

Topotecán en el tratamiento de niños con tumores sólidos refractarios o recidivantes

A. Pérez Martínez, T. Contra, C. Scaglione, M.A. Díaz Pérez y L. Madero López

Servicio de Oncología Infantil. Hospital del Niño Jesús. Madrid. España.

Antecedentes

Topotecán es un quimioterápico alcaloide derivado de la planta *Camptotheca acuminata* (originaria de China) con capacidad de inhibir la enzima topoisomerasa I y de reciente uso en el tratamiento del cáncer pediátrico.

Objetivos

Evaluar nuestra experiencia preliminar con el topotecán en el tratamiento de segunda línea de tumores sólidos refractarios en la edad pediátrica.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo de 10 pacientes con tumores sólidos refractarios o recidivantes a la primera línea de tratamiento que reciben topotecán en monoterapia o en asociación con otros agentes quimioterápicos.

Resultados

Se incluyeron 10 pacientes con tumores sólidos refractarios o recidivantes al tratamiento convencional (dos neuroblastomas, tres rhabdomiosarcomas, dos tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET)/Ewing, un astrocitoma anaplásico, un tumor desmoplásico y un sarcoma sinovial). Obtuvieron respuesta favorable 5 pacientes (dos remisiones completas, dos remisiones parciales y un estabilización de la enfermedad). En 5 pacientes no se consiguió ninguna respuesta. Todos los pacientes presentaron toxicidad hematológica de grado III-IV.

Conclusiones

En nuestra experiencia, topotecán sería beneficioso en determinados tumores sólidos refractarios o recidivantes, sobre todo neuroblastomas y sarcomas de partes blandas, con una aceptable tolerancia a la toxicidad hematopoyética con el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas. Los pacientes en remisión completa de su enfermedad tras topotecán podrían beneficiarse de una intensificación de quimioterapia con rescate autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Palabras clave:

Glioma de tronco. Neuroblastoma. PNET. Rhabdomiosarcoma. Sarcoma sinovial. Topotecán. Tumor desmoplásico. Tumores sólidos refractarios.

TOPOTECAN FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH RESISTANT AND RECURRENT SOLID TUMORS

Background

Topotecan is a cytotoxic drug isolated from the *Camptotheca acuminata* tree (from China). It is able to block the enzyme DNA topoisomerase I and has recently been used in the treatment of pediatric cancer.

Objectives

To evaluate our preliminary experience with topotecan in the second line treatment of refractory solid tumors in the pediatric age group.

Patients and methods

We performed a retrospective study of 10 patients with various recurrent solid tumors resistant to first line treatment who were treated with topotecan alone or in association with other chemotherapeutic agents.

Results

Ten patients with recurrent solid tumors or tumors that were refractory to conventional treatment (two neuroblastomas, three rhabdomyosarcoma, two PNET/Ewing's sarcoma and one synovial sarcoma) were included. Five patients showed favorable responses (two had complete responses, two had partial responses and one had stable disease). Five patients showed no response. All patients showed grade II-IV hematological toxicity.

Conclusions

In our experience, topotecan is beneficial in some refractory or recurrent solid tumors, especially neuroblas-

Correspondencia: Dr. A. Pérez Martínez.
Servicio de Oncología Infantil. Hospital del Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: antonioperezmartinez@yahoo.es

Recibido en febrero de 2003.
Aceptado para su publicación en abril de 2003.

tomas and soft tissue sarcomas. Myelosuppression was tolerable with the use of granulocyte colony-stimulating factors. Patients with a complete response to topotecan could benefit from high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue therapy.

Key words:

Brainstem glioma. Neuroblastoma. PNET/Ewing's sarcoma. Rhabdomyosarcoma. Soft tissue sarcoma. Synovial sarcoma. Topotecan. Recurrent and refractory pediatric solid tumors.

INTRODUCCIÓN

Topotecán es un alcaloide, semisintético e hidrosoluble, derivado de la camptotecina, cuyas propiedades anti-tumorales se conocen desde los años 1970; sin embargo, la toxicidad hematológica, gastrointestinal y vesical de este fármaco ha limitado su uso clínico durante años¹.

La acción antitumoral del topotecán está basada en la capacidad de inhibir la enzima topoisomerasa I, estabilizando el complejo covalente entre la enzima y el material nucleico, interrumpiendo los fenómenos de replicación del ADN². Este mecanismo de acción es potenciado de manera sinérgica cuando se asocian quimioterápicos con capacidad de aumentar las roturas del ADN, como los derivados del platino^{1,3,4} y los agentes alquilantes^{1,2,5}.

