

Altas dosis de quimioterapia con trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogos en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central en la edad pediátrica

A. Pérez Martínez, V. Quintero Calcaño, L. Madero López

Resumen

El pronóstico de los niños con tumores del sistema nervioso central ha mejorado en los últimos años, especialmente en determinados grupos histológicos, estadios precoces y en aquellos con resecciones neuroquirúrgicas completas. Sin embargo, en los tumores calificados de alto riesgo, la mortalidad sigue siendo muy elevada. Con el objetivo de mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes se han desarrollado diferentes estrategias terapéuticas. Una de ellas la constituye el tratamiento con altas dosis de quimioterapia (ADQ) y rescate con progenitores hematopoyéticos autólogos.

Los primeros estudios con ADQ se realizaron en pacientes con tumores recurrentes; posteriormente se extendieron a pacientes con tumores primarios y actualmente se plantea como tratamiento alternativo a la radioterapia en los niños más pequeños.

El análisis de los resultados obtenidos por los diferentes grupos de trabajo en tumores recurrentes, la selección de los pacientes y de los tumores que podrían beneficiarse de las ADQ constituyen este trabajo de revisión acerca del papel de las ADQ en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central en la edad pediátrica.

Palabras clave:

Altas dosis de quimioterapia. Rescate con progenitores hematopoyéticos autólogos. Tumores de sistema nervioso central. Niños.

Oncología, 2004; 27 (2):53-59

Summary

The outcome of children with brain tumors has improved in last years, especially for some histological types, early stages or after performance of radical surgery. However, patients with high risk tumors continue to experience a dismal prognosis with conventional treatment. In an attempt to improve our outlook on these patients, new strategies utilizing high-dose chemotherapy (HDCT) with stem cells rescue have been developed.

After the first studies conducted in patients with recurrent tumors, the procedure was extended to newly diagnosed primary tumors, and then presently to young children in an attempt to avoid brain irradiation.

The analysis of the results obtained by different groups in recurrent tumors, the selection of patients, and the tumors benefiting from the treatment, complete this paper about the role of high-dose chemotherapy in children with malignant brain tumors.

Key words: High-dose chemotherapy. Stem cells rescue. Malignant brain tumors. Children.

Introducción

Las neoplasias del sistema nervioso central (SNC) son los tumores sólidos más frecuentes en la edad pediátrica¹, representando el 20% del total del cáncer infantil.

Constituyen un grupo de tumores de histología heterogénea y de comportamiento biológico variable, pero con mal pronóstico en muchos de los casos.

La incorporación de la quimioterapia y la radioterapia adyuvante en los grupos de alto riesgo no ha determinado una mejoría importante, a diferencia de lo que ocurre en otras muchas neoplasias infantiles.

El reconocimiento de algunos factores pronósticos, fundamentalmente histológicos y clínicos, ha permitido que algunos tumores del SNC sean considerados de alto riesgo, como:

1. Astrocitomas supratentoriales de alto grado (astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme).
2. Tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) y meduloblastomas con restos tumorales >1,5 cm², recidivados o con diseminación metastásica por el neuroeje o extraneural (estadio de Chang T3b-T4 y M 1-4)².
3. Ependimomas anaplásicos.
4. Recidivas de tumores de origen germinal.
5. Gliomas difusos de tallo.
6. Niños de menor edad (<3-4 años).

Los resultados terapéuticos en estos pacientes dependen fundamentalmente de la neurocirugía. La imposibilidad de realizar una resección completa de la masa tumoral, limita ampliamente las expectativas de curación al incrementar el número de recaídas locales y a lo largo del neuroeje.

El otro grupo de alto riesgo lo constituyen los niños menores de 3-4 años, en los que concurren las siguientes circunstancias:

- 1) El retraso en el diagnóstico, que conlleva un diagnóstico en fases más avanzadas de la enfermedad.
- 2) Las limitaciones terapéuticas en este grupo de edad, fundamentalmente derivadas por las secuelas neurocognitivas irreversibles secundarias a la radioterapia. Este hecho limita el empleo de un recurso terapéutico fundamental en la prevención de las recaídas y en la consolidación de resecciones parciales en algunos tumores y
- 3) El desarrollo y mejor conocimiento de la biología molecular, han llevado a la conclusión de la presencia en estos pacientes de un número mayor de aberraciones cromosómicas que le confieren un comportamiento tumoral más agresivo³.

