

Trasplante autólogo con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica en niños con tumores del sistema nervioso central de alto riesgo

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

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

Antecedentes

En los últimos años ha mejorado discretamente la supervivencia de los niños con tumores del sistema nervioso central (SNC). Especialmente en tumores como el meduloblastoma y en aquellos en los que se consigue una resección quirúrgica completa. En cambio, los pacientes con resecciones quirúrgicas incompletas, tumores diseminados por el neuroeje, metastásicos, recurrentes o en los pacientes de menor edad, el pronóstico resulta muy pobre.

Objetivos

Con intención de mejorar el pronóstico de los pacientes de alto riesgo y con enfermedad recurrente, se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas como el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

Métodos

Revisión retrospectiva de los pacientes con tumores de alto riesgo del SNC y recurrentes sometidos a TAPH entre los meses de septiembre de 1995 y diciembre de 2002 en nuestra unidad.

Resultados

Un total de 35 pacientes fueron trasplantados. Fallecieron 7 pacientes (20%) por toxicidad del procedimiento y 15 pacientes (42%) por enfermedad progresiva, 13 pacientes se encuentran vivos, con una mediana de seguimiento tras el trasplante de 18 meses (5-63 meses). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) estimada mediante el método de Kaplan-Meier con una mediana de 2 años fue de $37,64 \pm 8,7\%$, en todos los pacientes; de $57 \pm 15\%$ en los pacientes con meduloblastoma/tumor primitivo neuroectodérmico supratentorial (MB/stPNET) de alto riesgo, y de $71,43 \pm 17\%$ en los pacientes con MB/stPNET menores de 4 años.

Conclusiones

En nuestra experiencia el TAPH podría ser efectivo en el tratamiento de los tumores malignos del SNC en pacien-

tes con enfermedad controlada y en determinados grupos histológicos, tumores quimiosensibles (meduloblastoma, astrocitoma anaplásico), así como en los niños de menor edad donde la radioterapia craneal está contraindicada.

Palabras clave:

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Tumores de alto riesgo de SNC. Meduloblastoma. stPNET. Astrocitoma anaplásico.

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH AUTOLOGOUS STEM CELL RESCUE IN CHILDREN WITH HIGH-RISK AND RECURRENT BRAIN TUMORS

Background

In the last few years, survival in children with central nervous system (CNS) tumors has slightly improved, especially in children with tumors such as medulloblastoma and those in which complete surgical resection is achieved.

However, outcome remains poor in patients with incomplete surgical resection, neuroaxial dissemination, metastatic or recurrent tumors and in very young children.

Objectives

To improve prognosis in patients with high-risk and recurrent tumors, new therapeutic strategies such as high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue (ASCR) have been developed.

Methods

We retrospectively studied patients with high-risk and recurrent CNS tumors who underwent ASCR between September 1995 and December 2002 in our unit.

Correspondencia: Dr. L. Madero López.

Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica y Trasplante Hematopoyético.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: antonioperezmartinez@yahoo.es

Recibido en octubre de 2003.

Aceptado para su publicación en marzo de 2004.

Results

Thirty-five patients underwent ASCR. Seven patients died of treatment-related toxicities (20%). Thirteen (37%) are event-free survivors at a median post-ASCR follow-up of 18 months (range: 5-63 months). The 2-year Kaplan-Meier estimates of event-free survival was $37.64 \pm 8.7\%$ in all patients, $57 \pm 15\%$ in the group of patients with high-risk medulloblastoma/supratentorial primitive neuroectodermal tumor (stPNET) and $71.43 \pm 17\%$ in patients aged less than 4 years with medulloblastoma/stPNET.

Conclusions

In our experience, ASCR may be effective in the treatment of malignant tumors of the central nervous system in patients with controlled disease, in certain histologic groups and chemosensitive tumors (medulloblastoma, malignant astrocytoma), as well as in very young children in whom cranial radiotherapy is contraindicated.

Key words:

Autologous stem cell rescue. High-risk brain tumors. Medulloblastoma. stPNET. Malignant astrocytoma.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) representan las neoplasias sólidas más frecuentes en la edad pediátrica y el segundo cáncer en frecuencia tras las leucemias. Constituyen el 20% de todos los tumores malignos de la infancia, con una incidencia anual estimada de 24,5 por millón de niños¹.

Clásicamente la resección quirúrgica, la radioterapia y la quimioterapia han constituido los procedimientos terapéuticos para este tipo de tumores con una supervivencia inferior en comparación con el resto de neoplasias infantiles^{2,3}.

