

Altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo con "stem cells" hematopoyéticas

Dres. Robinson Rodríguez¹, Pierre Biron², Jean Pierre Droz²

Resumen

La demostración de una relación dosis/efecto en el tratamiento de diferentes neoplasias, tanto en tumores sólidos, como en neoplasias hematológicas y en particular el vencimiento de la resistencia a la quimioterapia con dosis mieloablativas, ha aumentado el interés de las altas dosis de quimioterapia en los últimos años.

El advenimiento de los factores estimulantes de colonias, granulocitario y granulocito-macrofágico, así como las técnicas modernas para la cosecha de progenitores hematopoyéticos periféricos, cuya reinfusión posterior al tratamiento mieloablativo, permite una aceleración de la recuperación hematopoyética y con ello una disminución de las complicaciones postrasplante, ha sido fundamental.

En el presente trabajo, los autores hacen una revisión de las indicaciones de altas dosis de quimioterapia, seguido de trasplante autólogo hematopoyético, en tumores sólidos, linfomas no Hodgkin y mieloma múltiple.

Palabras clave: Tumores

Linfomas no Hodgkin-quimioterapia

Mieloma múltiple-quimioterapia

Trasplante autólogo

Células hematopoyéticas primitivas

Introducción

A pesar del desarrollo de protocolos modernos de quimioterapia (QT), sólo algunos grupos de pacientes son curados con QT sola o QT combinada con cirugía o radioterapia.

Por otro lado, la mayoría de los tumores sólidos en es-

tadio diseminado y aún los linfomas no Hodgkin (LNH) en estadio avanzado tienen una mala evolución⁽¹⁾.

Dos avances en los últimos diez años han hecho posible la escalada de dosis de QT en pacientes con cáncer. El concepto de dosis intensidad con QT fue demostrado en estudios experimentales⁽²⁾ y el análisis retrospectivo del

1. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

2. Département de Cancérologie Médicale. Centre Léon Bérard. Lyon, France.

Correspondencia: Dr. Robinson Rodríguez. Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas. Avda. Italia S/N, Montevideo, Uruguay.

Presentado 21/11/1997

Aceptado 12/12/1997

Abreviaturas

AFM: adriamicina-5 fluoruracilo-metotrexate

BEAC: carmustina-etopósido-citarabina-ciclofosfamida

BEP: bleomicina-etopósido-cisplatino

BEP: bleomicina-etopósido-cisplatino

CarboPEC: etopósido-ciclofosfamida-carboplatino

CHOP: ciclofosfamida-adriamicina-vincristina-prednisona

CMA: ciclofosfamida-mitoxantrona-alquerán

DHAP: dexametasona-aracitina-cisplatino

EBMT: European Bone Marrow Transplantation

ENSG: European Neuroblastoma Study Group

ESHAP: etopósido-metilprednisolona-aracitina-cisplatino

FAC: 5 fluoruracilo-adriamicina-ciclofosfamida

FEC: 5 fluoruracilo-epirubicina-ciclofosfamida

G-CSF: factor estimulante de colonias granulocitario

GELA: Grupo de Estudio de Linfomas Agresivos

GM-CSF: factor estimulante de colonias granulocito-macrofágico

LNH: linfoma no Hodgkin

OPEC: vincristina-cisplatino-etopósido-ciclofosfamida

PNET: Primitive Neuroectodermal Tumor

QT: quimioterapia

RT: radioterapia

SCHP: stem cells hematopoyéticas periféricas

TAMO: trasplante autólogo de médula ósea

VAD: vincristina-adriamicina-dexametasona

VeIP: vinblastina-ifosfamida-cisplatino

impacto de la dosis en la respuesta y duración de la misma ha sido demostrado en muchos tumores⁽³⁾.

El primer avance fue el uso clínico de los factores estimulantes de colonias, granulocitario (G-CSF) y granulocito-macrofágico (GM-CSF), lo que permitió el aumento moderado de la dosis de QT. Por otro lado, como dichos factores producen una aceleración de la recuperación granulocitaria, permiten disminuir el intervalo entre los ciclos de QT, con un aumento de la dosis intensidad.

La importancia de la dosis intensidad fue desarrollada por Hryniuk y Bush en 1984⁽⁴⁾. Estos autores demostraron una relación estadísticamente significativa entre respuesta a la QT e intensidad de la dosis (dosis por unidad de tiempo de cada fármaco, expresada en mg/m²/semana) en cáncer de mama y QT convencional.

Otros autores han confirmado dicho concepto en otras neoplasias⁽⁵⁻⁷⁾.

El otro avance es el trasplante autólogo con *stem cells* hematopoyéticas periféricas (SCHP), que permite una más rápida recuperación hematológica⁽⁸⁾. Actualmente la mortalidad con esta técnica es menor a 5%⁽⁹⁾.

Otros estudios han investigado el rol del aumento de la intensidad de la dosis con o sin factor estimulante de colonias. De acuerdo a dichos resultados, la mayoría de los tumores sólidos, así como el LNH, no se benefician de un aumento de la dosis de 50% a 100% con respecto a una QT estándar. Así el aumento de la dosis de epirrubicina de 50 a 75 mg/m² en el esquema FEC (5 fluoruracilo-epirrubicina-ciclofosfamida) no aumenta ni la respuesta ni la sobrevida global de pacientes con cáncer de mama⁽¹⁰⁾. El aumento de la intensidad de dosis de 33 a 66 mg/m²/semana en el esquema BEP (bleomicina-etopósido-cisplatino), aumenta la toxicidad sin aumentar la sobrevida de los pacientes con tumor germinal de testículo⁽¹¹⁾.

Esto ha llevado a investigar el tratamiento con altas dosis de QT y rescate hematológico con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) y más recientemente con SCHP.

El uso de altas dosis de QT (dos a cinco veces la dosis convencional) puede vencer la resistencia a los agentes quimioterapéuticos⁽¹²⁾.

Esta hipótesis ha sido confirmada en estudios *in vivo*⁽¹³⁾.

Interés de las altas dosis de quimioterapia y rescate hematológico con trasplante autólogo

Linfomas no Hodgkinianos de intermedio y alto grado

La combinación de ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona (CHOP) y sus variantes, es el trata-

miento estándar en los LNH de intermedio y alto grado (excluyendo el linfoma linfoblástico y Burkitt)⁽¹⁴⁾. Con este régimen se logra 30% a 40% de sobrevida libre de enfermedad a largo plazo.

