

Quimioterapia intensiva con soporte de progenitores hematopoyéticos en neoplasias sólidas no hematológicas de la edad pediátrica: indicaciones y estado actual del tema

Soledad Gallego Melcón y José Sánchez de Toledo Codina

Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

La quimioterapia a altas dosis con soporte autólogo de médula ósea o de progenitores periféricos es una modalidad terapéutica utilizada frecuentemente en el tratamiento de consolidación de los niños con neoplasias sólidas quimiosensibles de alto riesgo. El incremento en su utilización ha permitido refinar este tratamiento disminuyendo considerablemente la morbimortalidad asociada a este procedimiento. Se ha demostrado su efectividad en el neuroblastoma de alto riesgo y en los tumores germinales recidivados o refractarios. Existen asimismo suficientes evidencias de que en el sarcoma de Ewing de alto riesgo y en algunos tumores cerebrales recidivados o metastásicos la utilización de esta estrategia contribuye de modo significativo a la mejoría del pronóstico.

Palabras clave: neuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumores cerebrales, tumores germinales, rhabdomyosarcoma, tumor de Wilms, progenitores hematopoyéticos, quimioterapia a altas dosis.

Rev Oncología 2001; 3: 5-10.

Intensive chemotherapy with stem cell support in non-hematological pediatric solid tumors: state of the art

High-dose chemotherapy with autologous bone marrow or peripheral stem cell support is frequently used for the treatment of high-risk pediatric solid tumors. The gained experience with these treatments runs parallel with a considerable decrease on the procedure-related complications. These strategies have demonstrated its efectivity in the treatment of high-risk neuroblastoma as well as in refractory or relapsed germ cell tumors. There are also evidences showing that its use in high-risk Ewing's sarcoma, and in chemosensitive relapsed or metastatic brain tumors, contributes to ameliorate the dismal prognosis of these patients.

Key words: Neuroblastoma, Ewing's sarcoma, brain tumors, germ cell tumors, rhabdomyosarcoma, Wilms' tumor, stem cell support, high-dose chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia a altas dosis con trasplante autólogo de médula ósea o rescate con células progenitoras de sangre periférica es una modalidad terapéutica utilizada con frecuencia cada vez mayor en una amplia variedad de tumores sólidos pediátricos¹. La base de esta estrategia radica en la curva progresiva de dosis-respuesta observada con muchos agentes quimioterápicos en neoplasias humanas². Dado que la mayoría de las neoplasias pediátricas muestran una notable

quimiosensibilidad, la consolidación del tratamiento con quimioterapia a altas dosis y soporte de progenitores hematopoyéticos es una modalidad de tratamiento utilizada en pacientes con tumores de alto riesgo³⁻⁵. Las neoplasias sólidas pediátricas no hematológicas en las que existen aplicaciones potenciales de estos procedimientos son el neuroblastoma, el sarcoma de Ewing, algunos tumores cerebrales, los tumores de células germinales y algunos sarcomas de partes blandas. Aunque se ha utilizado en tumor de Wilms, las indicaciones potenciales en esta neoplasia son muy restrictivas⁶⁻⁷.

Correspondencia: Dra. S. Gallego Melcón.
Unidad de Oncología Pediátrica.
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.
P.^o Vall d'Hebron, 119.
08035 Barcelona
Correo electrónico: sgallego@hg.vhebron.es

Recibido el 9-6-2000.
Aceptado para su publicación el 16-10-2000.