En la última década, algunos grupos de trabajo han incorporado el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en los protocolos de tratamiento de tumores malignos del SNC^{4,5}. El fundamento teórico de esta modalidad terapéutica reside en la cinética dosis-respuesta lineal de algunos quimioterápicos (alquilantes y derivados del platino) que permitiría intensificar el tratamiento quimioterápico, alcanzando una distribución óptima en el SNC, así como una mayor concentración del fármaco dentro del tumor. De esta manera, se soslayaría la oposición natural derivada de la barrera hematoencefálica.

El trasplante hematopoyético autólogo rescataría de la mielosupresión inducida por la intensificación de los quimioterápicos, restituyendo la hematopoyesis de una manera precoz y eficaz⁶.

La mayoría de los estudios realizados con TAPH están limitados por el escaso número de pacientes, la heterogeneidad de los tumores tratados y por la utilización de diferentes regímenes de acondicionamiento, aunque parece existir un efecto beneficioso en algunos tumores como meduloblastomas, tumores primitivos neuroectodérmicos (PNET) y astrocitomas de alto grado⁷. Asimismo sería una alternativa terapéutica a la radioterapia en los pa-

cientes menores de 4 años, en los cuales la irradiación craneoespinal está limitada por las graves secuelas neurológicas a largo plazo^{8,9}.

En esta publicación se realiza una revisión de nuestra experiencia en TAPH en niños con tumores del SNC de alto riesgo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Entre septiembre de 1995 y diciembre del 2002, recibieron tratamiento con TAPH 35 pacientes con tumores de alto riesgo del SNC o los que presentaron una recurrencia.

El tratamiento previo a la intensificación consistió en todos los casos 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 y 35 Gy sobre el eje craneoespinal cuando estuvo indicado. Los regímenes de quimioterapia estándar siguieron los protocolos de quimioterapia de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (SFOP)⁹, Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP)¹⁰, Pediatric Oncology Group (POG)¹¹ y del Children's Cancer Group (CCG)¹².

Previa a la realización del trasplante se requería función cardíaca normal (fracción de eyección > 45 % o fracción de acortamiento > 30 % mediante ecocardiografía); función renal normal (creatinina sérica < 1 mg/dl o aclaramiento renal de creatinina > 70 ml/min/m²); función hepática normal (transaminasas en cifras inferiores a 1,5 veces los valores normales y bilirrubina total < 1,5 mg/dl); hematopoyesis normal (hemoglobina > 10 g/dl, leucocitos totales > 3.000/μl, neutrófilos absolutos totales [CAN] > 1.500 μl, y plaquetas > 100.000 μl), y *score* de Lansky superior a 70¹³.

Las características de los pacientes, tratamientos y situación clínica previa y posterior al procedimiento se muestran en la tabla 1.

Aféresis de progenitores hematopoyéticos autólogos de sangre periférica

Los días previos al trasplante, los pacientes fueron movilizados con factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF, Neupogen®, Amgen, Thousand Oaks, CA, EE.UU.) en dosis de 12 μg/kg/12 h, por vía subcutánea durante 4 días consecutivos.

Cuando transcurrieron 24 h de finalizar la última dosis de G-CSF, se realizó una leucoaféresis de grandes volúmenes de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica mediante un separador celular Cobe Spectra (Cobe BCT, Lakewood, CO, EE.UU.)¹⁴. Los productos de la aféresis se analizaron para cuantificar el número de células CD34+ mediante citometría de flujo (Epics Elite Coulter Corporation, Hialeah, Florida, EE.UU.). El producto final,

TABLA 1. Características de los pacientes

Número de pacientes	35
Sexo (niños/niñas)	21/14
Edad ($\leq 4 / > 4$)	14/21
Mediana/rango	5/1-18
Diagnóstico (primario/recaída/total)	
MB	9/5/14
stPNET	4/1/5
PNB	1/0/1
EA	2/1/3
AA	3/0/3
GBM	2/1/3
CPC	1/0/1
TG	2/1/3
TR	2/0/2
Tratamiento	
Resección quirúrgica	35 (100%)
Total/parcial	16/19
Radioterapia	18 (51%)
Quimioterapia convencional	20 (57%)
SIOF	7
SFOP	6
CCG	4
POG	3
Situación clínica pretrasplante	
RC	14
RP	15
EP	6
Situación clínica post-ADQ-TPHA	
Vivos	13
RC/RP	13/0
Exitus	22
Enfermedad/tóxica	15/7
SLE	
Todos	37,64 \pm 8,7%
MB/stPNET no recurrentes	57 \pm 15%
MB/stPNET < 4 años	71,43 \pm 17%