Los estudios randomizados con esquemas de segunda línea sólo muestran una mayor toxicidad, sin aumentar el número de respuestas, intervalo libre de sobrevida y sobrevida global⁽¹⁵⁾.

El tratamiento de rescate de 60% a 70% restante con etopósido, metilprednisolona, aracitina y cisplatino (ESHAP) sólo logra 28% de sobrevida libre de enfermedad (SLE) a los tres años⁽¹⁶⁾.

La más importante documentación de altas dosis de QT ha sido reportada por la European Bone Marrow Transplantation (EBMT) e incluye 1.762 pacientes⁽¹⁷⁾. La sobrevida a los cinco años fue de 45% en pacientes con enfermedad quimiosensible y 15% en pacientes con enfermedad resistente.

Numerosos estudios retrospectivos han sugerido que las altas dosis de QT y rescate hematológico con *stem cells* hematopoyéticas pueden aumentar la tasa de curación de diferentes subgrupos de pacientes.

Dos trabajos randomizados han estudiado el rol de la QT a dosis ablativa, como consolidación en la línea de tratamiento en linfomas agresivos, sin demostrar una diferencia en la sobrevida^(18,19). Sin embargo, recientes análisis de los mismos estudios han demostrado el beneficio de la QT de altas dosis en subgrupos de pacientes, con particular alto riesgo y en aquellos con respuesta parcial a la QT estándar^(20,21).

En este mismo sentido, el estudio randomizado del Grupo de Estudio de Linfomas Agresivos (GELA) ha detenido dicho trabajo, ya que los resultados preliminares son favorables en forma estadísticamente significativa a la QT ablativa de consolidación, en aquellos pacientes con dos y tres factores de mal pronóstico (estadio avanzado, LDH elevada, performance estatus ≥ 2).

En cuanto a un tratamiento de rescate con altas dosis de QT, el estudio PARMA ha demostrado el beneficio de la QT de consolidación en linfomas agresivos en primera recaída⁽²²⁾.

Doscientos quince pacientes fueron incluidos entre 1987 y 1994. Todos recibieron dos ciclos de QT convencional de tipo DHAP (dexametasona-aracitina-cisplatino). 119 pacientes con respuesta completa o respuesta parcial, fueron randomizados para recibir cuatro ciclos adicionales de DHAP o altas dosis de carmustina, etopósido, citarabina y ciclofosfamida (BEAC). Todos los pacientes recibieron, luego de la quimioterapia radioterapia en las regiones ganglionares comprometidas. Luego de un seguimiento medio de 63 meses, la sobrevida global a 5 años fue de 53% en el grupo tratado

con altas dosis de QT y de 32% en el grupo tratado con QT convencional ($p=0,038$)⁽²²⁾.

Linfoma no Hodgkin de bajo grado

La mayoría de los pacientes con linfomas indolentes son diagnosticados en estadio avanzado y considerados incurables por QT convencional, ya que a pesar del alto porcentaje de respuesta completa, la recaída es la regla.

El registro de la EBMT ha documentado 201 pacientes tratados con altas dosis de QT. La supervivencia global fue de 60% a 5 años⁽²³⁾.

Actualmente están en curso estudios randomizados que comparan QT estándar, en general CHOP, contra altas dosis de QT con o sin irradiación corporal total (ICT) y rescate hematológico con trasplante autólogo con SCHP.

Un seguimiento más largo, así como el resultado de los estudios randomizados, son necesarios para confirmar el beneficio de un tratamiento mieloablativo en dichos pacientes.

Mieloma múltiple

Por años el tratamiento de esta neoplasia ha sido el clásico esquema melfalán–prednisona. El desarrollo de otros esquemas terapéuticos, entre ellos vincristina–adriamicina–dexametasona (VAD) y el uso de interferón, ha resultado en un mayor porcentaje de respuesta completa, pero no siempre en un aumento de la supervivencia⁽²⁴⁾.

Dos instituciones han tratado 400 pacientes con altas dosis de QT, con 31% de respuesta completa, 3% de muertes tóxicas y una mediana de supervivencia global de 30 meses⁽²⁵⁾. Fueron factores de buen pronóstico para supervivencia un intervalo corto entre el diagnóstico de la enfermedad y el momento del tratamiento mieloablativo, bajo nivel de beta-2 microglobulina y un isotipo no IgA. Estos resultados fueron confirmados por otros estudios, con 42% de respuesta completa y una mediana de supervivencia global entre cuatro y cinco años⁽²⁵⁾.

En un estudio de Attal y colaboradores⁽²⁶⁾, 200 pacientes sin tratamiento previo fueron randomizados para recibir cuatro a seis ciclos de QT convencional o el mismo tratamiento seguido de altas dosis de melfalán más irradiación corporal total. Las tasas de respuestas objetivas fueron de 57% y 81% respectivamente. Sin embargo, la supervivencia a cinco años fue de 52% para el brazo de tratamiento intensivo contra 12% del brazo con tratamiento convencional. La toxicidad fue similar en ambos brazos⁽²⁶⁾. De manera que este estudio autoriza el uso de quimioterapia a dosis mieloablativa y rescate hematológico con stem cells hematopoyéticas periféricas en el mieloma múltiple en primera línea.

Actualmente, distintos estudios clínicos en América

del Norte y en Europa comparan quimioterapia convencional contra altas dosis y en segunda randomización, mantenimiento o no con interferón.

Tumor de células germinales de testículo

La quimioterapia basada en cisplatino ha cambiado la evolución de estos tumores, y actualmente 75% de los pacientes en estadio diseminado son curados con el tratamiento inicial⁽²⁷⁾.

Entre 20% y 30% de los pacientes no logran una remisión completa con el tratamiento de primera línea y otro 10% recaen luego de una remisión completa. Ambos grupos son candidatos a una QT de rescate. Las investigaciones recientes se han focalizado en el tratamiento con QT a dosis mieloablativas y rescate hematológico con stem cells hematopoyéticas^(28–33).

El conocimiento de diferentes factores de riesgo y la nueva clasificación internacional de factores pronósticos, eventualmente pueden identificar grupos de pacientes candidatos a tratamientos agresivos^(34–36).

Altas dosis de QT han sido administradas como consolidación, luego del tratamiento convencional basado en cisplatino, con resultados muy alentadores⁽³⁷⁾.

