

# VYSOKODÁVKOVANÁ CHEMOTERAPIE U DĚTÍ S EWINGOVÝM SARKOMEM A PERIFERNÍM NEUROEKTODERMÁLNÍM TUMOREM

## HIGH DOSE CHEMOTHERAPY IN CHILDREN WITH EWING SARCOMA AND PERIPHERAL NEUROECRODERMAL TUMOR

KAVAN P., NOVOTNÝ J., KABIČKOVÁ E., MALIŠ J., STAŇKOVÁ J., GAJDOŠ P. A KOUTECKÝ J.

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN MOTOL A 2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UK, PRAHA

**Souhrn:** Prognózu pacientů s lokalizovanou formou Ewingova sarkomu nebo periferním neuroektodermovým nádorem se podařilo zařazením systémové kombinované chemoterapie a lokální chirurgické léčbě s nebo bez radioterapie zlepšit pětileté přežívání bez známek na 50 - 70%. Navzdory výše uvedenému výsledku zůstává prognóza u nemocných s objemným, primárně inoperabilním nádorem, vzdálenými metastázami nebo relapsem, neuspokojivá a méně než 20 % pacientů přežívá déle než 3 roky. S cílem zlepšit špatnou prognózu přežití jsme zařadili konsolidační terapii megaterapií s autologním převodem hematopoetických krevetvorných buněk. Na své klinice jsme v období 1991 - 1998 transplantovali 31 dětí s Ewingovým sarkomem (27) nebo periferním neuroektodermovým tumorem (4). Věkový průměr byl 12,6 let. Devatenáct dětí jsme transplantovali v první nebo druhé kompletní remisi, 3 ve velmi dobré první parciální remisi, 7 v první či druhé parciální remisi a 2 s progresí onemocnění. Přípravný myeloablační režim obsahoval vždy etoposid a karboplatinu, od roku 1994 byl zařazen navíc melphalan a u některých nemocných i celotělové ozáření. Celkově přežívá s mediánem sledování 19 měsíců 18 dětí (58%). Z 13 zemřelých pacientů (42%) byl u 11 příčinou relaps či kontinuální progresse sarkomu, jedno dítě zemřelo infekcí a u jednoho nemocného se vyvinul sekundární myelodysplastický syndrom s letálním průběhem. Průměrná doba vzniku relapsu po megaterapii byla 9,3 měsíce. Přes krátkou dobu sledování konstatujeme, že ve srovnání s historickými zkušenostmi pozorujeme jistý trend lepšího přežívání transplantovaných vysoce rizikových nemocných s Ewingovým sarkomem a PNETem. Nicméně skutečný význam a role megaterapie musí být dále ověřena a přesněji determinována.

**Klíčová slova:** Ewingův sarkom, PNET, megaterapie

**Summary:** The prognosis of patients with either localized Ewing's sarcomas or malignant peripheral neuroectodermal tumors has improved with systemic combination chemotherapy and local control with surgery and/or radiation therapy, and is ranges between 50 - 70% disease free survival at five years. Despite these improvements, survival for those with large, inoperable axial primaries, distant metastases or relapse remains disappointing, with less than 20% of patients surviving more than three years. In an attempt to improve the outcome for these poor prognosis patients, we explored the role of consolidation therapy with megatherapy and autologous hematopoietic rescue. From 1991 to 1998, 27 patients with Ewing's sarcoma and 4 with peripheral neuroectodermal tumors received megatherapy. There were 20 males and 11 females, median age 12.6 years. Twenty two achieved first or second complete or very good remission at the time of transplantation, 7 second partial remission and two had progressive disease. The reparative regimen contained etoposide and carboplatine, melphalan and total body irradiation in some cases. Overall survival 58% (19 month follow up). Thirteen patients died: 11 by disease progression, one by infectious complications and secondary myelodysplastic syndrome developed in one female with lethal outcome. Median time to relapse after megatherapy was 9.3 months. In conclusion, there is evidence that myeloablative therapy has improved the outcome in at least at some patients with high risk Ewing's sarcoma. The exact role of megatherapy remains to be more precisely determined.