MB: meduloblastoma; stPNET: tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial; PNB: pineoblastoma; EA: ependimoma anaplásico; AA: astrocitoma anaplásico; GBM: glioblastoma multiforme; CPC: carcinoma de plexos coroideos; TG: tumor germinal; TR: tumor rabdoide; SIOF: Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica; SFOP: Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica; CCG: Children's Cancer Group; POG: Pediatric Oncology Group; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EP: progresión de la enfermedad.

conteniendo el 10 % de dimetil-sulfóxido (DMSO) fue congelado y conservado en nitrógeno líquido a -196 °C.

Acondicionamiento

En función de nuestra experiencia y de los estudios publicados^{2,10,11}, así como la situación clínica pretrasplante y tratamiento quimioterápico previo, se seleccionaron los diferentes regímenes de acondicionamiento. Las diferentes combinaciones de quimioterápicos utilizados en altas dosis como acondicionamiento del trasplante consistieron en:

1. BUME: busulfán (4 mg/kg/día por vía oral [VO], 4 días) y melfalán (140 mg/m²/día por vía intravenosa [IV], 1 día).

2. BUTI: busulfán (4 mg/kg/día VO, 4 días) y tiotepa (350 mg/m²/día IV, 3 días).

TABLA 2. Acondicionamiento, cinética de injerto y toxicidades

Acondicionamiento	
BUME	8
BUTI	12
BUMETI	6
BUMETO	5
TIVP	1
CAVPIF	2
CAVPTI	1
Infusión CD34+/kg	
$> 5 \times 10^6 / < 5 \times 10^6$	16/19
Mediana/rango	3,84/0,6-48,2
Cinética de injerto (días) IL/IP	32/30
Mediana	9/12
Rango	7-12/8-60
Toxicidades	
Muerte tóxica	7 (20%)
Hematológica grado IV	35
Mucositis grado IV	35
Sepsis	4
Infección catéter venoso central	10
Candidemia	1
Infección por citomegalovirus	2
Infección por virus varicela-zóster	1
Síndrome del injerto	9
Convulsiones	3
Enfermedad venooclusiva hepática	2
Segundos tumores	1

BUME: busulfán-melfalán; BUTI: busulfán-tiotepa; BUMETI: busulfán-tiotepa-melfalán; BUMETO: busulfán-topotecán-melfalán; TIVP: tiotepa-etopósido; CAVPIF: carboplatino-etopósido-ifosfamida; CAVPTI: carboplatino-etopósido-tiotepa; IL: injerto leucocitario; IP: injerto plaquetario.

3. BUMETI: busulfán (4 mg/kg/día VO, 4 días), melfalán (140 mg/m²/día IV, 1 día) y tiotepa (250 mg/m²/día IV, 3 días).

4. BUMETO: busulfán (4 mg/kg/día VO, 4 días), melfalán (140 mg/m²/día IV, 1 día) y topotecán (2 mg/m²/día IV, 5 días).

5. TIVP: tiotepa (250 mg/m²/día IV, 3 días) y etopósido (350 mg/m²/día IV, 3 días).

6. CAVPI: carboplatino (500 mg/m²/día, 3 días), etopósido (350 mg/m²/día IV, 3 días) e ifosfamida (4500 mg/m²/día, 2 días).

7. CAVPTI: carboplatino (500 mg/m²/día, 3 días), etopósido (350 mg/m²/día IV, 3 días) y tiotepa (250 mg/m²/día IV, 3 días).

El día 0 se reinfundieron los progenitores autólogos hematopoyéticos, tras descongelarlos a 37 °C. La toxicidad se evaluó de acuerdo a la versión 2.0 del Instituto Nacional del Cáncer (NCD)¹⁵. Los detalles del acondicionamiento y la aféresis se muestran en la tabla 2.

Tratamiento de soporte

Previo al trasplante, a los pacientes se les canalizó un catéter venoso central (CVC) en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y posteriormente se traslada-

ron a la Unidad de Trasplante Hematopoyético, donde fueron aislados en habitaciones con doble puerta y sistemas de filtros de aire HEPA. La profilaxis infecciosa se realizó en todos los pacientes con cotrimoxazol.

