

Altas dosis de quimioterapia y soporte hematopoyético en el tratamiento de niños con meduloblastoma y tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial de alto riesgo

A. Pérez Martínez, V. Quintero Calcaño, M. González Vicent, J. Sevilla Navarro, M. A. Díaz Pérez, L. Madero López

Resumen

- **Propósito:** las altas dosis de quimioterapia (ADQ) y el rescate con progenitores hematopoyéticos autólogos ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con meduloblastoma (MB) y tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial (stPNET) recurrente y de alto riesgo.

- **Material y métodos:** presentamos 19 pacientes tratados con ADQ, 13 de alto riesgo y 6 con enfermedad recurrente. Los pacientes fueron movilizados con factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) a dosis de 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/12\text{h}$ durante 4 días. El acondicionamiento consistió en busulfán-melfalán. Tres pacientes recibieron de manera adicional tiotepa y cuatro pacientes topotecán. Los progenitores hematopoyéticos fueron reinfundidos 48h tras finalizar la quimioterapia.

- **Resultados:** con una mediana de seguimiento de 18 meses (rango 5-63) tras el trasplante, 9 pacientes (47%) están vivos (8 en remisión completa y 1 en remisión parcial). Fallecieron 3 pacientes (15%) por toxicidad del procedimiento y 7 por enfermedad progresiva (36%). La supervivencia libre de eventos, según el método de Kaplan-Meier, es del $37,67 \pm 14\%$ en todos los pacientes y un $57 \pm 15\%$ en los pacientes de alto riesgo.

- **Conclusiones:** en nuestra experiencia las ADQ, aunque es un procedimiento tóxico, puede mejorar la supervivencia especialmente en pacientes con MB o stPNET de alto riesgo.

Palabras clave:

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Altas dosis de quimioterapia. Meduloblastoma. Tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales.

Oncología, 2004; 27 (2):60-68

Summary

• **Purpose:** The combination of high-dose chemotherapy (HDC) and autologous stem cells rescue (ASCR) has been reported as a new relevant treatment improving survival rates of patients with cerebellar medulloblastoma and supratentorial neuroectodermal tumors. We report our preliminary results employing the procedure.

• **Material and methods:** We study 19 patients treated with HDC and ASCR; 13 of them were high risk patients, and 6 had recurrent disease. The patients received granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) at a dose of 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/12$ h during four days to stimulate granulocytes proliferation and mobilization. The patients were conditioned with busulfan-melphalan. Additionally, thiotepa was administered to three patients, and topotecan to four. The peripheral blood progenitor cells were collected and infused 48 h after finishing chemotherapy.

• **Results:** In an average follow-up of 18 months (range 5-63 months) after transplantation, 9 patients (47%) survived disease-free, 8 with complete remission and 1 with partial remission. Three patients (15%) died due to the toxic effects of the treatment, and 7 (36%) because of disease progression. According to the Kaplan-Meier method, the disease-free survivors were $37.67 \pm 14\%$ as a whole, and $57 \pm 15\%$ for the high risk patients.

• **Conclusions:** Although the combined use of high-dose chemotherapy and autologous hemopoietic stem cells transplantation is a toxic treatment, in our experience it improves the survival of patients with high risk medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors, especially of the later.

Key words: Peripheral blood progenitor cells. Autologous transplantation. High-dose chemotherapy. High-risk brain tumors. Medulloblastoma. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors.

Introducción

El tratamiento multidisciplinario con cirugía, radioterapia y quimioterapia ha permitido mejorar la supervivencia global de los pacientes con medulloblastomas (MB) y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales (stPNET), hasta situarla actualmente alrededor del 50-70%¹.

Sin embargo, los pacientes considerados de alto riesgo y los que presentan enfermedad recurrente, tienen un pronóstico muy desfavorable^{2, 3}.

En los últimos años y con el objetivo de mejorar la supervivencia en este grupo de pacientes, se han realizado diversas alternativas terapéuticas^{1, 4}. Una de estas estrategias la constituye la intensificación del tratamiento con altas dosis de quimioterapia (ADQ) y el rescate con progenitores hematopoyéticos autólogos.