La experiencia acumulada con regímenes de altas dosis de quimioterapia con trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogos (ADQ) en neoplasias sólidas de localizaciones diferentes al SNC (neuroblastoma, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing) ha permitido que diferentes grupos colaborativos desarrollen este procedimiento en pacientes con neoplasias del SNC⁴.

Los siguientes supuestos teóricos permitirían inferir la utilidad que podría obtenerse con esta modalidad terapéutica⁵.

1. El uso de altas dosis de quimioterapia lograría mejorar la distribución de los quimioterápicos por el SNC, alcanzando altas concentraciones del fármaco en el tumor, venciendo la gran limitación que constituye la barrera hematoencefálica. Los fármacos antitumorales ideales serían aquellos con una curva dosis-respuesta lineal.

2. El uso de altas dosis de quimioterapia soslayaría la resistencia intrínseca o inducida a dosis convencionales de quimioterápicos.
3. La existencia de quimioterápicos como los agentes alquilantes (busulfán, ciclofosfamida, tiotepa, carboplatino, BCNU) activos en todas las fases del ciclo celular y antimetabólicos como los inhibidores de las enzimas topoisomerasas (etopósido y topotecán), ambos con buena penetración en el SNC, permitiría el desarrollo de este procedimiento.
4. El trasplante hematopoyético autólogo revertiría la mielosupresión inducida por los quimioterápicos, en respuesta a la escalada terapéutica.

Estos hechos llevaron a la inclusión de pacientes con tumores del SNC de muy mal pronóstico en protocolos clínicos de tratamiento con ADQ.

Los primeros resultados fueron desalentadores con una mortalidad excesiva a expensas de la toxicidad pulmonar y neurológica⁶. Este hecho se relacionó con el empleo de altas dosis de BCNU y tras su exclusión se objetivó una disminución significativa de la muerte tóxica asociada al trasplante⁷.

Actualmente, los resultados de los distintos grupos de tratamiento no son completamente satisfactorios, aunque sí parece existir un grupo de pacientes que podrían beneficiarse de las ADQ.

Muchos de estos resultados son difíciles de interpretar por la heterogeneidad de los tumores tratados, por la situación clínica de los pacientes en el momento del trasplante, así como por la utilización de diferentes regímenes de acondicionamiento.

A continuación revisaremos la experiencia acumulada en la literatura en los distintos tipos de tumores del SNC.

Gliomas de alto grado supratentoriales

El astrocitoma anaplásico (AA) y el glioblastoma multiforme (GBM), son tumores de origen glial de alto grado muy frecuentes en adultos y más raros en niños.

A pesar de tratamiento combinado con cirugía, radioterapia y quimioterapia convencional, estos tumores tienen mal pronóstico. Los resultados en adultos son malos con una supervivencia inferior al 10% a los 36 meses y una mediana de supervivencia de 11 meses⁸.

La experiencia en los niños, tras la cirugía, con regímenes de acondicionamiento muy agresivos (CCNU, tiotepa, etopósido) asociada a radioterapia, ha permitido obtener tasas de supervivencia que oscilan entre el 29% y el 46%, a costa de unas tasas de mortalidad tóxica muy altas⁹⁻¹¹.

Finlay y cols publicaron su experiencia tratando a 45 niños con gliomas de alto grado supratentoriales recidivados que fueron acondicionados con tiotepa y etopósido, constatándose una supervivencia libre de enfermedad del 28% a los 5 años⁹. Posteriormente, el Children Cancer Group publicó su experiencia en primera línea con ADQ (tiotepa-BCNU-etopósido). Hasta 3 pacientes de un total de 11 se encontraban vivos y sin evidencia de enfermedad tras un año de seguimiento¹¹.

Otros estudios no han sido tan prometedores; así, Heideman y cols utilizando regímenes de acondicionamiento con altas dosis de tiotepa y ciclofosfamida, seguidas de radioterapia como tratamiento en primera línea de 11 pacientes con astrocitoma de alto grado, observaron que tan sólo 1 paciente se encontraba en remisión completa de su enfermedad¹². El Pediatric Oncology Group, utilizando altas dosis de ciclofosfamida y melfalán no obtuvo ninguna respuesta¹³.

