



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ESTUDIO FASE I-II PARA EVALUAR LA QUIMIOSENSIBILIDAD Y
TOXICIDAD DEL USO DE TOPOTECAN/CICLOFOSFAMIDA EN
NIÑOS CON SARCOMAS REFRACTARIOS A PRIMERA LÍNEA
DE TRATAMIENTO

T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A :
DRA. NUBIA ANGÉLICA MACIAS GARCIA.

TUTOR DE TESIS:
DR. ALBERTO OLAYA VARGAS



MÉXICO, D.F.

2008

**ESTUDIO FASE I-II PARA EVALUAR LA QUIMIOSENSIBILIDAD Y TOXICIDAD DEL
USO DE TOPOTECAN/CICLOFOSFAMIDA EN NIÑOS CON SARCOMAS
REFRACTARIOS A PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO**



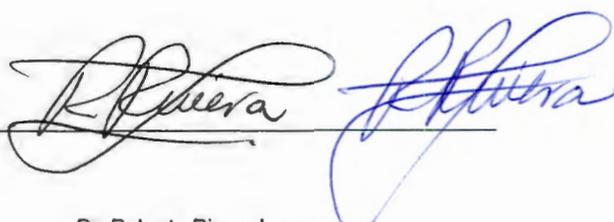
Dr. José N. Reynés Manzur

Director de Enseñanza



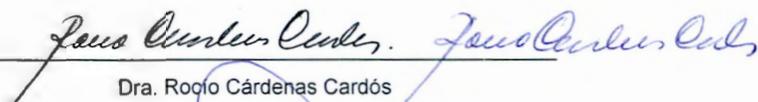
Dra. Mirella Vázquez Rivera

Jefe del departamento de Pregrado y Posgrado



Dr. Roberto Rivera Luna

Profesor titular del curso de especialización en Oncología Pediátrica



Dra. Rocío Cárdenas Cardós

Jefe del Departamento de Oncología Pediátrica



Dr. Alberto Olaya Vargas

Tutor de tesis



Índice

Antecedentes	1
Justificación	27
Planteamiento del problema	28
Objetivos	29
Hipótesis	30
Material y Métodos	31
Clasificación de la investigación	31
Población objetivo	31
Criterios de inclusión	32
Criterios de exclusión	32
Criterios de eliminación	33
Diseño del estudio	34
Cálculo del tamaño muestral	40
Análisis estadístico	42
Factibilidad	44

Consideraciones éticas	45
Resultados	46
Discusión	61
Conclusión	64

Anexos

I Carta de consentimiento informado	66
II Carta de consentimiento del menor	72
III Hoja de recolección de datos	74
IV Criterios de respuesta	79
V Grados de toxicidad	80
Bibliografía	85

ANTECEDENTES

Existen avances en el tratamiento de los niños con padecimientos oncológicos con la resultante mejoría en la supervivencia de la mayoría de ellos. Las nuevas estrategias de tratamiento incluyen la identificación de agentes quimioterápicos con nuevos mecanismos de acción, que mejoren la supervivencia o el tiempo libre de enfermedad de los pacientes pediátricos con tumores de pobre pronóstico. (1)

Los Inhibidores de la topoisomerasa I representan una nueva clase de quimioterápicos, análogos de la camptotecina, cuyo extracto fue aislado hace más de 50 años de la *Camptotheca acuminata*, un árbol oriental. (1)

Durante los años 60's se realizaron estudios farmacológicos fase I demostrando la actividad antineoplásica de la camptotecina sódica contra el adenocarcinoma gastrointestinal, melanoma, cáncer pulmonar de células no pequeñas y leucemia aguda mieloide; sin embargo su desarrollo fue limitado por su impredecible y severa toxicidad, siendo las más importantes mielosupresión, toxicidad gastrointestinal y cistitis hemorrágica (2). Por lo que en la década de los 70's se desarrollaron los análogos hidrosolubles, que reiniciaron el interés por este tipo de compuestos. Dos de ellos: irinotecan y topotecan, han sido aprobados por la FDA como segunda línea de tratamiento para cáncer de ovario, cáncer pulmonar de células pequeñas, así como para el tratamiento de carcinoma

colorrectal refractario o como tratamiento inicial en combinación para el carcinoma colorrectal metastásico. (1,2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

La topoisomerasa I es una enzima intranuclear que está implicada en el mantenimiento de la estructura topográfica del ADN durante la translación, transcripción y mitosis. Esta enzima se une a la doble cadena de ADN y la capacita para desenrollar la doble hélice durante la replicación y la transcripción de ARN, así como libera la tensión por la torsión a lo largo de la sección de ADN en replicación. (1,2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

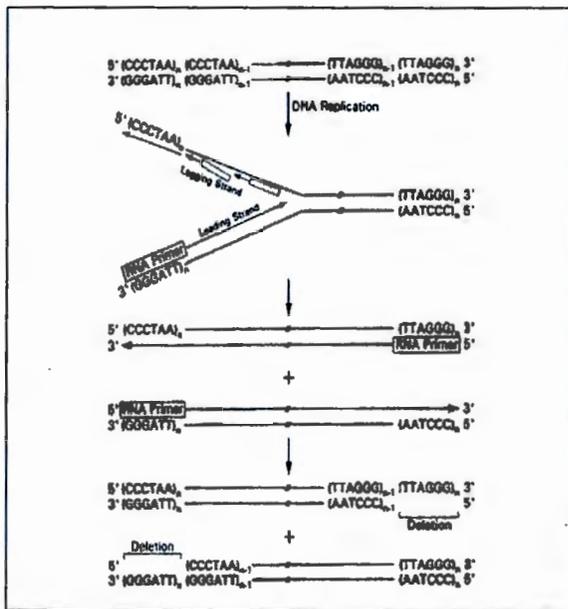


Fig. 1 Función de la Topoisomerasa I . (1)

Mecanismo de Acción.