Los resultados obtenidos por los diferentes grupos son actualmente objeto de debate y revisión en numerosos artículos científicos^{4, 5}.

En este artículo, presentamos nuestra experiencia con altas dosis de quimioterapia y rescate con progenitores hematopoyéticos autólogos de sangre periférica, en el tratamiento del MB y stPNET en pacientes de alto riesgo o en enfermedad recurrente.

Material y métodos

• Pacientes

Entre marzo 1995 y diciembre 2002, 19 pacientes pediátricos con diagnóstico histológico de MB o stPNET fueron sometidos a altas dosis de quimioterapia y rescate con progenitores hematopoyéticos autólogos.

Diferenciamos dos grupos de pacientes: por un lado los de alto riesgo y por otro aquellos que presentaban enfermedad recurrente.

• Pacientes de alto riesgo

El tratamiento inicial en los pacientes de alto riesgo consistió en resección tumoral, radioterapia en niños mayores de 4 años y quimioterapia estándar.

En todos los pacientes se intentó la máxima resección de la tumoración.

Las dosis de radioterapia fueron 50 Gy sobre el tumor primario, durante 6-7 semanas en fracciones diarias de 2 Gy (de lunes a viernes, descansando el fin de semana) y 35 Gy sobre el eje craneoespinal.

Los regímenes de quimioterapia estándar fueron los protocolos de quimioterapia de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (SFOP)⁶, Sociedad Internacio-

TABLA I

Características de los pacientes de alto riesgo

	Sexo	Edad	Diagnóstico	Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia estándar	Situación clínica	Chang	Meses desde el diagnóstico al trasplante
Paciente 1	Niño	2	MB	Parcial	NO	NO	EP	T4	2
Paciente 2	Niño	4	MB	Total	NO	NO	RC	T1	1
Paciente 3	Niño	2	stPNET	Total	NO	SFOP	RC	T1	3
Paciente 4	Niña	2	stPNET	Total	NO	NO	RP	T1	2
Paciente 5	Niña	14	MB	Parcial	SÍ	CCG	RP	T1	2
Paciente 6	Niño	2	MB	Total	NO	SIOP	RC	T1	4
Paciente 7	Niño	1	MB	Total	NO	SIOP	RC	T1	5
Paciente 8	Niña	5	stPNET	Total	SÍ	NO	RC	T1	6
Paciente 9	Niña	9	MB	Subtotal	SÍ	NO	RC	T1	7
Paciente 10	Niña	2	MB	Total	NO	SFOP	RC	T1	8
Paciente 11	Niño	4	stPNET	Parcial	NO	SFOP	RP	M2	7
Paciente 12	Niño	3	MB	Total	NO	SFOP	RC	T1	4
Paciente 13	Niño	5	MB	Total	SÍ	NO	EP	M3	3

Edad (años); MB: meduloblastoma; stPNET: Tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial. SFOP: Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica. SIOP: Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica. CCG: Children Cancer Group. RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva.

TABLA II

Características de los pacientes con enfermedad recurrente

	Sexo	Edad	Diagnóstico	Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia estándar	Chang	Situación clínica	Meses hasta recaída	Meses al trasplante
Paciente 14	Niño	12	MB	NO	NO	NO	M3	EP	10	1
Paciente 15	Niño	14	MB	Total	SÍ	NO	M2	2ºRC	18	5
Paciente 16	Niña	6	MB	Total	SÍ	NO	M3	2ºRC	11	4
Paciente 17	Niña	15	MB	Parcial	NO	NO	M2	RP	24	2
Paciente 18	Niño	5	stPNET	Total	SÍ	NO	M2	2ºRC	5	6
Paciente 19	Niño	15	MB	Parcial	NO	NO	M3	EP	26	1

Edad (años); MB: meduloblastoma; stPNET: Tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial. RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva.

nal de Oncología Pediátrica (SIOP)⁷, y del grupo Children Cancer Group (CCG)⁸.

Las principales características de los pacientes de alto riesgo se encuentran reflejadas en la Tabla I.

• Pacientes con enfermedad recurrente

Los pacientes con MB o stPNET recurrente recibieron tratamiento inicial con cirugía, radioterapia y quimioterapia estándar. Tras la recaída, el tratamiento consistió en máxima resección tumoral con/sin radioterapia.