**Keywords:** Ewing's sarcoma, PNET, megatherapy

### Úvod:

Ewingův sarkom je druhým nejčastějším kostním nádorem dětského věku. V posledních desetiletích došlo k významnému pokroku v léčbě níže rizikových forem<sup>1)</sup>. Kombinovanou léčbou chirurgickou, chemoterapií a radioterapií je dnes možné vyléčit více než 65 % nemocných<sup>2)</sup>. Naproti tomu výsledky léčby onemocnění vysokého rizika jsou přes veškerou snahu a dosažený pokrok v oboru dětské onkologie neuspokojivé. Dvouleté přežití nepřevyšuje 10 %, přežití pět let je výjimečné<sup>3)</sup>. Rizikové skupiny nemocných nejsou definovány zcela jednotně. Nicméně iniciálně metastatické postižení, relaps nebo onemocnění vzhledem k lokalizaci inoperabilní (např. pánevní, obratle) jsou standardními nepříznivými prognostickými faktory<sup>4)</sup>. Nověji jsou zařazováni mezi vysoce rizikové nemocní s objemem primárního tumoru nad 100 cm<sup>3</sup>,<sup>5)</sup>. Definitivní vyhodnocení významu věku<sup>6)</sup> (pod vs nad 15 let), histologické odpovědi na podanou léčbu<sup>7)</sup>, proliferační aktivity<sup>8)</sup>, hladiny LDH<sup>9)</sup> a genetických abnormalit<sup>10)</sup> vyžadují další studium. Periferní neuroektodermální nádor (PNET) je nádor příbuzný Ewingovu sarkomu, i když existují rozdíly v genové

expresi některých onkogenů<sup>11)</sup>. Léčebním standardem je dnes moderně koncipovaný komplexní přístup využívající léčbu lokální (chirurgickou a radioterapií) a systémovou (chemoterapií). Tímto způsobem je v současnosti možné vyléčit více než 70% dětí s nižším stupněm rizika. Onemocnění vysokého stupně rizika zůstává navzdory veškeré snaze prognosticky mimořádně nepříznivým. Proto v řadě studií byla od druhé poloviny osmdesátých let zařazována vysokodávkovaná terapie s převodem hematopoetických kmenových buněk jako léčba superkonsolidační u nemocných s chemosenzitivním onemocněním.

### Pacienti a metody:

V období od ledna 1992 do března 1998 jsme na klinice dětské onkologie léčili megaterapií s následným převodem autologních hematopoetických kmenových buněk (AHSCT) 31 pacientů. Z nich 20 bylo chlapců a 11 dívek. U dvaceti sedmi klasifikoval patolog onemocnění jako Ewingův sarkom a čtyř PNET (tab. 1). Průměrný věk pacientů v době transplantace byl 12,6 roku (4,4 - 21,0). Indikací k zařazení vysokodávku-

**Tab. 1.**  
Základní charakteristika transplantované skupiny nemocných s Ewingovým sarkomem a periferním neuroektodermovým tumorem

<b>Diagnóza:</b> Ewingův sarkom PNET	27 4
<b>Pohlaví:</b> Chlapci Dívky	20 11
<b>Věk v době transplantace:</b> Chlapci (průměr, rozmezí, medián) Dívky (průměr, rozmezí, medián)	13,6, 4,4 - 21, 15,3 11,7, 4,5 - 20,3, 13
<b>Indikace AHST:</b> primárně metastatický tumor relaps radikálně inoperabilní primární tumor	15 3 13
<b>Stav v době vysokodávkované chemoterapie:</b> 1. kompletní remise 2. kompletní remise 1. velmi dobrá parciální remise 1. a 2. Parciální remise progrese onemocnění	19 1 5 4 2
<b>Vysokodávkovaný režim:</b> karboplatina + etoposid karboplatina + etoposid + melfalan ± celotělové ozáření	6 25
<b>Zdroj hematopoetických kmenových buněk:</b> kostní dřeň periferní kmenové buňky periferní kmenové buňky + kostní dřeň	7 17 7

**Tab. 2.**  
Statisticky signifikantně rychlejší přihojení v obou sledovaných liniích při použití periferních kmenových buněk na 5% hladině významnosti, ANOVA test.