Todos los pacientes que fueron acondicionados con busulfán recibieron clonazepam intravenoso desde el primer día del acondicionamiento y hasta el día de la infusión. Desde el día +1, todos los pacientes recibieron G-CSF (10 μ g/kg/día IV), finalizando su administración cuando la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) era superior a $1 \times 10^9/l$ durante 2 días consecutivos.

Las transfusiones de plaquetas se administraron para mantener recuentos plaquetarios superiores a $20 \times 10^9/l$, y las transfusiones de concentrados de hemáties fueron administradas 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 igual o superior a 38 °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 superior al 10%, o incapacidad para la alimentación oral recibió intervención nutricional mediante soporte nutricional, enteral con sonda nasogástrica o mediante nutrición parenteral.

Definiciones

Se incluye como tumores de alto riesgo de SNC^{16,17}:

1. Pacientes menores de 4 años con diagnóstico histológico de meduloblastoma (MB), tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial (stPNET) o pinealoblastoma (PNB).

2. Pacientes mayores de 4 años con diagnóstico histológico de MB o stPNET con enfermedad residual superior a 1,5 cm² y/o enfermedad metastásica, confirmada mediante neuroimagen.

3. Pacientes de cualquier edad con diagnóstico histológico de astrocitoma anaplásico (AA), glioblastoma multiforme (GBM), carcinoma de plexos coroideos (CPC), ependimoma anaplásico (EA), tumor germinal no germinoma (TG) y tumor rabdoide (TR).

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

La extensión de la resección quirúrgica quedó definida como³:

1. Parcial, cuando la resección tumoral es mayor del 10% pero inferior al 90%.

2. Subtotal, cuando la resección tumoral es superior al 90% pero persiste tumor macroscópicamente.

3. Total cuando no se evidencia tumor macroscópicamente ni mediante pruebas de neuroimagen poscirugía.

La cinética de injerto se definió como:

1. Injerto leucocitario cuando se alcanzaba CAN superior a $0,5 \times 10^9/l$ durante 3 días consecutivos.

2. Injerto plaquetario cuando se alcanzaba superior a $20 \times 10^9/l$ plaquetas durante 3 días consecutivos sin requerimientos transfusionales.

Para determinar la respuesta terapéutica se consideraron criterios clínicos y de neuroimagen¹⁷:

1. Respuesta completa (RC) es definida como la resolución de todas las lesiones y la ausencia de progresión clínica.

2. Respuesta parcial (RP) queda definida como la reducción en más del 50% en el diámetro mayor de la lesión y ausencia de progresión clínica.

3. Enfermedad estable (EE) es definida como la reducción de menos del 50% o el aumento del tamaño tumoral en menos del 25% sin signos clínicos de progresión.

4. Enfermedad progresiva (EP) es considerada cuando aumenta el tamaño tumoral a más del 25%.

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 los datos de cinética de injerto se expresan en forma de mediana y rango. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue definida como la presencia de progresión clínica o muerte desde el día del trasplante y hasta el día donde ocurriera tal episodio. La SLE se calculó según el método de Kaplan-Meier¹⁷.

RESULTADOS

Pacientes

Entre marzo de 1995 y diciembre de 2002, un total de 35 pacientes, 14 niñas y 21 niños, con el diagnóstico de tumores de alto riesgo (26 pacientes) y recurrente (9 pacientes) del SNC recibieron tratamiento con TAPH. La mediana de edad al trasplante fue de 5 años (rango, 1-18). Eran menores de 4 años 14 pacientes (40%).

Histológicamente se dividían en MB(14), stPNET(5), EA(3), AA(3), GBM(3), TG(3), TR(2), CPC(1) y PNB(1). De ellos, 9 tumores (25%) eran recaídas a tratamientos previos MB(5), stPNET(1), EA(1), GBM(1) y TG(1).

Tratamiento previo

El tratamiento quirúrgico se llevó a cabo en todos los pacientes, siendo la resección tumoral completa en 16 pacientes (45%) y parcial en 19 (55%).

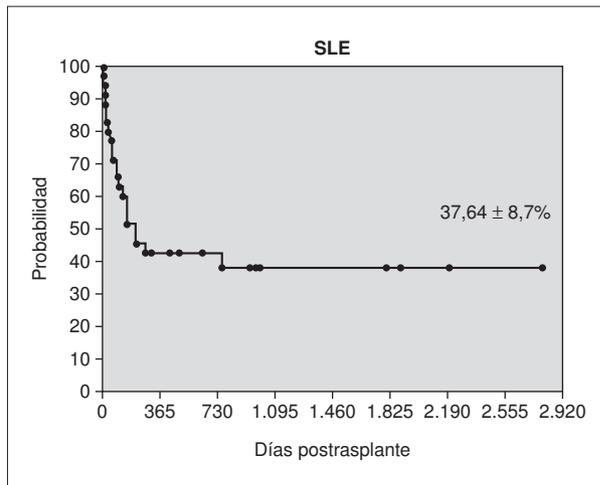


Figura 1. Curva de supervivencia libre de episodios en todos los pacientes.