Las principales características de los pacientes con enfermedad recurrente se muestran en la Tabla II.

El estadiaje de la enfermedad se realizó en todos los pacientes según la clasificación de Chang⁹.

Previo a la realización del trasplante, eran requeridas en los pacientes una función cardíaca normal (fracción de eyección >45% o fracción de acortamiento >30% mediante ecocardiografía), una función renal normal (creatinina sérica <1 mg/dl o aclaramiento renal de creatinina >70ml/min/m²), una función hepática normal (transaminasas en cifras inferiores a 1,5 ve-

ces los valores normales y bilirrubina total $< 1,5$ mg/dl), una función medular normal (hemoglobina > 10 g/dl, leucocitos totales > 3000 /L, neutrófilos absolutos totales > 1500 /L, y plaquetas > 100.000 mm³) y era requerido un "score" de Lansky > 70 ¹⁰.

- **Altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica**

Los pacientes fueron movilizados con factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF, Neupogen®, Amgen, Thousand Oaks, CA, USA) a dosis de 12 µg/kg dos veces al día, vía subcutánea durante 4 días consecutivos. El día siguiente de finalizada la movilización, se realizaba la leucoaféresis de grandes volúmenes de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, mediante un separador celular Cobe Spectra (Cobe BCT, Lakewood, CO, USA)¹¹.

Los productos de la aféresis fueron analizados para cuantificar el número de células CD34+ mediante citometría de flujo (Epics Elite Coulter Corporation, Hialeah, Florida, USA). El producto final, conteniendo un 10% de dimetil-sulfóxido (DMSO) era congelado y conservado en nitrógeno líquido a -196°C .

El régimen de acondicionamiento consistió en busulfán (4 mg/kg/día vía oral durante 4 días, desde el día -5 hasta el día -2 en 4 dosis diarias) y melfalán (140 mg/m²/día en infusión endovenosa de 5 minutos el día -1) en doce pacientes. En este grupo de pacientes, tres recibieron de manera adicional tiotepa (250 mg/m²/día en infusión endovenosa durante 2 días, los días -3 y -2) y cuatro topotecán (2 mg/m²/día en infusión endovenosa de 30 minutos durante 5 días, desde el día -11 hasta el día -7).

Siete pacientes recibieron busulfán durante 4 días (4 mg/kg/día vía oral, desde el día -5 hasta el día -2 en 4 dosis diarias) y tiotepa (350 mg/m²/día durante tres días).

El día 0 fueron reinfundidos los progenitores autólogos hematopoyéticos, tras descongelarlos a 37°C .

Desde el día +1, todos los pacientes recibieron G-CSF 10 µg/kg/día/i.v., finalizando su administración cuando la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) era superior a 1×10^9 /L durante dos días consecutivos.

La toxicidad fue evaluada de acuerdo a la versión 2.0 del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)¹².

- **Tratamiento de soporte**

Tras la colocación de un catéter venoso central en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (CIP), los pacientes eran aislados en habitaciones con doble

puerta y sistemas de filtros de aire HEPA en la unidad de Trasplante Hematopoyético.

La profilaxis infecciosa fue realizada en todos los pacientes con cotrimoxazol.

Desde el primer día del acondicionamiento y hasta el día 0, todos los pacientes recibieron clonazepán endovenoso para evitar las convulsiones relacionadas con el busulfán.

Las transfusiones de plaquetas se administraron para mantener recuentos plaquetares superiores a 20×10^9 /L y las transfusiones de concentrados de hematies fueron administrados para mantener un hematocrito superior al 25%. Todos los hemoderivados fueron irradiados antes de la transfusión.

La antibioticoterapia de amplio espectro era iniciada cuando se documentaba temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Si el cuadro de neutropenia febril se mantenía durante más de 5 días tras el inicio de la antibioticoterapia se asociaba anfotericina B (1 mg/kg/día).

Además, cualquier paciente con una pérdida de peso $> 10\%$, o incapacidad para la alimentación normal recibió intervención nutricional mediante soporte nutricional, enteral con sonda nasogástrica o mediante nutrición parenteral.

