitoras de sangre periférica autólogo fueron reportados en 1985 y 1986. Estos pacientes fueron sometidos a trasplante de células progenitoras de sangre periférica y no de médula ósea debido a que la recolección a partir de una médula ósea fibrótica o con enfermedad residual era un campo de cultivo celular inadecuado. Las células progenitoras de sangre periférica han venido ganando apoyo debido a que este tipo de trasplante tiene un número de ventajas sobre el trasplante de médula ósea autólogo como el de no requerir anestesia para la recolección y el de reducir el riesgo probable de contaminación por células tumorales (57). Desafortunadamente los experimentos concluyen que la cosecha de células progenitoras de sangre periférica está contaminada con un número significativo de células tumorales. En un estudio realizado por Moss et al (58) la cosecha de células progenitoras obtenida de 31 pacientes con neuroblastoma diseminado tenían 75% de células neoplásicas al diagnóstico y 36% durante la terapia y 14% al momento de la cosecha. 6/13 pacientes con enfermedad mínima o sin enfermedad en médula tenían muestras de sangre positivas.

En otra experiencia reportada por Di Caro et al (59) nueve pacientes con neuroblastoma fueron tratados con altas dosis de quimioterapia sin RCT y trasplante autólogo de sangre periférica. El análisis inmunocitogenético de la cosecha demostró la presencia de células neoplásicas circulantes en 3/9 pacientes. Un niño esta aún vivo sin evidencia de enfermedad a cinco años. Los otros murieron con una media de 14 meses posterior al trasplante. En su estudio no hubo evidencia concluyente de que el trasplante de células de sangre periférica produjera una recuperación más rápida.

En contraste un reporte de Kletzel et al (60) demuestra resultados muy positivos usando células progenitoras de sangre periférica como rescate en 6 pacientes con neuroblastoma en estadio avanzado. Todas las muestras de médula y sangre periférica fueron evaluadas y negativas para la presencia de neuroblastoma concluyendo que el riesgo de contaminación tumoral en sangre periférica parece disminuir con la terapia. Solamente un paciente ha recaído mientras que los otros se encuentran libres de enfermedad en los días +150 y + 450. En esta evaluación las células de sangre periférica injertaron más rápido que en los pacientes con trasplante autólogo de médula.

El rescate con trasplante alogénico o con sangre periférica es definitivamente una alternativa al trasplante autólogo. Estos abordajes terapéuticos al igual que el rescate con medula ósea autólogo son utilizados como métodos para sobreponerse de los efectos tóxicos de los regímenes de mega terapia. Asimismo han provisto de un incremento en la respuesta de los pacientes con neuroblastoma, pero los problemas de toxicidad y recaída aun se mantienen. Los regímenes con múltiples agentes con toxicidades que se sobreponen en neuroblastoma avanzado parecen inadmisibles con las muertes asociadas a toxicidad (30).

La mayoría de los estudios documentan recaídas en aproximadamente 45 a 60% usualmente dentro del primer año posterior a la infusión (61). Los niños con neuroblastoma tienen una sobrevida sin enfermedad baja, a pesar de ello uno no puede obviar el progreso definitivo que ha ocurrido con la quimioterapia intensa que se ha hecho factible por el uso de trasplante autólogo.

En el futuro nuevos abordajes terapéuticos como inmunoterapia con el uso de IL-2 deberán de ser investigados. Mientras que nuevos tipos de abordajes curativos sean descubiertos, un mejor entendimiento de la biología de la proliferación y comportamiento metastásico de las células de neuroblastoma deben ser investigados en un futuro.

## SARCOMA DE EWING

El Sarcoma de Ewing es un tumor maligno primario de hueso, el cual se presenta en niños y adolescentes. El pronóstico de los niños con Sarcoma de Ewing pequeño periférico es generalmente bueno (14). Mientras que aquellos con enfermedad multifocal o recaída temprana y/o múltiple es mala aún a pesar del uso de quimio y radioterapia más cirugía (63).

La introducción de terapia multimodal en la última parte de la década de los 60's y principios de los 70's fue mejorando el pronóstico (64, 65) Sin embargo para 1980 un grupo de pacientes de alto riesgo con falla al tratamiento fueron identificados (66).



Pocos de estos pacientes, con enfermedad metastásica al diagnóstico o con enfermedad localizada pero extensa o con tumores primarios irresecables del tronco, fueron curados (67). La mayoría respondió inicialmente al tratamiento pero eventualmente sufrían de recaída principalmente en pulmón, hueso o médula ósea y murieron con enfermedad diseminada (68). Los tratamientos mieloablativos con rescate con médula ósea fueron usados por varios investigadores para mejorar el pobre pronóstico de los pacientes con Sarcoma de Ewing.

## RESULTADOS

Resultados prometedores iniciales fueron obtenidos por Cornbleet et al en 1981 usando altas dosis de melfalán con rescate con trasplante de médula ósea. Los pacientes tenían una respuesta inicial buena pero generalmente recaían cuando eran tratados con una respuesta parcial (1). En 1984 el Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMT) revisó 35 casos y de forma similar demostró un porcentaje de respuesta de 66% en los pacientes evaluados (69). El análisis en 1992 del Grupo europeo mostró una sobrevida a dos años de 31% para 14 pacientes con Sarcoma de Ewing metastásico trasplantados en primera remisión completa y una frecuencia de 37% para pacientes trasplantados en segunda remisión completa. Para 28 pacientes trasplantados con enfermedad medible la sobrevida a 2 años fue de 25%. En recaída la sobrevida a dos años fue de 33% para 19 pacientes con recaída sensible al tratamiento y 10% con resistencia a tratamiento (36).