	Průměrný počet dní do přihojení štetu	Standardní odchylka (dny)
Přihojení leukocytů (neutrofilů $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ) kostní dřeň vs periferní kmenové buňky	15 11,3	2,45 0,95
Přihojení trombocytů nad $20 \times 10^9/l$ kostní dřeň vs periferní kmenové buňky	24,2 11,6	7,99 1,71

**Tab. 3.**  
Přípravné režimy používané v průběhu transplantační léčby:

Režim	cytostatika	dávka	den podání	celotělové ozáření
protokol St. Jude Hospital	vepesid karboplatina	600 mg/m <sup>2</sup> 700 mg/m <sup>2</sup>	1. - 3. den 1. - 3. den	ne
protokol CCG 3891	vepesid karboplatina melfalan	140 mg/m <sup>2</sup> 250 mg/m <sup>2</sup> 70 mg/m <sup>2</sup>	1. - 4. den 1. - 4. den 1. - 2. den	fakultativně 10 - 12 Gy

**Tab. 4.**  
Léčebné výsledky - souhrn

celý soubor pacientů	31
žije	18 (58,1 %)
žije v CR	15 (48,4 %)
žije v PR	1 (3,2 %)
žije v DP	2 (6,4 %)
zemřelo	13 (41,9 %)
relaps	10 (32,3 %)
kontinuální progresse	1 (3,2 %)
sek. myelodysplastický syndrom	1 (3,2 %)
peritransplantační úmrtí	1 (3,2 %)

vané chemoterapie byl nádor primárně metastatický, recidivující nebo radikálně inoperabilní (zejména pánevní oblasti). Devatenáct dětí jsme transplantovali v kompletní remisi (17x v první a 2x ve druhé), 3 ve velmi dobré první parciální remisi a 7 v první nebo druhé parciální remisi. Dva nemocní byli transplantováni při progresi choroby. V úvodní léčbě byl u dvaceti nemocných použit režim německého protokolu CESS - EVAIA (etoposid, vinkristin, adriamycin, ifosfamid, aktinomycin) s lokální radioterapií místa původního postižení (12pct) nebo bez radioterapie (8pct). Režim VAIA (vinkristin, aktinomycin D, ifosfamid, adriamycin) obdrželo pět (3x s radiací primárního tumoru) dětí. Šest pacientů iniciálně léčených na jiném pracovišti a později přeložených na naši kliniku mělo iniciální terapii jinými režimy. Léčba relapsu byla založena na kombinaci vinkristinu, karboplatiny, teniposidu nebo etoposidu a vysokodávkovaného ifosfamidu do léčebných schémat. Základem přípravného předtransplantačního režimu (conditioningu) byla podle protokolu pracoviště dětské onkologie St. Jude Hospital v Memphisu karboplatina a etoposid. Conditioning šesti nemocných obsahoval etoposid 1. - 3. den 500 mg/m<sup>2</sup> + karboplatinu 1. - 3. den 700 mg/m<sup>2</sup>. Od roku 1994 jsme režim modifikovali na kombinaci etoposid 1. - 4. den 160 mg/m<sup>2</sup> + karboplatina 1. - 4. den 250 mg/m<sup>2</sup> + melfalan 1. den 140 mg/m<sup>2</sup>, 2. den 70 mg/m<sup>2</sup>. Celotělové ozáření v dávce 10 Gy a 12 Gy jsme zařadili čtyřikrát (preferovali jsme jej při plicních metastázách, limitujícím faktorem byla omezená dostupnost celotělového ozáření) (tab. 3). Zdrojem hematopoetických kmenových buněk byly 17x periferní krevní kmenové buňky (PBSCT), 7x kostní dřeň a 7x kostní dřeň i PBSCT. Převod kmenových buněk jsme ve spolupráci s Ústavem hematologie a krevní transfúze prováděli 48 hodin po skončení chemoterapie. Nemocní byli hospitalizováni v semisterilním prostředí transplantační jednotky kliniky dětské onkologie. Podpůrná léčba respektovala zásady platné pro zdravotnická zařízení provádějících AHST. Podávání růstového faktoru G-CSF v dávce 10 ug/kg/den jsme zahajovali 24 hodin po převodu. Preventivně byly aplikovány imunoglobuliny i.v. (1x týdně), fluorochinolony a triazolová antimykotika.