Inicialmente, el uso clínico de este fármaco quedó limitado a pacientes adultos con cáncer de pulmón y ovario⁶⁻⁸, siendo muy escasa la experiencia en la edad pediátrica⁹⁻¹¹. Recientemente, el grupo de trabajo del Pediatric Oncology Group (POG) ha comprobado su efectividad en el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios^{2,12}. Sin embargo, la experiencia clínica sigue siendo escasa. Desde 1997, se han utilizado diferentes asociaciones de quimioterápicos con topotecán en el tratamiento de segunda línea de niños con tumores sólidos refractarios o recidivantes y en este trabajo presentamos nuestros resultados preliminares.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Antes de comenzar el protocolo con topotecán se obtuvo la aprobación por parte del comité de ética y de investigación clínica de nuestro centro. Los padres o tutores legales de cada paciente fueron informados de las diferentes opciones terapéuticas, así como de los riesgos y beneficios del tratamiento, obteniendo en todos los casos el consentimiento informado. En el momento de iniciado el tratamiento con topotecán tan sólo el protocolo para neuroblastoma en recaída (SEOP N-VI-00) contemplaba este fármaco como parte del tratamiento quimioterápico, siendo de uso compasivo en el resto de tumores sólidos refractarios pediátricos.

Desde 1997 hasta diciembre de 2002, recibieron tratamiento con topotecán como segunda línea terapéutica 10 pacientes menores de 18 años, con tumores sólidos refractarios o recidivantes a protocolos quimioterápicos habituales para su diagnóstico histológico (tabla 1).

Todos los pacientes presentaban un adecuado estado nutricional, una esperanza de vida superior a 6 semanas y una puntuación de Lansky¹³ superior a 50.

Antes de comenzar el primer ciclo de tratamiento con topotecán, los pacientes fueron evaluados mediante anamnesis, exploración física y pruebas complementarias (hemograma, electrolitos, función renal, función hepática, sedimento urinario, catecolaminas en orina, en los neuroblastomas, y aspirado/biopsia de médula ósea), así como tomografía computarizada (TC) y/o resonancia magnética (RM) para documentar el volumen tumoral y su evolución posterior.

Pauta de administración

El topotecán se utilizó en monoterapia a la dosis de 1,5 mg/m²/día en infusión de 30 min durante 5 días en 2 pacientes con neuroblastoma en estadio IV en recaída, según el protocolo SEOP N-VI-00.

TABLA 1. Características demográficas

	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico/localización	Tratamiento previo
Paciente 1	2	V	Neuroblastoma suprarrenal	NB IV-recaída
Paciente 2	6	V	Neuroblastoma cervical	NB IV-recaída
Paciente 3	1	M	Rabdomiosarcoma botriode vulvar	MMT-SIOP 95/01
Paciente 4	4	M	Rabdomiosarcoma alveolar glúteo	MMT-SIOP 95/01
Paciente 5	3	M	Rabdomiosarcoma embrionario femoral	MMT-SIOP 95
Paciente 6	14	M	PNET pélvico metastásico	PNET-SEOP 01
Paciente 7	12	V	PNET de hombro metastásico	PNET-SEOP 01
Paciente 8	5	M	Sarcoma sinovial de cadera	MMT-SIOP 95/01
Paciente 9	4	V	Tumor desmoplásico abdominal	Ewing-PNET 1995
Paciente 10	7	M	Glioma anaplásico del tronco	RT + temozolamida

RT: radioterapia; PNET: tumor neuroectodérmico primitivo; NB IV- recaída: protocolo neuroblastoma refractario o en recaída a tratamiento inicial; MMT-SIOP 95: protocolo de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica para tumores mesenquimatosos; MMT-SIOP 95/01: protocolo de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica para tumores mesenquimatosos modificado en el año 2001; PNET-SEOP: protocolo de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica para tumores de la familia Ewing/PNET.

Cuando el topotecán se utilizó asociado a carboplatino, la dosis administrada fue de 2 mg/m² en infusión de 30 min, durante 3 días. Esta pauta fue utilizada en 2 pacientes, uno de ellos con glioma anaplásico de tronco cerebral y otro con un tumor neuroectodérmico primitivo (PNET/Ewing). El carboplatino se asociaba el último día de cada ciclo a dosis de 175 mg/m²/día y 400 mg/m² por día, respectivamente.

