



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE
ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE
CONSOLIDACIÓN EN TUMORES SÓLIDOS DE ALTO RIESGO DE
LA INFANCIA CON QUIMIOTERAPIA MIELOABLATIVA Y
TRASPLANTE AUTOLOGO DE PROGENITORES
HEMATOPOYETICOS”**

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

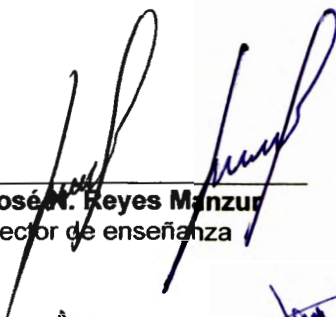
Presenta

Dra. Elia Yunuén Reynoso Navarrete

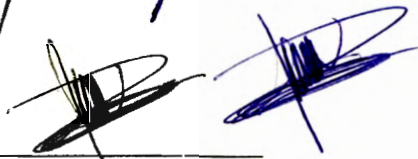


México D.F. Agosto del 2010.


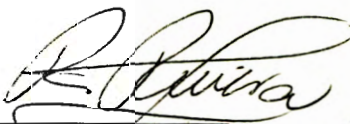
**“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE CONSOLIDACION EN
TUMORES SOLIDOS DE ALTO RIESGO DE LA INFANCIA CON
QUIMIOTERAPIA MIELOABLATIVA Y TRASPLANTE AUTOLOGO DE
PROGENITORES HEMATOPOYETICOS”**



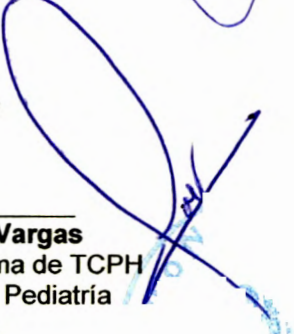
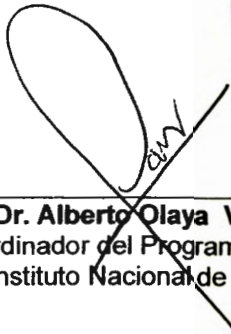
Dr. José M. Reyes Manzur
Director de enseñanza



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



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



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

INDICE

		Pag
SECCION 1	Introducción	1
SECCION 2	Material y método	2
	Obtención y criopreservación de los tejidos hematopoyeticos	2
	Esquema de mieloablación	2
	Infusión de los progenitores hematopoyeticos	3
	Terapia Profiláctica y soporte hematopoyético	3
	Evaluación de los resultados	3
SECCION 3	Resultados	4
SECCION 4	Discusión	6
SECCION 5	Conclusión	8
SECCION 6	Bibliografía	9

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN EN TUMORES SÓLIDOS DE ALTO RIESGO DE LA INFANCIA CON QUIMIOTERAPIA MIELOABLATIVA Y TRASPLANTE AUTOLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYETICOS

Introducción.

Recientemente la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de muchos niños con tumores sólidos extra craneanos se ha incrementado considerablemente, de tal forma que en algunos grupos de neoplasias sólidas se ha logrado alcanzar una supervivencia libre de tumor hasta del 70% a 5 años, sin embargo existe un grupo de pacientes que desde el momento del diagnóstico o durante su evolución presentan una serie de características clínicas y biológicas que le infieren un pronóstico desfavorable. Estos factores de mal pronóstico están asociados a un alto riesgo de falla a los tratamientos convencionales a base de quimioterapia, cirugía, y radioterapia local, por lo que a pesar de los resultados alentadores, este grupo de pacientes con neoplasias sólidas y factores pronósticos desfavorables requieren de nuevas estrategias terapéuticas para lograr mejorar su expectativa de vida (1).

Estudios preclínicos y clínicos han demostrado que existe una relación lineal-logarítmica entre el incremento de la dosis de quimioterapia y la citotoxicidad, particularmente en el grupo de los alquilantes, por lo que, el incremento de 3 a 10 veces la dosis de quimioterapia se traduce en el incremento en la destrucción de múltiples logaritmos de células neoplásicas. Sin embargo la principal limitante del uso de este principio es la mielotoxicidad prolongada, lo que pone en riesgo la vida de estos pacientes (2,3).