En resumen, altas dosis de CCNU en adultos con astrocitomas de alto grado no ha demostrado mejorar los resultados obtenidos con tratamiento convencional.

Sin embargo, las altas dosis de diferentes quimioterápicos podrían constituir una alternativa terapéutica en niños con gliomas de alto grado supratentoriales (AA y GBM), especialmente cuando se ha logrado reducir significativamente el volumen tumoral previo al procedimiento.

Gliomas del tronco cerebral

Los gliomas del tronco cerebral representan del 6 al 15% de los tumores cerebrales infantiles. Se caracterizan por su resistencia a cualquier tipo de tratamiento y por su escasa supervivencia.

Se diferencian dos tipos fundamentales de lesiones: difusas y focales.

Los gliomas difusos del tronco cerebral son gliomas de alto grado de malignidad. Constituyen el 50% de todos los gliomas de tronco. Tienen muy mal pronóstico, e independientemente de la conducta terapéutica utilizada, estos pacientes mueren antes del año de evolución.

El uso de quimioterapia convencional no ha demostrado efectividad como tratamiento alternativo o adyuvante. Tampoco las ADQ han mejorado los resultados obtenidos en el tratamiento convencional.

Dunkel y cols publicaron su experiencia tratando 10 pacientes con tumores de tronco refractarios o recurrentes a la radioterapia y a otros 6 pacientes que no habían sido tratados previamente, acondicionándolos con tiotepa, etopósido y BCNU, seguido de radioterapia hiperfraccionada. No observó ninguna diferencia en la supervivencia al compararlos con la terapia clásica¹⁴.

Ependimomas

Los ependimomas son tumores derivados de las células de revestimiento del epéndimo y son relativamente frecuentes en niños y adultos jóvenes. La localización más frecuente es intracraneal, en la fosa posterior.

Son tumores de crecimiento lento y se caracterizan por una alta tasa de recidivas locales y diseminación por el neuroeje ocasionalmente.

El tratamiento convencional es la cirugía seguida de radioterapia. Con este tratamiento, la supervivencia libre de enfermedad en 5 años es de 39-50%.

El uso de quimioterapia adyuvante está sujeto a controversia. Un trabajo del Grupo Cooperativo (Children Cancer Group) no encuentra mejores resultados en los pacientes tratados con quimioterapia convencional, que en los que sólo reciben radioterapia¹⁵.

Los pacientes con recidiva o refractariedad al tratamiento convencional reducen la supervivencia a un 29% a los dos años. El empleo de ADQ se ha limitado a este grupo de pacientes^{16,17}.

Los resultados presentados por Grill y cols con altas dosis de tiotepa y busulfán en el tratamiento de 16 pacientes con ependimoma recurrente, son desalentadores¹⁷. Tampoco Mason y cols con regímenes de acondicionamiento con tiotepa, etopósido o carboplatino, consiguieron obtener mejores resultados que con tratamiento convencional¹⁶.

De estas experiencias se deduce que en ependimomas recidivantes, las ADQ no han demostrado mejorar la supervivencia, por lo que no está indicado este procedimiento.

Meduloblastoma

El meduloblastoma o tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) de fosa posterior, es el tumor del SNC más frecuente en el niño (20%).

Son tumores de alto grado de malignidad y pueden diseminarse por metástasis dentro y fuera del SNC a través del líquido cefalorraquídeo o por vía sanguínea.

El tratamiento actual consiste en cirugía que si es completa conlleva una mejor supervivencia a largo plazo, seguida de radioterapia craneoespinal¹⁸.

La supervivencia actual en pacientes de riesgo estándar oscila alrededor del 60% a los 5 años, disminuyendo significativamente en los pacientes de alto riesgo.

La mayoría de los estudios que valoran la utilidad de las ADQ en meduloblastomas han sido realizados en niños con recidivas tumorales que tienen un pronóstico muy desfavorable.

Dupuis-Girod y cols trataron 20 pacientes menores de 3 años de edad, que habían presentado recidivas o

progresión de la enfermedad después de la cirugía y la quimioterapia empleando un régimen de acondicionamiento con altas dosis de busulfán y tiotepa. Con posterioridad, se administró radioterapia limitada a fosa posterior en las recidivas locales y craneoespinal en las recidivas metastásicas.