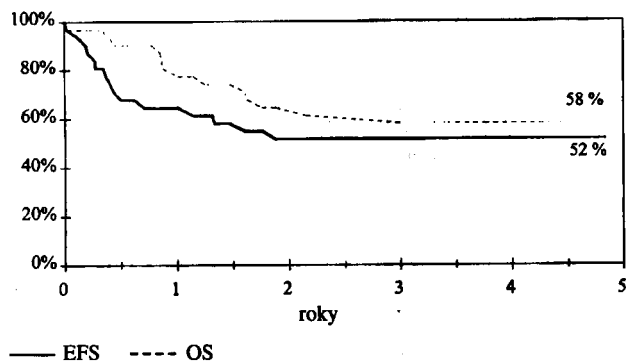
### Výsledky:

Všichni pacienti plně rekonstituovali hematopoézu po předchozí myeloablativní léčbě s výjimkou jediného, který časně zemřel (D+19) sepsi s následným multiorgánovým selháním. Přihojení bílé krevní řady definované počtem neutrofilů vyšším  $0,5 \times 10^9/l$  jsme po převodu PBSC zaznamenali signifikantně dříve než po převodu kostní dřeně (průměr 11,3 vs 15 dnů). Také obnova produkce trombocytů proběhla rychleji u nemocných transplantovaných PBSC vs kostní dřeň (trombocyty nad  $20 \times 10^9/l$ : 11,6 vs 24 dnů) (tab. 2). Průměrná doba hospitalizace na transplantační jednotce činila 25 dní (7 - 47).

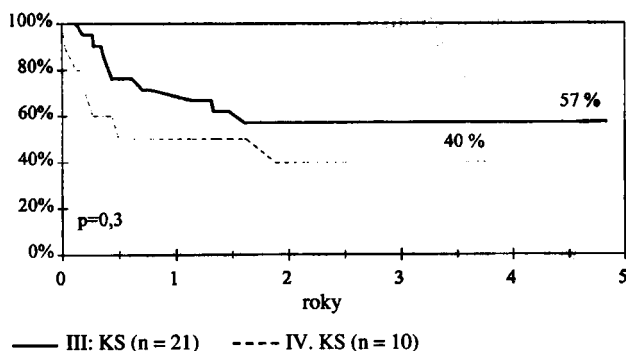
S mediánem sledování 19 měsíců žije 18 dětí (58% overall survival = OS; graf 1), patnáct zůstává v kompletní remisi, jedno v parciální remisi a dvě s progresí onemocnění. Zemřelo 13 transplantovaných pacientů (42%). Z nich u deseti byl příčinou relapsu a u jednoho kontinuální progresse základního onemocnění. Jedno dítě zemřelo sepsi se známkami multiorgánového selhání v časném potransplantačním období (D+19) a u jednoho nemocného se vyvinul sekundární myelodysplastický syndrom s letálním průběhem (tab 4). Event free survival (EFS) celého souboru je 52 % (graf 1). Při univariátní analýze nebyla nalezena statisticky signifikantní závislost mezi přežíváním nemocných a úvodním klinickým stadiem (III vs IV = 57% vs 40%; p = 0,3) (graf 2), pohlavím (chlapci vs dívky = 55% vs 45%; p = 0,7), věkem (pod 15 vs nad 15 let = 58% vs 42%; p = 0,1) (graf 3) nebo typem použitého štetu (kostní dřeň vs periferní kmenové buňky = 71% vs 47%; p = 0,1) (graf 4), nebo typem conditioningu (VP-16 + karboplatina ± CTO vs VP-16 + karboplatina = 52 % vs 50 %; p = 0,9) (graf 5).

Průměrná doba od transplantace do vzniku relapsu činila 9,3 měsíců. Jednoznačně nejfrekventnějším byl relaps v místě

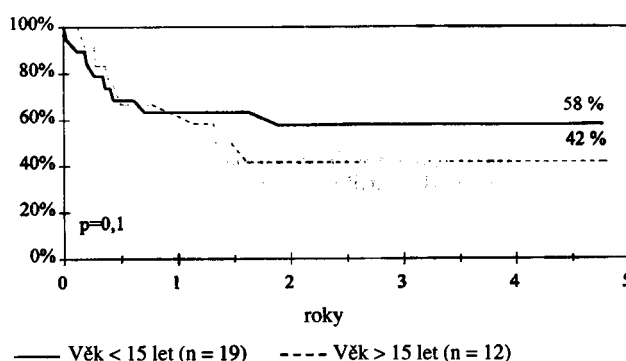
**Graf 1.**  
EFS pacientů s Ewingovým sarkomem/PNET  
(n = 31), median sledování 19 měsíců