La reconstitución de la hematopoyesis después de la aplicación de dosis mieloablativas de quimioterapia o radioterapia corporal total con trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogos obtenidos de médula ósea o de sangre periférica ha sido una de las estrategias utilizadas con un mayor índice de éxito para limitar el efecto mielotóxico secundario al incremento de las dosis convencionales de quimioterapia(4).

Múltiples investigadores han demostrado la importancia del uso de dosis mieloablativas de diferentes combinaciones de quimioterapia y soporte hematológico con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como terapia de consolidación para diferentes neoplasias sólidas de alto riesgo durante la infancia después de haber demostrado una respuesta adecuada a la terapia inicial con quimioterapia, cirugía y radioterapia convencional(1), sin embargo aún existen muchos cuestionamientos con respecto a cual es la mejor combinación de quimioterapia mieloablativa para este grupo de pacientes, como eliminar la radioterapia corporal total de los esquemas mieloablativos, así como conocer cuales son las mejores estrategias para evitar las recaídas posterior al trasplante en este grupo de pacientes.

El presente estudio evaluó la eficacia y la seguridad de un esquema único de quimioterapia mieloablativa sin irradiación corporal total a base de Melfalam, Ciclofosfamida, Etopósido y rescate con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos como consolidación en el tratamiento de neoplasias sólidas extra craneanas de alto riesgo en niños.

MATERIAL Y METODO.

Se realizó un ensayo clínico fase IIB, en acuerdo con las guías de buenas practicas clínicas se solicito carta de consentimiento bajo información a todos los pacientes candidatos a ingresar al estudio, en donde se incluyeron niños de 0 a 18 años de edad con tumores sólidos extra craneanos de alto riesgo que tuvieran una expectativa de supervivencia libre de enfermedad menor al 25% con terapia convencional al momento del diagnóstico, y niños con tumores sólidos extra craneanos después de la primera recaída. Todos los pacientes recibieron terapia convencional con quimioterapia, cirugía y radioterapia local de acuerdo a los protocolos de primera o de segunda línea propios para cada neoplasia, solo se incluyo a aquellos pacientes que demostraron una respuesta mayor al 90% determinada por estudios de imagen o laboratorio antes del ingresar al programa de trasplante, excluyéndose a todos los niños con respuestas menores o evidencia de recaída.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados por aparatos y sistemas antes de la administración del esquema mieloablativo y del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos para descartar disfunción orgánica grave.

Obtención y Criopreservación de los Progenitores Hematopoyéticos.

Los progenitores hematopoyéticos se obtuvieron de médula ósea en quirófano bajo anestesia general a través de múltiples punciones en ambas crestas ilíacas posterosuperiores y de sangre periférica a través de aféresis con un equipo Baxter CS300 por medio de una vía central de doble lumen, previa movilización con factor estimulante de colonias granulocíticas a una dosis de 10 mcg./kg/día, durante los 5 días previos al inicio de la cosecha. En ambos casos se realizó la cosecha de los progenitores hasta obtener una dosis de 3.5 a 4.5 x 10⁸ células mononucleares por kilogramo de peso del paciente. Por medio de citometría de flujo se estableció la dosis de CD34 para garantizar el injerto en un rango de 3x10⁶ a 5x10⁶ células CD34+/Kg. (5).

Las alteraciones hemodinámicas secundarias a la aféresis que pueden producirse en niños menores de 25 Kg de peso, se evitaron con la "purga" de la línea extracorpórea con paquete globular heterólogo radiado y desleucocitado (6).

La criopreservación se realizó mediante el uso de una unidad de criopreservación programable, que permitió el descenso de la temperatura de manera paulatina, a 1° C/min. Se utilizó dimetil sulfoxido (DMSO) al 10%, como agente crioprotector. Los Progenitores así congelados, se almacenaron en nitrógeno líquido a -196°C manteniéndose a esta temperatura hasta el día de la infusión.

En los casos que existía infiltración a la médula ósea al momento del diagnóstico se decidió realizar purga "in vitro" con metilprednisolona y etopósido. (7) Se evaluó la viabilidad celular posterior a la descongelación con azul de tripano.

Esquema de Mieloablación.