Han sido comunicadas cifras de 40% a 50% de supervivencia con altas dosis de QT, como tratamiento de rescate, superior al esquema convencional de rescate con ifosfamida. Un análisis de factores pronósticos recientemente publicado, identifica enfermedad progresiva antes de la intensificación terapéutica, enfermedad refractaria a dosis convencional de cisplatino (definida como aumento de las cifras de los marcadores tumorales biológicos durante el tratamiento o en el mes que sigue al fin del último ciclo de QT), primitivo mediastinal y altas cifras de hormona gonadotrófica coriónica, como variables pronósticas independientes peyorativas para supervivencia luego de altas dosis de QT. Los pacientes con buenos factores pronósticos (sin factores pronósticos adversos) al momento de la intensificación terapéutica tienen una supervivencia estimada a dos años de 51%, mientras que aquellos con pobres factores pronósticos (más de dos), tienen una supervivencia estimada entre 5% y 35%⁽³⁸⁾.

Actualmente el tratamiento estándar de rescate de los tumores germinales diseminados es el esquema VeIP (vinblastina–ifosfamida–cisplatino).

Un estudio internacional compara cuatro ciclos de VeIP a tres ciclos del mismo esquema, seguido de un ciclo de altas dosis de QT con etopósido–ciclofosfamida–carboplatino (CarboPEC)⁽³⁹⁾.

Pocos estudios han sido comunicados como tratamiento de consolidación en primera línea en pacientes con alto riesgo^(40–43).

Solamente se ha publicado un estudio randomizado

como tratamiento de primera línea en pacientes de alto riesgo⁽⁴³⁾. En dicho estudio, 114 pacientes fueron randomizados para recibir tres a cuatro ciclos de una combinación de vinblastina, etopósido, bleomicina y doble dosis de cisplatino o dos ciclos del mismo esquema, seguido de un ciclo de altas dosis de etopósido-ciclofosfamida y doble dosis de cisplatino. Después de un seguimiento medio de tres años, la sobrevida libre de progresión fue de 70% y 58%, para el tratamiento a dosis convencional y el de altas dosis respectivamente. Este estudio ha sido muy criticado en el sentido que el brazo de altas dosis es considerado subestándar en los conceptos modernos de intensificación terapéutica y no emplea carboplatino, fármaco de primera línea en QT de altas dosis en cáncer de testículo.

Actualmente en América del Norte, un estudio randomizado compara cuatro ciclos del convencional esquema BEP (bleomicina-etopósido-cisplatino) de primera línea en cáncer germinal diseminado, a dos ciclos del mismo régimen seguido de dos ciclos de altas dosis de etopósido-carboplatino y rescate hematológico con stem cells hematopoyéticas.

Cáncer de mama. Estadio IV

El pronóstico del cáncer de mama en estadio diseminado es severo. A pesar de múltiples estudios publicados en los últimos años y del advenimiento de nuevos fármacos, las curvas de sobrevida no han sido modificadas.

La mediana de sobrevida varía, de acuerdo a diferentes estudios, entre 18 y 24 meses^(44,45).

Una estrategia diferente en los últimos años ha sido la intensificación terapéutica con quimioterapia a dosis ablativas con rescate hematológico con TAMO, y más recientemente con stem cells hematopoyéticas periféricas.

Al principio los estudios fueron hechos en pacientes con enfermedad resistente a la QT convencional, luego de segundas, terceras y cuartas líneas de tratamiento. Aún así fueron comunicadas tasas de respuesta de 40% a 80%, de las cuales fueron completas 15% a 20%, con una mortalidad entre 10% y 20% por el procedimiento. Sin embargo las sobrevidas a largo plazo fueron excepcionales^(46,47). Actualmente, con las técnicas modernas de trasplante autólogo, han disminuido las muertes tóxicas a menos de 5% y los estudios clínicos se han concentrado como consolidación en primera línea de tratamiento. La mayoría de los estudios han sido comunicados en forma de resúmenes y en general con un seguimiento corto⁽⁴⁷⁻⁵⁴⁾. Los factores pronósticos identificados en la evolución de la enfermedad luego de la intensificación han sido el estatus de la enfermedad en el momento del trasplante, la carga tumoral y el intervalo libre de enfermedad⁽⁵⁴⁾.

Hasta el momento sólo dos estudios randomizados han

sido publicados. En el de Bezwoda, noventa pacientes fueron randomizados para comparar dos regímenes de quimioterapia, uno a dosis convencional y el otro a altas dosis. El protocolo convencional asoció la mitoxantrona (12 mg/m²), la ciclofosfamida (600 mg/m²) y la vincristina (1,4 mg/m²). El protocolo intensificado asoció la mitoxantrona (35 a 45 mg/m²), la ciclofosfamida (2.400 mg/m²) y el etopósido (2.500 mg/m²). Los pacientes randomizados en el brazo convencional recibieron de 6 a 8 ciclos de tratamiento, mientras que el otro grupo recibió dos ciclos consecutivos de QT de altas dosis con rescate hematológico con TAMO (9 pacientes) o de stem cells hematopoyéticas periféricas (36 pacientes).

A la salida del programa todos los pacientes que respondieron recibieron tamoxifeno de mantenimiento. En cuanto a la respuesta al tratamiento, 43 pacientes respondieron a la QT masiva, 23 en forma completa (51%) y 20 respuesta parcial (44%). En el grupo de tratamiento convencional, dos pacientes (4%) lograron una respuesta completa y 22 respuesta parcial (49%). La duración mediana de respuesta ha sido de 80 y 34 semanas respectivamente y la duración mediana de sobrevida de 90 y 45 semanas respectivamente. Todas estas diferencias son estadísticamente significativas.

Del brazo intensificado, 19% de las pacientes están vivas a cuatro años, mientras que menos de 5% del brazo convencional están vivas a 2,5 años. Hubo una muerte tóxica en el grupo de QT masiva y dos en el convencional. De acuerdo a este estudio, la intensificación terapéutica a dosis mieloablativa aumenta la tasa de respuesta completa y mejora en forma significativa la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama en estadio metastásico⁽⁵⁵⁾.

Este trabajo recibió muchas críticas: una es el bajo porcentaje de remisiones completas en el brazo de QT convencional, la mediana de sobrevida y la sobrevida global. Un esquema convencional de FAC (5 fluoruracilo-adriamicina-ciclofosfamida) puede lograr los mismos resultados del brazo intensificado.