Con este protocolo, obtuvieron una supervivencia libre de enfermedad, a los 31 meses de seguimiento del 50%. Los pacientes más beneficiados fueron aquellos con recidivas locales¹⁹.

Otros grupos han tratado niños con meduloblastomas que habían recidivado después del tratamiento convencional, empleando otros regímenes de acondicionamiento. Graham y cols utilizaron ciclofosfamida y melfalán en la mayoría de los casos. Dunkel y cols y Gururangan y cols administraron carboplatino, etopósido y tiotepa, obteniendo respuestas objetivas con supervivencia del 34-46% después de un seguimiento de 3 años. En todos los estudios se observó igualmente una mayor efectividad terapéutica en los pacientes con recidivas locales²⁰⁻²².

Mason y cols trataron un grupo de 13 pacientes menores de 3 años con meduloblastoma en el momento del diagnóstico, con un protocolo que comprendía cirugía, quimioterapia convencional y consolidación con ADQ, en los pacientes que no mostraban progresión tumoral. El acondicionamiento fue con carboplatino, tiotepa y etopósido. La supervivencia libre de enfermedad fue del 69% al año y del 38% a los 2 años. Los mejores resultados se obtuvieron en aquellos pacientes con poca o ninguna enfermedad local y sin diseminación metastásica al momento del trasplante²³.

De la experiencia actual podemos concluir que las ADQ es una estrategia para pacientes con enfermedad recurrente y especialmente en el rescate de pacientes.

Tumor neuroectodérmico primitivo cerebral y pinealoblastoma

Los PNET cerebrales y pinealoblastomas son tratados habitualmente con cirugía seguida de radioterapia y quimioterapia, obteniendo unas tasas de supervivencia aproximadas del 45%²⁴.

Las recaídas presentan un pronóstico desfavorable con un curso letal en la mayoría de los casos.

La experiencia en las recaídas de estos tumores con ADQ es limitada, pero algunos grupos, Gururangan y cols²² y Graham y cols²⁰, han obtenido aceptables resultados. En ambos estudios la supervivencia se relacionó con la ausencia de enfermedad antes del trasplante autólogo.

La experiencia de Dunkel y cols con PNET recidi-

vantes se limita a un grupo de 16 pacientes que recibieron acondicionamiento con tiotepa, etopósido y carboplatino. Sobrevivieron tan sólo 4 pacientes al procedimiento, de los cuales 3 recibieron radioterapia local tras el trasplante²⁵.

Algunos autores han planteado la utilidad de las ADQ en pacientes con PNET del SNC antes del desarrollo de recaídas. La experiencia de Mason y cols²³ en niños menores de 3 años, mostró una supervivencia del 79% durante el primer año y del 43% a los 2 años.

En resumen, pocos datos existen en la literatura que justifiquen las ADQ en el rescate de PNET recidivantes. Sin embargo, los resultados obtenidos en el tratamiento del meduloblastoma recidivante, nos sugiere la posibilidad de realizar más trabajos con intensificación de quimioterapia en los PNET, seleccionando, quizás, a los pacientes que hubieran conseguido una mayor reducción del volumen tumoral.

Tumores germinales del SNC

Los tumores germinales del SNC se localizan habitualmente en el área supraselar y pineal presentando dos grupos histológicos con distinta respuesta terapéutica.

Los germinomas puros (sin elevación de marcadores embrionarios) son tumores muy radiosensibles y tienen un relativo buen pronóstico al ser tratados con cirugía y radioterapia local. La supervivencia estimada es del 85-95% a los 5 años²⁶.

En cambio, los tumores germinales "no germinomas" (con elevación en suero y LCR de alfafetoproteína y fracción beta de gonadotropina coriónica humana) presentan una menor radiosensibilidad que determina una mayor tasa de recidivas y peor pronóstico. La quimioterapia adyuvante con bleomicina, etopósido y carboplatino asociada con la radioterapia, se emplea extensivamente en los tumores germinales "no germinomas", obteniéndose supervivencias alrededor del 60% a los 5 años²⁶.

En ambos tipos histológicos, las recidivas presentan muy mal pronóstico, pero lo es aún peor en el grupo de los "no germinomas".