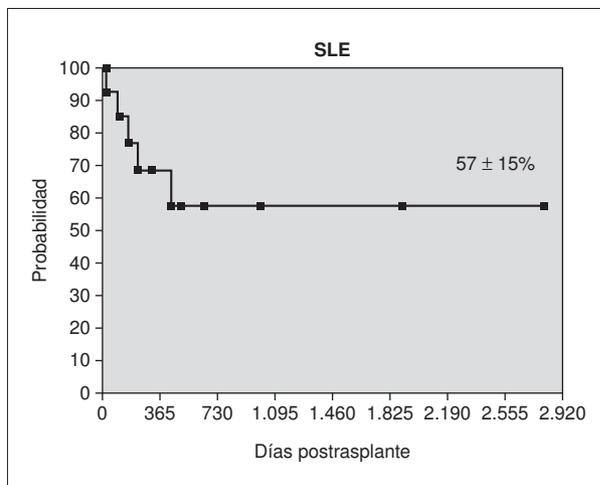


Figura 2. Curva de supervivencia libre de episodios en los pacientes con MB/stPNET de alto riesgo.

Recibieron radioterapia 18 pacientes (51%), todos ellos mayores de 4 años. Se pauteó quimioterapia estándar en 20 pacientes (57%), 7 SIOP, 6 SFOP, 4 CCG y 3 POG. La situación clínica previa a la terapia con altas dosis de quimioterapia y trasplante fue de RC en 14 pacientes (40%), RP en 15 (43%) y EP en 6 (17%).

Acondicionamiento, movilización e injerto

El régimen de acondicionamiento fue BUMETI en 8 pacientes, BUTI en 12 pacientes, BUMETI en 6 pacientes, BUMETO en 5 pacientes, CAVPIF en 2 pacientes, TIVP en 1 paciente y CAVPTI en 1 paciente. En el día 0 se infundieron una mediana de $3,84 \times 10^6$ de células CD34+/kg (rango, 0,6-48,2).

Se obtuvo injerto leucocitario en un total de 32 pacientes (91%) y en 30 pacientes (85%) se consiguió injerto plaquetario. La mediana de injerto leucocitario fue de

9 días (rango, 7-12), y de injerto plaquetario 12 días (rango, 8-60).

Toxicidad

Fallecieron 7 pacientes (20%) por toxicidad del procedimiento; cuatro por fallo multiorgánico secundario a shock séptico, y tres por síndrome del injerto. En todos los pacientes se comprobó toxicidad hematopoyética de grado IV, que precisó una mediana de dos transfusiones de hematíes y dos de plaquetas.

Todos los pacientes presentaron episodios de neutropenia febril que precisaron tratamiento antibiótico de amplio espectro; 1 paciente presentó un exantema vesiculoso polimorfo característico de primoinfección por el virus varicela-zóster (varicela); 2 casos presentaron infecciones por citomegalovirus (CMV); 1 paciente desarrolló una candidemia, y 10 pacientes presentaron infecciones relacionadas con el catéter (CVC) por estafilococo coagulasa-negativo.

En todos los pacientes se produjo toxicidad gastrointestinal de grado IV que precisó perfusión intravenosa de opioides para controlar el dolor. Hasta 23 pacientes (65%) precisaron soporte nutricional en forma de nutrición parenteral con una mediana de duración de 8 días (rango, 9-40).

Un total de 9 pacientes (25%) presentaron síndrome del injerto para cuyo tratamiento fueron necesarias elevadas dosis de esteroides¹⁸. Además, 2 pacientes (6%) desarrollaron enfermedad venooclusiva hepática que se resolvió con tratamiento de soporte semanas más tarde.

En 3 pacientes (8%) se produjo neurotoxicidad de grado IV en forma de convulsiones, probablemente relacionadas con el busulfán.

Seis años después del trasplante, 1 paciente desarrolló una segunda neoplasia en forma de fibrohistiocitoma de hueso.

La toxicidad y cinética de injerto se muestran en la tabla 2.