En el estudio de Peters, entre 1988 y 1995, 423 pacientes con cáncer de mama metastásico hormonoresistente, fueron incluidos en un programa de QT de tipo AFM (adriamicina-5 fluoruracilo-metotrexate) por dos a cuatro ciclos. De los 423 pacientes, 98 (23%) lograron una respuesta completa. Estos 98 pacientes fueron randomizados entre un brazo de observación y un brazo de intensificación con carmustina (600 mg/m²), cisplatino (165 mg/m²) y ciclofosfamida (5.625 mg/m²). Para el brazo de observación se hizo una intensificación secundaria en el momento de la recaída. La sobrevida global de los 98 pacientes es de 25% a cinco años. La mediana de sobrevida sin recaída ha sido estadísticamente más significativa en el brazo de primera intensificación (0,9 versus 0,3 años,

$p=0,008$). Sin embargo, la mediana de supervivencia global ha sido mayor en el brazo intensificado en el momento de la recaída (3,2 versus 1,9 años, $p=0,04$), con una supervivencia global de 40% a cinco años⁽⁵⁶⁾.

De acuerdo a la EBMT, actualmente existen quince estudios clínicos de QT masiva, de los cuales tres son comparativos. Francia, que es el mayor país transplantador de Europa en cáncer de mama, desarrolla el Programa PEGASE 03, que compara cuatro ciclos de QT de tipo FEC 100 (5 fluoruracilo 500 mg/m², epirubicina 100 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²) a cuatro ciclos del mismo protocolo, seguido de una intensificación terapéutica por ciclofosfamida y thiotepa, en las pacientes que respondieron⁽⁵⁷⁾.

Cáncer de mama Estadio II y III. Tratamiento adyuvante

Los tratamientos adyuvantes de quimioterapia (ausencia de tumor detectable), han hecho la prueba de su eficacia en el cáncer de mama con compromiso ganglionar axilar inicial, tanto en la supervivencia sin recaída como en la supervivencia global.

El efecto positivo de la QT es máximo en las mujeres premenopáusicas gracias a protocolos de poliquimioterapia de breve duración (menos de seis meses de tratamiento), en general incluyendo un antraciclínico, y con un compromiso ganglionar axilar menor o igual a tres ganglios. Esta eficacia es menos evidente cuando más de 10 ganglios están comprometidos por el tumor, con una supervivencia sin recaída de 30% a 40% y una supervivencia global de 50% a 3 años, confirmando las observaciones de Bonadonna⁽⁵⁸⁾ y Henderson⁽⁵⁹⁾.

Después de los resultados alentadores con QT a dosis mioablativa en cáncer diseminado, muchos autores se han interesado por intensificar las pacientes con cáncer de mama de alto riesgo en adyuvancia.

La definición de alto riesgo en cáncer de mama es controvertida, pero pueden ser identificadas tres situaciones: intensificación en terapia adyuvante en pacientes con compromiso ganglionar masivo (mayor de 6–10 ganglios axilares positivos), intensificación como parte integral de una estrategia multimodal del cáncer inflamatorio de mama, e intensificación en ciertos tumores localmente avanzados.

Distintos autores han probado la QT masiva en este grupo de pacientes de alto riesgo. La mayoría de los estudios fueron en pacientes con compromiso ganglionar masivo (estadio II, N+, mayor de 6–10 ganglios) y en enfermedad localmente avanzada (estadio III) donde el número de ganglios invadidos no se conoce en todos los casos^(60–65).

En este sentido, sólo los estudios de Gianni y Peters

pueden ser considerados como homogéneos, ya que sólo incluyen estadios II con N+ a 10 ganglios^(64,65).

En el estudio de Peters, con 64 pacientes, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de 64% y la global de 75%⁽⁶⁵⁾.

Los resultados de otros autores son muy alentadores, con una supervivencia libre de enfermedad entre 60% y 100%, para un seguimiento medio de 20 a 50 meses^(60–65).

De acuerdo a un informe de la EBMT, 172 pacientes tratados en adyuvancia con QT ablativa, presentaron un intervalo libre de enfermedad de 45% a 5 años⁽⁶⁶⁾.

Actualmente están en curso estudios clínicos randomizados, tanto en América del Norte como en Europa, que comparan un tratamiento adyuvante estándar con un tratamiento con la misma QT, seguida de una intensificación terapéutica. En Francia, el estudio PEGASE 01 compara cuatro ciclos de FEC 100 a cuatro ciclos de la misma QT, seguida de una intensificación terapéutica por el esquema CMA (ciclofosfamida–mitoxantrona–alquerán).

Los resultados de dichos estudios son esperados con mucha atención por la comunidad médica.

Otros tumores sólidos

Otros tumores sólidos han sido objeto de intensificación terapéutica.

El cáncer broncopulmonar a pequeñas células ha sido tratado con altas dosis de QT en múltiples estudios, uno de ellos randomizado y no hubo diferencia en la supervivencia, comparado con un tratamiento estándar^(67,68).

Numerosos estudios han comunicado el empleo de altas dosis de QT en el melanoma maligno⁽⁶⁹⁾.

En 1993, Meisenberg publicó el único estudio randomizado en melanoma de alto riesgo (más de cuatro ganglios comprometidos)⁽⁷⁰⁾.

Todos los estudios han fallado en demostrar un aumento de la supervivencia con dicha estrategia.

En los gliomas de alto grado, pocos estudios han sido publicados, ninguno de ellos randomizado. De acuerdo a los resultados, la intensificación terapéutica en dichos tumores no es una buena estrategia⁽⁷¹⁾.

La experiencia con altas dosis de QT en cáncer de ovario es limitada: 145 pacientes fueron comunicados en nueve estudios, sólo tres de ellos con más de 20 pacientes. Hay dos que obtienen entre 30% y 50% de supervivencia a los 3 años, luego de la consolidación por QT masiva en pacientes que respondieron⁽⁷²⁾.

Estos resultados pueden ser comparados a una QT convencional.

Actualmente están en curso los estudios randomizados. En particular el grupo francés de trasplante, a los

pacientes en estadio III-IV con respuesta completa o muy buena respuesta parcial luego de una QT convencional, randomiza en un brazo observación y en el otro consolidación con altas dosis de ciclofosfamida y carboplatino.

Tumores sólidos del niño

Neuroblastoma

A pesar de los avances en materia de tratamiento en tumores sólidos del niño, cuando dichas neoplasias se presentan en estadio diseminado o no alcanzan la respuesta completa con un tratamiento de QT de primera línea, no son curadas con QT convencional⁽⁷³⁾.

Desde 1980, diferentes grupos han desarrollado esquemas de tratamiento con altas dosis de QT, en particular con alquilantes y radioterapia (RT), seguido de rescate con *stem cells* hematopoyéticas, primero con médula ósea y actualmente con *stem cells* periféricas⁽⁷⁴⁾.