Burdach et al (63) investigaron la eficacia y factibilidad de un régimen mieloablativo como terapia de consolidación. El estudio incluía 17 pacientes, todos ellos sometidos a quimioterapia para inducir la remisión y tratamiento local antes de la quimioterapia mieloablativa. Siete tenían Sarcoma de Ewing con enfermedad primaria multifocal y diez tenían recaída temprana o múltiple. El régimen consistía en Radioterapia Corporal hiper fraccionada con dosis de 12 Gy (2 dosis de 1.5 Gy x 4 días) más dosis altas de melfalán fraccionado (30-45 mg/m<sup>2</sup> x 4 días) seguidos de altas dosis de etopósido (40-60 mg/kg) y posteriormente rescate con células madre hematopoyéticas (cualquiera alogénico, autólogo o sangre periférica). Los resultados fueron una mejoría de 2 a 45% en la frecuencia de sobrevida libre de enfermedad en comparación a los grupos previos a este estudio. Ocho de 17 pacientes están vivos y en remisión completa con una media de vigilancia de 49 meses.

Miser et al (70) han usado el trasplante de médula ósea en Sarcoma de alto riesgo en 68 pacientes diagnosticados con sarcomas de alto riesgo sometidos al trasplante después de haber alcanzado la primera remisión. El diagnóstico de los pacientes incluyeron 30 pacientes con Sarcoma de Ewing, 18 con rhabdomyosarcoma, 10 con Sarcomas primarios, 9 con Neuroepitelioma periférico y 1 con neuroblastoma.

La terapia cito reductiva incluía Vincristina, Adriamicina, Ciclofosfamida y RCT, seguidos de infusión de médula ósea congelada no purgada. 5/68 pacientes tuvieron muerte asociada al tratamiento y 32/68 recayeron. La supervivencia libre de enfermedad global a 24 meses fue de 40%.

Horowitz et al (71) exploró el uso de RCT más TAMO como terapia de consolidación. Los pacientes de alto riesgo (25 con Rbdomiosarcoma, 44 con Sarcoma de Ewing y 17 con Neuroepitelioma periférico, 4 con Sarcoma de hueso y 1 con ectomesenquimoma, quienes respondieron a la terapia de consolidación que consistía en Radioterapia corporal total fraccionada de 8 Gy y Trasplante de médula ósea. 19/91 fallaron en alcanzar la remisión completa a la terapia de inducción y 7/91 elegidos para intensificar la consolidación. 20/65 pacientes son sobrevivientes libres de enfermedad a largo plazo. Hubo 14% de tasa de supervivencia en pacientes con Sarcoma de Ewing. Este régimen no tuvo el mínimo impacto en el pronóstico de los pacientes con Sarcoma de Ewing metastásico o localizado comparado con los protocolos de no trasplantados.

El papel de la RCT es aún cuestionable en Sarcoma de Ewing. A pesar que la RCT ha mostrado resultados promisorios en estudios in vitro de líneas celulares de Sarcoma de Ewing, hay una diferencia en la respuesta a la radiación en tumores in vivo. Las líneas celulares in vitro sufren de 3 a 4 log de muerte celular posterior a una fracción de 4 Gy de Radioterapia. Por tanto una vez que los pacientes alcanzaron remisión completa la terapia combinada pueden tener  $10^8$  a  $10^9$  log de células tumorales, menos que las  $10^{11}$  y  $10^{12}$  que tienen al momento de la presentación. No es sorprendente que la radioterapia pudiese no beneficiar a pacientes de alto riesgo (68) a pesar de que las células tumorales del Sarcoma de Ewing son radio sensibles.

Al revisar estos estudios parece que la terapia mieloablativa con rescate con trasplante de médula ósea beneficia a pacientes con Sarcoma de Ewing de pobre pronóstico. El papel del trasplante de médula ósea debe de investigarse más en esta enfermedad. A pesar de que las respuestas iniciales parecen prometedoras la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo es aun cuestionable.

## RABDOMIOSARCOMA

El Rbdomiosarcoma es un tumor de musculo estriado, es el sarcoma de tejidos blandos más común y representa del 5 al 15% de los tumores malignos en niños (9). La mayoría de los niños con Rbdomiosarcoma son curados con terapia convencional, mientras que un número pequeño con enfermedad metastásica o con histología desfavorable tienen pobre

pronóstico (14). El papel del trasplante de médula ósea en esta enfermedad se desconoce sobre todo por el pequeño número de pacientes trasplantados y la falta de resultados.

## RESULTADOS

En 1985 Houghton et al demostraron la actividad del melfalán en una serie de 7 pacientes pediátricos con Rbdomiosarcoma, cada espécimen estudiado derivado de un paciente diferente el Xenoinjerto se mantuvo in vivo en ratones inmunosuprimidos. La administración única de melfalán ocasionó remisiones completas en tumores avanzados en 6 de 7 linajes (72). La actividad del melfalán fue más activa que la de vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, actinomicina D en este modelo.

Los estudios de fase II en niños con recaída o con RM resistente han demostrado una alta tasa de respuesta a dosis altas de melfalán seguido de trasplante de médula ósea confirmando los datos obtenidos con los modelos de xenoinjerto. La duración de la respuesta fue casi invariablemente breve con muy pocos sobrevivientes a largo plazo (3).