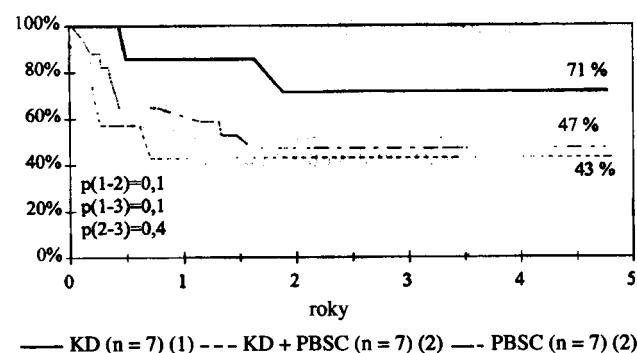
**Graf 2.**  
EFS pacientů s Ewingovým sarkomem/PNET  
(n = 31)



**Graf 3.**  
EFS pacientů s Ewingovým sarkomem/PNET  
(n = 31)



**Graf 4.**  
EFS pacientů s Ewingovým sarkomem/PNET  
(n = 31)

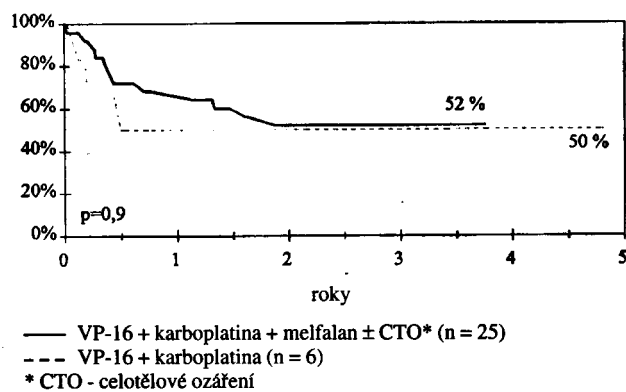


původního postižení (10x). Relaps v původně nepostižených oblastech jsme prokázali u dvou, a kombinovanou formu relapsu u jednoho nemocného. Ze dvou dětí transplantovaných s progresí choroby u jednoho onemocnění trvale progredovalo. Druhý zemřel časnými potransplantačními komplikacemi. Z 10 nemocných transplantovaných v PR nebo velmi dobré parciální remisi (VGPR) přežívá pět bez známek choroby v kompletní remisi navozené megaterapií (5/10, 50%), jeden v částečné remisi a čtyři zemřeli. Z 19 pacientů transplantovaných v kompletní remisi žije 10 trvale bez známek onemocnění, dva žijí s progresí onemocnění a sedm zemřelo relapsem.