El neuroblastoma ha sido el tumor mejor estudiado en pediatría. Este tumor es particularmente un buen candidato para las estrategias de altas dosis; es sensible a la QT y a la RT y la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadio diseminado, donde la QT convencional logra menos de 20% de pacientes con sobrevivida a largo plazo. Sólo se ha publicado un estudio randomizado⁽⁷⁵⁾. En este estudio, el European Neuroblastoma Study Group (ENSG) trató pacientes mayores de seis meses de edad, con enfermedad en estadio III y IV con 6 a 10 ciclos de QT con vincristina, cisplatino, etopósido y ciclofosfamida (OPEC) como inducción. Luego se efectuó la cirugía del tumor primitivo. Los pacientes con respuesta completa o buena respuesta parcial fueron elegidos para consolidación con altas dosis de melfalán u observación. Este estudio demostró una significativa ventaja tanto en la sobrevivida libre de enfermedad como en la sobrevivida global, en el grupo de QT masiva. Esto fue demostrado para la población global, y en particular para los pacientes en estadio IV y de edad mayor a un año al diagnóstico. Para los 24 pacientes randomizados en el brazo melfalán, la sobrevivida mediana libre de progresión fue de 23 meses posrandomización contra 6 meses en los 26 pacientes del brazo observación. La sobrevivida libre de progresión a 4 años fue de 33% en el grupo intensificado contra 19% del grupo control.

Otros estudios han demostrado el interés de la QT masiva en el neuroblastoma en estadio avanzado⁽⁷⁶⁻⁸⁰⁾.

Frecuentemente, los esquemas de condicionamiento incorporan la irradiación corporal total (ICT), pero de acuerdo a los diferentes trabajos publicados, no hay diferencia entre QT sola y QT más ICT^(79,81,82).

Sarcoma de Ewing

El sarcoma de Ewing y la familia PNET (Primitive Neuroectodermal Tumor) es el segundo candidato para altas dosis de QT. Para estos tumores la localización del primitivo a nivel de la pelvis, la presencia de metástasis óseas o de la médula ósea al diagnóstico, con recaída dentro de los dos años del diagnóstico o múltiples recaídas, definen un grupo de pacientes de muy mal pronóstico^(83,84). Este grupo de pacientes han sido candidatos a la terapia de altas dosis de QT y rescate hematológico.

El mayor estudio de fase II, en un período de 5 años, reunió 91 pacientes en tres protocolos, consistentes en QT de inducción, RT del sitio primario y consolidación por irradiación corporal total, seguido de TAMO. 79% de los pacientes que obtuvieron una respuesta completa con cirugía, RT local y QT fueron elegidos para consolidación. El trasplante fue posible en 90% y en este grupo la sobrevivida a largo plazo sin recaída fue de 30%. Esta cifra es superior a lo esperado para un grupo de especial mal pronóstico con tratamiento estándar⁽⁸⁵⁾.

El segundo estudio de fase II fue hecho por dos instituciones en Europa. Trataron 17 pacientes con irradiación corporal total, melfalán y etopósido, con o sin carboplatino. De los 17 pacientes, siete tenían múltiples sitios metastásicos óseos al diagnóstico, mientras los otros diez tenían múltiples recaídas o una recaída precoz luego del diagnóstico. En este grupo la probabilidad de sobrevivida libre de enfermedad a 6 años fue calculada en 45% ± 12%. En un grupo control histórico dicha expectativa fue de 22%⁽⁸⁶⁾.

Recientemente, la EBMT comunicó los resultados de 63 pacientes con sarcoma de Ewing y PNETs de mal pronóstico transplantados entre 1982 y 1992. La primera mitad de los pacientes fueron consolidados en primera respuesta completa y la otra mitad en segunda respuesta completa. Los tratados en primera respuesta completa tenían enfermedad metastásica, en general ósea o en la médula ósea. La sobrevivida libre de enfermedad a 5 años fue de 21 y 32% respectivamente. Estos resultados son mejores que los esperados con tratamiento convencional. Los pacientes intensificados en primera respuesta completa sin irradiación corporal total tuvieron una mejor evolución que los con irradiación corporal total⁽⁸⁷⁾.

En resumen, el sarcoma de Ewing es un buen candidato para la intensificación terapéutica, pero aún no se conoce el mejor régimen de condicionamiento.

Conclusiones

El tratamiento de diferentes tumores sólidos y neoplasias hematológicas con altas dosis de quimioterapia, seguido de rescate hematológico con TAMO y más recientemente con *stem cells* hematopoyéticas periféricas, ha sido efec-

tuado en más de 3.000 pacientes, de acuerdo a las diferentes publicaciones.

Dentro de los tumores sólidos del niño, el neuroblastoma ha sido el más estudiado; existe un estudio randomizado que ha demostrado la ventaja del tratamiento con altas dosis de QT en estadio III-IV y en particular en el estadio IV.

Nueve estudios randomizados han sido publicados en neoplasias hematológicas y tumores sólidos del adulto.

En el LNH de intermedio y alto grado, la intensificación terapéutica con rescate hematológico ha demostrado aumentar el intervalo libre de enfermedad y la sobrevida global en primera recaída y en determinados subgrupos de mal pronóstico en primera línea.

En el mieloma múltiple, la consolidación por altas dosis de QT ha confirmado un aumento de la sobrevida global como tratamiento de primera línea.

El cáncer de mama ha sido el tumor sólido más estudiado. Existe un trabajo randomizado en favor de la QT masiva en enfermedad metastásica.

Otra indicación de particular interés es el tratamiento con altas dosis de QT como consolidación en adyuvancia, en el cáncer de mama con compromiso ganglionar axilar masivo. En este sentido, los estudios de fase II son muy alentadores, con intervalo libre de enfermedad y sobrevida global mayores a los controles históricos, mientras que están en curso los estudios clínicos de fase III que podrán responder a muchas preguntas.

En resumen, la intensificación terapéutica con altas dosis de QT y rescate hematológico con *stem cells* es una técnica segura, que puede beneficiar a muchos pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas, pero donde debe seleccionarse los pacientes candidatos a dicho tratamiento.

Otros estudios como selección positiva de CD 34+, intensificación secuencial (doble intensificación), así como varias semi-intensificaciones con reinfusión de *stem cells* periféricas (particularmente en cáncer de mama diseminado), podrán precisar de mejor manera el lugar de la quimioterapia masiva, así como la mejor manera de efectuarla.