Basados en el régimen de altas dosis de melfalán, Pinkerton et al (3) agregó radioterapia, debido a que la sobrevida a largo plazo de los pacientes con estadio IV se mantiene pobre. La terapia mioablativa podría ser considerada como tratamiento de consolidación una vez que la remisión completa haya sido obtenida. 7 pacientes (4 recibieron terapia mioablativa en primera remisión completa los cuales debutaron con enfermedad avanzada involucrando metástasis Oseas, 1 estaba en segunda remisión completa posterior a recaída a ganglios linfáticos y 2 tuvieron enfermedad residual posterior a una respuesta parcial a terapia de salvamento) se sometieron a tratamiento que consistía en vincristina en infusión de 4 mg/m<sup>2</sup> x 5 días más melfalán 140 mg/m<sup>2</sup> y RCT 12 Gy en 6 fracciones seguida de trasplante de médula ósea purgada con Asta-X o melfalán 120-140 mg/m<sup>2</sup> y Radioterapia con médula no purgada. En los 2 pacientes que se sometieron a trasplante de médula con enfermedad uno murió con septicemia por *Candida* y 1 murió en recaída en el día 75 posterior a lograr la remisión completa. 5 pacientes se mantuvieron libres de enfermedad, todos ellos en remisión completa al momento de la terapia con altas dosis pero el seguimiento en estos casos es corto con una media de 8 meses.

En un reporte del grupo Europeo de trasplante de Médula Ósea 7/20 pacientes con rbdomiosarcoma metastásico están vivos en remisión completa a 12-100 meses desde el diagnóstico. En este grupo heterogéneo a pesar de la terapia ablativa no puede considerarse que haya ventaja de la RCT o programas de doble trasplante hasta este momento. Por lo tanto la sobrevida libre de enfermedad de 40% a 2 años parece muy favorable con el mejor régimen de quimioterapia disponible (14, 73).

El papel del trasplante de médula ósea no está claro hasta ahora los resultados son positivos pero no el éxito a largo plazo. Los estudios para clínicos y clínicos revelan los beneficios de la terapia mieloablativa y muestran la necesidad de mas estudios con dosis elevadas de quimio y radioterapia con rescate de células madre.

## TUMORES CEREBRALES

Los tumores del Sistema Nervioso Central son un grupo heterogéneo de neoplasias que ocurren en 16% a 20% de todas las neoplasias en los pacientes pediátricos y son únicamente rebasados en frecuencia por la leucemia como el cáncer más frecuente en el grupo de edad de menores de 15 años (74). La sobrevida a cinco años en pacientes con tumores del SNC es de aproximadamente 50% (75). Los tumores más frecuentes son astrocitomas de bajo grado o tumores embrionarios como meduloblastoma o ependimomas. Los tumores malignos cerebrales en los niños tienen un mal pronóstico. La sobrevida libre de enfermedad para los más frecuentes son: para meduloblastoma y ependimomas no más de 40-60% (76). Tumores malignos de alto grado gliales son usualmente fatales con terapia convencional. A pesar de la adición de la radiación y quimioterapia extiende la sobrevida, menos del 10% de los pacientes se encuentran vivos por más de 3 años (77). La cirugía y la radioterapia han sido usadas para el tratamiento de los tumores cerebrales malignos por muchos años. Sin embargo, asociado a las bajas tasas de curación, las cuales no parecen mejorar con el tiempo, nuevos abordajes como quimioterapia agresiva han sido utilizados en el tratamiento de los tumores cerebrales. Para prevenir la mielosupresión característica asociada a altas dosis de quimioterapia, el TAMO ha sido utilizado en el tratamiento de los tumores cerebrales. Los resultados de las investigaciones clínicas usando altas dosis de quimioterapia seguida de rescate con trasplante de médula son presentados.

Los pacientes con gliomas los cuales progresan después de una terapia inicial tienen un pronóstico muy malo, con una sobrevida media de 7 meses. Gianone y Wolff (78) condujeron un estudio con 16 pacientes con gliomas del SNC con progresión previamente tratados con radiación máxima y quimioterapia. Los pacientes entraron a un estudio de fase II con altas dosis de etopósido seguidas de trasplante de médula ósea. 19% (3/16) experimentaron respuesta tumoral. Los pacientes respondedores fueron tratados con 2 ciclos más de altas dosis de etopósido. La media de sobrevida para los 16 pacientes fue de 4 meses con tres respondedores que vivieron a los 9, 10 y 54 meses pos trasplante. Estos resultados correlacionan con los resultados usando dosis estándar de etopósido (79). La severa mielosupresión asociada con este régimen y su modesta actividad sugiere q este régimen no es eficiente. Mas pruebas deben realizarse con etopósido solo o en conjunto con otros agentes cito tóxicos.

Ningún estudio de fase III aleatorizados han demostrado una ventaja de la quimioterapia en adición a la radioterapia. Sin embargo la efectividad de los agentes únicos o en conjunto ha sido claramente observada (80,81). Una razón para la falla de la quimioterapia podría ser la mala penetración al sistema nervioso central (74,82). Los agentes alquilantes como el busulfán y thiotepa muestran un efecto de acuerdo a la dosis sin sobrelapar la toxicidad medular. Por lo cual Kalifa et al (83) diseñó un estudio en el tratamiento de los niños con tumores cerebrales medibles con busulfán y thiotepa, 2 drogas que son conocidas por su excelente distribución al sistema nervioso central en humanos. 20 pacientes fueron tratados con 150mg/m<sup>2</sup>/día x 4 días de busulfán y 350 mg/m<sup>2</sup>.día x 3 días de thiotepa seguidos de TAMO, La respuesta en general fue de 26%. Un paciente murió con toxicidad temprana. Los 19 restantes, 5 con respuesta parcial, tres con respuesta, 10 con enfermedad estable y uno con enfermedad progresiva fueron evaluados. Estos resultados son alentadores debido a que parece ser efectivo en algunos tumores cerebrales refractarios a terapias convencionales.