**Diskuse:**

Výsledky léčby rizikových nemocných s Ewingovým sarkomem a PNET jsou při použití standardních léčebných postupů neuspokojivé. Pětileté přežití nemocných nepřevyšuje 30%<sup>12</sup>. Zvláště nepříznivou prognózu mají nemocní s metastatickým postižením skeletu. Dobrá chemosenzitivita obou typů nádorů zdůvodňuje zařazení vysokodávkované chemoterapie. Nejvhodnějšími kandidáty vysokodávkované léčby jsou nemocní v první remisi<sup>5</sup>. Např. italská autoři transplantují nemocné v kompletní nebo velmi dobré parciální remisi dosažené 4 cykly krátkého intenzivního režimu<sup>13</sup>. Transplantace kostní dřeně dosahuje v řadě studií lepších léčebných výsledků (celkové EFS 62.7±11%) proti historickým kontrolám<sup>5</sup>. Publikovaná data Evropského registru transplantace krve a kostní dřeně (EBMTR) vyhodnotila pětileté EFS po transplantaci v první a druhé kompletní remisi 21% a 32%, což je výsledek výrazně lepší, než by se čekalo od léčby bez transplantace (5-leté OS 2%<sup>14</sup>)<sup>3</sup>. Podobně studie 17 transplantovaných nemocných ukazuje RFS v 6 letech RFS 45±12% proti historické kontrolní skupině netransplantované 2%±2%<sup>15</sup>. Francouzská studie našla třileté přežití u 16 nemocných po HSCT 71% a EFS 49%, tedy výsledek signifikantně lepší než léčebné výsledky historické kontrolní skupiny<sup>16</sup>. Naopak jen okrajové zlepšení přežití bylo nalezeno ve studii srovnávající léčbu se zařazením transplantace (celotělové ozáření a chemoterapie VAC- vinkristin, adriamycin, cyklofosamid) se skupinou léčenou bez zařazení megaterapie<sup>17</sup>. Léčebná strategie relapsů závisí na jejich lokalizaci a snad i na době od ukončení léčby. Nemocní se vznikem relapsu déle než 2 roky od stanovení diagnózy mají 50% pravděpodobnost EFS v 5 letech na rozdíl od nemocných s časným vznikem (méně než 2 roky) relapsu, jejichž 5-ti leté EFS je nižší než 2%. Lokální recidiva je často chemorezistentní a výsledky vysokodávkované léčby jsou při ní nepřesvědčivé. Naopak při léčbě vzdáleného relapsu (zejména plicní metastázy) se častěji dosahuje kompletní remise. Transplantaci ve druhé kompletní remisi někteří autoři nepovažují za prospěšnou<sup>5, 18</sup>, vzhledem k pouhému 20% EFS, ovšem data z EBMT STR ukazují na shodné léčebné výsledky při transplantaci v první a druhé remisi<sup>3</sup>.

**Graf 5.**  
EFS pacientů s Ewingovým sarkomem/PNET  
v závislosti na conditioningu (n = 29)



Zcela infaustní zůstává prognóza nemocných s mnohohožiskovým metastatickým postižením skeletu. Přežití transplantovaných nemocných s rezistentním onemocněním je rovněž velmi špatné s EFS dosahujícím pouze 8% (4). Z tohoto důvodu není chemorezistentní onemocnění vhodnou indikací provedení AHSCT. Léčebné výsledky u našeho souboru nemocných - čtyřleté EFS 52% s mediánem sledování 19 měsíců - jsou srovnatelné s výsledky publikovanými jinými, výše uváděnými pracovišti.

Nejistý zůstává vliv použitého conditioningu na výsledek dlouhodobého přežívání. Data z EBMT ukazují na přednost režimu založeného na aplikaci melfalanu a busulfanu, s nebo bez cyklofosfamidu. Pětileté EFS je u tohoto režimu 51%. U protokolů s karboplatinou a melfalanem činí 33% a u režimů s BCNU 21% ( $p = 0.66$ ). Rovněž není k dispozici dostatečný důkaz významu zařazení celotělového ozáření (5-leté EFS 34% bez celotělového ozáření a 19% ( $p = 0.0006$ ) u režimů s celotělovým ozářením<sup>3)</sup>). Na svém pracovišti jsme předtransplantační režim karboplatina + etoposid nahradili režimem obsahujícím navíc melfalan a fakultativně i celotělové ozáření. Toxicitu obou protokolů považujeme za přiměřenou. Námí dosažená peritransplantační mortalita 3% odpovídá publikovaným zkušenostem.

Závěrem lze konstatovat, že v současné době považujeme zařazení vysokodávkované terapie s následnou transplantací autologních hematopoetických kmenových buněk, predominantně periferních, do léčebného plánu vysoce rizikových nemocných s Ewingovým sarkomem a PNET v první remisi za pravděpodobně opodstatněné a to navzdory tomu, že tato indikace nebyla zatím jednoznačně potvrzena multicentrickou, randomizovanou studií. Naše vlastní argumentace se opírá o námi dosažený výsledek a historickou zkušenost, obdobné výsledky referované některými jednotlivými zahraničními pracovišti a přijatelnou morbiditu i mortalitu sruženou se superkonsolidační léčbou. Tato toxicita dnes nepřevyšuje vedlejší účinky sružené s protražovanou, konvenčně vedenou pozdní intenzifikací. Rovněž ekonomická nákladnost vychází vzhledem ke zkrácení celkové doby léčby pro vysokodávkovanou terapii příznivě. Lze předpokládat, že léčebné výsledky bude možno, i když v omezeném rozsahu, zlepšit prováděním tandemových transplantací, optimalizací conditioningu, uváženíjším výběrem kandidátů transplantace event. i potransplantační udržovací terapií (imunoterapie?). Přesto ani výše uvedené léčebný postup zřejmě v blízké budoucnosti nedokáže zajistit zásadní zvrat v prognóze této tak nepříznivé skupiny onemocnění.