Las ADQ han logrado rescatar a algunos pacientes con recidivas de germinomas puros, pero no han sido efectivas en los pacientes con recidivas de tumores germinales "no germinomas"^{20, 26}.

Algunos autores sugieren que la identificación de pacientes con tumores germinales de alto riesgo, como son los tipos histológicos mixtos o "no germinomas", con poca respuesta a la quimioterapia, justificaría su consolidación con ADQ en un intento de mejorar la supervivencia y reducir la tasa de recidivas^{26, 27}.

Niños menores de 3-4 años con tumores malignos del SNC

Este grupo de pacientes se caracteriza por presentar un pronóstico muy pobre.

La radioterapia en este grupo de pacientes está contraindicada por las secuelas irreversibles que origina. Por tanto, el tratamiento en este grupo de edad debería limitarse a resección quirúrgica y quimioterapia, omitiendo o retrasando la irradiación craneal.

Con esta estrategia terapéutica se han presentado resultados que oscilan entre el 19-42% para astrocitomas, ependimomas, meduloblastomas, tumores germinales y PNET por parte del Pediatric Oncology Group²⁸ y del 0-55% para el PNET supratentorial, ependimoma, meduloblastoma y pinealomas por parte del Children Cancer Group²⁹.

La experiencia con ADQ en estos pacientes es escasa. Mason y cols publicaron su experiencia con altas dosis de tiotepa, carboplatino y etopósido en niños menores de 6 años. Alcanzaron una supervivencia libre de eventos del 25%, observando cómo los meduloblastomas, PNET y ependimomas alcanzaban tasas de supervivencia superiores al 30%, mientras que los astrocitomas y tumores germinales apenas respondían²³.

Gururangan y cols trabajaron con ADQ en tumores recidivantes de niños pequeños y obtuvieron una supervivencia libre de enfermedad del 47%, asociando en algunos casos radioterapia²².

Conclusiones

Las altas dosis de quimioterapia en los tumores malignos del SNC, han permitido ofrecer una alternativa terapéutica a un grupo de niños con muy mal pronóstico.

En cambio, la toxicidad de los regímenes de acondicionamiento en estos pacientes es todavía elevada y en muchos casos los resultados sólo representan una mejoría discreta.

Actualmente, los pacientes de menor edad podrían beneficiarse de las ADQ, al utilizarse como tratamiento de consolidación en vez de la radioterapia, disminuyendo el riesgo neurológico derivado de ésta.

Todavía queda mucho por sistematizar, antes de lograr una protocolización de las ADQ dentro del tratamiento de los tumores malignos del SNC en la infancia.

De la experiencia existente se identifican grupos de pacientes que podrían beneficiarse de este tipo de procedimientos:

1. Astrocitomas anaplásicos recidivantes.
2. Meduloblastomas con recidivas locales limitadas.

3. PNET supratentoriales con recidivas locales sometidas previamente a reducción tumoral.
4. tumores germinales mixtos o no germinomas con respuesta pobre a la quimioterapia habitual.
5. Meduloblastomas, PNET, glioblastomas malignos de alto grado supratentoriales y en niños pequeños con contraindicación de radioterapia.

Correspondencia:
Dr. L. Madero López
Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica
y Trasplante Hematopoyético
Hospital Niño Jesús
Menéndez Pelayo, 65
E-28009 Madrid
E-mail: lmadero@hnjs.insalud.es