Los inhibidores de la topoisomerasa I interfieren con la ruptura y forman un complejo ternario covalente de fármaco, enzima y ADN. (1, 2,, 4, 5, 7, 9, 12, 13)

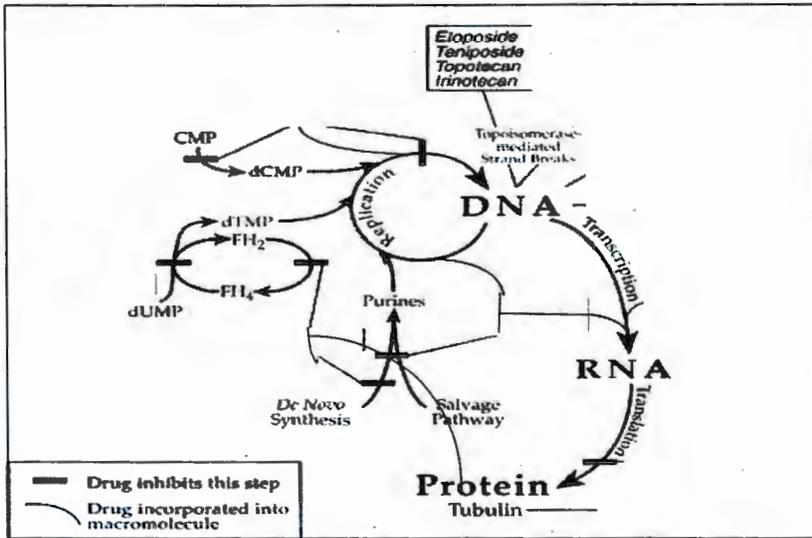


Fig. 2 Mecanismo de acción de las Camptotecinas. (1)

Las camptotecinas tienen una estructura de anillo pentacíclico que requieren de un grupo alfa hidroxilo lactona para la óptima interacción con la enzima topoisomerasa I. Sus análogos tienen citotoxicidad específica en la fase S, resultando en ruptura del ADN y daño irreversible. (1, 3, 5, 14)

Antes estos quimioterápicos eran conocidos como inhibidores de la topoisomerasa I y actualmente como venenos o contaminantes de la topoisomerasa I ya que más allá de inhibir a la enzima convierten a esta proteína endógena en una toxina celular. (1, 3, 5, 14)

Irinotecan es un alcaloide derivado semisintético e hidrosoluble de la *Camptotheca acuminata* (árbol oriental). Es un pro fármaco que experimenta una desesterificación a uno mucho más potente, SN-38. El Irinotecan y su metabolito SN38 experimentan una hidrólisis reversible pH dependiente de una especie de lactona activa a una forma de hidroxiácido relativamente inactivo. El Irinotecan posee por sí mismo un efecto antiproliferativo mientras que su metabolito SN-38 tiene in vitro el doble de actividad. (1, 9, 14)

El topotecan es un análogo semisintético de la camptotecina, y es el primer inhibidor de la topoisomerasa I evaluado en pacientes pediátricos con enfermedades malignas refractarias. (2, 3,)

Es un compuesto que difiere de la camptotecina por la presencia de una base en la posición 9 del anillo de hydroxycamptotecina que resulta en mayor solubilidad en agua y reduce la incidencia de la toxicidad en vejiga (2).

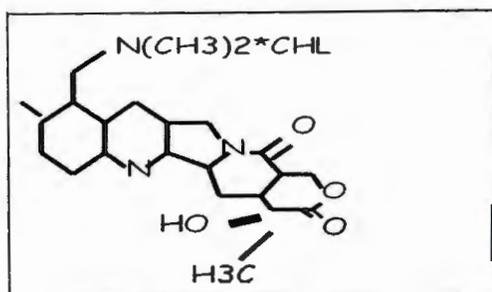


Fig. 3 estructura del topotecan.

Se requiere del anillo de lactona intacto para el enlace con la enzima topoisomerasa I, posteriormente sufre hidrólisis al pH fisiológico y esto abre el

anillo de lactona y deja al topotecan en su forma carboxilada que en un pH ácido se convierte a forma de lactona (2, 3, 9,12,15). En humanos, la forma lactona del topotecan se hidroliza rápidamente y resulta en aclaración plasmática rápida con una vida media de 3 hrs aproximadamente. (2)

Existe variabilidad en cuanto a la biodisponibilidad y depuración del topotecan entre los diferentes pacientes, la vida media del topotecan es entre 3 y 5 hrs, siendo la ruta de eliminación primaria la renal, sin embargo una pequeña fracción se elimina por el metabolismo oxidativo. Esto adquiere importancia en los pacientes que reciben medicamentos que inducen el metabolismo oxidativo, ejemplo los anticonvulsivantes como la fenitoina, porque incrementan la depuración y disminuyen la exposición a la lactona lo que en consecuencia afecta la eficacia del medicamento. (1)

Algunos estudios en vivo muestran que la actividad del topotecan es esquema dependiente, favoreciéndose por dosis repetidas. En estudios humanos iniciales se muestra que topotecan tiene una corta vida plasmática. (2, 5)

La disminución de la función renal reduce la depuración del topotecan, y se incrementa el riesgo de toxicidad hematológica severa, por lo que se requiere dosis de reducción; la disfunción hepática leve a moderada no afecta la disposición del medicamento, sin embargo la disfunción severa que ocasiona elevación de las bilirrubinas es en la que deben considerarse modificaciones, aunque se desconoce si la eficacia se compromete por la reducción de dosis en pacientes extensamente pre tratados (1, 5, 9)

La acción antitumoral del topotecan está basada en la capacidad de estabilizar el complejo covalente entre la enzima y el material nucleico, interrumpiendo la replicación del ADN, este efecto se potencializa cuando se asocia a quimioterápicos con capacidad de aumentar las rupturas del ADN, como los derivados del platino y los agentes alquilantes. (1, 7, 12, 13)

El topotecan ha demostrado actividad antitumoral significativa en variedad de tumores sólidos malignos refractarios, en adultos como ejemplos: mama, pulmonar de células pequeñas, ovario (25, 24,32) y en tumores pediátricos malignos y actividad clínica establecida contra el neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, meduloblastoma, glioblastoma multiforme y leucemia. (1,2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

Estudios Clínicos

Los estudios preclínicos in vitro e in vivo revelaron que el esquema ciclofosfamida/topotecan tiene actividad contra tumores de adultos y pediátricos; y estudios extensos en modelos xenogénicos demuestran que el topotecan tiene un alto grado de actividad contra una variedad de tumores murinos que fueron relativamente refractarios a la mayoría de los quimioterápicos establecidos como tratamiento de primera y segunda línea, incluyendo el melanoma, carcinoma de colon, adenocarcinoma mamario, carcinoma pulmonar de Lewis, carcinoma de colon, y leucemia multirresistente. (2, 8, 14,15).