NEUROBLASTOMA

El neuroblastoma (NBL) en estadio 4 en niños mayores de 1 año es una de las neoplasias sólidas de pronóstico más adverso en oncología pediátrica. A pesar de los avances conseguidos con los tratamientos multidiscipli-

narios en otros tumores de la infancia, el pronóstico de los niños de más alto riesgo afectados por esta neoplasia ha mejorado discretamente en los últimos años⁸. Existen evidencias que sugieren que la quimioterapia intensiva junto con un tratamiento local de cirugía o radioterapia y con consolidación final del tratamiento con quimioterapia a altas dosis y trasplante de progenitores hematopoyéticos puede mejorar el pronóstico. El primer estudio del *Children's Cancer Group*⁹ sobre 207 pacientes en estadio 4 mayores de 1 año exploró el papel de la quimioterapia a altas dosis con soporte hematopoyético (QTAD) respecto al de la continuación con quimioterapia convencional (QTC). Todos los pacientes recibieron 5 ó 7 ciclos de quimioterapia de inducción tras la cual los 159 pacientes que no presentaron progresión recibieron tratamiento basado en QTAD o continuación de QTC. Sesenta y siete recibieron QTAD con varios tipos de acondicionamiento y con médula ósea purgada *ex vivo* y libre de células neoplásicas y 74 continuaron QTC hasta 13 ciclos. La decisión de continuar QTC o pasar a QTAD dependió de la decisión paterna o de los médicos, lo que puede constituir una desviación en la interpretación de los resultados. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 4 años fue del 40% para los pacientes que recibieron QTAD frente al 19% para los que recibieron QTC. Los subgrupos que parecían beneficiarse especialmente de la QTAD eran los pacientes con respuesta parcial al tratamiento de inducción y los pacientes con amplificación del oncogen *MYCN*. Un nuevo estudio iniciado a continuación por este grupo cooperativo¹⁰ exploró la misma hipótesis de manera aleatorizada, además de estudiar el posible beneficio de la terapia citodiferenciadora con ácido cis-retinoico (AR). Se incluyeron 539 pacientes mayores de 1 año con NBL de alto riesgo definido como estadio 4, o estadio 3 con factores adversos acompañantes: ferritina superior a 143 ng/ml, histología desfavorable y/o amplificación de *MYCN*. Todos los pacientes recibieron 2 ciclos de quimioterapia de inducción tras lo cual los que no presentaron progresión fueron aleatorizados a recibir QTAD con médula ósea (MO) purgada tras 5 ciclos más y tratamiento local o a continuar QTC 6 ciclos más. Posteriormente los pacientes de ambas ramas de tratamiento fueron de nuevo aleatorizados a recibir 6 ciclos de AR o cesar el tratamiento. Ciento noventa pacientes recibieron QTC y 189 QTAD. Los 118 pacientes no aleatorizados fueron asignados a QTC. Los 319 pacientes sin progresión fueron de nuevo aleatorizados, 150 a recibir AR y 128 a no recibir más tratamiento. La SLE a los 3 años fue significativamente superior en los pacientes con QTAD frente a QTC: 34% frente al 22%, respectivamente. La SLE fue asimismo significativamente mejor en los pacientes que recibieron AR frente a los no tratados: 46% frente al 29% respectivamente. Las diferencias del tratamiento con AR se mantuvieron en ambos

grupos de tratamiento. Sin embargo, en los 118 pacientes no aleatorizados las diferencias entre AR y no tratamiento no fueron significativamente diferentes. Los subgrupos de pacientes que más se beneficiaron de la QTAD fueron los mayores de 2 años y los pacientes con amplificación de *MYCN*. Para los pacientes asignados a AR los beneficios mayores fueron para los pacientes en remisión completa al final de la inducción. La conclusión de este estudio es que la QTAD y el tratamiento con AR benefician a los pacientes con NBL de alto riesgo.

El registro del Grupo Europeo de Trasplante (EBMT) contiene información detallada de 549 pacientes con neuroblastoma estadio 4 mayores de 1 año sometidos a QTAD desde 1978 hasta 1992¹¹. Los pacientes recibieron quimioterapia de inducción según diferentes protocolos nacionales, seguido de consolidación con QTAD con regímenes basados en melfalán, busulfán o BCNU con otros fármacos. Antes de la consolidación 313 pacientes estaban en remisión completa o muy buena remisión parcial. La SLE a los 5 años fue del 26%. En el estudio se identificaron 2 factores pronósticos adversos que fueron la persistencia de lesiones esqueléticas antes de la QTAD (alteración de la gammagrafía ósea o de la gammagrafía con I¹²⁵-MIBG) y la persistencia de invasión de médula ósea antes de la QTAD.