Evolución y supervivencia

En el momento actual, 13 pacientes se encuentran vivos y en RC, con una mediana de seguimiento tras el trasplante de 22 meses (5-63 meses). La situación clínica de estos pacientes previa al TAPH era de 8 RC, 3 RP y 2 EP. Por el contrario, fallecieron 22 pacientes, siete por toxicidad y 15 por el tumor. La situación clínica de estos pacientes previa al TAPH era de 6 RC (3 en segunda RC), de los cuales 2 fallecieron por toxicidad, y cuatro por progresión de la enfermedad. El resto de los pacientes fallecidos estaban con enfermedad previa al TAPH, cinco murieron por toxicidad, y el resto por progresión tumoral.

La SLE estimada mediante el método de Kaplan-Meier con una mediana de 2 años es de $37,64 \pm 8,7\%$, en todos los pacientes (fig. 1). En el grupo de pacientes con MB/stPNET de alto riesgo (13 pacientes) la SLE con una

TABLA 3. Pacientes supervivientes y situación clínica actual

Caso n.º	Sexo/edad	Tumor	Tratamiento (cirugía/RT/QT)	Pretrasplante/posttrasplante	Acondicionamiento	Toxicidades
1	V/4	MB	CC/No/No	RC/RC	BUTI	EVOH/EI
2	M/14	MB	CP/Sí/CCG	RP/RC	BUME	EI
3	V/1	MB	CC/No/SIOP	RC/RC	BUMETI	ICVC
4	M/4	stPNET	CC/No/No	RC/RC	BUMETI	Convulsiones
5	M/9	MB	CP/Sí/No	RC/RC	BUMETO	EI/ICVC
6	M/2	MB	CC/No/SFOP	RC/RC	BUMETO	EI
7	V/4	stPNET	CP/No/SFOP	RP/RC	BUMETO	Varicela
8	V/5	MB	CC/Sí/No	EP/RC	BUTI	2º tumor
9	V/15	MB	CC/No/No	EP/RC	BUMETO	
10	V/13	AA	CP/Sí/No	RP/RC	BUMETI	ICVC
11	M/13	AA	CP/Sí/No	RC/RC	BUTI	Candidemia
12	V/9	AA	CC/Sí/No	RC/RC	BUMETI	
13	M/2	CPC	CC/No/SFOP	RC/RC	BUME	

RT: radioterapia; QT: quimioterapia; MB: meduloblastoma; stPNET: tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial; AA: astrocitoma anaplásico; CPC: carcinoma de plexos coroides; CC: resección completa; CP: resección parcial; CCG: Children Cancer Group; SIOP: Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica; SFOP: Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EP: enfermedad progresiva; BUME: busulfán-melfalán; BUTI: busulfán-tiotepa; BUMETI: busulfán-tiotepa-melfalán; BUMETO: busulfán-topotecán-melfalán; EVOH: enfermedad venooclusiva hepática; EI: enfermedad del injerto; ICVC: infección del catéter venoso central.

mediana de 2 años es de $57 \pm 15\%$ (fig. 2). Los pacientes con MB/stPNET de edad igual o inferior a 4 años (7 pacientes) presentaron una SLE con una mediana de 2 años de $71,43 \pm 17\%$.

Los diagnósticos de los pacientes supervivientes y su situación clínica actual se muestran en la tabla 3. Las características de los pacientes fallecidos se muestran en la tabla 4.

DISCUSIÓN

El reconocimiento de factores pronósticos fundamentalmente histológicos y clínicos ha permitido que una serie de tumores del SNC sean considerados como de alto riesgo^{16,17,19}. Nosotros hemos incluido a nuestros pacientes según estos criterios y en un 40% eran menores de 4 años.

La gran mayoría de estos enfermos con tumores de alto riesgo tienen un pronóstico desfavorable con los procedimientos terapéuticos habituales (cirugía, radioterapia, quimioterapia)¹⁹. Este hecho originó la exploración de nuevos campos terapéuticos como la quimioterapia en dosis altas y el soporte con progenitores hematopoyéticos.

Recientemente, el TAPH se ha incorporado como tratamiento en estos niños^{7,19}. La globalidad de los estudios pediátricos se ha utilizado el TAPH como tratamiento de segunda línea en tumores del SNC recidivados o metastásicos, así como en niños pequeños en un intento de reducir la utilización de la radioterapia y disminuir sus secuelas a largo plazo^{20,21}. Algunos autores, como el grupo francés y el CCG, han demostrado la utilidad del TAPH en enfermos con recaídas, sobre todo locales, de MB, PNET y AA de alto grado^{2,7,10,22}. Nosotros no hemos constatado

efecto beneficioso para este grupo de pacientes con recidiva, existiendo en nuestra serie tan sólo 1 paciente superviviente.