Los estudios clínicos en niños fueron iniciados a principios de la década de los 90's, el topotecan fue el primero en estudiarse, y se encuentra en estudios clínicos fase I y II, y a mediados de los 90's se iniciaron los estudios clínicos de irinotecan. (1)

En 1996 la FDA aprobó a topotecan como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de ovario, en este tipo de tumores se han mostrado respuestas desde 13 a 33% como monoterapia de salvamento. El topotecan también ha recibido aprobación como segunda línea de terapia en pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas y está siendo investigado en otros cánceres. (16, 17, 18)

Algunos estudios clínicos fase I de topotecan combinado con otros quimioterápicos como ciclofosfamida o derivados del platino así como topotecan con radioterapia están basados en la hipótesis de exposición a estos, previo a la aplicación de topotecan incrementa la ruptura en las cadenas de ADN de manera irreversible y con esto aumentan la citotoxicidad. (19,20 21,22)

En líneas celulares de tumores sólidos la combinación de cisplatino y topotecan revela la sinergia tóxica, ya que si el topotecan se administra después del cisplatino este último es más activo por la mayor retención de la unión ADN-platino en la presencia de topotecan. (10,22,23)

La combinación de topotecan y cisplatino tiene sinergismo en el teratocarcinoma, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de ovario, cáncer de esófago, cáncer de mama, y melanoma. (10, 23, 24, 25,26)

Estudios fase I, II y III en pacientes con cáncer de ovario establecen 1.5mgm²d cada 3 semanas como la dosis de tratamiento con topotecan, sin embargo en pacientes previamente tratados con platino se observó toxicidad importante a esta dosis por lo que se han modificado los esquemas de administración disminuyendo la dosis con lo que ha mejorado la tolerabilidad. (16, 24,26)

La combinación de análogos antineoplásicos (como Topotecan e Irinotecan) puede incrementar su eficacia por aumento de la concentración intracelular y sérica y de la citotoxicidad compartida por los análogos que induce daño celular mortal. (1, 17,18)

Los cultivos celulares y modelos de ratones xenográficos experimentales muestran aumento de la actividad de topotecan e irinotecan cuando fueron administrados con agentes alquilantes, esta combinación causa un incremento en el número de rompimientos irreparables de ADN que incrementan la citotoxicidad. El Grupo Pediátrico Oncológico ha dirigido estudios multicentricos fase II en niños con tumores sólidos recurrentes, mostraron mayor actividad cuando topotecan fue combinado con ciclofosfamida comparado con topotecan solo. (18)

Walterhouse David, et al, realizaron un Ensayo clínico no aleatorizado, realizado en pacientes menores de 21 años y estadio IV, con los siguientes diagnósticos; Rbdomiosarcoma inespecifico 7, Rbdomiosarcoma embrionario 14, Rbdomiosarcoma alveolar 35, Sarcoma indiferenciado 5; utilizaron el esquema de CFM 250 mg/m² por 5 días seguida de topotecan 0.75mg/m² diario 5 días, con 21 días de intervalo por dos cursos; a la semana 6 se evaluó la respuesta y a los pacientes respondedores se administró VCR 1.5 mg/m² y topo-CFM las semanas 9, 26, 32 y 38 alternado con VCR 1.5 mg/m², actinomicina-1.5mg/m² y CFM 2.2 g/m² a las semanas 6, 12, 29, 35, 41. La actinomicina-D fue suspendida durante la radioterapia (semanas 16 y 19); con esto se obtuvieron los siguientes resultados: 2 pacientes (3% [95% IC, 0.2% -5.9%]) tuvieron RC, 26 pacientes (43% [95% IC, 31%- 57%])RP, 14 pacientes (23)% mejoría objetiva, 6 pacientes (10%) no respondieron, 12 pacientes (20%) tuvieron progresión de la enfermedad. La toxicidad reportada fue la siguiente: Toxicidad grado 3-4 en 5% de los pacientes. (23)

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida es un precursor inactivo del 4-hidroxiciclofosfamida (4-HC) y agente alquilante oxazafosforino; esta reacciona con el ADN preferentemente en la posición N-7 de la guanina, causando pérdida de la purina o desdoblamiento y finalmente ruptura y fragmentación de la doble cadena de ADN.

(27,28)

La ciclofosfamida ha sido extensamente estudiada y es un componente esencial de los regímenes terapéuticos para tumores sólidos pediátricos incluyendo: tumor de Wilms, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, y tumores cerebrales, lo que limita su dosis es la toxicidad hematológica.