El Instituto Gustave Roussy ha publicado asimismo su experiencia con 218 pacientes en estadio 4 mayores de 1 año que fueron sometidos a quimioterapia de inducción homogénea seguida de consolidación con QTAD con regímenes que contenían melfalán con o sin busulfán¹². La MO se utilizó purgada *in vitro* con mafosfamida. La SLE a los 5 años fue del 29% y los factores pronósticos favorables identificados fueron la edad inferior a los 2 años al diagnóstico, la ausencia de invasión de MO al diagnóstico y los acondicionamientos que incluyeron melfalán más busulfán.

Estos resultados sugieren que en el neuroblastoma de alto riesgo la consolidación con QTAD produce un efecto beneficioso frente a la continuación de QTC. Este beneficio se manifiesta especialmente en los pacientes con factores pronósticos más adversos. Los pacientes sometidos a QTAD que presentan un pronóstico más favorable son los menores de 2 años, los que no presentan afectación de MO al diagnóstico y probablemente los que presentan una buena respuesta al tratamiento de inducción indicando una mayor quimiosensibilidad. Por el contrario, los pacientes de peor pronóstico son aquellos que muestran una persistencia de lesiones esqueléticas o de la afectación de médula ósea antes del trasplante.

SARCOMA DE EWING

En contraste con los progresos obtenidos en las dos décadas pasadas en el pronóstico de los pacientes con sarcoma de Ewing localizado, el pronóstico de los pacientes

con enfermedad metastásica es aún muy adverso. Menos del 10% de los pacientes sobreviven a los 2 años, con una supervivencia prácticamente nula a los 5 años. En un intento de mejorar estos resultados se ha introducido en estos pacientes la megaterapia seguida de rescate con médula ósea autóloga o células progenitoras de sangre periférica como consolidación final del tratamiento^{13,14}.

El estudio cooperativo más amplio, publicado por el EBMT, recogió información detallada de tratamientos con QTAD practicados a 192 pacientes de los 411 registrados con esta neoplasia entre 1987 y 1993^{15,16}. Las indicaciones de megaterapia fueron: enfermedad extensa o mala respuesta a la quimioterapia en 33 pacientes y enfermedad metastásica o recaída en 84. Los pacientes recibieron quimioterapia de inducción basada en los protocolos nacionales vigentes. Los regímenes de acondicionamiento estaban basados en irradiación corporal total (ICT) más melfalán en 52 pacientes y basados en busulfán en 69. Los otros 71 pacientes recibieron diversas combinaciones. El análisis de la supervivencia global (SG) a los 5 años demostró diferencias significativas entre la calidad de la respuesta antes de la megaterapia. Los pacientes en primera o segunda remisión completa evolucionaron mejor que los pacientes en remisión parcial (33% frente al 18%). Los pacientes con enfermedad residual y 1 solo órgano involucrado evolucionaron mejor que los que presentaban afectación múltiple (24% frente al 8%). Se evidenció asimismo la superioridad de los regímenes que contenían busulfán en relación a ICT (41% frente al 14%). La mortalidad inmediata relacionada con el procedimiento fue del 11% y la tardía del 7%.

Otros estudios sobre el papel de la QTAD en el sarcoma de Ewing han corroborado la mejor supervivencia en los pacientes con enfermedad localizada en relación a los pacientes con enfermedad metastásica y el mejor pronóstico de los pacientes trasplantados en primera remisión completa¹⁷⁻¹⁹.

De la información disponible puede deducirse que los pacientes candidatos a recibir consolidación con QTAD son aquellos con enfermedad metastásica al diagnóstico o recaída. Los pacientes con enfermedad de alto riesgo definida como tumores axiales o de volumen superior a 100 ml y los pacientes con mala respuesta a la quimioterapia inicial pero que logran una remisión parcial con quimioterapia de segunda línea son sometidos frecuentemente a QTAD, aunque no existen aún evidencias definitivas de su utilidad. Los pacientes con metástasis pulmonares como única localización metastásica parecen tener un mejor pronóstico que los pacientes con otras metástasis y la indicación de QTAD es cuestionable²⁰.