Kedar et al (77) evaluaron la quimioterapia a altas dosis con re infusión de médula ósea en pacientes con tumores cerebrales de reciente diagnóstico con riesgo alto para falla al tratamiento estándar. 9 pacientes (6 con tumores de tallo tipo glioma, 1 con oligodendroglioma de alto grado, 1 con astrocitoma anaplásico y uno con glioma parietal de alto grado) los cuales fueron tratados con altas dosis de thiotepa/ciclofosfamida seguidos de trasplante autólogo de médula ósea. Cinco pacientes murieron, 2 con toxicidad asociada con tratamiento y 3 asociados a la enfermedad. 2 pacientes están en remisión completa a los meses +22 y +24 posterior al diagnóstico. 2 pacientes se encuentran vivos con enfermedad. La respuesta en general no es mejor que con quimioterapia convencional. Sin embargo los resultados y la respuesta de los 2 pacientes con Remisión completa son muy buenos lo cual puede sugerir que existe un selecto grupo de pacientes que pueden beneficiarse de este tipo de régimen. Más estudios deben realizarse para continuar investigando.

A pesar de ello respuestas transitorias han sido reportadas en varios estudios con altas dosis de quimioterapia con apoyo de trasplante de células madre en niños con tumores malignos de SNC recurrentes (83, 84,85). Los alquilantes clásicos bifuncionales en combinación parecen ser benéficos aunque temporalmente. El uso de altas dosis de quimioradioterapia a campos extendidos en niños muy pequeños debe de ser contrapesado con las consecuencias a largo plazo como el compromiso para el crecimiento y el desarrollo mental. Este tipo de quimioterapia a altas dosis parece ser valido especialmente para pacientes con tumores cerebrales irsecables. La mayoría de los estudios acerca del tratamiento en tumores cerebrales con rescate con células madre tiene una muestra muy pequeña de pacientes sin un seguimiento muy extenso. Mas estudios deben proveer un argumento determinante para el uso de terapia mieloablativa seguida de trasplante autólogo con médula ósea en el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores cerebrales.

## TUMOR DE WILMS

El tumor de Wilms representa 6% de las neoplasias en la población pediátrica (2). Este tumor es la más curable de las neoplasias en la infancia con más del 80% de pacientes con remisión completa. Asociado a la alta tasa de curación, la terapia con altas dosis con rescate con células madre es considerado en forma ocasional, sin embargo nuevos abordajes y estrategias deben tomarse en cuenta para aquellos pacientes en quienes la primera línea de tratamiento ha fallado así como la terapia de rescate, trabajando ahora en la reducción de la toxicidad asociada al tratamiento (86, 14).

Resultados iniciales del Grupo Royal Marsden, usando altas dosis de melfalán solamente con Wilms de alto riesgo, demostró que 6/6 respondían con recaída de la enfermedad y dos sobrevivientes a largo plazo (3). En un reporte reciente del EBMT en tumores sólidos (86), 25 pacientes con Tumor de Wilms en recaída o resistente sometidos a quimioterapia con altas dosis asociado a TAMO en el periodo de junio de 1984 a diciembre de 1991, 17 pacientes estaban en remisión completa y 8 tenían enfermedad medible al momento de la quimioterapia con altas dosis. Tres pacientes murieron de neumonitis temprana, 2 desarrollaron una falla renal transitoria y uno falla renal crónica. De los 8 pacientes con enfermedad medible, 2 murieron de toxicidad, 5 lograron Respuesta completa y uno Remisión parcial y solamente uno se mantiene vivo en remisión completa posterior a TAMO. De los 17 niños trasplantados en remisión completa, 8 se encuentran libre de enfermedad a los meses +14+ 90 desde el trasplante de médula. 7 recayeron a los 3-23 meses y uno murió de toxicidad, a uno se le perdió el seguimiento en remisión completa a los 12 meses. A pesar de las toxicidades renal y pulmonar parecen ser elevadas, los resultados de los pacientes quienes recibieron terapia de consolidación en remisión completa es positiva. La quimioterapia con altas dosis con trasplante de médula en pacientes con enfermedad medible puede inducir una respuesta del tumor, pero los resultados a largo plazo son malos. Este estudio revela que la quimioterapia con altas dosis con trasplante autólogo en niños con tumor de Wilms resistente o en recaída de pronóstico malo es benéfico y de interés. Desde este estudio el cual es pequeño y selectivo, deben desarrollarse nuevos estudios más grandes y aleatorizados. Actualmente el Grupo de Estudio Nacional de Tumor de Wilms num 5 (NWTSS5) ha propuesto un estudio donde los pacientes con tumor de Wilms sean tratados con TAMO posterior a terapia con altas dosis consistente en thiotepa y VP 16. (Ver figura 1). Estudios como este son necesarios para determinar el papel definitivo del TAMO en Tumores de Wilms.

## OTROS TUMORES

Estudios pequeños acerca de tumores sólidos han sido llevados a cabo usando TAMO. En un estudio en 24 pacientes con osteosarcoma, Miser usó un régimen citoreductivo consistente en metotrexate, Vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina, melfalán y altas dosis de cis platino seguidos de TAMO. 12 pacientes respondieron y estuvieron libres de enfermedad 6.5 meses post trasplante (1).