- **Definiciones**

El grupo de alto riesgo se definió como edad menor a 4 años, presencia de restos tumorales > 1.5 cm² y confirmación mediante resonancia magnética nuclear o tomografía axial computarizada de un estadio de Chang T3b/T4 o M1-M4⁸.

Para definir tumor recurrente o refractario fue necesaria la confirmación histológica o radiológica.

La extensión de la resección quirúrgica queda definida como parcial, cuando la resección tumoral es mayor del 10% pero inferior al 90%; subtotal, cuando la resección tumoral es $> 90\%$ pero persiste tumor macroscópicamente y total cuando no se evidencia tumor macroscópicamente ni mediante pruebas de neuroimagen postcirugía⁸.

Se consideró injerto leucocitario cuando se alcanzaba CAN $> 0,5 \times 10^9$ /L durante tres días consecutivos. Se consideró injerto plaquetar cuando se alcanzaba $> 20 \times 10^9$ /L plaquetas durante tres días consecutivos sin requerimientos transfusionales.

Para determinar la respuesta terapéutica se consideraron criterios de neuroimagen. Respuesta completa (RC) es definida como la resolución de todas las lesiones y la ausencia de progresión clínica. Respuesta parcial (RP) queda definida como la reducción en $> 50\%$ en el diámetro mayor de la lesión y ausencia de progresión clínica. Enfermedad estable (EE) es definida

como la reducción de <50% o el aumento del tamaño tumoral en <25% sin signos clínicos de progresión y enfermedad progresiva es considerada como aumento del tamaño tumoral >25%⁸.

• Consentimiento informado

Los padres o tutores legales de los pacientes fueron informados de los riesgos y beneficios del procedimiento, así como de otras alternativas terapéuticas. Se obtuvo consentimiento informado firmado de cada paciente.

• Análisis estadístico

La edad y datos de cinética de injerto se expresan en forma de mediana y rango. La supervivencia libre de eventos (SLE) fue definida como la presencia de progresión clínica o muerte desde el día del trasplante y hasta el día donde ocurriera tal evento. La SLE se calculó según el método de Kaplan-Meier¹³.

Resultados

• Población

Entre marzo 1995 y diciembre 2002, un total de 19 pacientes (12 niños y 7 niñas) con el diagnóstico de MB (14) o stPNET (5) de alto riesgo o en recaída, fueron sometidos a altas dosis de quimioterapia. La mediana de edad al diagnóstico fue de 4 años (rango 1-15).

Fueron clasificados 13 pacientes como de alto riesgo y 6 como enfermedad recurrente.

• Pacientes de alto riesgo

En este grupo de pacientes, 8 eran niños y 5 eran niñas. La mediana de edad fue 3 años (rango 1-14). Todos los pacientes tenían diagnóstico histológico de MB (9) y stPNET (4).

El tratamiento quirúrgico se llevó a cabo en todos los pacientes, siendo la resección tumoral completa en 9 pacientes y parcial en 4.

Recibieron radioterapia 4 pacientes, todos ellos mayores de 4 años. Quimioterapia estándar fue pautaada en siete pacientes (2 SIOP, 1 CCG, 4 SFOP).

La situación clínica previa a la terapia con altas dosis de quimioterapia y trasplante fue de RC en 8 pacientes, RP en 3 y EP en 2.

El régimen de acondicionamiento fue busulfán-melfalán en 8 pacientes y busulfán-tiotepa en 5; 3 pacien-

tes con régimen de acondicionamiento busulfán-melfalán recibieron adicionalmente tiotepa y otros 3 recibieron topotecán.

• Pacientes con recurrencia de la enfermedad

En este grupo de pacientes 4 eran niños y 2 niñas. La mediana de edad al diagnóstico de la recaída fue de 13 años (rango 5-15).

En el momento de la recurrencia, todos los pacientes tenían neuroimagen compatible con la enfermedad y en 4 pacientes se obtuvo también documentación histológica, MB (3) y stPNET (1). La mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial a la recaída fue de 14,5 meses (rango 5-26).