Después de la cosecha, los niños iniciaron un esquema de hidratación a 3000 ml/m²/ día del día -10 al día 0. Recibieron el esquema de mieloablación que consistió en Melfalam a 200mgs/m²/ vía oral, dividido en 4 días del día -9 al -6, Ciclofosfamida a 120mgs/Kg./IV, dividido en 2 días, los días -5 y -4. El día -3 los niños recibieron Etopósido a una dosis de

1200 mg./m²/IV en infusión de 24 hrs, los días -2 y -1 los pacientes recibieron solo hidratación.

Infusión de los Progenitores Hematopoyéticos.

La infusión se realizó el día 0. La descongelación se realizó en el laboratorio de oncología, las bolsas de las unidades descongeladas se mantuvieron a 4° C trasladándose inmediatamente a la unidad cínica de trasplante, en donde se infundieron con un sistema cerrado, a través de una línea central en un tiempo promedio de 10 minutos, todos los pacientes recibieron una premedicación con furosemide a 1mg/Kg/dosis única, ondancetron a 5 mg/m²/do y metilprednisolona 2 mg/m²/do, durante la infusión se monitorearon los signos vitales y se vigilo la uresis en las siguientes 24 hrs.

Terapia Profiláctica y Soporte Hematopoyetico.

Todos los niños recibieron un esquema profiláctico a base de anfotericina de dispersión coloidal a una dosis de 0.5mg/Kg./día, Aciclovir 10mgs/Kg/do y gammaglobulina a 500 mg/Kg/semanal, el cual se inició cuando la cuenta de neutrofilos disminuyó a 500 cel/ml y se mantuvo hasta el día +60. Todos los niños fueron egresados cuando se alcanzó una cuenta de neutrofilos mayor a 1000 cel/ml, cambiando la vía de administración a la vía oral e intercambiando el uso de anfotericina por fluconazol en vía oral, completando los 60 días. Una vez que los niños recuperaron más de 1000 neutrofilos totales/ ml, se inició profilaxis con TMP/SMZ a 10 mg/Kg./día, 3 veces por semana.

En todos los caso los pacientes recibieron factor estimulante de colonias granulociticas a una dosis de 10 mcg/kg/dosis c/24 hrs por vía endovenosa a partir del día +3 hasta que el paciente recupero más de 1000 neutrofilos/ml.

Los niños recibieron paquete globular a 10 ml/Kg. de manera profiláctica si la hemoglobina disminuyo a menos de 8 grs/ml y concentrado plaquetario si las plaquetas se encontraban por debajo de 10 000 pls/ ml.

Evaluación de los Resultados.

Se considero injerto del trasplante cuando los niños recuperaron más de 500 neutrofilos totales/ml, y reticulocitos mayores al 2%.

Los datos se recolectaron en formatos diseñados especialmente para el estudio, se evaluó la información poblacional así como la toxicidad con medidas de tendencia central y de dispersión, frecuencias y promedios.

Se evaluó la eficacia definida como la SLE a 36 meses y la seguridad definida como la supervivencia global a los 100 días postrasplante ajustada de acuerdo a la toxicidad hematológica y no hematológica de acuerdo a los criterios la OMS.

La SG al día +100 y SLE a los 36 meses posterior al trasplante se evaluó por medio de tablas y curvas de Kaplan-Meier, Los factores de impacto en la SLE se evaluaron ajustando las tablas de supervivencia con Long-rank, con diferentes variables como la edad, el género, el diagnostico histopatológico, el tiempo de implante mayor o menor a 21 días. Para conocer la seguridad se analizo el impacto de la toxicidad en los diferentes

grados de la OMS (0 a IV) en la SG a los 100 días por medio del ajuste de las tablas con Long-rank.

RESULTADOS:

Se incluyó un total de 19 pacientes, 10 pacientes del género masculino (52.6%) y 9 del género femenino (47.4%), con un rango de edad, de 27 meses a 196 meses, y una mediana de 52 meses de edad. El diagnóstico más frecuente fue neuroblastoma en 9 casos (47.4%), de los cuales el 89% fueron estadio IV, y 11% estadio III de acuerdo a la estadificación del INSS, 3 pacientes (33.3%) presentaban infiltración a la médula ósea al momento del diagnóstico, La familia de los Sarcomas de Ewing (SE) fueron el segundo diagnóstico más frecuente con el 26.3% de los casos (n=5), el 100% de los casos de SE presentaron enfermedad metastásica a hueso al momento del diagnóstico, además 2 pacientes (40%) presentaron infiltración a la médula ósea y 1 paciente (20%) metástasis al hígado. Dos pacientes con tumor de Wilms (10.5%) después de la primera recaída y 3 pacientes con tumores germinales (15.7%) que al igual que los pacientes con tumor de Wilms se encontraban en la segunda remisión completa después de haber recaído.