El Trasplante autólogo de médula ha sido también utilizado en tumores germinales malignos. Con un régimen de melfalán y etopósido con trasplante autólogo de médula ósea, los registros del EBMTR confirmaron que los pacientes con enfermedad refractaria no se beneficiaban del trasplante, mientras que el papel del trasplante autólogo de médula ósea como consolidación en remisión completa inicial o con respuesta parcial fue cuestionable (14).

Los estudios en estos tumores son pequeños y más investigación con diferentes regímenes de mieloablación deben de llevarse a cabo para descifrar el papel del trasplante en el tratamiento de estos tumores.

## CONCLUSION

El Trasplante Autólogo de Medula Ósea es una fuente importante para recuperación hematológica cuando se usa en conjunto con regímenes mieloablativos en el tratamiento de tumores sólidos pediátricos. Los resultados usando este tipo de régimen parece ser benéfico para los pacientes y son en general una mejoría en comparación con tratamientos históricos. Sin embargo las respuestas esperanzadoras iniciales han sido malas posteriormente con resultados a largo plazo desilusionantes. Mientras que decidimos qué paso sigue en el tratamiento para tratar de obtener tasas de éxito más altas, probablemente no se obtengan mejores resultados con dosis más altas de quimioterapia. Más investigaciones deben de ser llevadas a cabo usando regímenes de quimioterapia mieloablativa con rescate con células progenitoras para claramente definir su papel en la cura de tumores sólidos pediátricos. Mientras que al mismo tiempo existe una necesidad de investigar nuevos mecanismos biológicos de estas enfermedades, mejorar terapias de inducción refinando las técnicas quirúrgicas y las terapias de radiación, diseñar terapias innovadoras con combinaciones de drogas e inmunoterapia y mejorar la selección de pacientes en los estudios. Ojalá que todas estas tácticas nos lleven a resultados prometedores como reducción de toxicidad, disminución de los porcentajes de recaída, obtención de remisiones más completas y eventualmente un mayor número de pacientes curados.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Pick TE, 1988. Autologous Bone Marrow Transplant in Children. *CRC Critical Reviews in Oncology/Hematology*; 8: 311-337.
2. Kingston J, Malpas S, Stiller CA, et al, 1984. Autologous Bone Marrow Transplant Contributes to Haemopoietic Recovery in Children with Solid Tumors Treated with High-dose Melphalan. *English Journal of Haematology*; 58: 589-595.
3. Pinkerton R, Philip T, Bouffet E, et al, 1986. Autologous Bone Marrow Transplantation in Paediatric Solid Tumors. *Clinics in Hematology*; 15: 187-203.
4. Laporte JPL, Fouillard L, Douay L, et al, 1991. GM-CSF instead of Autologous Bone Marrow Transplant after the BEAM Regimen. *Lancet*, 338: 601-602.
5. Brandt SS, Peters WP, Atwater SK, et al, 1988. Effect of Recombinant Human Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulation Factor on Hematopoietic Reconstitution after High Dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 318: 869-76.
6. Sienna S, Bregni M, Brando B, et al, 1991. Flow Cytometry for Clinical Estimation of Circulating Hematopoietic Progenitors for Autologous Transplantation in Cancer Patients. *Blood*, 77: 400-09.
7. Brenner MK, Rill DR, Moen RC, et al, 1994. Gene Marking and Autologous Bone Marrow Transplantation (Review). *Annals of New York Academy of Sciences*, 716: 204-215, 225-227.
8. Brenner MK, Rill Dr, Holladay MS, et al, 1993. Gene Marking to Determine Whether Autologous Marrow Infusion Restores Long-Term Hemopoiesis in Cancer Patients. *Lancet*, 342: 1134-37.
9. Clifford P, Clift RA, Duff JK, 1961. Nitrogen Mustard Therapy Combined with Autologous Marrow Infusion. *Lancet*, i: 687-690.
10. Rill RD, Santana VM, Roberts WM, et al, 1994. Direct Demonstration that Autologous Bone Marrow Transplant for Solid Tumors Can Return a Multiplicity of Tumorigenic Cells. *Blood*, 84: 380-383.
11. Kemshead JT, Heath L, Gibson FM, et al, 1986. Magnetic Microspheres and Monoclonal Antibodies for the Depletion of Neuroblastoma Cells from Bone Marrow: Experiments, Improvements, and Observations. *Br J Cancer*, 54: 771.