El resto de los pacientes asociaron ciclofosfamida/ifosfamida a dosis de 250 mg/m²/día durante 5 días por vía intravenosa, previa hiperhidratación con líquidos a 3 l/m² durante al menos 4 h antes de iniciar el tratamiento y profilaxis para la cistitis hemorrágica con mesna. En estos pacientes la dosis de topotecán administrada fue de 0,75 mg/m²/día en infusión de 30 min durante 5 días.

Todos los pacientes recibieron un mínimo de 2 ciclos, separados de al menos 3 semanas, e iniciaron tratamiento con factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) a 5 µg/kg/día subcutánea como profilaxis primaria de la neutropenia posquimioterapia el día siguiente de finalizar cada ciclo.

Antes de comenzar cada ciclo las cifras absolutas de neutrófilos, hemoglobina y plaquetas debían ser superiores a 1.000/µl, 9 g/dl y 100.000 µ/l, respectivamente, y una función hepática y renal normal (bilirrubina total < 1,5 mg/dl; transaminasa glutámicoalacética [GOT] < 2 veces el valor normal; creatinina sérica < 1,5 mg/dl o aclaramiento de creatinina > 60%).

Definiciones

La recaída tumoral se definió como la reaparición del tumor, una vez alcanzada previamente la remisión completa, y refractariedad terapéutica a la persistencia de la enfermedad tumoral sin haber alcanzado la remisión completa².

La remisión completa se definió como la desaparición de la masa tumoral al menos durante un tiempo superior a 4 semanas⁶.

Se consideró remisión parcial la reducción de la masa tumoral en más del 50% durante al menos 4 semanas sin pruebas de progresión ni de aparición de nuevas lesiones.

Enfermedad estable es aquella situación en la que disminuye al menos el 25% de la masa tumoral sin que aparezcan nuevas lesiones.

Con el término respuesta favorable se incluyen los conceptos remisión completa, remisión parcial y enfermedad estable.

Enfermedad progresiva se considera cuando la masa tumoral aumenta más del 25% en algunos de sus diámetros o aparecen nuevas lesiones.

La toxicidad fue codificada según los criterios del National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI)¹⁴.

RESULTADOS

Pacientes

Un total de 10 pacientes con tumores sólidos refractarios a terapéutica inicial o en recaída formaron parte de este estudio. La relación de neoplasias era la siguiente: 2 neuroblastomas, 3 rhabdomiomas, 2 tumores PNET/Ewing, 1 astrocitoma anaplásico, 1 tumor desmoplásico y 1 sarcoma sinovial (tabla 1).

Respuesta terapéutica

Se objetivó respuesta favorable a la quimioterapia con topotecán en 5 pacientes (tabla 2).

Remisión completa se constató en 2 pacientes (1 rhabdomioma embrionario y 1 sarcoma sinovial). Estos pacientes tras alcanzar remisión completa de su enfermedad, recibieron tratamiento de consolidación con intensificación de quimioterapia con altas dosis y rescate con precursores hematopoyéticos autólogos de sangre periférica, estando en la actualidad vivos y sin enfermedad.

TABLA 2. Evolución de los pacientes que recibieron topotecán

	Diagnóstico	Tratamiento previo	Situación clínica pretopotecán	Situación clínica posttopotecán	Situación actual	Tiempo desde el inicio de topotecán
Paciente 1	NBM	QT + CG	EP	EE	Fallecido	22 meses
Paciente 2	NBM	QT + CG + RT	EP	RP	Fallecido	13 meses
Paciente 3	RBM-B	QT + CG	EP	RC	Vivo	6 meses
Paciente 4	RBM-A	QT	EP	EP	Fallecido	5 meses
Paciente 5	RBM-E	QT + RT	EP	EP	Fallecido	3 meses
Paciente 6	PNET	QT + RT	EP	EP	Fallecido	4 meses
Paciente 7	PNET	QT + CG + RT	EP	EP	Fallecido	3 meses
Paciente 8	SS	QT + CG	EP	RC	Vivo	13 meses
Paciente 9	TDM	QT + CG	EP	RP	Fallecido	10 meses
Paciente 10	GLAT	CG + RT + QT	EP	EP	Fallecido	7 meses

NBM: neuroblastoma; PNET: tumor neuroectodérmico primitivo; RBM-B: rhabdomioma botriode; RBM-E: rhabdomioma embrionario; RBM-A: rhabdomioma alveolar; TDM: tumor desmoplásico; GLAT: glioma anaplásico de tronco; SS: sarcoma sinovial; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; CG: cirugía; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva.