Se incluyeron 13 pacientes (68.4%) durante la primera remisión 8 pacientes con neuroblastoma y 5 pacientes con Sarcoma de Ewing. Durante la segunda remisión se incluyeron 5 pacientes (31.6%), 1 paciente con neuroblastoma, 3 con tumores germinales y 2 con tumor de Wilms.

Se utilizó médula ósea como fuente de progenitores hematopoyéticos en 6 pacientes (31.6%) y sangre periférica en 13 (68.4%), en promedio se requirieron de 2 aféresis para obtener la dosis de mononucleares adecuada con un rango de 1 a 3 aféresis.

La cantidad promedio de células mononucleares obtenidas fue de 3.8×10^8 /Kg de peso del receptor con un rango de 3.5 a 12.3×10^8 . La cantidad de células CD34(+) obtenidas en promedio fue de 4.2×10^6 CD34(+)/Kg de peso del paciente. Solamente en tres casos se decidió realizar purga "in vitro", la viabilidad con azul de tripano fue superior al 90% después de la descongelación en el 100% de los casos. El tiempo aproximado de injerto fue de 22 días; para los pacientes trasplantados con médula ósea fue de 24 días, mientras que para los pacientes trasplantados con sangre periférica fue de 14 días, con una diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo de implante entre ambos grupos ($p= 0.002$) solo en un caso no hubo injerto medular (5.2%).

La supervivencia global a los 100 días fue del 79 %, la supervivencia libre de evento fue del 63% en un rango de seguimiento de 36 meses, la mortalidad asociada al protocolo de quimioterapia mieloablativa fue del 21%(n=4), en todos los casos por choque séptico secundario a infección. Solo 3 pacientes (15.8%) presentaron recaída y progresión tumoral después del trasplante.

La toxicidad más frecuente fue la hematológica, los 19 pacientes (100%) presentaron toxicidad grado IV de acuerdo a los criterios de la OMS, en promedio la toxicidad grado IV se presentó en el día +3, con un rango desde el día -3 al día +5. En promedio los pacientes requirieron de 5.8 transfusiones con paquete globular con un rango de 2 a 19 y una mediana de 4, Se infundieron en promedio 11.6 transfusiones de concentrados plaquetarios por paciente con un rango de 7 a 34 y una mediana de 16. Se administró neupogen en un promedio de 19 días con un rango de 11 a 32 días y una mediana de 24.

La toxicidad gastrointestinal fue la segunda causa, 12 pacientes presentaron mucositis (63%), 2 de los 12 grado IV (16.7%), 4 pacientes (33.3%) grado III y 6 pacientes grado II (50%). La colitis neutropénica se presentó en 7 pacientes (36.8%), el 100% de estos pacientes requirieron de soporte nutricional con alimentación parenteral.

La toxicidad infecciosa se presentó en 11(57.9%) pacientes, en 4 de los 11 pacientes (36.3%) la toxicidad fue grado IV, con sepsis grave, 3 pacientes (27.3%) con toxicidad grado III y 2 pacientes con toxicidad grado II (18.2%), 2 paciente más presentaron toxicidad grado I (18.2%). Los gérmenes aislados fueron enterobacterias en el 45.5% (n=5), *Staphylococcus epidermidis* en el 27.3% (n=3) y *Candida albicans* en el 27.3%(n=3), en 4 pacientes no se pudo aislar el germen causal (36.3%), en el 36.3% de los casos se aisló más de un germen infeccioso.

Se presentó toxicidad hepática en 4 pacientes (21%), en los 4 pacientes fue grado II, determinada solo por laboratorio sin manifestaciones clínicas, no hubo casos de enfermedad veno oclusiva hepática.

Seis pacientes (31.6%) requirieron manejo en la terapia intensiva de los cuales 4 de ellos como ya se menciona anteriormente fallecieron.