El tratamiento inicial, previo a la recurrencia, consistió en cirugía en todos los pacientes (RC en 4 pacientes, y RP en 2 de ellos), radioterapia en 3 y quimioterapia estándar en 4 pacientes (3 SIOP y 1 SFOP).

Tras la recurrencia, 5 pacientes fueron de nuevo intervenidos quirúrgicamente, alcanzando RC en 3 pacientes y RP en 2. Además 3 pacientes que inicialmente no recibieron radioterapia, fueron irradiados. Ningún paciente recibió quimioterapia estándar.

La situación clínica previa a las ADQ fue de RC en 3 pacientes, RP en 1 y EP en 2.

La mediana de tiempo desde la recurrencia hasta el trasplante fueron 3 meses (rango 1-6).

El régimen de acondicionamiento fue busulfán-melfalán en 4 pacientes y busulfán-tiotepa en 2; 1 paciente con régimen de acondicionamiento busulfán-melfalán recibió adicionalmente topotecán.

• Toxicidad del procedimiento y cinética de injerto leucoplaquetario

En el día 0 se infundieron una mediana de 3,45 (0.6 - 42) $\times 10^6$ /kg células de progenitores hematopoyéticos autólogos de sangre periférica. Un total de 18 pacientes recuperaron la hematopoyesis. La mediana de injerto leucocitario fue de 9 días (rango 7-12) y de injerto plaquetar 13,5 días (rango 8-60). No alcanzó injerto plaquetar 1 paciente.

Fallecieron 3 niños por toxicidad del procedimiento, 2 pacientes del grupo de alto riesgo y 1 paciente del grupo de recurrencia. La causa de la muerte fue en 2 enfermos fallo multiorgánico secundario a shock séptico y en 1 enfermo insuficiencia respiratoria por infección por citomegalovirus.

Todos los niños presentaron toxicidad hematológica grado IV, precisando una mediana de 2 unidades de concentrado de hemáties y 2 unidades de concentrado de plaquetas.

TABLA III

Acondicionamiento, cinética de injerto y toxicidades

	Acondicionamiento	CD34+/kg	Injerto leucocitario	Injerto plaquetar	Toxicidades
Paciente 1	BU-TI	42 x 10 ⁶	7	15	SEPSIS
Paciente 2	BU-TI	5,2 x 10 ⁶	8	60	EVOH
Paciente 3	BU-TI	2,8 x 10 ⁶	9	25	Convulsiones
Paciente 4	BU-TI	8,06 x 10 ⁶	9	9	SEPSIS/Convulsiones
Paciente 5	BU-ME	3,84 x 10 ⁶	12	11	EI
Paciente 6	BU-TI-ME	16,6 x 10 ⁶	10	12	SEPSIS
Paciente 7	BU-TI-ME	24,8 x 10 ⁶	9	10	-
Paciente 8	BU-TI-ME	3,45 x 10 ⁶	11	19	EI/SEPSIS
Paciente 9	BU-ME-TO	2,1 x 10 ⁶	11	11	EI
Paciente 10	BU-ME-TO	3,27 x 10 ⁶	8	13	VARICELA
Paciente 11	BU-ME-TO	2,4 x 10 ⁶	10	8	-
Paciente 12	BU-ME	13,5 x 10 ⁶	11	14	INFECCIÓN CMV
Paciente 13	BU-TI	14,6 x 10 ⁶	7	15	TUMOR 2º
Paciente 14	BU-TI	2,16 x 10 ⁶	10	-	EVOH
Paciente 15	BU-TI	2,22 x 10 ⁶	9	9	SEPSIS
Paciente 16	BU-ME	0,6 x 10 ⁶	11	15	SEPSIS
Paciente 17	BU-ME	1,26 x 10 ⁶	9	19	SEPSIS
Paciente 18	BU-ME	1,86 x 10 ⁶	9	10	-
Paciente 19	BU-ME-TO	7,3 x 10 ⁶	10	14	EI

BU-TI-ME: busulfán-tiotepa-melfalán; BU-ME: busulfán-melfalán; BU-TO-ME: busulfán-topotecán-melfalán; Injerto (días).
EI: enfermedad del injerto; CMV: citomegalovirus; EVOH: enfermedad venooclusiva hepática.