TABLA 3. Topotecán asociado a otros quimioterápicos y toxicidad

	Diagnóstico	Quimioterapia	Ciclos	Neutropenia	Trombopenia	Anemia	Mucositis
Paciente 1	NBM	Ciclo/ifos	6	IV	IV	IV	III
Paciente 2	NBM	Ciclo/ifos	4	IV	IV	III	III
Paciente 3	RBM-B	Ciclofosfamida	6	IV	IV	III	III
Paciente 4	RBM-A	Ciclofosfamida	2	III	III	II	III
Paciente 5	RBM-E	Ciclofosfamida	3	IV	II	III	III
Paciente 6	PNET	Ciclofosfamida	3	IV	III	II	II
Paciente 7	PNET	Carboplatino	2	II	II	II	I
Paciente 8	SS	Ciclofosfamida	7	IV	IV	III	III
Paciente 9	TDM	Ciclofosfamida	3	IV	IV	IV	III
Paciente 10	GLAT	Carboplatino	2	II	III	II	II

NBM: neuroblastoma; PNET: tumor neuroectodérmico primitivo; RBM-B: rhabdomyosarcoma botrioides; RBM-E: rhabdomyosarcoma embrionario; RBM-A: rhabdomyosarcoma alveolar; TDM: tumor desmoplásico; GLAT: glioma anaplásico de tronco; SS: sarcoma sinovial; Ciclo/ifos: ciclofosfamida/ifosfamida; neutropenia grado I: $1,5-1,9 \times 10^9/l$; grado II: $1,0-1,4 \times 10^9/l$; grado III: $0,5-0,5 \times 10^9/l$; grado IV: $< 0,5 \times 10^9/l$; trombopenia grado I: $> 75 \times 10^9/l$; grado II: $50-74,9 \times 10^9/l$; grado III: $25-49,9 \times 10^9/l$; grado IV: $< 25 \times 10^9/l$; anemia grado I: $> 100 g/l$; grado II: $80-100 g/l$; grado III: $65-79 g/l$; grado IV: $< 65 g/l$; mucositis grado I: dolor leve con eritema; grado II: eritema y edema con dolor moderado pero permite ingesta oral; grado III: lesiones ulceradas muy dolorosas que impiden la ingesta oral; grado IV: necesidad de soporte nutricional.

Remisión parcial se obtuvo en 2 pacientes, 1 paciente con neuroblastoma cervical y otro con tumor desmoplásico abdominal, ambos enfermos fallecieron por progresión tumoral a los 13 y 10 meses respectivamente de iniciar el tratamiento con topotecán.

Estabilización de la enfermedad se consiguió en un paciente con neuroblastoma suprarrenal que falleció tras progresión tumoral a los 22 meses de iniciar el tratamiento con topotecán.

En 5 pacientes no se consiguió ninguna respuesta (v. tabla 2).

Toxicidad

En ninguno de nuestros pacientes se produjo muerte tóxica.

Todos los pacientes presentaron toxicidad hematológica de grado III-IV. El 70% de los pacientes presentaron neutropenia de grado IV con una mediana de presentación tras finalizar la quimioterapia de 6 días (límites, 3-8 días) y una mediana de duración de 6 días (límites, 3-13 días).

La neutropenia ocasionó 32 episodios de neutropenia febril (84%), que precisaron ingreso hospitalario. En un paciente se constataron signos clínicos de infección del catéter venoso central sin confirmación bacteriológica posterior y 2 pacientes presentaron bacteriemia por microorganismos grampositivos (*Staphylococcus epidermidis*).

El 50% de los pacientes presentaron trombopenia de grado IV con una mediana de presentación tras finalizar la quimioterapia de 6 días (límites, 3-8 días) y una mediana de la duración de 7 días (límites, 3-10 días), por lo que precisaron una mediana de 2 transfusiones de plaquetas.

El 20% de los pacientes presentaron anemia de grado IV con una mediana de presentación tras finalizar la quimioterapia de 5 días (límites, 2-7 días) y una mediana de

duración de 3 días (límites, 4-6 días), precisando una mediana de una transfusión de concentrado de hemáties.

La toxicidad gastrointestinal aconteció en forma de vómitos y mucositis orofaríngea de grado II-III (tabla 3).