(24, 25,29)

Algunos problemas con los tumores recurrentes o refractarios es que el tratamiento de primera línea estándar para pacientes pediátricos con tumores sólidos incluye quimioterapias que presentan efectos cardiotoxicos (doxorubicina) o nefrotóxicos (agentes con platino, ifosfamida), y la radiación torácica y/o abdominal aumenta estos riesgos, por esto si el tumor recurre, las opciones terapéuticas pueden limitarse por el daño previo a corazón y/o riñón; otro problema con los tumores refractarios o en recaída es la aparición de resistencia farmacológica, y en esto la glicoproteína-p regula un fenotipo de resistencia multifarmacológica asociada con los agentes comúnmente usados como doxorubicina, etopósido, Actinomicina-D y vincristina., para mejorar estos problemas se han usado altas dosis de ciclofosfamida, una ventaja de la ciclofosfamida entre los agentes alquilantes es que su efecto se reserva a las células madre hematopoyéticas y tiene toxicidad extramedular limitada. Estas características permiten su uso repetido en altas dosis, lo cual constituye una estrategia de tratamiento que a menudo mejora los resultados. Los alquilantes tienen un amplio espectro antitumoral y no son afectados por la glicoproteína-p.

(28,27)

Ciclofosfamida/topotecan

Uno de los grupos que ha desarrollado estudios con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes con rhabdomyosarcoma metastásico es el del Estudio Internacional de Rhabdomyosarcoma (IRS por sus siglas en inglés) en sus estudios del I al V. Entre las estrategias desarrolladas por este grupo se encuentran: intensificación con ciclofosfamida, así como adición de agentes conocidos como Doxorubicina, Cisplatino, Dacarbazina y Etopósido, asociado al esquema convencional VAC (vincristina, actinomicina-D ciclofosfamida).

Los más recientes estudios IRSV incluyen una serie de estudios fase II que fueron realizados para la identificación de nuevos agentes activos (topotecan, irinotecan) como monoterapia o combinados con la quimioterapia convencional VAC (vincristina, actinomicina-D ciclofosfamida), e identificar su perfil tóxico en niños con rhabdomyosarcoma refractario, en recaída o en progresión, se incluyeron 91 pacientes con diagnóstico de Rhabdomyosarcoma, los cuales recibieron ciclofosfamida 250mg/m²dosis, seguido por topotecan 0.75mg/m²dosis en infusión de 30 minutos por 5 días, todos los pacientes recibieron filgastrim 5mcg/kg diariamente hasta que la cuenta absoluta de neutrófilos fue mayor a 1,500 mL; reportando los siguientes resultados 50% pacientes con presentaron respuesta (incluyendo respuestas completa y parcial) encontrando que la toxicidad más frecuente fue hematológica, la neutropenia grado 3 o 4 de la OMS se presentó en 50% de los pacientes, Trombocitopenia grado 3 o 4 se presentó en 44% de los casos y anemia en 27%, las complicaciones infecciosas se observaron en 11% de

los pacientes la más común neutropenia y fiebre sin foco identificado con una media de duración de 5 días (2 a 15 días), no se observó otro tipo de toxicidad, concluyendo que la combinación de ciclofosfamida/topotecan es en general bien tolerada es activa en pacientes con sarcomas refractarios, y debe ser considerada para la realización de estudios fase III .(23,30,31,32,33,34,35)

En el estudio de Saylor y cols. en que reporta un ensayo clínico fase I, en donde se administró Ciclofosfamida (250mg/m²/do) seguida de topotecan en dosis escalada (0-6 a 0.75 mg/m²/do) diariamente por 5 días; refiere que la neutropenia fue la toxicidad limitante de la terapia en ambas dosis de topotecan, para ello se administró filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos) lo cual permitió las dosis escaladas hasta 0.75mg/m² con neutropenia aceptable, otras toxicidades fueron la anemia y trombocitopenia; la toxicidad no hematológica grado 3 o mayor no fue observada. En cuanto a la respuesta se reportó lo siguiente: en pacientes con tumor de Wilms (1 completa y 1 parcial), neuroblastoma (una completa y una parcial), rhabdomyosarcoma (una parcial) y osteosarcoma (una parcial). Los estudios farmacocinéticos indican que ciclofosfamida administrada en el esquema utilizado no alteró la disponibilidad de topotecan. Por lo cual los autores concluyeron que la combinación de Topotecan y ciclofosfamida muestra actividad en una amplia variedad de tumores pediátricos sólidos y que tiene toxicidad hematológica aceptable con el uso de filgrastim, recomendando como dosis para estudios fase II ciclofosfamida a 250mg/m² seguidos por topotecan 0.75mg/m² por 5 días con filgrastim para aminora la neutropenia.(36)

El artículo de Bowers y cols. describe un ensayo clínico donde se administró ciclofosfamida y topotecan oral en niños con tumores sólidos recurrentes o refractarios de acuerdo al siguiente esquema: ciclofosfamida 50mg/m²/do en la mañana, seguida de topotecan 0.8mg/m²/do 8 a 12 hrs después para ir escalando un número consecutivo de días (10, 14 y 17 días). Diecisiete pacientes pediátricos fueron tratados con este esquema durante 10 a 17 días para un total de 58 cursos de tratamiento. La toxicidad que se presentó fue principalmente hematológica (neutropenia y trombocitopenia), la toxicidad no hematológica grado 3 o mayor no se observó, en cuanto a respuesta del tumor se presentó una respuesta parcial por lo cual los pacientes ingresaron en programa de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, con lo cual los autores concluyen que la duración de la quimioterapia recomendada con un esquema diario de Ciclofosfamida y Topotecan para pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes o refractarios previamente tratados, es de 14 días consecutivos. La neutropenia es la toxicidad limitante hematológica. Este esquema fue bien tolerado por pacientes intensamente tratados y demostró actividad contra tumores sólidos pediátricos recurrentes. (39)

El artículo de Kushner y cols. trata sobre un estudio piloto de Topotecan y altas dosis de Ciclofosfamida para tumores sólidos resistentes en niños, el esquema que utilizaron fue el siguiente 0.75mg/m² y 1.25 mg/m² en niños, 250 mg/m² a 600 mg/m² de Topotecan y Ciclofosfamida respectivamente, además se administraron MESNA y factor estimulante de colonias de granulocitos, los ciclos se repitieron cuando los neutrofilos totales eran mayores a 1 000 u/L y las

plaquetas mayores a 75 000 u/L las que constituyen dosis más bajas a las utilizadas cuando los quimioterápicos se dan como monoterapia. Las hipótesis de los autores eran que este esquema podría tener mejores resultados y alcanzaría las metas de una terapia de salvamento, un efecto antitumoral adecuada y nula de toxicidad a los órganos clave y que esto no descartaba tratamientos de consolidación subsecuentes necesarios para la cura.