#### Literatura:

1. Rosen, G. a kol., *Cancer*. 1978, sv. 41, s. 888 - 889, Curability of Ewing's sarcoma and considerations for future chemotherapeutic trials
2. Oberlin, O. a kol., *Eur. J. Clin. Oncol.* 1985, sv. 21, s. 463 - 467, The response to initial chemotherapy as a prognostic factor in localised Ewing's sarcoma
3. Landenstein, R. a kol., *Bone Marrow Transpl* 1995, sv. 15, s. 697 - 705, Impact of megatherapy in children with high-risk Ewing's tumours in complete remission: a report from the EBMT Solid Tumour Registry
4. Stewart, D. A. a kol., *Bone Marrow Transplantation* 1996, sv. 18, s. 315 - 318, High-dose melphalan +/- total body irradiation and autologous hematopoietic stem cell rescue for adult patients with Ewing's sarcoma or peripheral neuroectodermal tumor
5. Madero, L. a kol., *Bone Marrow Transplantation* 1998, sv. 21, s. 795 - 799, Megatherapy in children with high-risk Ewing's sarcoma in first complete remission
6. Cotterill, S. J. a kol., *SIOP XXVIII meeting abstract No O-195*, Prognostic factors in Ewing's tumour - an analysis of 975 patients in the GPOH/CESS and UKCCSG/MRC studies
7. Picci, P. a kol., *J. Clin. Oncol.* 1993, sv. 11, s. 1763 - 1769, Prognostic Significance of Histopathologic Response to Chemotherapy in Nonmetastatic Ewing's Sarcoma of the Extremities
8. Schmidt, D. a kol., *SIOP XXVIII meeting abstract No O-177*, Proliferation and prognosis in Ewing's sarcoma
9. Kinsella, T. J. a kol., *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1991, sv. 20, s. 389 - 395, Long-term follow-up of Ewing's sarcoma of bone treated with combined modality therapy
10. Hattinger, C. M. a kol., *SIOP XXXVIII meeting abstract No O-168*,

- Facultative aberrations in Ewing tumors: Do genetic data correlate with clinical parameters
11. Ambros, I. a kol., *Cancer* 1991, sv. 67, s. 1886 - 1893, MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumours. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral neuroectodermal tumours from MIC2 expression and specific chromosome aberration
12. Cangir, A. a kol., *Cancer* 1990, sv. 66, s. 887 - 893, Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis
13. Tienghi, A. a kol., *Bone Marrow Transplant* 1996, sv. 17, S104, Intensive mobilizing induction chemotherapy followed by high dose chemotherapy with PBPC rescue in patients with high risk Ewing's sarcoma
14. Jaffe, N. a kol., *Cancer* 1976, sv. 38, s. 1925 - 1930, Improved outlook for Ewing's sarcoma and considerations for future chemotherapeutic trials
15. Burdach, S. a kol., *J. Clin. Oncol.* 1993, sv. 11, s. 1482 - 1488, Myeloablative Radiochemotherapy and Hematopoietic Stem-Cell Rescue in Poor-Prognosis Ewing's Sarcoma
16. Valteau-Couanet, D. a kol., *Bone Marrow Transplant* 1996, sv. 17, S105, High efficiency of busulfan-melphalan as consolidation therapy in metastatic Ewing's sarcoma
17. Horowitz, M. E. a kol., *J. Clin. Oncol.* 1993, sv. 11, s. 1911 - 1918, Total-Body Irradiation and Autologous Bone Marrow Transplant in the Treatment of High-Risk Ewing's Sarcoma and Rhabdomyosarcoma
18. Pinkerton, C. R., *ABMT in Solid Tumor Symposium, Proceedings SIOP 1994*, 15, High dose therapy with busulphan and melphalan for high risk Ewinges sarcoma
19. Koza, V. a kol., *Praktický lékař* 1997, sv. 77, s. 476 - 481, Indikace k allogennímu a autologním transplantacím krve a kostní dřeně