NEOPLASIAS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Entre los tumores cerebrales susceptibles de ser tratados con quimioterapia a altas dosis están los medulo-

blastomas en la edad pediátrica y los gliomas de alto grado en adultos⁷. La mayoría de los estudios pediátricos han tratado de explorar esta estrategia en niños con tumores recidivados o metastásicos. Se ha utilizado asimismo en niños pequeños en un intento de reducir o eliminar el uso de la radioterapia (RT) para minimizar los efectos adversos a largo plazo de la misma.

En un estudio multicéntrico publicado por Mason²¹ se incluyeron todos los pacientes de menos de 72 meses afectados por tumores cerebrales malignos que cumplieran los siguientes requisitos: haber sido sometidos a la máxima resección posible, confirmación patológica de tumor maligno, no haber recibido quimioterapia o radioterapia, inicio de la quimioterapia de inducción en 3 semanas desde la confirmación histológica (o radiológica en el caso de gliomas de tronco) y tener una función hepática y renal normales. Se incluyeron 62 pacientes: 15 meduloblastomas (MBL), 10 ependimomas, 9 gliomas malignos, 14 tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), 6 gliomas de tronco y 10 pacientes con otros tumores. Todos fueron tratados con 5 ciclos de QTC. Los niños que no presentaron progresión fueron sometidos a consolidación con QTAD con carboplatino, tiotepa y etopósido. Se utilizó radioterapia sólo para tratar el tumor residual antes de la consolidación o en el caso de enfermedad progresiva o recurrente. Durante la QT de inducción 17 pacientes progresaron y 4 fallecieron por complicaciones del tratamiento. La SG a los 3 años para todos los pacientes fue del 40% y la SLE del 28%. Se administró RT en 19 pacientes, en 17 por enfermedad progresiva y en 2 por residuo tumoral en el momento de la QTAD. El grado de resección inicial pareció influenciar el pronóstico y los subgrupos más beneficiados fueron los pacientes con MBL, ependimoma y PNET supratentoriales. No se demostró efectivo en gliomas de tronco. Si bien este estudio no ha demostrado la superioridad de la QTAD respecto al tratamiento convencional, los resultados son comparables, evitando en una buena proporción de pacientes el uso de RT. Estos resultados deben ser interpretados con precaución debido al escaso número de casos de cada una de las neoplasias representadas en el estudio.

En los pacientes con tumores cerebrales quimiosensibles recidivados o metastásicos cuyo pronóstico es muy adverso con tratamiento quimiorradioterápico se utiliza con frecuencia quimioterapia a altas dosis con soporte hematopoyético. Los investigadores del *Institut Gustave Roussy* han llevado a cabo 2 estudios sucesivos en pacientes con MBL o PNET de mal pronóstico (metastásicos o recurrentes)^{22,23}. En el primer estudio la SLE a los 31 meses fue del 50%. Ninguno de los pacientes con recaída metastásica sobrevivió. En el estudio más reciente del mismo grupo se utilizó QTAD secuencial después de 2 ciclos de QTC con carboplatino y etopósido en 18 pacientes. Se utilizó RT limitada al menos 70 días después de la tercera dosis de QTAD. La

toxicidad fue grave con 2 muertes tóxicas y a los 24 meses sólo 3 pacientes permanecían en remisión.