12. Evans EE, D'Angio GJ, Koup CE, 1984. The Role of Multimodal Therapy in Patients with Local and Regional NBL. *Journal of Pediatric Surgery*, 19: 77.
13. Matthay KK, Sather HN, Seeger RC, et al, 1989. Excellent Outcome for stage II Neuroblastoma is Independent of Residual Disease and Radiation Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 7: 236.
14. Yaniv I, Bouffet E, Irle C, et al, 1990. Autologous Bone Marrow Transplant in Pediatric Solid Tumors. *Pediatric Hematology and Oncology*, 7: 35-46.
15. Vossen JM, 1990. Editorial: Autologous Bone Marrow Rescue as Part of a Curative approach for Pediatric Solid Tumors. *Pediatric Hematology and Oncology*; 7: iii-vii.
16. Seeger RC, Villablanca JG, Matthay KK, et al, 1991. Chemoradiotherapy and Autologous Bone Marrow Transplant for Poor Prognosis Neuroblastoma. In Evans AE, D'Angio G, Knudson A, Seeger RC (eds): *Advances in Neuroblastoma Research 3*. New York, Wiley-Liss, 52.
17. Philip T, Ladenstein R, Zucker JM, et al, 1993. Double Megatherapy and Autologous Bone Marrow Transplant for Advanced Neuroblastoma: The LCME2 Study. *British Journal of Cancer*, 67: 119-27.
18. Haase GM, O'Leary MC, Ramsay NKC, et al, 1991. Aggressive Surgery Combined with Intensive Chemotherapy Improves Survival in Poor Risk Neuroblastoma. *Journal of Pediatric Surgery*, 26: 1119.
19. Hayes FA, Smith EI, 1989. Neuroblastoma. In Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles of Pediatric Oncology*. Philadelphia, JB Lippincott, 607.
20. Graham-Pole J, 1989. The Role of Marrow Autografting in Neuroblastoma. *Bone Marrow Transplantation*, 4: 3.
21. Shafford EA, Rogers DW, Pritchard J, 1984 Advanced Neuroblastoma: Improved Response Rate Using a Multiagent Regimen (OPEC) Including cis-Platinum and VM-26. *Journal of Clinical Oncology*, 2: 742-747.
22. Lanino E, Boni L, Corcuslo P, DeBernardi B, 1990. Did Bone Marrow Transplant Change the Clinical Course of Neuroblastoma? *Instituto G. Gaslini*; 114-116.
23. Philip T, Hartmann O, Agust C et al, 1988. Stage IV Neuroblastoma Alive Progression-Free 17 Months Post BMT Are Not Cured. *Bone Marrow Transplantation*, 3 Suppl 1.

24. Ladenstein R, Lasset C, Hartmann O, et al, 1994. Comparison of Auto vs. Allografting as Consolidation of Primary Treatments in Advanced Neuroblastoma Over One Year of Age at Diagnosis: Report from the European Group for Bone Marrow Transplant. *Bone Marrow Transplantation*, 14: 37-46.
25. Matthay KK, Atkinson JB, Stram DO, et al, 1993. Patterns of Relapse After Autologous Purged Bone Marrow Transplant for Neuroblastoma: A Children's Cancer Group Pilot Study. *Journal of Clinical Oncology*, 11: 2226-2233.
26. Hartman O, Kaifa C, Benhamou E, et al, 1986. Treatment of Advanced Neuroblastoma with High-dose Melphalan and Autologous Bone Marrow Transplant. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 16: 165-169.(17)
27. Kushner BH, Gulati SC, Kwon JH, et al, 1991. High Dose Melphalan with 6-Hydroxy-Dopamine- Purged Autologous Marrow Transplant for Poor Risk Neuroblastoma. *Cancer*, 68: 242-247.
28. Philip T, Zucker JM, Bernard JL, et al, 1991. Improved Survival at 2 and 5 years in the LMCE 1 Unselected Group of 72 Children with Stage IV Neuroblastoma older than 1 Year of Age at Diagnosis: Is A Cure Possible in A Small Subgroup. *Journal of Clinical Oncology*, 9: 1037-1044.
29. Corbett R, Pinkerton R, Pritchard J et al, 1992. Pilot Study of High-dose Vincristine, Etoposide, Carboplatin, and Melphalan with Autologous Bone Marrow Rescue in Advanced Neuroblastoma. *Eur J Cancer*, 28A: 1324-1328.
30. Frei, E. K. Antman, B. Teicher, et al, 1989. Bone Marrow Autotransplantation for Solid Tumors-Prospects. *Journal of Clinical Oncology*, 7: 515-526.
31. Philip T, Ghalie R, Pinkerton R, et al, 1987. A Phase II Study of High Dose Cisplatin and VP16 in Neuroblastoma: A Report from the Societe Francaise D'Oncologie Pediatrique. *Journal of Clinical Oncology*, 5: 941-950.
32. Pinkerton R, Philip T, Biron P, et al, 1985. Vincristine Infusion with Advanced Relapsed Tumor. *Journal of Clinical Oncology*, 3: 1437-1438.
33. DeBernardi B, Bagnulo S, Brisgotti M, et al, 1992. Standard-Dose and High-Dose Peptichemio and Cisplatin in Children with Disseminated Poor- risk Neuroblastoma: 2 studies by the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 10: 1860-1878.
34. Kletzel M, Becton DL, Berry DH, 1992. Single Institution Experience with High-Dose Cyclophosphamide, Continuous Infusion Vincristine, Escalating Doses

of VP-16-213, Unpurged Bone Marrow Rescue in Children with Neuroblastoma. *Medical and Pediatric Oncology*, 20: 64-7.

35. Lam-Po-Tang PRL, McCowage GB, Vowels MR, 1993. Teniposide, Doxorubicin, Melphalan, Cisplatin, and TBI with Autologous Bone Marrow Transplant for Advanced Neuroblastoma. *Transplantation Proceedings*, 25: 2881-2882.

36. Matthay KK, Seeger RC, Reynolds CP, et al, 1994. Allogenic vs. Autologous Purged Bone Marrow Transplant for Neuroblastoma: A Report from the Children's Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*, 12: 2382-2389.

37. Johnson LF and Goldman S, 1993. Role of Autotransplantation in Neuroblastoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 7: No. 3.

38. Seeger RC, Reynolds CP, Dang Vo D, et al, 1985. Depletion of Neuroblastoma Cells from Bone Marrow with Monoclonal Antibodies and Magnetic Immunobeads. *Advances in Neuroblastoma Research*, 443-485.