Solo tres factores influyeron directamente en la supervivencia global. El tipo de tumor fue el más importante ya que la supervivencia global para el grupo de pacientes con Sarcoma de Ewing fue del 20% en un periodo de seguimiento de 3 a18 meses, sin embargo la supervivencia libre de evento en este mismo periodo fue del 0%, en comparación con el grupo de pacientes con neuroblastoma en donde la supervivencia global fue del 88.8% en un periodo de 3 a 89 meses y la supervivencia libre de tumor fue del 77.8% ($p= 0.035$) y ($p=0.01$) respectivamente.

El segundo factor que influyó en la supervivencia global fue el tiempo en el que se estableció la aplasia medular grado IV, el universo se dividió en 2 grupos, el primero formado por aquellos pacientes en los que se presentó la aplasia modular antes del día 0 (n=5) y el segundo grupo formado por los pacientes que presentaron aplasia medular grado IV después del día 0 (n=14), la supervivencia global al día 100 del primer grupo fue del 20% mientras que la supervivencia global para el segundo grupo al día 100 fue del 100% con una $p= 0.02$.

El tercer factor que influyo fue la toxicidad infecciosa grado IV, ya que la supervivencia de este grupo al día 100 fue del 0% en comparación con la supervivencia al 100% para el resto de los grupos.

La sinergia entre la mielotoxicidad severa temprana y la toxicidad infecciosa grado IV se significaron el pronóstico más desfavorable, ya que los 4 pacientes que fallecieron presentaron una aplasia medular temprana y toxicidad infecciosa grado IV.

DISCUSIÓN.

Existe una serie de factores clínicos y biológicos que infieren a los tumores sólidos extracraneanos en la infancia un pronóstico desfavorable, lo que repercute en una expectativa de vida desde el mismo momento del diagnóstico menor (1). Las evidencias clínicas y en laboratorio que han demostrado la efectividad del incremento de las dosis estándares de la quimioterapia para aumentar el número de células tumorales afectadas son el fundamento más sólido para el uso de esta estrategia en el tratamiento de consolidación de las neoplasias sólidas de alto riesgo(2,3), sobre todo en el caso de los alquilantes, en la mayor parte de los casos este beneficio se ha visto complementado con el uso de irradiación corporal total, sin embargo los efectos deletéreos a corto y largo plazo de la irradiación en los niños, aumentan la toxicidad, disminuyendo en muchos casos la calidad de vida de los pacientes después de haber sido trasplantados sin que su efecto benéfico sea claro (8,9,10).

El presente estudio evaluó los resultados de un esquema único de quimioterapia a base de alquilantes, Melfalam y Ciclofosfamida sin irradiación corporal total y complementado con la administración de Etopósido, en el tratamiento de diferentes neoplasias sólidas de alto riesgo, la supervivencia libre de enfermedad para todo el grupo fue del 63% en un periodo de seguimiento de 36 meses. Inicialmente estos resultados superan la expectativa de vida sin evidencia de tumor para este grupo de pacientes tratados con esquemas convencionales de primera y segunda línea dentro de nuestra misma institución que de acuerdo a los controles históricos se había calculado por debajo del 25%.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los obtenidos por otros grupos, en 1998 Ozkaynak y Matthay et al(11) reportaron la experiencia en 27 pacientes pediátricos con tumores sólidos de alto riesgo, en donde utilizaron una combinación de agentes alquilantes, Ciclofosfamida, Carboplatino, Melfalam y Etopósido y rescate con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, la supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue del 60%, los pacientes presentaron injerto en el día 12.5, y presentaron una mortalidad asociada al trasplante del 16%, todas las muertes fueron por sepsis secundaria a infecciones por *Cándida*.

Kletzel y colaboradores demostraron en un estudio fase I/II en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo, la utilidad del uso quimioterapia a dosis mieloablativas seguidas de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos(12), en su estudio Kletzel utilizó la combinación de Tiotepa a 300 Mg/m²/día por tres días, seguido de ciclofosfamida a 1500 Mg./m²/día por 4 días, realizó purga "in vitro de médula ósea en 16 pacientes y médula ósea sin purgada en 23 pacientes, en 13 pacientes utilizó sangre periférica, el injerto se presentó en el día 19 para los pacientes con médula ósea purgada y en el día 17.5 para los pacientes con médula ósea no purgada y en el día 13 para los pacientes que recibieron sangre periférica, 29 de los 51 pacientes que se incluyeron en este estudio presentaron enfermedad progresiva en un periodo de seguimiento de 1140 días.