En un estudio publicado por el *Children's Cancer Group* se incluyeron 23 pacientes entre 2 y 44 años con MBL recidivado²⁴. La QTAD incluía carboplatino, etopósido y tiotepa. Tres pacientes fallecieron por toxicidad y la SLE a los 3 años fue del 36%. Los pacientes más beneficiados de esta estrategia fueron los que llegaron a la consolidación con enfermedad mínima, lo que enfatiza la necesidad de un buen tratamiento quirúrgico, radioterápico y quimioterápico antes de la QTAD. Los resultados obtenidos por éstos y otros autores^{25,26} sugieren que en MBL y PNET metastásicos o recidivados la supervivencia a largo plazo es muy reducida. Dada la quimiosensibilidad de estas neoplasias está siendo explorada la hipótesis de que la QTAD puede incrementar las tasas de supervivencia. En los pacientes menores de 5 ó 6 años la utilización de quimioterapia mieloablativa es una estrategia prometedora para poder reducir la utilización de la RT.

TUMORES GERMINALES

Existe abundante experiencia sobre la utilidad de la QTAD en los tumores de células germinales en adultos. Las indicaciones potenciales de la utilización de QTAD en niños con tumores germinales, aunque no han sido establecidas, podrían tener notables similitudes con las estrategias utilizadas en los adultos. El Grupo Europeo-Americano de estudio de tumores de células germinales demostró la utilidad de la QT mieloablativa en 238 pacientes mayores de 16 años en recaída o con tumores refractarios intensamente pretratados^{27,28}. Todos recibieron QTC que incluyó cisplatino y recibieron acondicionamiento con carboplatino y etopósido. Se evidenciaron como variables pronósticas la presencia de progresión antes de la QTAD, el tumor mediastínico primario, la refractariedad al cisplatino y la β -HCG superior a 1.000 U/dl. Los pacientes sin factores adversos presentaron una SLE del 50%, los que presentaron 1 ó 2 factores adversos un 27% y los que presentaban más de 2 sólo el 5%. Según estos criterios los pacientes candidatos a recibir quimioterapia a altas dosis son aquellos con respuesta inadecuada o que recaen tras el tratamiento de primera línea. Se recomienda administrar QT que incluya cisplatino a los pacientes con mala respuesta o recaída tras QT de primera línea y utilizar regímenes de acondicionamiento que contengan carboplatino y etopósido. Otros autores^{29,30} han publicado resultados de estudios que incluían adultos y niños menores de 18 años, con regímenes de acondicionamiento similares y resultados comparables.

RABDOMIOSARCOMA

La experiencia sobre los tratamientos con quimioterapia a altas dosis en el rhabdomiosarcoma pediátrico es

muy limitada. El estudio más amplio ha sido publicado por el Grupo Europeo de Trasplante junto con el Grupo Alemán para el estudio de los sarcomas de partes blandas³¹. Se recogieron los datos de 78 pacientes con rhabdomiosarcoma metastásico en hueso o médula ósea diagnosticados entre 1979 y 1995 y registrados en los estudios del grupo alemán 81, 86 y 91 o tratados según los protocolos concomitantes de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP). El 54% de los pacientes presentaban tumores con histología alveolar, en el 67% el tumor primario se localizaba en tronco, extremidades o en sitios parameningeos, y en el 72% el tamaño del tumor excedía los 5 cm. Veintisiete pacientes recibieron consolidación con QTAD de manera no aleatorizada. Dieciocho de ellos estaban en remisión completa previa a la QTAD. El acondicionamiento consistió en melfalán solo o en combinación con etopósido, carboplatino, ciclofosfamida y BCNU. La SG para todos los pacientes fue del 10%. En los pacientes que recibieron QTAD la SG fue del 16% frente al 6% en los que recibieron sólo QTC. Comparativamente, la SG de los pacientes con otras localizaciones metastásicas registrados en los mencionados estudios fue del 26%. De estos resultados se deduce que los pacientes con metástasis en hueso y MO son los que presentan un pronóstico más adverso. Otros autores^{32,33} han publicado resultados sobre un número limitado de pacientes y con resultados similares. Aunque el beneficio de la QTAD en esta neoplasia podría ser sólo marginal, se precisan estudios más amplios para demostrar la posible utilidad de este procedimiento.