39. Hartmann O, Zucker JM, Philip T, et al. Metastatic Neuroblastoma in Children More Than One year old at Diagnosis. Treatment with Intensive Chemo-radiotherapy and Autologous Bone Marrow Transplantation. *Nouvelle Revue Francaise d'Hematologie*. In Press.

40. Fidgor CG, Voute PA, DeKraker J, et al, 1985. Physical Cell Separation of Neuroblastoma Cells from Bone Marrow. In Evans AE, D'Angio GJ, Seeger RC (eds): *Advances in Neuroblastoma Research*. New York: Alan R. Liss, 471-483.

41. Treleaven LG, Kemshead JT, 1985. Removal of Tumor Cells From Bone Marrow: An Evaluation of the Available Techniques. *Hematology and Oncology*, 3: 65.

42. Seeger RC, Moss TJ, Feig SA, et al, 1988. Bone Marrow Transplantation for Poor Prognosis Neuroblastoma. *Progress in Clinical Biology Research*, 271: 41-50.

43. Moss TJ, Xu ZJ, Mansour VH, et al, 1992. Quantitation of Tumor Cell Removal for Bone Marrow: A Preclinical Model. *Journal of Hematology*, 1: 65-73.

44. Beaujean F, Hartmann O, Pico JL, et al, 1987. Incubation of Autologous Bone Marrow Graft with Asta-Z: Comparative after Purged or Not Purged Bone Marrow Transplantation. *Pediatric Hematology and Oncology*, 4: 105.

45. Philip T, Brehard JL, Zucker JM, et al, 1987. High-Dose Chemoradiotherapy with Bone Marrow Transplantation as a Consolidation treatment in Neuroblastoma: An Unselected Group of Stage IV Patients Over 1 Year of Age. *Journal of Clinical Oncology*, 15: 266-271.

46. Pinkerton R, Philip T, Biron P, et al, 1987. High Dose Melphalan, Vincristine, and Total Body Irradiation with Autologous Bone Marrow Transplant in Children with Relapsed Neuroblastoma: A Phase II Study. *Medical and Pediatric Oncology*, 15: 236-240.
47. Glorieux P, Bouffet E, Philip I, et al, 1986. Metastatic Interstitial Pneumonitis After Autologous Bone Marrow Transplantation: A Consequence of Reinjection of Malignant Cells. *Cancer*, 58: 2136.
48. Graeve JLA, DeAlacron PA, Sato Y, et al, 1988. Millitary Pulmonary Neuroblastoma. A Risk of Autologous Bone Marrow Transplant. *Cancer*, 62: 2125.
49. Rosen EM, Cassady JR, Frantz CN, et al, 1984. Neuroblastoma: The Joint Center for Radiation Therapy/ Dana-Farber Cancer Institute/ Children's Hospital Experience. *Journal of Clinical Oncology*, 2: 719-732.
50. Jacobson HM, Marcu RB, Thar TR, et al, 1983. Pediatric Neuroblastoma: A Postoperative Radiation Therapy using less than 2000 Radiation. *Int. J. Radiat. Oncology*, 9:501-505.
51. Evans, A., C. Scher, G. D'Angio, 1992. Treatment of Advanced Neuroblastoma. *Eur J Cancer*, 28A: 1301-1302.
52. Dini G, Philip T, Hartmann O, et al, 1989. Bone Marrow Transplantation for Neuroblastoma: A review of 513 cases in Bernasconi G, Biergio GR (eds): *Bone Marrow Transplantation in Children and Adults*. Pavia, Italy, Medico Scientifiche Eds, 42-46.
53. Kremens B, Kingebiel T, Herrmann F, et al, 1994. High-Dose Consolidation with Local Radiation and Bone Marrow Rescue in Patients with Advanced Neuroblastoma. *Medical and Pediatric Oncology*, 23: 470-475.
54. Sander J, Sullivan K, Witherspoon K, et al, 1989. Long-term Effects and Quality of Life in Children and Adults After Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 4: 27-29.
55. Jones RJ, Ambinder RE, Piantadosi S, Santos G, 1971. Evidence of a Graft vs. Leukemia Lymphoma Effect Associated with Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Blood*, 77: 649-653.
56. Jottner CA, To LB, Haylock DN, et al, 1989. A Blood Stem Cell Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 21: 2929.