Por el contrario, y aunque la experiencia con TAPH como terapia de consolidación es escasa y poco sistematizada, los resultados sí parecen ser más favorables. Nosotros hemos tratado a 12 niños con criterios de alto riesgo menores de 4 años y seis de ellos se encuentran vivos y a 14 pacientes con criterios de alto riesgo mayores de 4 años de los cuales siete son supervivientes. Nuestros resultados son similares a los descritos por Mason et al³ y Dupuis-Girod et al²³ donde la SLE fue del 69% al año y del 38% a los 2 años, observando que los meduloblastomas, PNET y ependimomas alcanzaban tasas de supervivencia superiores al 30%, mientras que los astrocitomas y tumores germinales apenas respondían.

La situación clínica y el control de la enfermedad previa al trasplante se ha considerado un factor fundamental para el éxito de TAPH^{8,10,24}. En nuestra serie se observó que 8 de los 13 pacientes supervivientes (61,5%) estaban en RC pretrasplante.

Actualmente se desconoce cuál es el acondicionamiento quimioterápico más apropiado para los tumores del SNC. La combinación de agentes alquilantes parece ser la terapia más adecuada. Algunos autores han utilizado regímenes basados en melfalán y tiotepa con resultados aceptables^{5,6}. Los regímenes basados en alquilantes como el busulfán podrían ser efectivos en este tipo de tumores, tal como se ha descrito en otros tumores sólidos²⁵. La mayoría de los fármacos utilizados 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 topoisomerasas

TABLA 4. Características de los pacientes fallecidos

Caso n.º	Sexo/edad	Tumor	Tratamiento (cirugía/RT/QT)	Pretrasplante	ADQT-TPH	Toxicidades/muerte
14	V/2	MB	CP/No/No	EP	BUTI	Sepsis/Tóxica
15	V/2	stPNET	CP/No/SFOP	RP	BUTI	Convulsiones/Enfermedad
16	M/2	stPNET	CC/No/No	RP	BUTI	ICVC/Enfermedad
17	V/5	MB	CP/No/SIOP	RP	BUMETI	ICVC/Enfermedad
18	V/3	MB	CC/No/SFOP	RC	BUME	Sepsis/Tóxica
19	V/12	MB	CC/Sí/SIOP	EP	BUTI	EVOH/Enfermedad
20	V/14	MB	CC/Sí/SIOP	2RC	BUTI	Sepsis/Tóxica
21	M/6	MB	CC/Sí/SIOP	2RC	BUME	ICVC/Enfermedad
22	M/15	MB	CP/No/SIOP	RP	BUME	ICMV/Enfermedad
23	V/5	stPNET	CC/Sí/No	2RC	BUME	EI/Enfermedad
24	M/11	PNB	CC/Sí/CCG	RP	BUTI	Convulsiones/Enfermedad
25	V/1	EA	CC/No/No	RP	BUTI	EI/Tóxica
26	M/1	EA	CP/No/CCG	RP	BUTI	ICVC/Enfermedad
27	V/5	EA	CP/Sí/CCG	EP	TIVP	EI/Tóxica
28	M/5	GBM	CP/Sí/No	RC	BUTI	Enfermedad
29	M/11	GBM	CP/Sí/No	RP	BUME	ICVC/Enfermedad
30	M/11	GBM	CP/Sí/No	RC	BUMETI	EI/Enfermedad
31	V/17	TG	CP/Sí/POG	RP	CAVPIF	Sepsis/Tóxica
32	V/18	TG	CP/SM/POG	RP	CAVPIF	ICMV/Enfermedad
33	V/16	TG	CP/Sí/POG	EP	CAVPTI	Enfermedad
34	V/3	TR	CP/No/SFOP	RP	BUMETO	ICVC/Enfermedad
35	V/2	TR	CP/No/No	RP	BUME	EI/Tóxica

RT: radioterapia; QT: quimioterapia; MB: meduloblastoma; stPNET: tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial; EA: endimoma anaplásico; GBM: glioblastoma multiforme; TG: tumor germinal; TR: tumor rabdoide; CC: resección completa; CP: resección parcial; CCG: Children Cancer Group; SIOP: Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica; SFOP: Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica; POG: Pediatric Oncology Group; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EP: enfermedad progresiva; 2RC: segunda remisión completa; BUME: busulfán-melfalán; BUTI: busulfán-tiotepa; BUMETI: busulfán-tiotepa-melfalán; BUMETO: busulfán-topotecán-melfalán; CAVPTI: carboplatino-etopósido-tiotepa; CAVPIF: carboplatino-etopósido-ifosfamida; ME: melfalán; EVOH: enfermedad venooclusiva hepática; EI: enfermedad del injerto; ICVC: infección del catéter venoso central; ICMV: infección por citomegalovirus.