Todos los niños presentaron episodios de neutropenia febril que precisaron tratamiento antibiótico de amplio espectro; 1 enfermo presentó un exantema vesiculoso polimorfo característico de primoinfección por el virus varicela zóster (varicela), y 8 niños presentaron infecciones relacionadas con el catéter por estafilococo coagulasa negativo.

La toxicidad gastrointestinal fue de grado IV en todos los pacientes, precisando perfusión intravenosa de opioides para el control del dolor. Hasta 15 niños precisaron soporte nutricional en forma de nutrición parenteral con una mediana de duración de 8 días (9-40).

Un total de 4 pacientes presentaron síndrome del injerto precisando altas dosis de esteroides para resolver el cuadro¹⁴. Además, 2 enfermos desarrollaron enfermedad venooclusiva hepática que se resolvió con tratamiento de soporte semanas más tarde.

Neurotoxicidad grado IV en forma de convulsiones, probablemente relacionadas con el busulfán, aconteció en 2 niños.

Seis años tras el trasplante, 1 niño desarrolló un fibrohistiocitoma de hueso de localización mandibular.

La toxicidad y cinética de injerto se muestran en la Tabla III.

• Respuesta terapéutica al trasplante y supervivencia

El tumor reapareció en 7 enfermos tras una mediana de 5 meses tras el trasplante (rango 1-25 meses), 3 pacientes del grupo de alto riesgo y 4 pacientes del grupo de recaída tumoral. Todos fallecieron.

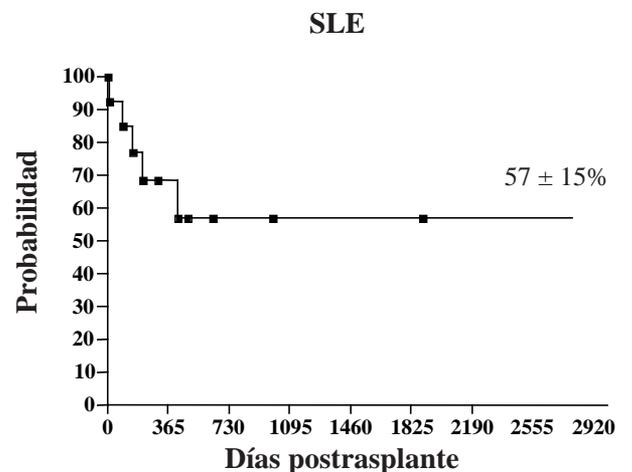


Fig. 1. Curva de supervivencia libre de eventos en los pacientes con MB/stPNET de alto riesgo.

TABLA IV

Evolución y seguimiento

	Situación clínica al trasplante	Situación clínica pos trasplante	Seguimiento desde el trasplante (días)	Seguimiento desde el diagnóstico (días)
Paciente 1	EP	MT	18	120
Paciente 2	RC	RC/VIVO	1890	1950
Paciente 3	RC	MEP	210	300
Paciente 4	RP	MEP	130	210
Paciente 5	RP	RC/VIVO	990	1020
Paciente 6	RC	MEP	428	1080
Paciente 7	RC	RC/VIVO	630	780
Paciente 8	RC	RC/VIVO	480	720
Paciente 9	RC	RC/VIVO	150	720
Paciente 10	RC	RC/VIVO	300	720
Paciente 11	RP	RP/VIVO	300	680
Paciente 12	RC	MT	90	240
Paciente 13	EP	RC/VIVO	2790	2890
Paciente 14	EP	MEP	15	360
Paciente 15	2 ^o RC	MEP	60	720
Paciente 16	2 ^o RC	MEP	150	1050
Paciente 17	RP	MEP	150	1050
Paciente 18	2 ^o RC	MT	750	1230
Paciente 19	EP	RC/VIVO	420	1350

RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva
 MT: muerte tóxica; MEP: muerte por enfermedad progresiva.

En el momento actual, 9 niños se encuentran vivos, con una mediana de seguimiento tras el trasplante de 18 meses (5-63 meses). De estos nueve, 8 niños se encontraban en RC y 1 niño en RP. Sobreviven dentro del grupo de alto riesgo 8 enfermos y 1 paciente en el grupo de recurrencia.