57. Moss TJ, Ross AA, 1992. The Risk of Tumor Cell Contamination in Peripheral Blood Stem Cell Collections. *Journal of Hematotherapy*, 1: 225-232.
58. Moss TJ, Sander DG, Lasky LC, Bostrom B, 1990. Contamination of Peripheral Blood Stem Cell Harvest by Circulating Neuroblastoma Cells. *Blood*, 76, No.9: 1879-1883.
59. Dicaro A, Bostrom B, Moss T, et al, 1994 Autologous Peripheral Blood Cell Transplant in the Treatment of Advanced Neuroblastoma. *The American Journal of Pediatric Hem/ Onco*, 16: 200-206.
60. Kletzel M, Longino R, Danner K, et al, 1994. Peripheral Blood Stem Cell Rescue in Children with Advanced Stage IV Neuroblastoma. *Advances in Bone Marrow Purging and Processing. Fourth International Symposium*, 513-514.
61. Graham-Pole J, Casper J, Elfenbeen G, et al, 1991. High-Dose Chemoradiotherapy Supported by Marrow Infusions for Advanced Neuroblastoma: A Pediatric Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 9: 152-158.
62. Favrot MC, Mchon J, Floret D et al, 1990. Interleukin 2 Immunotherapy in Children with Neuroblastoma after High-dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Transplant. *Pediatric Hematology and Oncology*, 7: 275-284.
63. Burdach S, Jurgens H, Peters C et al, 1993. Myeloablative Radiochemotherapy and Hematopoietic Stem-Cell Rescue in Poor-prognosis Ewing's Sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 11:1482-1488.
64. Kinsella TJ, Miser JS, Waller B, et al, 1991. Long-term Follow Up of Ewing's Sarcoma of Bone Treated with Combined Modality Therapy. *Int. J Radiant Oncol Biol Phys*, 20: 389-395.
65. Maurer HM, Moon T, Donaldson M, et al, 1977. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: A Preliminary Report. *Cancer*, 40: 2015-2026.
66. Glaubiger DL, Makuch RW, Schwarz J, 1981. Influence of Prognostic Factors on Survival in Ewing's Sarcoma. *National Cancer Instit Monogr*, 56: 285-288.
67. Wilkins RM, Pritchard DJ, Burgert EO, et al, 1986. Ewing's Sarcoma of Bone Experience with 140 Patients. *Cancer*, 58: 2551-2555.
68. Horowitz ME, Kinsella TK, Wexler LH, et al, 1993. Total-Body Irradiation and ABMT in the treatment of High-Risk Ewing's Sarcoma and Rhabdomyosarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 11: 1911-1918.

69. Pinkerton R and Philip T, 1987. Autologous Bone Marrow Transplant in Pediatric Solid Tumors. *Hematology and Blood Transfusions*, 31: 92-96.
70. Miser J, 1990. Autologous Bone Marrow Transplant for the Treatment of Sarcomas in John FL. Pocheduj C (eds). *Bone Marrow Transplant in Children*. New York, New York, 289-298.
71. Horowitz ME, Etcubanas E, Christensen ML, et al, 1988. Phase II Testing of Melphalan in Children with Newly Diagnosed Rhabdomyosarcoma: A Model for Anti Cancer Drug Development. *Journal of Clinical Oncology*, 6: 308-314.
72. Houghton JA, Cook RL, Lutz PJ, Houghton PJ, 1985. Melphalan: A Potential New Agent in the Treatment of Childhood Rhabdomyosarcoma. *Cancer Treatment Reports*, 69: No. 1.
73. Pinkerton R, Philip T, Hartmann O, et al, 1989. High-Dose Chemoradiotherapy with Autologous Bone Marrow Rescue in Pediatric Soft Tissue Sarcoma. *Proceedings of the 4th International Symposium on Autologous Bone Marrow Transplant*, edited by K. Dicke, G. Spitzer, and S. Jagnath, Houston: University of Texas.
74. Arenson E, Waldman JB, 1986. Central Nervous System Tumors of Childhood. *Current Concepts in Oncology*, Spring: 15-22.
75. Shulte FJ, 1984. Intracranial Tumors in Childhood-Concepts of Treatment and Prognosis. *Neuropediatrics*, 15: 3-12.
76. Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, et al, 1990. The Treatment of Medulloblastoma Results of a Prospective Randomized Trial of Radiation Therapy with and without CCNU, Vincristine, and Prednisone. *Journal of Neurosurgery*, 72: 572-582.
77. Kedar A, Maria BL, Graham-Pole J, et al, 1994. High Dose Chemotherapy with Marrow Reinfusion and Hyperfractionated Irradiation for children with High Risk Brain Tumors. *Medical and Pediatric Oncology*, 23: 428-436.
78. Giannone L, Wolff SN, 1987. Phase II Treatment of CNS Gliomas with High-Dose Etoposide and Autologous Bone Marrow Transplantation. *Cancer Treatment Reports*, 71: 7-8.
79. Tirelli U, D'Incalci M, Canetta R, et al, 1984. Etoposide (VP-15-213) in Malignant Brain Tumors: A Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2: 432-437.

80. Bertolone SJ, Baum E, Krivit et al, 1983. Phase II trial of Cis-Platinum Diamino Dichloride in Recurrent Childhood Brain Tumors: A CCSG Trial. *Proc. Am. Soc. Clini. Oncol*, 72.
81. Allen JC, Walker RW, Luks E, et al, 1987. Carboplatin and Recurrent Childhood Brain Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 5: 459-463.
82. Cohen ME, Duffner PK, 1984. Brain Tumors in Children: Principles of Diagnoses and Treatment. *International Review of Child Neurology Series*, New York, Raven Press, 1-7, 103-211.
83. Kalifa C, Hartmann O, Demecq, et al, 1992. High-Dose Busulfan and Thiotepa with ABMT in Childhood Malignant Brain Tumors: A Phase II Study. *Bone Marrow Transplantation*, 9: 237-233.
84. Finlay, JL, August C, Packer R, et al, 1990 High Dose Multi-Agent Chemotherapy Followed by Bone Marrow Rescue for Malignant Astrocytomas of Childhood and Adolescence. *Journal of Neuro-Oncology*, 9: 239-248.
85. Hochberg FH, Parker LM, Takvorian T, et al, 1981. High Dose BCNU with Autologous Bone Marrow Rescue for Recurrent Glioblastoma Multi- forme. *Journal of Neurosurgery*, 54: 455-460.
86. Garaventa A, Hartmann O, Bernard JL, et al, 1994. Autologous Bone Marrow Transplantation for pediatric Wilms' Tumor: the experience of the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *Medical and Pediatric Oncology*, 22: 11-14.