TUMOR DE WILMS

La utilización de QTAD en pacientes con tumor de Wilms ha sido aplicada en pocos casos debido a las excelentes tasas de supervivencia en la mayoría de los pacientes mediante la utilización de QTC³⁴. Existe, sin embargo, un subgrupo de pacientes con un pronóstico muy adverso: los pacientes con estadio IV en recaída, las recaídas precoces y los pacientes con tumores de histología desfavorable (anaplasia) en recaída³⁵. El estudio más amplio fue publicado por la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica³⁶ sobre 31 pacientes con tumor de Wilms de alto riesgo en recaída se objetivó una SG del 60% y una SLE del 50% a los 3 años. Se utilizó un régimen de acondicionamiento que contenía melfalán, etopósido y carboplatino. Aunque las toxicidades de dicho tratamiento fueron importantes, una proporción significativa de ellos permanecían en remisión completa a los 3 años del procedimiento, sugiriendo la utilidad del mismo en los pacientes de más alto riesgo.

CONCLUSIONES

Existe una considerable experiencia en la utilización de la QTAD en pacientes pediátricos con neoplasias

sólidas de alto riesgo, aunque la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha no han podido demostrar de manera concluyente la superioridad de este procedimiento respecto a la QTC. Incluso en el NBL, en el que existe una mayor experiencia, aún quedan importantes incógnitas por dilucidar, como son la optimización de los regímenes de acondicionamiento o la idoneidad del purgado. En todos los demás tumores pediátricos las evidencias son demasiado limitadas para establecer este tratamiento como estándar. Por estos motivos todos los procedimientos de QTAD practicados en neoplasias sólidas no hematológicas en niños deben ser incluidos en protocolos de investigación y, por tanto, deben ser practicados en este contexto, no habiendo aún ninguna indicación estándar. Es, por tanto, preciso racionalizar las indicaciones y limitar su uso de momento a grupos cooperativos o ensayos terapéuticos.

