

### **Neuroblastoma**

No neuroblastoma de alto risco, a publicação dos resultados do protocolo randomizado e acompanhamento de 10 anos após o transplante havia confirmado a efetividade do transplante autólogo em primeira remissão (resposta completa ou resposta parcial muito boa à quimioterapia). Entretanto, devido a erros no cálculo de valor de “p”, as conclusões do estudo foram recentemente retificadas: apesar de melhora da sobrevida livre de eventos, não houve impacto significativo na sobrevida global.<sup>1</sup> Os critérios de risco estão bem definidos e incluem idade, estadiamento, histologia e presença da amplificação do gene *n-myc*. Após o transplante, é fortemente recomendada a manutenção com isotretinoína (ácido cis-retinoico e não o ácido trans-retinoico utilizado na LMA-M3) e imunoterapia.<sup>2</sup> O principal regime de condicionamento atualmente utilizado combina bussulfano e melfalano.<sup>3,4</sup>

Ainda assim, os resultados do tratamento do neuroblastoma de alto risco são muito inferiores aos que se obtêm no tratamento de outras doenças na oncologia pediátrica. Novos protocolos investigam o papel de ciclos sucessivos (*tandem*) de altas doses de quimioterapia com resgate de células-tronco <sup>5,6</sup> e transplante alogênico<sup>7,8</sup>, na tentativa de melhorar o prognóstico desses pacientes.

Não há consenso sobre a indicação de TCTH em segunda remissão.

	Indicação de TCTH autólogo	Grau de recomendação	Nível de Evidência	Referência	Comentários
Neuroblastoma	Primeira remissão de doença de alto risco	A	1A	Yalçin et al, 2013; Mattay et al, 2009; Berthold et al, 2005; Pritchard et al, 2005	Melhora da sobrevida livre de eventos, sem impacto significativo na sobrevida global. Após o transplante, é fortemente recomendado o uso de manutenção com isotretinoína e imunoterapia (Yu AL et al, 2010; Simon T et al, 2004).
	Segunda remissão	Não há consenso			

### **Tumores de células germinativas**

A maioria dos estudos de tumores de células germinativas extracranianos é em pacientes adultos. O transplante parece ser benéfico em pacientes após a primeira ou segunda recidiva, com resposta à quimioterapia e com a menor quantidade de doença residual.<sup>9,10</sup> Atualmente, está em andamento estudo prospectivo randomizado internacional, com TCTH como terapia de resgate para pacientes com falha ao tratamento de primeira linha.<sup>11</sup>

Pode ser também uma opção, como primeira linha, para alguns pacientes com fatores prognósticos desfavoráveis, principalmente para aqueles com queda lenta dos marcadores após os primeiros dois ciclos de quimioterapia.<sup>12</sup>

Há estudos demonstrando bons resultados com o TCTH em tandem.<sup>13</sup>

	Indicação de TCTH autólogo	Grau de recomendação	Nível de Evidência	Referência	Comentários
Tumor de células germinativas	≥ Segunda remissão ou primeira remissão para pacientes com fatores prognósticos desfavoráveis	B	2C	Motzer et al, 2007; Lorch et al, 2011; Feldman et al, 2011; Simonelli et al, 2012; Lorch et al, 2012	<p>Maioria dos estudos em pacientes adultos.</p> <p>Atualmente em andamento estudo prospectivo randomizado internacional com TCTH como terapia de resgate para pacientes com falha ao tratamento de primeira linha.</p> <p>Há estudos demonstrando bons resultados com o TCTH em tandem</p>

### **Retinoblastoma**

O retinoblastoma intraocular é uma doença com índices de cura elevados. Entretanto, os pacientes com doença extraocular possuem prognóstico reservado. Séries de casos utilizando o transplante autólogo como estratégia de tratamento em pacientes metastáticos mostrou bons resultados, principalmente naqueles sem acometimento do sistema nervoso central.<sup>14,15,16</sup>

Atualmente, está em andamento um protocolo prospectivo internacional, com utilização de TCTH em primeira remissão para tumores extraoculares (Carbo-VP-Thiotepa).

	Indicação de TCTH autólogo	Grau de recomendação	Nível de Evidência	Referência	Comentários
Retinoblastoma	Primeira remissão de doença extra-ocular	C	4	Dunkel et al, 2010; Jaradat et al, 2012	Atualmente em andamento protocolo Prospectivo internacional com TCTH em primeira remissão para tumores extraoculares
	Doença metastática em segunda remissão	C	4	Palma et al, 2012; Jaradat et al, 2012	

### ***Rabdomiossarcoma e sarcomas de partes moles***

Para os pacientes com rabdomiossarcoma de alto risco ou recidivado, não é clara a superioridade do transplante em relação à quimioterapia convencional.<sup>17,18,19</sup>

Pode haver benefício do transplante autólogo para crianças e adolescentes com sarcomas de partes moles metastáticos ou recidivados, respondedores a quimioterapia, porém ainda sem comprovação com os resultados publicados até o momento.<sup>20,21</sup>

### ***Osteossarcoma***

Para os pacientes com osteossarcoma, não parece haver benefício significativo do transplante como terapia de resgate.<sup>22,23</sup>

### ***Hepatoblastoma***

Há alguns relatos de casos utilizando o transplante autólogo como estratégia de tratamento em pacientes metastáticos ou recidivados<sup>24,25</sup>, porém o TCTH não parece ser superior a terapia multimodal atualmente utilizada.<sup>26</sup>