En este estudio se incluyeron 28 pacientes de edades entre 2 y 20 años, con diagnósticos de neuroblastoma, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, los cuales recibieron uno, dos o ≥ 3 ciclos de ciclofosfamida-topotecan, todos los pacientes eran previamente tratados por ≤ 6 ciclos con otras terapias, como altas dosis de quimioterapia alquilante y/o etopósido y Doxorubicina, la toxicidad reportada fue la siguiente: mielosupresión profunda fue la más frecuente, pero la administración del siguiente curso fue posible al los día 28, la presentación de mucositis fue poco común. La respuesta obtenida en todos los pacientes fue respuesta parcial, después del tratamiento se evaluaron las funciones cardíaca, renal, hepática y pulmonar las cuales se encontraron dentro de lo normal; con lo cual los autores concluyen que el potencial antitumoral y la toxicidad limitada hace de este esquema una opción atractiva para incluirlo en los programas de salvamento agresivos de tumores resistentes y que debería incluirse dentro de los protocolos de tratamientos de primera línea. (40)

En el Ensayo clínico no aleatorizado realizado por Pappo Alberto, Lyden Elizabeth, Breneman John, et al., realizado en Menores de 21 años, con reciente

diagnóstico de rhabdomyosarcoma o sarcoma indiferenciado. (Rhabdomyosarcoma embrionario 14, alveolar 23, indiferenciado 2, inespecífico 9) ellos utilizaron el siguiente esquema: Topotecan 2mg/m²/d por 5 días, con Intervalos de 3 semanas, además de factor estimulante de colonias de granulocitos (FECG) 5mcg/kg/do, si el paciente no presentaba toxicidad hematológica grado 3 o 4, en el segundo curso se incrementaba la dosis a 2mg/m²/d con FECG. Evaluando la respuesta posterior al segundo curso, aquellos con respuesta parcial continuaron con cursos con VAC, el cual consiste en: VCR 1.5mg/m², actinomicina-D 1.5mg/m², ciclofosfamida 2.2g/m² alternando con VCR 1.5mg/m², topotecan 0.75mg/m² y ciclofosfamida 250mg/m² por 5 días por 4 cursos más; encontrando respuesta completa 4%, respuesta parcial en 42%, sin respuesta 6% y 29% presentan progresión de la enfermedad. La toxicidad mas común encontrada fue neutropenia 67% anemia 33%, trombocitopenia grados 3 y 4, 25% e infección 21% (2 pacientes desarrollaron bacteremia por Staphylococcus coagulasa negativa y 1 por Corynebacterium)⁽⁴²⁾

El artículo de Hunold et al. describe un ensayo clínico en el que se administró topotecan y ciclofosfamida a pacientes con tumores de Ewing refractarios o en recaída, en este estudio se incluyeron 54 pacientes en edades entre 3.2 y 49.5 años, en primera o segunda recaída o en progresión, a los cuales se administró el siguiente esquema de quimioterapia: topotecan (0.75mg/m²/d, días 1-5) y ciclofosfamida (250mg/m²/d, días 1-5). Con una media de 3 cursos. Los resultados que obtuvieron fueron: 19/54 pacientes tuvieron respuesta completa y 5/54 respuesta parcial, 2/54 tuvieron enfermedad estable, 26/54

mostraron progresión y la información no fue evaluada en 2 pacientes, La supervivencia a un año reportada fue de 90% (0.47-0.74), y en el seguimiento de supervivencia de 23.1 meses, 13/19 pacientes continuaron con respuesta completa y 1/19 parcial, por lo cual concluyeron que el esquema topotecan/ciclofosfamida es activo en tumor de Ewing en recaída y justifica evaluaciones adicionales. (43)

El artículo de Donfrancesco et al. se explica el estudio realizado en pacientes mayores de 1 año de edad con neuroblastoma avanzado, en los cuales se aplicó Ifosfamida/Carboplatino/Etopósido (ICE) como primera línea de tratamiento, en los pacientes que presentaron recaída utilizó el esquema topotecan/ciclofosfamida como segunda línea de tratamiento y en los pacientes que fallaban a esta segunda línea de tratamiento administró temozolamida. Veintiún pacientes con enfermedad refractaria o recaída entraron a la segunda línea de tratamiento: 7/21 (33%) presentaron respuesta completa, enfermedad estable y asintomática en 15/21 (71%) de los pacientes evaluados. Con lo cual se concluyó que el esquema ciclofosfamida/topotecan fue efectivo en obtener remisiones, algunas de ellas duraderas. La tercera línea de tratamiento no observó respuestas medibles en neuroblastoma pero tuvieron un periodo prolongado libre de progresión de la enfermedad y excelente paliación en los pacientes severos. (44)

En el estudio de Thorsten y cols. se reporta un ensayo fase II en donde se aplicó topotecan, ciclofosfamida y etopósido en el tratamiento de neuroblastoma de alto riesgo; la quimioterapia consistió en topotecan (1mg/m²/d), ciclofosfamida

(100 mg/m²/d días 1 a 7 empezando 6 hrs antes de topotecan) y etopósido (100mg/m²/d los días 8 a 10), se administraron 6 cursos separados por intervalos de 3 semanas. La mayor toxicidad observada durante los cursos de quimioterapia fueron leucopenia grado 3-4 (en el 97% de los ciclos), trombocitopenia (en el 92% de los cursos), neutropenia y fiebre (en el 52% de los cursos) y mucositis (en 10% de los cursos). No se observó toxicidad fatal. Se observó respuesta completa en 19 de 31 (61%) de los pacientes. Las conclusiones de este estudio fueron que el esquema topotecan/ciclofosfamida y Etopósido eran una terapia tolerable y efectiva para neuroblastoma no tratado o en recaída y que la mielotoxicidad es el principal efecto secundario pero justificado por las tasas alentadoras de respuesta. (45)

Revisión Sistemática de la literatura Ciclofosfamida-Topotecan

Se realizó la búsqueda de artículos sobre Topotecan-Ciclofosfamida, su quimiosensibilidad y toxicidad en niños con sarcomas, dicha búsqueda se realizó vía internet del mes de enero al de abril de 2007, en las siguientes bases de datos: PubMed, Ovid medline, EBSCO, MD Consult, Science Direct Elsevier, Swetswise, Medscape, LILACS, ARTEMISA.