(etopósido, topotecán), podrían aumentar de manera sinérgica la actividad tumoricida⁴.

La toxicidad del trasplante en pacientes con tumores del SNC es elevada^{3,5,6,26}. En nuestra experiencia, 7 pacientes (20%) fallecieron por toxicidad del procedimiento, cuatro por fallo multiorgánico y tres por síndrome del injerto. Esta elevada toxicidad del TAPH sugiere la necesidad de indicar el procedimiento en pacientes que estén en remisión y con buena situación clínica.

La supervivencia global de toda la serie con una mediana de seguimiento de 2 años es del $37,64 \pm 8,7\%$. En nuestra serie se obtuvieron unos resultados favorables en los pacientes de alto riesgo con MB/stPNET con una SLE del $57 \pm 15\%$, similar a la supervivencia de los MB/stPNET de riesgo estándar^{5,6,16}. Además nuestros resultados son especialmente favorables en el grupo de MB/stPNET de alto riesgo y menores de 4 años donde se obtiene una SLE del $71,43 \pm 17\%$ obviando la radioterapia y sus efectos desfavorables.

Por el contrario, en los pacientes con enfermedad recurrente, así como en otros diagnósticos histológicos (ependimomas, gliomas, tumores rabdoideos y tumores germinales) nuestros resultados han sido desfavorables.

Nuestros datos preliminares sugieren que los niños con MB/stPNET de alto riesgo y especialmente los menores de 4 años, en remisión completa de su enfermedad podrían beneficiarse del TAPH como terapia de consolidación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crist WM, Kun LE. Common solid tumors of childhood. *N Engl J Med* 1991;324:461-71.
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):1-5.
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. 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.
7. 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;16:2486-93.
8. Finlay JL, Grovas AM, Garvin J, Dunkel I, Bayer L, Pucetti D, et al. The "head start" regimen for children less than 6 years of age newly-diagnosed with malignant brain tumors. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:250.
9. Marec-Berare P, Jouvet 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.
10. 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;9:227-33.
11. Strauss LC, Killmond TM, Carson BS, Maria BL, Wharam MD, Leventhal BG. Efficacy of postoperative chemotherapy using cisplatin plus etoposide in young children with brain tumors. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:16-21.
12. 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.
13. Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller D. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer* 1987;60:1651-6.
14. Sevilla J, González-Vicent M, Madero L, García-Sánchez F, Díaz MA. Granulocyte colony-stimulating factor alone at 12 µg/kg twice a day for 4 days for peripheral blood progenitor cell priming in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:417-20.
15. 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;47:13-47.
16. Allon JC, Epstein F. Medulloblastoma and other primary malignant neuroectodermal tumor of the CNS: The effect of age and the patients extent of disease on prognosis. *J Neurosurg* 1982;57:446-51.
17. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;3:457-81.
18. 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.
19. Griffin CA, Hawkins AL, Packer RJ. Chromosome abnormalities in pediatric brain tumors. *Cancer Res* 1998;48:175-80.
20. Jenkin D, Danjoux C, Greenberg M. Subsequent quality of life for children irradiated for a brain tumor before age four years. *Med Pediatr Oncol* 1998;318:506-11.
21. Mulhern R, Kepner J, Thomas P, Armstrong F, Friedman H, Kun L. Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to received conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1723-8.
22. 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.
23. Dupuis-Girod S, Hartmann O, Benhamou E, Doz F, Mechinaud F, Bouffet E, et al. Will high dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation supplant cranio-spinal irradiation in young children treated for medulloblastoma? *J Neurooncol* 1996;27:87-98.
24. Massimino M, Gandola L, Cefalo G, Lasio G, Riva D, Fossati-Bellani F, et al. Management of medulloblastoma and ependymoma in infants: A single-institution long-term retrospective report. *Childs Nerv Syst* 2000;16:15-20.
25. 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.
26. 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.