La SLE estimada mediante el método de Kaplan-Meier con una mediana de 2 años, es de $37,67 \pm 14\%$, en todos los pacientes. En el grupo de alto riesgo la SLE con una mediana de 2 años es de $57 \pm 15\%$ (Fig. 1).

La evolución y el seguimiento se muestran en la Tabla IV.

Discusión

El reconocimiento de algunos factores pronósticos, fundamentalmente clínicos, ha permitido que algunos meduloblastomas sean considerados de alto riesgo^{8,9}. Nosotros hemos incluido a nuestros pacientes según estos criterios y en un 47% (un total de 9) eran menores de 4 años. La gran mayoría de estos pacientes con diagnóstico de MB/stPNET recurrente y de alto riesgo tienen un pronóstico muy desfavorable con el trata-

miento convencional (cirugía, radioterapia y quimioterapia estándar)^{2,3}.

La utilización de ADQ y posterior rescate hematopoyético, podría beneficiar a algunos pacientes en recaída, especialmente en los MB en los que el diagnóstico de la recaída se haga temprano y el trasplante de forma precoz^{15,16}. Nosotros no hemos encontrado evidencia de mejoría en nuestros pacientes cuando hemos realizado ADQ en recaída, permaneciendo sólo un paciente vivo.

Otra alternativa es utilizar las ADQ en primera línea de terapia como tratamiento de consolidación en pacientes de alto riesgo¹⁷. Entre el grupo de alto riesgo, se encuentran los niños menores de 4 años en los que es necesario encontrar una alternativa terapéutica a la radioterapia para evitar su toxicidad^{1,3}. En el grupo de pacientes con MB/stPNET de alto riesgo, en primera línea de tratamiento, hemos tratado a 13 pacientes (9 MB y 4 stPNET), 9 de ellos menores de 4 años. Se encuentran vivos 8 pacientes (6 MB y 2 stPNET), 4 de ellos menores de 4 años.

La buena situación clínica y el control de la enfermedad previa al trasplante han sido considerados como factores pronósticos favorables para las ADQ⁷. En nuestra serie, observamos que 5 de los 9

pacientes supervivientes (55%) estaban en primera RC pretrasplante, mientras que tan sólo 3 de los 10 pacientes fallecidos (30%), presentaban esta situación.

Actualmente, se desconoce cual es el acondicionamiento quimioterápico más apropiado para los tumores del SNC. Los regímenes basados en busulfán podrían ser efectivos en este tipo de tumores, tal como ha sido descrito en otros tumores sólidos¹⁸. La mayoría de las drogas utilizadas en el acondicionamiento son activas en todos los estadios del ciclo celular, por lo que la adición de algunas drogas específicas de ciclo, como inhibidores de las enzimas topoisomeras, podrían aumentar de manera sinérgica la actividad tumoricida¹⁹. El MB es un tumor quimiosensible y los quimioterápicos con mayor actividad tumoricida serían drogas como los agentes alquilantes (busulfán, melfalán, tiotepa, ciclofosfamida y derivados del platino). Además, estas drogas presentan una cinética lineal en cuanto a la relación dosis-respuesta, por lo que serían fármacos de elección para la intensificación de la quimioterapia. Sin embargo, esta misma propiedad les confiere su limitación terapéutica, ya que el aumento de la dosis no sólo aumenta la respuesta sino también la toxicidad, principalmente hematopoyética¹⁹, por lo que es necesario rescatar el sistema hematopoyético del paciente tras las altas dosis de quimioterapia. Clásicamente los precursores hematopoyéticos autólogos eran obtenidos de la médula ósea; sin embargo, actualmente la sangre periférica permite obtener precursores hematopoyéticos, originando injertos más precoces y duraderos, como ocurrió en todos nuestros casos.

La toxicidad del trasplante en pacientes con tumores del SNC es elevada, oscilando según las series entre el 2% y el 16%^{1,3}. Este hecho ha limitado su uso terapéutico⁸. En nuestra experiencia, 3 pacientes (15%) fallecieron por toxicidad del procedimiento, 2 por fallo multiorgánico secundario a shock séptico y 1 paciente por insuficiencia respiratoria secundaria a infección por citomegalovirus. La elevada toxicidad de las ADQ sugiere la necesidad de indicar el procedimiento en aquellos pacientes en situación de remisión de su enfermedad y en buena situación clínica.