Se hizo dicha búsqueda con las siguientes palabras clave: topotecan, Topotecan AND Cyclophosphamide, Topotecan AND Cyclophosphamide AND Child y Topotecan AND Cyclophosphamide AND Children, incluyendo todos aquellos artículos publicados entre el año de 1990 y abril de 2007, esto debido a que en los años noventa se inician las investigaciones sobre los contaminantes de

la Topoisomerasa I así como los estudios clínicos sobre los mismos, continuándose los mismos hasta la fecha actual.

Se encontraron 1716 artículos de Topotecan en PubMed, 450 en OVID, 749 en EBSCO, 1794 en MDConsult, 407 en Science Direct Elsevier, 100 en Swetswise, 1655 en Medscape, 0 en ARTEMISA, y 6 en LILACS.

Al limitar la búsqueda con las palabras clave Topotecan AND Cyclophosphamide los artículos encontrados fueron 127 en PubMed, 48 en OVID, 12 en EBSCO, 194 en MDConsult, 12 en Science Direct Elsevier, 32 en Swetswise, 112 en Medscape, 0 ARTEMISA y 1 LILACS.

Al realizar la búsqueda con las palabras Topotecan AND Cyclophosphamide AND Child y/o Topotecan AND Cyclophosphamide AND Children, se obtuvieron el siguiente número de artículos, en las diferentes bases de datos, los cuales eran los mismos:

Bases de Datos	Topotecan	Topotecan AND Cyclophosphamide	Topotecan AND Cyclophosphamide AND Child	
PubMed	1709	127	E=26	I=16
OVID	450	48	E=6	I=6
EBSCO	749	12	E=8	I=2
MDConsult	1794	194	E=21	I=9
Science Direct Elsevier	407	12	E=0	I=0
Swetswise	100	32	E=3	I=3
Medscape	1655	112	E=17	I=9
ARTEMISA	0	0	E=0	I=0
LILACS	1	1	E=1	I=0

E= Encontrados I= Incluidos

ENCONTRADOS	EXCLUIDO	INCLUIDOS	BASE DE DATOS
26	10	16	PubMed.
6	0	6	OVID
8	6	2	EBSCO
21	12	9	MDConsult,
0	0	0	Science Direct Elsevier.
3	0	3	Swetswise
26	17	9	Medscape
0	0	0	ARTEMISA
1	1	0	LILACS.

Se encontraron un total de 91 artículos en las bases de datos referidas, de ellos fueron descartados 46, lo cual se realizó en base a los criterios de inclusión y exclusión, por las razones que se exponen a continuación:

En PubMed se descartaron 10 de los 26 artículos debido a que al revisarlos, 3 de ellos incluían otros quimioterápicos como irinotecan e ifosfamida y no abordaban la combinación estudiada, 5 incluían topotecan solo o ciclofosfamida sola, y los 2 restantes trataban temas como: lesiones por quimioterápicos en la barrera hematoencefálica, otro tipo de tumores diferentes a sarcomas,

En EBSCO se excluyeron 6 de los 8 artículos encontrados ya que 3 de ellos incluían pacientes adultos y los otros 3 incluían neoplasias diferentes a los sarcomas.

En MDConsult se descartaron 12 de los 21 artículos encontrados debido a que 4 incluían irinotecan o topotecan solo o ciclofosfamida sola, 3 incluían patologías diferentes a los sarcomas como: meduloblastoma, neoplasias hematológicas, carcinoma hepático, hepatoblastoma, tumores urológicos, 1 incluía adultos, 1 trataban sobre efectos teratogénicos y embarazo, 1 sobre lesiones en la barrera hematoencefálica, 1 sobre el diseño de estudios fase II, 1 sobre efectos tóxicos hepáticos de quimioterápicos.

En Science Direct Elsevier se excluyeron los artículos encontrados ya que no incluían niños ni el esquema quimioterápico revisado.

En LILACS se encontró 1 artículo el cual se excluyó debido a que incluía Ca mama en adultos.

En MedScape se encontraron 26 artículos, 17 se descartaron debido a que eran los mismos encontrados en PubMed.

En el artículo de Kushner y cols. que trata sobre Topotecan/ Ciclofosfamida/ Vincristina comparado con Ciclofosfamida e Irinotecan observamos que: en el primer esquema 84% de los pacientes no tuvieron respuesta y en el segundo 83% de los pacientes, por lo tanto en base a esto obtenemos un riesgo relativo de -1.01 , lo cual significa que comparando estos dos esquemas hay aumento de respuestas desfavorables o nulas con Topotecan / Ciclofosfamida / Vincristina.

Se encuentra una reducción de riesgo relativo negativo en 1%, es decir que con Topotecan / Ciclofosfamida / Vincristina no se redujeron las respuestas desfavorables en relación con Irinotecan / Ciclofosfamida.

Se calcula una reducción de riesgo absoluto de -1% , esto es que de cada 100 pacientes ninguno presentará respuesta a Topotecan / Ciclofosfamida / Vincristina, el número de pacientes a tratar de 100.