Summary

The demonstration of a dose/effect relationship in the treatment of the different neoplasias, both in solid tumors and in hematologic neoplasias and, in particular, in the expiry of the resistance to chemotherapy with myeloablative doses shows increased interest in high doses of chemotherapy over the last few years.

The advent of the stimulating factors of colonies of the granulocytary (G-CSF) and macrophagic (GM-CSF) type, as well as the modern techniques for harvesting or

peripheral hematopoietic progenitors whose reinfusion is subsequent to myeloablative treatment, enables fundamental acceleration of the hematopoietic recovery and consequent diminution of postransplant complications. In the present report the authors carry out a revision of high dose indications of chemotherapy followed by hematopoietic autologous transplant in solid tumors, non Hodgkin lymphomas and multiple myelomas.

Résumé

La démonstration d'une relation dose-effet au traitement de différentes néoplasies, soit pour des tumeurs solides soit pour des néoplasies hématologiques, et en particulier le franchissement de la résistance à la chimiothérapie avec des doses myéloablatives, a augmenté l'intérêt à propos de hautes doses de chimiothérapie pendant les dernières années.

Les facteurs stimulants de colonies, granulocytary (G-CSF) et granulocytomacrophagique (GM-CSF), ainsi que les techniques modernes pour la récolte de progéniteurs hématopoïésiques périphériques, dont la réinfusion postérieure au traitement myéloablatif, permet une accélération de la récupération hématopoïésique, sont accompagnée d'une baisse des complications post-greffe; tout cela a été fondamental.

Dans ce travail, les auteurs font une révision des indications de hautes doses de chimiothérapie, suivies de greffe autologue hématopoïésique, dans les tumeurs solides, lymphomes pas Hodgkin et myélome multiple.

Bibliografía

1. **Droz JP, Culine S, Biron P, Kramar A.** High-dose chemotherapy in adult solid tumors and lymphoproliferative disorders: the need for randomized trials. *Oncologist* 1997; 2: 83-93.
2. **Skipper HE, Schabel FM.** Quantitative and cytoquinetic studies in experimental tumor systems. In: Holland J, Frei E (eds). *Cancer Medicine*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988: 663-84.
3. **De Vita VT.** Dose response is alive and well. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1157-9.
4. **Hryniuk W, Bush H.** The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1281-8.
5. **Tannock IF, Boyd NF, De Boer G, Erlichman C, Fine S, Larocque S, et al.** A randomized trial of two doses levels of cyclophosphamide, methotrexate and fluoruracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1377-87.
6. **Samson MK, Rivkin SE, Jones SE, Costanzi JJ, Lobuglio AF, Stephens RL, et al.** Dose-response and dose-survival advantage for high versus low dose cisplatin combined with vinblastine and bleomycin in disseminated testicular cancer. *Cancer* 1984; 53: 1029-35.

7. **Lepage E, Gisselbrecht C, Haioun C, Soban C, Tilly H, Bosly A, et al.** Prognostic significance of received relative dose intensity in non Hodgkin's lymphoma patients: application to LNH-87 protocol. *Ann Oncol* 1993; 4: 651-6.
8. **Gianni AM, Siena S, Bregni M, Tarella C, Stern AC, Pileri A, et al.** Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haematopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet* 1989; 2: 580-5.
9. **Rodríguez R, Biron P, Droz JP.** Experiencia con altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo con stem cells hematopoyéticas periféricas. A propósito de 40 pacientes. *Rev Med Uruguay* 1998; 14(2): en prensa.
10. **The French Epirubicin Study Group.** A prospective randomized trial comparing epirubicin monochemotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1991; 9: 305-12.
11. **Nichols CR, Williams S, Loehrer PJ, Greco FA, Crawford ED, Weetlauffer J, et al.** Randomized study of cisplatin-dose intensity in poor-risk germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group Protocol. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1163-72.
12. **Frei E III.** Pharmacology strategies for high-dose chemotherapy. In: Armitage JO, Antman KH, eds. *High Dose Cancer Therapy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 3-16.
13. **Crown J, Norton L.** Potential strategies for improving the results of high-dose chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1995; 6: 521-6.
14. **Jones SE, Grozea PN, Metz EN, Naut A, Stephens RL, Morrison FS, et al.** Superiority of adriamycin-containing combination chemotherapy in the treatment of diffuse lymphoma: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1979; 43: 417-25.
15. **Fischer RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al.** Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1002-6.
16. **Velázquez WS, Mc Laughlin P, Tucker S, Hagermeister FB, Swan F, Rodríguez MA, et al.** ESHAP: an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4 years follow up study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1169-76.
17. **Gisselbrecht C, Bosly A, Lepage E, Reyes F, Philip T, Haioun C, et al.** Autologous hematopoietic stem cell transplantation in intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma: a review. *Ann Oncol* 1993; 4: S7-S13a.
18. **Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Coiffier B, Bosly A, Tilly H, et al.** Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission: a study of 464 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2543-51.
19. **Verdonck LF, Van Putten WLJ, Hagenbeek A, Schouten HC, Sonneveld P, Van-Imhoff GW, et al.** Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 332: 1045-51.
20. **Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Coiffier B, Bosly A, Tilly H, et al.** Autologous bone marrow transplantation versus sequential chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission: a study of 542 patients (LNH 87-2 protocol). *Blood* 1995; (Suppl.) 95: 1816 a.
21. **Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Coiffier B, Bosly A, Tilly H, et al.** Autologous bone marrow transplantation versus conventional therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma partially responding to first-line chemotherapy. A study of 96 patients enrolled in the LNH 87-2 protocol. *Blood* 1995; (Suppl.) 95: 833 a.
22. **Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Vander-Lelie H, Bron D, et al.** Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540-5.
23. **Goldstone AH, Mc Millan AK, Chopra R.** High-dose therapy for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. In: Armitage JO, Antman KH, eds. *High-Dose Cancer Therapy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 757-79.
24. **Salmon SE, Cassady JR.** Plasma cell neoplasms. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer, Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 1985-2025.
25. **Vesole DH, Jagannath S, Tricot G, Barlogie B.** Intensive therapy with hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma. In: Armitage JO, Antman KH, eds. *High-Dose Cancer Therapy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 728-43.
26. **Aital M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al.** A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-7.
27. **Einhorn L.** Treatment of testicular cancer: A new and improved model. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1777-81.
28. **Nichols CR, Tricot F, Williams SD, Van-Besien K, Loehrer PJ, Roth BJ, et al.** Dose intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer. A phase I/II trial of high dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1989; 7: 932-9.
29. **Broun ER, Nichols CR, Kneebone P, Williams SD, Loehrer PJ, Einhorn LH, et al.** Long term outcome of patients with relapsed and refractory germ cell tumors treated with high dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. *Ann Int Med* 1992; 117: 124-8.
30. **Nichols G, Anderson J, Lazarus H, et al.** High dose in refractory germ cell cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Protocol. *J Clin Oncol* 1992; 10: 558-63.
31. **Motzer R, Bosl G.** High-dose chemotherapy for restant germ cell tumors: recent advances and future directions. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1703-9.
32. **Linkeseh W, Krainer M, Wagner A.** Phase I/II trial of ultra high carboplatin, etoposide, cyclophosphamide with ABMT in refractory or relapsed non-seminomatous germ