Tras una mediana de seguimiento de 2 años, la SLE global fue del $37,67 \pm 14\%$, siendo más alta en el grupo de alto riesgo, $57 \pm 15\%$, similar a la supervivencia de los MB/st PNET de riesgo estándar^{5, 19}. Además, nuestros resultados son especialmente favorables en el grupo de MB/stPNET de alto riesgo y menores de 4 años, donde obtenemos un SLE del $71,43 \pm 17\%$, obviando la radioterapia y sus efectos desfavorables.

Nuestros resultados preliminares en los pacientes de alto riesgo coinciden con los descritos por otros grupos^{1, 3, 8, 20} y sugieren que los niños con MB/stPNET de alto riesgo, incluyendo los menores de 4 años, podrían beneficiarse de las ADQ como tratamiento de consolidación, evitando en este último grupo de edad la radioterapia y sus efectos secundarios.

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. Newton H. Review of the molecular genetics and chemotherapeutic treatment of adult and paediatric medulloblastoma. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2001; 10(12): 2089-104.
2. Dunkel IJ, Boyett JM, Yates A, Rosenblum M, Garvin JH Jr, Bostrom BC, 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.
3. Mason WP, Grovas A, Halpern S, Dunkel IJ, Garvin J, Heller G, et al. Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16:210-21.
4. 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.
5. Dunkel IJ, Finlay JL. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for brain tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 41:197-204.
6. Marec-Berare P, Jouvét A, Thiesse P, Kalifa C, Koz F, Frappaz D. Supratentorial embryonal tumors in children under 5 years of age: An SFOP study of treatment with postoperative chemotherapy alone. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38:83-90.
7. Kalifa C, Hartmann O, Demeocq F, Vassal G, Couanet D, Terrier-Lacombe MJ, et al. High-dose busulfan and thiotepa with autologous bone marrow transplantation in childhood malignant brain tumors: a phase II study. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9(4): 227-33.
8. Zeltzer P, Boyett J, Finlay J, Albright A, Rorke L, Milstein 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 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 832-45.

9. Laurent J, Chang CH, Cohen M. A classification system for primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma) of the posterior fossa. *Cancer* 1985; 56:1807-9.
10. Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller D. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer* 1987; 60:1651-6.
11. Sevilla J, González-Vicent M, Madero L, García-Sánchez F, Díaz MA. Granulocyte colony-stimulating factor alone at 12 microg/kg twice a day for 4 days for peripheral blood progenitor cell priming in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30:417-20.
12. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(1):13-47.
13. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 3:457-81.
14. Madero L, Vicent MG, Sevilla J, Prudencio M, Rodríguez F, Díaz MA. Engraftment syndrome in children undergoing autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30:355-8.
15. Guruangan S, Dunkel IJ, Goldman S, Garvin JH, Rosenblum M, Boyett JM, et al. Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow rescue in young children with recurrent malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16(7):2486-93.
16. Zia MI, Forsyth P, Chaudhry A, Russell J, Stewart DA. Possible benefits of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for adults with recurrent medulloblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30:565-9.
17. Strother D, Ashley D, Kellie SJ, Patel A, Jones-Wallace D, Thompson S, et al. Feasibility of four consecutive high-dose chemotherapy cycles with stem-cell rescue for patients with newly diagnosed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor after craniospinal radiotherapy: results of a collaborative study. *J Clin Oncol* 2001; 10:2696-704.
18. Díaz MA, Vicent MG, Madero L. High-dose busulfan/melphalan as conditioning for autologous PBPC transplantation in pediatric patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 1999; 11:1157-9.
19. Kalifa C, Valteau D, Pizer B, Vassal G, Grill J, Hartmann O. High-dose chemotherapy in childhood brain tumours. *Child's Nerv Syst* 1999; 15:498-505.
20. Graham ML, Herndon JE 2nd, Casey JR, Chaffee S, Ciocci GH, Krischer JP, 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.