Este artículo no demuestra beneficio del esquema ciclofosfamida, topotecan, vincristina sobre el constituido con ciclofosfamida e irinotecan, por el contrario se observa mejor respuesta en estos últimos en un mínimo porcentaje (1%). (30)

El artículo de Kretschmar y cols. compara Paclitaxel, con Topotecan así como con Ciclofosfamida-Topotecan, por lo que al analizarlo lo hicimos en pares, es decir los resultados de Ciclofosfamida-Topotecan contra paclitaxel así como los de Ciclofosfamida-Topotecan contra Topotecan solo.

En dicho artículo se menciona que el 75% de los pacientes tratados con Paclitaxel tuvieron mala respuesta, 33% de los tratados con Topotecan y 24% de los tratados con Ciclofosfamida-Topotecan.

Esto hace que en la comparación de Paclitaxel con Ciclofosfamida-Topotecan el riesgo relativo sea de 0.32, o sea que el esquema Ciclofosfamida- Topotecan reduce el riesgo de mala o nula respuesta.

La reducción de riesgo relativo es de 43%, es decir que la combinación Ciclofosfamida-Topotecan disminuye el riesgo de mala o nula respuesta en un 43% en relación con los tratados con Paclitaxel. La reducción de riesgo absoluto de 51%, por tanto de cada 100 pacientes 51 tendrán respuesta al tratamiento con Ciclofosfamida-Topotecan y el número de pacientes a tratar es de 2 niños para que uno tenga respuesta favorable a Ciclofosfamida-Topotecan.

Esto demuestra que Ciclofosfamida-Topotecan es un mejor esquema quimioterápico respecto a Paclitaxel.

En cuanto a la comparación entre Topotecan y Ciclofosfamida-Topotecan demuestra un riesgo relativo de 0.72, es decir que si existe una reducción del riesgo de mala o nula respuesta con el esquema Ciclofosfamida-Topotecan en comparación con Topotecan solo.

Ciclofosfamida-Topotecan redujo la mala o nula respuesta en un 27% en relación con Topotecan solo, esto expresada como una reducción de riesgo relativo de

27%. De cada 100 pacientes tratados 9 evitarán la mala o nula respuesta a Ciclofosfamida-Topotecan, es decir hay reducción de riesgo absoluto de 9% con este esquema y se requiere tratar 11 pacientes para que uno tenga respuesta favorable (número necesario de pacientes a tratar de 11).

Estos resultados demuestran una mayor efectividad e incremento de la respuesta de los pacientes tratados con Ciclofosfamida-Topotecan no solo sobre Paclitaxel sino también sobre Topotecan solo. (41)

En el análisis del artículo de Bernstein y colaboradores se compara ventana terapéutica de Topotecan solo contra ventana de Topotecan-Ciclofosfamida, en este se encuentra que 91.7% de los pacientes tratados con Topotecan y 43.3% de los tratados con Topotecan-Ciclofosfamida no respondieron.

Por tanto tiene un riesgo relativo de 0.47, o sea que Topotecan-Ciclofosfamida reduce el riesgo de mala o nula respuesta comparado con los tratados únicamente con Topotecan. Hay reducción de riesgo relativo de 52%, es decir que Topotecan-Ciclofosfamida redujo las malas o nulas respuestas en un 52% respecto a Topotecan solo. La reducción de riesgo absoluto de 48.4%, indica que de 100 pacientes tratados con Topotecan-Ciclofosfamida 48.4 tendrán respuesta al tratamiento y se requieren tratar 2 pacientes con el esquema Topotecan-Ciclofosfamida para que uno tenga respuesta (número necesario de pacientes a tratar 2).

Todo confirma un incremento en la respuesta en pacientes tratados con ventana de Topotecan-Ciclofosfamida, sobre la ventana de Topotecan. (47)

La revisión del artículo de Walterhouse y cols. sobre la aplicación de Topotecan Ciclofosfamida como ventana terapéutica en pacientes con rhabdomyosarcoma metastásico de reciente diagnóstico fue en cierto grado complicada, ya que al no contar con grupo control o placebo nos vimos en la necesidad de compararlo con el artículo de Pappo, en donde se administra Topotecan como monoterapia en niños y adolescentes no tratados con rhabdomyosarcoma metastásico; mismo que se menciona en la discusión de Walterhouse.

De esta comparación se calcula un riesgo relativo de 0.98, lo que significa que existe una asociación entre la administración de la ventana Topotecan-Ciclofosfamida y la reducción de mala o nula respuesta, siendo estas discretamente menores que los tratados con Topotecan únicamente.

Topotecan-Ciclofosfamida redujo en 2% el riesgo de mala o nula respuesta en relación con Topotecan, lo que significa reducción de riesgo relativo de 2%. De cada 100 niños a los que se administre Topotecan- Ciclofosfamida 0.01% tendrán respuesta, es decir la reducción de riesgo absoluto es de 0.01%, y el número de pacientes necesario a tratar para lograr una respuesta es de 100. Este comparativo nos demuestra que Topotecan-Ciclofosfamida tiene discreta superioridad sobre Topotecan solo, sin embargo esta es mínima.

El realizar la comparación de los resultados obtenidos en el artículo de Pappo y cols. previamente reportado con el histórico de la discusión nos permite tener una idea de la respuesta que presentaron los pacientes en uno y otro esquema, sin embargo se debe considerar que cada estudio tuvo diferentes características

como: dosis, tiempo de aplicación, criterios de inclusión y exclusión así como distinto número de pacientes incluidos. Por ello consideramos que el resultado de este comparativo no puede tomarse como una evidencia concluyente de la efectividad o fracaso de la terapia analizada. (38,42)

JUSTIFICACIÓN

Los sarcomas son el grupo de tumores de tejidos blandos más frecuentes en los niños, ocupando el tercer lugar de frecuencia entre los tumores sólidos extra craneales diagnosticados en la infancia, de acuerdo al Third National Cancer Survey; la incidencia anual de sarcomas de tejidos blandos en niños menores de 15 años de edad es de 8.4 casos por millón en Estados Unidos, en México, la incidencia anual promedio es de 2.5 casos por millón, en el Instituto Nacional de Pediatría ocupan el séptimo lugar del total de las neoplasias malignas.