DISCUSIÓN

En los últimos años el topotecán se está reintroduciendo como agente quimioterápico frente a tumores sólidos recidivantes y refractarios a la primera línea de tratamiento inicial²⁻⁴. Su efecto antitumoral se ha demostrado en modelos animales y en seres humanos en estudios fase I y II, en los cuales ha mostrado un potente efecto antitumor con una toxicidad exclusivamente hematopoyética que puede ser revertida con tratamiento con factores de crecimiento hematopoyético^{11,15,16}.

Existe escasa experiencia con topotecán en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de segunda línea de este tipo de tumores en la población infantil^{2,17}.

En nuestro trabajo, la mitad de los pacientes tienen algún grado de respuesta clínica con estas estrategias terapéuticas, en pacientes cuya histología corresponde a dos neuroblastomas, un sarcoma sinovial, un tumor desmoplásico y un rhabdomyosarcoma. Estos resultados globales coinciden con otros trabajos como los publicados por Saylor et al² y Pappo et al¹⁸, y presentan un mayor índice de respuesta que los obtenidos por Nietschke et al⁶.

En cuanto a la histología, se observa una mejor respuesta en los neuroblastomas y sarcomas de partes blandas (rhabdomyosarcoma, tumor desmoplásico, sarcoma sinovial) que en los tumores craneales y los sarcomas de Ewing. Estos resultados son similares a los encontrados en otras series de la literatura médica^{2,6,9,16,17,19-21}.

Con relación a la toxicidad, destaca en nuestro trabajo la mielosupresión como principal efecto adverso de la

quimioterapia, siendo tolerable con la administración de factores de crecimiento hematopoyético (G-CSF), disminuyendo la duración de los períodos de neutropenia (tabla 3). Estos datos coinciden con la mayoría de los trabajos publicados al respecto^{2,6,9,11,18,22}. La mucositis en nuestra experiencia no sobrepasó el grado III (tabla 3), al contrario que en el trabajo de Furman et al²³, donde se consideró limitante de la dosis. Tampoco se demostró ningún caso de cistitis hemorrágica.

Actualmente, la terapia quimioterapia intensiva con rescate con células progenitoras hematopoyéticas autólogas en pacientes con tumores sólidos se considera un tratamiento experimental y sujeto a ensayos clínicos. En numerosos trabajos ha demostrado mejorar la supervivencia en el tratamiento de algunos tumores sólidos pediátricos como el neuroblastoma y los tumores de la familia Ewing/PNET. Sin embargo, en otros tumores sólidos como los del sistema nervioso central y en los sarcomas de partes blandas no han podido demostrarse los beneficios de este procedimiento¹⁹.

En nuestra experiencia 2 pacientes con tumores sólidos refractarios (un sarcoma sinovial y un rhabdomyosarcoma) rescatados con topotecán-ciclofosfamida y en situación clínica de remisión completa fueron sometidos a este procedimiento con buenos resultados.

Algunos autores han descrito que la administración de topotecán en dosis superiores y en infusiones prolongadas podría resultar beneficiosa en los pacientes que no obtuvieron ninguna respuesta terapéutica^{17,24,25}.