Existen múltiples estudios, que han demostrado la utilidad del Melfalam en los esquemas de mieloablación (13,14) utilizados para neuroblastoma, sin embargo la mayor parte de ellos incluyen el uso de radioterapia corporal total RCT, a pesar de ello en estos estudios la supervivencia global no fu superior al 40%, esto es debido principalmente a la alta mortalidad secundaria al uso de la RCT, sin embargo estos estudios han dejado evidencia de la eficacia del Melfalam en el neuroblastoma, este hecho es corroborado en nuestro

estudio, en el que analizando por separado al grupo de pacientes con neuroblastoma alcanzamos una supervivencia global del 88.8% y libre de evento del 77,8%.

El uso de megalodosis y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en los pacientes con tumor de Wilms de alto riesgo o después de una recaída ha demostrado ser una terapia eficiente como en el estudio realizado por Campbel y cols, en el que incluyeron a 13 pacientes después de la primera recaída, todos los pacientes recibieron diferentes esquemas de reinducción. Este grupo utilizó una combinación de 2 esquemas consecutivos de quimioterapia a dosis mieloablativas, Carboplatino, Etoposido y Ciclofosfamida, seguido de un primer trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, posteriormente los pacientes recibieron Melfalam, Carboplatino y Ciclofosfamida, la sobrevida libre de evento para este grupo de estudio fue del 60%, sin haber presentado mortalidad asociada a los trasplantes (15).

Nuestro estudio incluye pacientes con tumores germinales (tumores de senos endodérmicos) después de la primera recaída, es importante considerar que la experiencia de la utilidad de las megalodosis de quimioterapia y trasplante para este grupo de pacientes es aún incipiente, sobre todo en el campo de la pediatría, recientemente se ha publicado un estudio en adultos, en el que se utilizó Tiotepa, Etoposido y Carboplatino (16). Al igual que en los tumores germinales el uso de dosis mieloablativas de quimioterapia y recate con trasplante de progenitores hematopoyéticos es una estrategia de tratamiento de consolidación susceptible a ser evaluado en otros tumores sólidos como los sarcomas óseos, rhabdomiosarcomas, retinoblastoma, etc.

En el caso particular de nuestro estudio podemos considerar que los resultados son equiparables con los obtenidos con otros grupos, sin embargo, en el caso particular del sarcoma de Ewing, la combinación de agentes quimioterapéuticos que hemos utilizado en nuestro estudio no tubo ningún impacto en la SLE, por lo que debemos considerar el uso de un nuevo esquema de quimioterapia de mieloablación, actualmente el Instituto Rizzoli en Italia a iniciado un estudio que incluye el uso de Melfalam, Tiotepa y Busulfan con resultados alentadores hasta el momento.

El índice de complicaciones infecciosas en nuestra serie, así como la mortalidad asociada al protocolo de trasplante consideramos que se encuentra por encima de lo reportado en la literatura internacional, esto debido principalmente a los resultados obtenidos en los primeros pacientes trasplantados en nuestra unidad, sin embargo recientemente, el índice de procesos infecciosos y por lo tanto la mortalidad ha disminuido importantemente en gran medida por el incremento en la experiencia de nuestro grupo. Actualmente esto nos a dado la oportunidad de continuar el programa de trasplante autólogo en tumores sólidos con un programa ambulatorio con resultados favorables.

CONCLUSIÓN.

El uso de dosis mieloablativas de quimioterapia y soporte con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos es una terapia eficiente para el tratamiento de las neoplasias sólidas extra-craneanas de alto riesgo durante la infancia.

La combinación de quimioterapia con Melfalam, Ciclofosfamida y Etoposido demostró ser eficiente en el tratamiento del neuroblastoma, tumor de Wilms y tumores germinales en los niños sometidos a esta terapia, sin embargo su eficacia no fue la misma en el caso del sarcoma de Ewing, ya que en este grupo de pacientes la sobrevida libre de enfermedad fue del 0%, por lo que se tendrán que intentar nuevos esquemas de mieloablación o nuevas estrategias de tratamiento para mejorar la SLE en este grupo particular de pacientes.