- cell tumors (NSGCT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 196 (Abstr.).
33. **Pico JL, Droz JP, Gouyette A, et al.** High dose chemotherapy regimens (HDCT) followed by autologous bone marrow transplantation for treatment of relapsed refractory germ cell tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986; 5: 111 (Abstr.).
 34. **Bajorin D, Katz A, Chan E, Geller N, Vogelzang N, Bosl GJ.** Comparison of criteria for assigning germ cell tumor patients to «good risk» and «poor risk» studies. *J Clin Oncol* 1988; 6: 786-92.
 35. **Lianes P, Paz-Ares L, Rivera F, Costas P, Díaz-Puente M, Cassinello J, et al.** Prognostic factors in the survival of germ cell tumors (GCT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 674 (Abstr.).
 36. **The International Germ Cell Cancer Collaborative Group.** International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor - bases staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594-603.
 37. **Droz JP, Pico JL, Kramar A.** Role of autologous bone marrow transplantation in germ cell cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 161-71.
 38. **Beyer, Kramar, Mandanas R, Linkesch A, Greinix A, Droz JP, et al.** High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2638-45.
 39. **International Study for the Salvage treatment of Germ Cell Tumors.** IT 94 Study of high-dose chemotherapy with ABMT/PBSC rescue as salvage treatment for relapsed or first partial remission GCT in comparison to standard second line chemotherapy in a randomized clinical trial. Special issue for the XXIII Meeting of the EBMT on March 23, 1997, Aix-les-Bains, France.
 40. **Droz JP, Pico JL, Ghosn M, Kramar A, Rey A, Ostroff M, et al.** A phase II trial of early intensive chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in the treatment of poor prognosis non seminomatous germ cell tumors. *Bull Cancer* 1992; 79: 497-507.
 41. **Motzer RJ, Mazumdar M, Gulati SC, Bajorin DF, Lyn P, Vlamis V, et al.** Phase II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1828-35.
 42. **Motzer RJ, Mazumdar M, Lyn P, Bosl GJ, Bajorin DF, Mc Caffrey JA, et al.** High-dose carboplatin, etoposide and cyclophosphamide in first-line therapy for poor-risk germ-cell tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 251 a.
 43. **Droz JP, Pico JL, Biron P, Kerbrat P, Cure H, Hecon JF, et al.** No evidence of a benefit of early intensified chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in first line treatment of poor-risk non seminomatous germ cell tumors: preliminary results of a randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 197 a.
 44. **Lotz JP, Péne F, Bouleuc C, André T, Macouci C, Laadem A, et al.** Intensive chemotherapy with autologous stem cells support for the treatment of metastatic breast carcinomas. *Presse Med* 1996; 25: 1737-43.
 45. **Legha S, Buzdar A, Smith T.** Complete remission in metastatic breast cancer treated with combination drug therapy. *Ann Intern Med* 1979; 91: 847-52.
 46. **Bonnadonna G, Valagussa P.** Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981; 304: 10-5.
 47. **Jones RB, Shpall EJ, Schogan J, et al.** The Duke AFM Programme: intensive induction chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cancer* 1990; 66: 431-6.
 48. **Kennedy MJ, Beveridge RA, Rowley SD, Gordon GB, Abeloff MD, Davidson NE, et al.** High dose chemotherapy with reinfusion of purged autologous bone marrow following dose-intense induction as initial therapy for metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 920-6.
 49. **Antman K, Ayash L, Elias A, Wheeler C, Hunt M, Eder JP, et al.** A phase II study of high dose cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin with autologous marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard dose therapy. *J Clin Oncol* 1992; 10: 102-10.
 50. **Dunphy FR, Spitzer G.** Use of very high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 128-9.
 51. **Williams SF, Gilewsky T, Mick R, Bitran JD.** High dose consolidation therapy with autologous stem cell rescue in stage IV breast cancer: Follow-up report. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1743-7.
 52. **Dillman RO, Barth NM, Nayak SK, De León C, O'Connor A, Morrelli L, et al.** High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37: 277-89.
 53. **Vaughan WP, Reed EC, Edwards B, Kessinger A.** High-dose cyclophosphamide, thiotepa, and hydroxyurea with autologous hematopoietic stem cell rescue: an effective consolidation chemotherapy regimen for early metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 619-24.
 54. **Ayash LJ, Wheeler C, Fairclough D, Schwartz G, Reich E, Wanen D, et al.** Prognostic factors for prolonged progression-free survival with high-dose chemotherapy with autologous stem-cell support for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2043-9.
 55. **Bezwoda WR, Seymour L, Dansey RD.** High dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2483-9.
 56. **Peters WP, Jones RB, Vredenburgh J, Shpall EJ, Hussein A, Elkordy M, et al.** A large, prospective randomized trial of high-dose combination alkylating agents with autologous cellular support as consolidation for patients with metastatic breast cancer achieving complete remission after intensive doxorubicin-based induction therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 121 a.
 57. **Biron P, Viens P, Gisselbrecht C, Lotz JP, Asselain G, Barrond M, et al.** Programme for the evaluation of autologous peripheral blood stem cell transplantation in breast