Bibliografía

1. Crist WM, Kun LE. Common solid tumors of childhood. *New Engl J Med* 1991; 324:461-71.
2. Zeltzer P, Boyett J, Finlay J, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomised phase III study. *J Clin Oncol* 1999; 17:832-45.
3. Griffin CA, Hawkins AL, Packer RJ, et al. Chromosome Abnormalities in pediatric brain tumors. *Cancer Res* 1998; 48:175-80.
4. Dallorso S, Manzitti C, Morreale G, et al. High dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in poor risk solid tumors of childhood. *Haematologica* 2000; 85:66-70.
5. Kalifa C, Valteau D, Pizer B, et al. High-dose chemotherapy in childhood brain tumours. *Child's Nerv Syst* 1999; 15:498-505.
6. Finlay JL. The role of high-dose chemotherapy and stem cell rescue in the treatment of malignant brain tumors. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18 suppl. 3, S1-S5.
7. Duncan GG, Goodman GB, Ludgate CM et al. The treatment of adult high grade astrocytoma. *J Neuro Oncol* 1992; 13:63-72.
8. Biron P, Vial C, Chauvin F, et al. Strategy including surgery, high dose BCNU followed ABMT and radiotherapy in supratentorial high grade astrocytomas: a report of 98 patients. In : Dicke DA, Armitage JO, Dicke-Evinger MJ editors. *Autologous Bone marrow transplantation: Proceedings of the Fifth International Symposium*. Omaha, The University of Nebraska Medical Center, 1991; 33:91-5.
9. Finlay JL, Bayett JM, Yates AJ, et al. Randomised phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine and prednisone with eight-drugs-in-1-day regimen. *J Clin Oncol* 1995; 13:12-23.
10. Bouffet E, Mottolese C, Jouvet A, et al. Etoposide and thiotepa followed by ABMT in children and young adults with high-grade gliomas. *Eur J Cancer* 1997; 33:91-5.
11. Grovas AC, Boyett JM, Lindskey K, et al. Regimen-related toxicity of myeloablative chemotherapy with BCNU, thiotepa and etoposide followed autologous stem cell rescue for children with newly diagnosed glioblastoma multiforme: Report from the Children's Cancer Group. *Med Ped Oncol* 1999; 33:83-7.
12. Heideman RL, Douglass EC, Krane RA, et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue followed by interstitial and external-beam radiotherapy in newly diagnose pediatric malignant gliomas *J Clin Oncol* 1998; 16:210-21.
13. Mahoney DH Jr, Stroter 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; 14:382-8.
14. Dunkel IJ, Garvin JH, Goldman S, et al. High dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue for children with diffuse pontine brain stem tumors. *J Neuro Oncol* 1998; 16:210-21.
15. Evans AE, Anderson JR, Lefkowitz-Budreaux IB et al. Adjuvant chemotherapy of childhood posterior fossa ependymoma: craniospinal irradiation with or without adjuvant CCNU, vincristine, and prednisone: a Children Cancer Group study. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27:8-14.
16. Mason WP, Goldman S, Yates AJ, et al. Survival following intensive chemotherapy with bone marrow reconstitution for children with recurrent intracranial ependymoma. *J Neuro-Oncol* 1998; 6:135-43.
17. Grill I, Kalifa C, Doz F, et al. A high-dose busulfan-thiotepa combination followed by autologous bone marrow transplantation in childhood recurrent ependymoma: a phase II study. *Pediatr Neurosurg* 1996; 25:7-12.
18. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma: International Society of Paediatric Oncology and the German Society of Paediatric Oncology: SIOP II. *Med Pediatr Oncol* 1999; 25:166-78.
19. Dupuis-Girod S, Hartman O, Benhamou E, et al. Will high dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation supplant cranio-spinal irradiation in young children treated for medulloblastoma? *J Neuro-Oncol* 1996; 27:87-98.
20. Graham ML, Herndon JE, Casey JR, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent and high risk pediatric brain tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15:1814-23.

21. Dunkel IJ, Boyett J, Yates A, et al. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:222-8.
22. Gururangan S, Dunkel IJ, Godman S, et al. Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow rescue in young children with recurrent malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16:2486-93.
23. 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; 16:210-21.
24. Cohen BH, Zeltzer PM, Boyett JM, et al. Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy: a Children Cancer Group randomised trial. *J Clin Oncol* 1995; 13:1687-96.
25. Dunkel IJ, Johnson JH, Gardner SL, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for medulloblastoma and supratentorial PNET. In Dicke KA, Keating A, eds. *Autologous marrow and blood transplantation: proceedings of the eighth international symposium in Arlington, TX, Charlottesville, VA, Carden Jwnnings, 1997*; 381-6.
26. Balmaceda C, Modak S, Finlay JL. Central nervous system germ cell tumors. *Seminars in Oncology*, 1998; 25:243-50.
27. Gururangan S, Gardner S, Finlay JL. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for primary malignant tumors of the central nervous system; Atkiuyson K (ed). *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*. Second edition. Cambridge University Press. Cambridge, 2000.
28. Duffner PK, Horowitz MW, Krischer JP, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than 3 years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328:1725-31.
29. Geyer JR, Zeltzer PM, Boyett JM, et al. Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1994; 12:1607-15.