La toxicidad hematológica y no hematológica es tolerada en el 79% de los casos, y la mortalidad asociada a este esquema fue del 21%, lo que corrobora que el trasplante de progenitores hematopoyéticos limita y soporta adecuadamente la toxicidad hematológica secundaria al uso de dosis mieloablativas de quimioterapia.

La supervivencia global para este grupo de pacientes fue del 63%, lo que supera importantemente la supervivencia esperada para este grupo de pacientes que es menor al 25% con esquemas de tratamiento convencional.

El reto debe ser continuar incrementando el número de paciente y de neoplasias sólidas de alto riesgo susceptibles a ser beneficiadas por esta modalidad de tratamiento, así como establecer estrategias que eviten las recaídas posteriores al trasplante como puede ser la inmunoterapia o la terapia blanco.

Bibliografía.

- 1.- Seeger RC, Reynold P. Treatment of high-Risk solid tumors of childhood with intensive therapy and autologous bone marrow transplantation.. *Pediatrics Clinics of North America* 1991; 38:393-423.
- 2.- Frei E. 3d, Teicher BA, Holdsen SA, et al. Preclinical studies and clinical correlation of the effect of alkylating dose. *Cancer Res* 1988; 48: 6417-6423.
- 3.- Frei E. 3d, Antman K, Teicher BA, et al. Bone Marrow autotransplantation for solid tumors- prospects. *J Clin Oncol* 1989;7: 515-526.
- 4.- Diaz MA, Villa M, Alegre A, et al. Collection and transplantation of peripheral blood progenitor cells mobilized by G-CSF alone in children with malignancies. *Br J Hematol* 1996;94:148-159.
- 5.- Diaz MA, Alegre A, Villa M, et al. Pediatric experience with autologous peripheral blood progenitor cells transplantation: influence of CD34+ cell dose in engraftment kinetics. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 699-703.
- 6.- Alegre A, Diaz MA, Madero L, et al. Large volume leukopheresis for peripheral blood stem cell collection in children: a simplified single apheresis approach. *Bone Marrow Transplant* 1996 17: 923-927.
- 7.- Rivera-Luna R, Cárdenas-Cardos R, Meza-Coria C y cols. Trasplante autólogo de médula ósea y tratamiento *in-vitro* en leucemia aguda no linfoblástica. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1994;51:601-607.
- 8.- Kurtzsanis E, Shapiro RS, Robinson LL, et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation: long term follow up of 80 pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 1990;5: 335-340.
- 9.- Sanders JE, Growth and development after bone marrow transplantation. In Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (eds). *Bone Marrow Transplant*. Boston, Blackwel Scientific Publications 1994: 527-537.
- 10.- Sanders JE, Buckner CD, Sullivan KM, et al. Growth and development after bone marrow transplantation. *Horm Res* 1988;30:92-97.
- 11.- Ozkaynak MF, Matthay K, Cairo M, Seeger RC. Doubl-alkylator non total-body irradiation regimen with autologous hematopoietic stem-cell transplantation in pediatric solid tumors. *J Clin Oncol* 1998;16(3):937-944.
- 12.- Ketzler M, Abella EM, Sandler ES, et al. Thiotepa and Cyclophosphamide with ítem cell rescue for consolidation therapy for children's with high-risk neuroblastoma a phase I/II study of the pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium. *J Pediatric Hematol Oncol* 1998; 20(1):49-54.
- 13.- Pitchard J, McElwain TJ, Garham-Pole J. High-dose melphalam with autologous marrow for treatment of advanced neuroblastoma. *Br J Cancer* 1982; 45:86-94.

14.- Phillip T, Bernard JL, Zucker JM, et al. High-dose chemoradiotherapy with bone marrow transplantation as consolidation treatment in neuroblastoma. An unselected group of stage IV patients over 1 year of age. *J Clin Oncol* 1987;5: 256-271.

15.- Campbel AD, Reynolds M, Seshadry R, Morgan E, Geisler G, Kletzel M. Treatment of relapsed Wilms tumor with high-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue, the experience at Children's Memorial Hospiatl. *J Clin Oncol* 2004; 22(14): 2885-1890.

16.- Chaudhary UD, Damon LE, Linkn CA, Smalle EJ. High-dose etoposido, thiotepa and dose-adjusted carbopatin with autologous hematopoietic stem-cell recue as treatment or relapse or refractory germall-cancer. *Am Clin Oncol* 2005;28(2): 130-141.