Por lo tanto, en nuestra experiencia preliminar consideramos que el topotecán sería beneficioso en un número importante de pacientes con tumores sólidos refractarios o recidivantes como segunda línea de tratamiento, sobre todo en neuroblastomas y sarcomas de partes blandas. Asimismo destaca la adecuada tolerancia a la toxicidad de este quimioterápico con el uso de G-CSF. Pensamos que los pacientes rescatados con topotecán y en situación clínica de remisión completa podrían beneficiarse de la intensificación con altas dosis de quimioterapia y rescate con progenitores hematopoyéticos autólogos para consolidar el efecto antitumor de la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Galindo C, Radomski K, Clinton F, Furman W, Santana V, Houghton P. Clinical use of topoisomerase I inhibitors in anticancer treatment. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:385-402.
- Saylors R, Stine C, Sullivan J, Kepner J, Wall D, Bernstein M, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: A pediatric oncology group phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:3463-9.
- Athale U, Stewart C, Kuttesch J, Maghrabi A, Meyer W, Pratt C, et al. Phase I study of combination topotecan and carboplatin in pediatric solid tumors. *J Clin Oncol* 2002;20:88-95.
- Wells R, Reid J, Ames M, Mares W, Krailo M, Seibel N, et al. Phase I trial of cisplatin and topotecan in children with recurrent solid tumors: Children's cancer group study 0942. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2002;24:89-93.
- Kushner B, Kramer K, Meyers P, Wollner N, Cheung N. Pilot study of topotecan and high. Dose cyclophosphamide for resistant pediatric solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:468-74.
- Nietschke R, Parkhurst J, Sullivan J, Harris M, Bernstein M, Pratt C. Topotecan in pediatric patients with recurrent and progressive solid tumors: A pediatric oncology group Phase II study. *J Pediatr Hematol/Oncol* 1998;20: 315-8.
- Greemers GJ, Bolis G, Gore M, Scarfone G, Lacave AJ, Guastalla JP, et al. Topotecan an active drug in the second line treatment of epithelial ovarian cancer: Results of a large European Phase II study. *J Clin Oncol* 1996; 14:3056-61.
- Schillrer J, Kim K, Hutson P. Phase II study of topotecan in patients with extensive stage small cell carcinoma of the lung: An Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1996;14:2342-52.
- Pratt C, Stewart C, Santana V, Bowman L, Furman W, Ochs J, et al. Phase I study of topotecan for pediatric patients with malignant solid tumors. *J Clin Oncol* 1994;12:539-43.
- Stewart C, Baker S, Heideman R, Jones D, Crom W, Pratt C. Clinical pharmacodynamics of continuous infusion topotecan in children: Systemic exposure predicts hematologic toxicity. *J Clin Oncol* 1994;12:1946-54.
- Frangoul H, Ames M, Mosher R, Reid J, Krailo M, Seibel N, et al. Phase I study of topotecan administered as a 21-day continuous infusion in children with recurrent solid tumors: A report from the children's cancer group. *Clin Canc Res* 1999;5:3956-62.
- Saylors R, Stewart C, Zamboni WC, Wall D, Bell B, Stine KC, et al. Phase I study of topotecan in combination with cyclophosphamide in pediatric patients with malignant solid tumors: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:945-52.
- Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller D. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer* 1987;60:1651-6.
- Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: Version 2.0 an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: Impact of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:13-47.
- Kadota R, Stewart C, Horn M, Kuttesch J, Burger P, Kepner J, et al. Topotecan for the treatment of recurrent or progressive central nervous system tumors –a pediatric oncology group phase II study. *J Neuro-oncol* 1999;43:43-7.
- Tubergen D, Stewart C, Pratt C, Zamboni W, Winick N, Dryer Z, et al. Phase I trial and pharmacokinetic and pharmacodynamics study of topotecan using a five-day course in children with refractory solid tumors: A pediatric oncology group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:352-61.
- Blaney S, Balis F, Cole D, Craig C, Reid J, Ames M, et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of topotecan administered as a 24-hour continuous infusion. *Cancer Research* 1993;53:1032-6.
- Pappo A, Lyden E, Breneman J, Wiener E, Teat L, Meza J, et al. Up-front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: An intergroup rhabdomyosarcoma study. *J Clin Oncol* 2001;19: 213-9.
- Park J, Slattery J, Gooley T, Hawkins D, Lindsley K, Villablanca J, et al. Phase I topotecan preparative regimen for high-risk neuroblastoma, high-grade glioma, and refractory/recurrent pediatric solid tumors. *Medical and Pediatric Oncology* 2000; 35:719-23.

20. Langler A, Christaras A, Abshagen K, Krauth K, Hero B, Berthold F. Topotecan in the treatment of refractory neuroblastoma and other malignant tumors in childhood- a phase II study. *Klin Padiatr* 2002;214:153-6.
21. Kushner B, Cheung N, Kramer K, Dunkel I, Calleja E. Topotecan combined with myeloablative doses of thiotepan and carboplatin for neuroblastoma, brain tumors, and other poor-risk solid tumors in children and young adults. *Bone Marrow Transplantation* 2001;28:551-5.
22. Blaney S, Needle M, Gillespie A, Sato J, Reaman G, Berg S, et al. Phase II trial of topotecan administered as a 72-hour continuous infusion in children with refractory solid tumors: A collaborative pediatric branch, national cancer institute, and children's cancer group study. *Clin Can Res* 1998;4:357-60.
23. Furman W, Stewart C, Kirstein M, Kepner J, Bernstein M, Kung F, et al. Protracted Intermittent schedule of topotecan in children with refractory acute leukemia: A pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 2002;6:1617-24.
24. Baker S, Heideman R, Crom W, Kuttesch J, Gajjar A, Stewart C. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics and penetration of continuous infusion topotecan in children with central nervous system tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996;37:195-202.
25. Zamboni W, Bowman L, Tan M, Santana V, Houghton P, Meyer W, et al. Interpatient variability in bioavailability of the intravenous formulation of topotecan given orally to children with recurrent solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43:454-60.