## **Referências**

1. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, Shimada H, Adkins ES, Haas-Kogan D, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(7):1007-13. ERRATA: *J Clin Oncol*. 2014 Jun 10;32(17):1862-3.
2. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, et al., for the Children's Oncology Group. Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010; 363(14):1324-34.
3. Landenstein RL, Poetschger U, Luksh R, et al. Busulfan-melphalan as a myeloablative therapy (MAT) for high-risk neuroblastoma: Results from the HR-NBL1/SIOPEN trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2011; 29 (18 suppl 2).
4. Soni S, Pai V, Gross TG, Ranalli M. Busulfan and melphalan as consolidation therapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation following Children's Oncology Group (COG) induction platform for high-risk neuroblastoma: Early results from a single institution. *Pediatr Transplantation* 2014; 18: 217-220.
5. Sung KW, Son MH, Lee SH, Yoo KH, Koo HH, Kim JY, et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk neuroblastoma: Results of SMC NB-2004 study. *Bone Marrow Transplantation* (2013) 48, 68-73.
6. Seif AE, Naranjo A, Baker DL, Bunin NJ, Kletzel M, Kretschmar CS, et al. A pilot study of tandem high-dose chemotherapy with stem cell rescue as consolidation for high-risk neuroblastoma: Children's Oncology Group study ANBL00P1. *Bone Marrow Transplantation* (2013) 48, 947-952.

7. Hale GA, Arora M, Ahn KW, He W, Camitta B, Bishop MR, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for neuroblastoma: the CIBMTR experience. *Bone Marrow Transplantation* (2013)48,1056–1064.
8. Willems L, Waer M, Billiau AD. The Graft-Versus-Neuroblastoma Effect of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, A Review of Clinical and Experimental Evidence and A Perspective on Mechanisms. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:2151–2157.
9. Lorch A, Bascoul-Mollevis C, Kramar A, Einhorn L, Necchi A, Massard C, et al. Conventional-Dose Versus High-Dose Chemotherapy As First Salvage Treatment in Male Patients With Metastatic Germ Cell Tumors: Evidence From a Large International Database. *J Clin Oncol* 2011; 29:2178-2184.
10. Simonelli M, Rosti G, Banna GL, Pedrazzoli P. Intensified chemotherapy with stem-cell rescue in germ-cell tumors. *Annals of Oncology* 2012; 23:815–822, 2012.
11. Feldman DR, Huddart R, Hall E, Jörg B, Powles T. Is High Dose Therapy Superior to Conventional Dose Therapy as Initial Treatment for Relapsed Germ Cell Tumors? The TIGER Trial. *Journal of Cancer* 2011; 2: 374-377.
12. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, et al. Phase III Randomized Trial of Conventional-Dose Chemotherapy With or Without High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem-Cell Rescue As First-Line Treatment for Patients With Poor-Prognosis Metastatic Germ Cell. *J Clin Oncol* 2007; 25:247-256.
13. Lorch A, Kleinhans A, Kramar A, Kollmannsberger CK, Hartmann JT, Bokemeyer C, Rick O, Beyer J. Sequential Versus Single High-Dose Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Germ Cell Tumors: Long-Term Results of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:800-805.
14. Dunkel IJ, Chan HS, Jubran R, Chantada GL, Goldman S, Chintagumpala M, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(1):149-52.
15. Palma J, Sasso DF, Dufort G, Koop K, Sampor C, Diez B, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in South America. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(4):522-7.
16. Jaradat I, Mubiden R, Salem A, Abdel-Rahman F, Al-Ahmad I, Almousa A. High-dose chemotherapy followed by stem cell transplantation in the management of retinoblastoma: a systematic review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2012; 5(2): 107-117.
17. Barrett D, Fish JD, Grupp SA. Autologous and allogeneic cellular therapies for high-risk pediatric solid tumors. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57(1):47-66.
18. Kim NK, Kim HS, Suh CO, Kim HO, and Lyu CJ. Clinical Results of High-Dose Chemotherapy Followed by Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Children with Advanced Stage Rhabdomyosarcoma. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 1066-1072.
19. Thiel U, Koscielniak E, Blaesche F, Grunewald TGP, Badoglio M, Diaz MA, et al., On behalf of the Solid Tumour Working Party and the Paediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic stem cell transplantation for patients with advanced rhabdomyosarcoma: a retrospective assessment. *British Journal of Cancer* (2013) 109, 2523–2532.
20. Blay JY, Bouhour D, Ray-Coquard I, Dumontet C, Philip T, Biron P. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for advanced soft tissue sarcoma in adults. *J Clin Oncol*. 2000;18(21):3643-50.

21. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(2):219-34.
22. Sauerbrey A, Bielack S, Kempf-Bielack B, Zoubek A, Paulussen M, Zintl F. High-dose chemotherapy (HDC) and autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) as salvage therapy for relapsed osteosarcoma. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(9):933-7.
23. Boye K, Del Prever AB, Eriksson M, Sæter G, Tienghi A, Lindholm P, et al. High-Dose Chemotherapy with Stem Cell Rescue in the Primary Treatment of Metastatic and Pelvic Osteosarcoma: Final Results of the ISG/SSG II Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:840–845.
24. Niwa Umeda K, Awaya T, et al. Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation with a double-conditioning regimen for recurrent hepatoblastoma after liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2009;13(2):259-62.
25. Provenzi M, Saettini F, Conter V, Giraldo E, Foglia C, Cavalleri L, et al. Is there a role for high dose chemotherapy and blood stem cell rescue in childhood hepatoblastoma presenting with lung metastases? A case report and literature review. *Ital J Pediatr.* 2013;39:65.
26. Karski EE, Dvorak CC, Leung W, Miller W, Shaw PJ, et al. Treatment of Hepatoblastoma With High-dose Chemotherapy and Stem Cell Rescue: The Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Experience and Review of the Literature. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2014 Jul;36(5):362-8.