Bibliografía

1. Seeger R, Reynolds C. Treatment of high-risk solid tumors of childhood with intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38: 395-424.
2. Herzig R, Lazarus H, Graham-Pole J, et al. Autologous bone marrow transplantation for malignant diseases: a phase I-II study for melanoma, neuroblastoma, Ewing's sarcoma, and germ cell tumors using high-dose melphalan. En: Gale RP, ed. *Recent advances in bone marrow transplantation*. New York: Liss, 1983; 643-657.
3. Sánchez de Toledo J, Gallego S, Pérez Payarols J, et al. Melfalán a altas dosis seguido de autotrasplante de médula ósea en tumores sólidos de la infancia. *Med Clin* 1989; 86: 621-625.
4. Ozkaynak M, Matthay K, Cairo M, et al. Double-alkilator non-total-body irradiation regimen with autologous hematopoietic stem-cell transplantation in pediatric solid tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 937-944.
5. Kajjume T, Kawano Y, Takaue Y, et al. New consecutive high-dose chemotherapy modality with fractionated blood stem cell support in the treatment of high-risk pediatric solid tumors: a feasibility study. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 147-151.
6. Gratwohl A, Passweg J, Baldomero H, et al. Blood and bone marrow transplantation activity in Europe 1996. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 227-240.
7. Goldman JM, Schmitz N, Niethammer D, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1998. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 1-7.
8. Brodeur G, Maris J, Yamashiro D, et al. Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 93-101.
9. Stram D, Matthay K, O'Leary M, et al. Consolidation chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation versus continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma: a report of two concurrent Children's Cancer Group studies. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2.417-2.426.
10. Matthay K, Villablanca J, Seeger R, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic. *N Engl J Med* 1999; 341: 1.165-1.175.
11. Ladenstein R, Philip T, Lasset C, et al. Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: a report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *J Clin Oncol* 1998; 16: 953-965.
12. Hartmann O, Valteau-Couanet D, Vassal G, et al. Prognostic factors in metastatic neuroblastoma in patients over 1 year of age treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: a multivariate analysis in 218 patients treated in a single Institution. *Bone Marrow Transplant* 1999; 25: 789-795.
13. Sandoval C, Meyer W, Parham D, et al. Outcome in 43 children presenting with metastatic Ewing's sarcoma: the St Jude Children's Research Hospital experience, 1962-1992. *Med Ped Oncol* 1996; 26: 180-185.
14. Burdach S, Jurgen H, Peters C, et al. Myeloablative radiochemotherapy and hemopoietic stem-cell rescue in poor-prognosis Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1.482-1.488.
15. Ladenstein R, Lasset C, Pinkerton R, et al. Impact of megatherapy in children with high-risk Ewing's tumours in complete remission: a report from the EBMT Solid Tumor Registry. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 697-705.
16. Ladenstein R, Hartmann O, Pinkerton R, et al. A multivariate and matched pair analysis on high-risk Ewing tumor patients undergoing MGT/SCR in Europe. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: S227.
17. Díaz M, Vicent M, Madero L. High-dose busulphan/melphalan as conditioning for autologous PBPC transplantation in pediatric patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1.157-1.159.
18. Madero L, Muñoz A, Sánchez de Toledo J, et al. Megatherapy in children with high-risk Ewing's sarcoma in first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 795-799.
19. Atra A, Whelan J, Calvagna V, et al. High-dose busulphan/melphalan with autologous stem cell rescue in Ewing's sarcoma. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 843-846.
20. Paulussen M, Braun-Munzinger G, Burdach S, et al. Treatment results in Ewing's sarcoma with pulmonary metastases at diagnosis: a retrospective analysis of 41 patients. *Klin Pädiatr* 1993; 205: 210-216.
21. Mason W, Grovas A, Halpern S, et al. Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 210-221.
22. Kalifa C, Hartmann O, Vassal G, et al. High-dose busulphan and thiotepa with autologous bone marrow transplantation in childhood malignant brain tumors: a phase II study. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9: 227-235.
23. Valteau-Couanet D, Kalifa C, Benhamou E, et al. Repeated high-dose chemotherapy followed by stem cell transplantation in young children with poor prognosis medulloblastoma or PNET: tolerance and efficacy. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: S228.
24. Dunkel I, Bayett J, Rosenblum M, et al. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 222-228.
25. Mahoney D, Strother D, Camitta B, et al. High-dose melphalan and cyclophosphamide with autologous bone marrow rescue for recurrent/progressive malignant brain tumors in children: A pilot Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 382-388.
26. Graham M, Herndon J, Casey J, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent and high-risk pediatric brain tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1.814-1.825.

27. Beyer J, Kramar A, Mandanas R , et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2.638-2.645.
28. Rick O, Beyer N, Schwella D, et al. Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy in patients with germ cell tumors. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: S228.
29. Margolin K, Doroshow J, Ahn C, et al. Treatment of germ cell cancer with two cycles of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous stem cell support. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2.631-2.637.
30. Motzer R, Mazumdar M, Sheinfeld J, et al. Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1.173-1.780.
31. Koscielniak E, Rosti G, Treuner J, et al. Prognosis in patients with primary bone and/or bone marrow metastases of rhabdomyosarcoma. A joint report of the EBMT solid tumor working party and the German Soft Tissue Sarcoma Study. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: S226.
32. Boulad F, Kernan N, LaQuaglia M, et al. High-dose induction chemoradiotherapy followed by autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in rhabdomyosarcoma, extraosseous Ewing's sarcoma, and undifferentiated sarcoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1.697-1.706.
33. Schwella N, Rick O, Meyer O, et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells by disease-specific chemotherapy in patients with soft tissue sarcomas. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 865-868.
34. D'Angio G, Breslow N, Beckwith J, et al. Treatment of Wilms'tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989; 64: 349-360.
35. Grundy P, Breslow N, Green D, et al. Prognostic factors for children with recurrent Wilms' tumor: results for the Second and Third National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1989; 7: 638-647.
36. Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, et al. High-dose melphalan, etoposide, and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor: A French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3.295-3.301.