- cancer treatment. *Bone Marrow Transplantation* 1997; 19 (Suppl. 1): S19 (Abstr.).
58. **Bonnadonna G.** Conceptual and practical advances in the management of breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1380-97.
 59. **Henderson I.** Adjuvant systemic therapy of early breast cancer. In: Haoris J, Hellman S, Henderson I, Kinne D, eds. *Breast diseases*. Philadelphia: JB Lippincot, 1991: 427-86.
 60. **Tajima T, Tokuda Y, Kubota M, et al.** Adjuvant chemotherapy supported by autologous bone marrow transplantation in breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: 31 (Abstr.).
 61. **van-der-Graaf NT, Willemse PH, Sleijfer DT, de-Vries EG, Mulder PO, van-der-Ploeg E, et al.** Intensive chemotherapy with autologous bone marrow reinfusion in premenopausal breast cancer patients with over 5 positive lymph nodes. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 18: 184 (Abstr.).
 62. **Overmoyer B, Dannley R, Goormastic M, Andersen S, Lichtin A, Bolwell B, et al.** Consolidation for high risk breast cancer with high dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 93 (Abstr.).
 63. **Schwartzberg L, Bircg R, Hazelton B, Tauer K, Kalman L, Ross A, et al.** High dose chemotherapy with peripheral blood stem cell support for high risk stage II and stage III breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 97 (Abstr.).
 64. **Gianni AM, Sienna S, Bregni M, Di Nicola M, Doderio A, Zambetti M, et al.** 5 years results of high-dose sequential (HDS) adjuvant chemotherapy in breast cancer with + 10 positive nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 90 (Abstr.).
 65. **Peters WP, Bery D, Vrendenburgh JJ, Hussein A, Rubin P, Elkordy M, et al.** Five years follow-up of high dose combination alkylating agents with ABMT as consolidation after standard-dose CAF for primary breast cancer involving + 10 axillary lymph nodes (Duke/CALGB 8782). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 317 (Abstr.).
 66. **Rosti G, Philip T, Chauvin F, Buclon M, Ferrante P, Hartmann O, et al.** European Group for blood and marrow transplantation (EBMT). Registry in solid tumors: 13 years of experience. *Bone Marrow Transplantation* 1997; 19 (Suppl. 1): S86 (Abstr.).
 67. **Elias AD, Cotien BF.** Dose-intensive therapy in lung cancer. In: Armitage JO, Antman KH, eds. *High-dose cancer therapy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 824-46.
 68. **Humblet Y, Symann M, Bosly A, Delaunois L, Francis C, Machiels J, et al.** Late intensification chemotherapy autologous bone marrow transplantation in selected small-cell carcinoma of the lung: a randomized study. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1864-73.
 69. **Herzig RH.** Dose-intensive therapy for advanced melanoma. In: Armitage JO, Antman KH, eds. *High-dose cancer therapy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 873-8.
 70. **Meisenberg BR, Ross M, Vredenburg JJ, Jones R, Shpall EJ, Seigler HF, et al.** Randomized trial of high-dose chemotherapy with autologous bone marrow support as adjuvant therapy for high-risk, multi-node-positive malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1080-4.
 71. **Biron P, Vial C, Chauvin F, et al.** Strategy including surgery, BCNU high-dose followed by ABMT and radiotherapy in supratentorial high-grade astrocytomas, a report of 98 patients. *Proceeding Fifth International Symposium in Bone Marrow Transplantation* 1990: 637-46.
 72. **Viens P, Maraninchi D.** High-Dose Chemotherapy and autologous marrow transplantation for common epithelial ovarian carcinoma. In: Armitage JO, Antman KH, eds. *High-Dose Cancer Therapy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995: 847-54.
 73. **Chen AR.** High-dose therapy with hematopoietic rescue for children with solid tumors. Thirty-third Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology. In: Perry MC, eds. *The American Society of Clinical Oncology Educational Book*. Philadelphia: Saunders, 1997: 144-53.
 74. **Frei EJ, Canellos GP.** Dose: A critical factor in cancer chemotherapy. *Ann J Med* 1980; 69: 585-94.
 75. **Pinkerton CR.** ENSG I - Randomized study of high-dose melphalan in neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 112-3.
 76. **Stram DO, Matthay KK, O'Leary M, Reynolds CP, Haase GM, Atkinson JB, et al.** Consolidation chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation versus continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma: A report of two concurrent Children's Cancer Group Studies. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2417-26.
 77. **Ohnuma N, Takahashi H, Kaneko M, Uchino JI, Takeda T, Iwafuchi M, et al.** Treatment combined with bone marrow transplantation for advanced neuroblastoma: an analysis of patients who were pretreated intensively with the protocol of the study Group of Japan. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 181-7.
 78. **Castel V, García-Miguel P, Melero C, Navajas A, Navarro S, Molina J, et al.** The treatment of advanced neuroblastoma. Results of the Spanish Neuroblastoma Study Group (SNSG) studies. *Eur J Cancer* 1995; 31 A: 642-5.
 79. **Kremens B, Klingebiel T, Herrmann F, Bonder-Gotze C, Burdach S, Ebell W, et al.** High-dose consolidation with local radiation and bone marrow rescue in patients with advanced neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 470-5.
 80. **Matthay KK, O'Leary MC, Ramsay WK, Villablanca J, Reynolds CP, Atkinson JB, et al.** Role of myeloablative therapy in improved outcome for high risk neuroblastoma: review of recent Children's Cancer Group results. *Eur J Cancer* 1995; 31 A: 572-5.
 81. **Philip T, Ladenstein R, Lasset C, et al.** Adverse prognostic factors in stage 4 neuroblastoma over one year of age. A report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *Ex Hematol* 1994; 22: 7669 (Abstr.).
 82. **Kushner BH, O'Reilly RJ, Mandell LR, Gulati SC, Laquaglia M, Cheung NKV.** Myeloablative combination

- chemotherapy without total body irradiation for neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 274-9.
3. **Wessalowski R, Jurgens H, Bodenstern H, Brandeis W, Gutjahr P, Havers W, et al.** Results of treatment of primary metastatic Ewing Sarcoma. A retrospective analysis of 48 patients. *Klin Padiatr* 1988; 200: 253-60.
 4. **Kinsella TJ, Miser JS, Waller B, Venzon D, Glatstein W, Weaver-Mc Clure L, et al.** Long-term follow-up of Ewing's sarcoma of bone treated with combined modality therapy. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1991; 20: 389-95.
 5. **Horowitz ME, Kinsella TS, Wexler LH, Belazco J, Triche T, Tsokos M, et al.** Total-body irradiation and autologous bone marrow transplant in the treatment of high-risk Ewing's sarcoma and rhabdo myosarcoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1911-8.
 86. **Burdach S, Jürgens H, Peters C, Numberger W, Mauz-Korholz D, Korholz D, et al.** Myeloablative radiochemotherapy and hematopoietic stem cell rescue in poor prognosis Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1482-8.
 87. **Ladenstein R, Lasset C, Pinkerton R, Zucker JM, Peters C, Burdach S, et al.** Impact of megatherapy in children with high-risk Ewing's tumor in complete remission: A report from the EBMT solid tumor Registry. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 697-705.