La sobrevida oscila entre el 30% y 85% dependiendo del tipo histológico, sitio anatómico afectado, tamaño, estadio y la extensión de la enfermedad al diagnóstico.

Sin embargo para los pacientes que fracasan a la primera línea de tratamiento se reporta una sobrevida a 3 años que oscila desde 43% - 4% por lo cual es importante la evaluación de nuevos protocolos para tratar este tipo de pacientes; en los últimos años se han investigado nuevos agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos de difícil manejo, uno de ellos es el topotecan el cual ha sido descrito y utilizado como tratamiento de segunda línea en múltiples tumores en adultos, sin embargo en pediatría no se conoce totalmente el potencial de su utilidad, Por tales razones, es de gran interés conocer la eficacia y evaluar la seguridad del uso de topotecan/ciclofosfamida en estos pacientes, ya que podría llegar a formar parte del arsenal de drogas de primera línea en el tratamiento de estas neoplasias, sobre todo en los pacientes de alto riesgo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La combinación de Topotecan Ciclofosfamida es un fármaco eficaz y seguro para obtener respuesta clínica medible en sarcomas pediátricos refractarios a quimioterapia de primera línea, sin causar efectos secundarios tóxicos graves que comprométanla vida de los pacientes bajo investigación?

OBJETIVOS.

Objetivo General.

Describir la respuesta clínica de los tumores sólidos pediátricos refractarios al tratamiento de primera línea, con el uso de topotecan/ciclofosfamida, y los grados de toxicidad de la OMS causados con las dosis pre-establecidas en los estudios de fase I.

Objetivos específicos.

1. Medir la respuesta clínica a topotecan/ciclofosfamida de los tumores sólidos pediátricos refractarios.
2. Describir cuál es el sarcoma pediátrico refractario con mayor respuesta clínica a topotecan/ciclofosfamida.
3. Describir la toxicidad por grados de la OMS, secundarias al uso de topotecan/ciclofosfamida en dosis y esquema pre-establecidos en estudios de fase I.

HIPOTESIS.

1. El esquema topotecan/ciclofosfamida, induce respuesta clínica medible en sarcomas propios de la infancia refractarios a tratamientos de primera línea.
2. El esquema topotecan/ciclofosfamida, utilizado en los pacientes pediátricos con sarcomas refractarios, No causa toxicidad grado III y IV de acuerdo a los criterios de la OMS.

MATERIAL Y METODOS.

Clasificación de la investigación.

Ensayo clínico Fase II, de investigación, de eficacia y seguridad de topotecan/ciclofosfamida en una población pediátrica mexicana.

Población objetivo.

Niños mexicanos de cualquier género, menores de 18 años de edad, con diagnóstico de algún sarcoma maligno refractario a quimioterapia de primera línea, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría

Criterios de Inclusión:

- a) Pacientes de cualquier género.
- b) Menores de 18 años.
- c) Con diagnóstico histopatológico confirmado de sarcoma.
- d) Cualquier estadio clínico de la enfermedad al diagnóstico.
- e) Pacientes previamente tratados con esquemas de quimioterapia intensa de primera y segunda línea, refractarios al tratamiento, incluyendo progresión tumoral, y recaídas.
- f) Firma de la Carta de Consentimiento informado por parte de los padres o Tutor del menor.
- g) Con expectativa de vida mayor de 60 días. (es necesario que el paciente se mantenga vivo durante 60 días para poder evaluar la respuesta después de 2 cursos de quimioterapia)

Criterios de Exclusión.

- a) Pacientes con una mala reserva orgánica o en estado terminal que no permita evaluar la eficacia y la seguridad de topotecan/ciclofosfamida.
- b) Pacientes que no reciban por lo menos un curso de ciclofosfamida/topotecan

Criterios de Eliminación.

- a) Pacientes que durante el desarrollo de la investigación presenten toxicidad grave por efectos secundarios al uso de topotecan/ciclofosfamida pongan en riesgo la vida del paciente.

Nota: Los pacientes eliminados se analizarán por separado en un análisis de intención a tratar (intention to treat).

DISEÑO DEL ESTUDIO

DEFINICIONES OPERACIONALES

DEFINICION DE LAS VARIABLES

Variable independiente: Esquema de quimioterapia (Variable cualitativa)

Variables dependientes:

- Eficacia: (Variable Cualitativa) Se define eficacia como la respuesta clínica medible después de haber recibido al menos 2 cursos de Topotecan/ciclofosfamida.
- Seguridad: (Variable Cualitativa) Se define seguridad a la presencia de toxicidad hematológica medida por aparatos y sistemas de acuerdo a los criterios de la OMS relacionados directamente a la administración de Topotecan-Ciclofosfamida (ver anexo III)

Los pacientes que cumplieron con los criterios de selección fueron evaluados previo al uso de topotecan/ciclofosfamida con una Tomografía Axial computada del tumor primario y de los sitios de metástasis, estos estudios fueron evaluados por un Radiólogo del Instituto Nacional de Pediatría, quien determino el tamaño lineal de la tumoración primaria así como la presencia o no y el número de metástasis antes del inicio de la quimioterapia. En caso de metástasis óseas, éstas se documentaron por gammagrama óseo.

Se realizó una revisión de la histología en las laminillas y en los bloques de parafina existentes del tumor en investigación, para confirmación del diagnóstico. Para facilitar éste proceso y para asegurar un diagnóstico confiable, el material fue revisado por un patólogo reconocido, del departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría.

EVALUACION CLÍNICA, DE LABORATORIO E IMAGEN

Laboratorio: incluyo estudios generales Biometría Hemática completa, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, electrólitos séricos, pruebas de funcionamiento renal.

Para evaluar el tumor primario Tomografía Axial computarizada como la modalidad de imagen estándar

Para estadificar: Tomografía axial computarizada de pulmón (lung care), Gammagrafía ósea con Tc99, biopsia bilateral de médula ósea, biopsia bilateral de médula ósea, estudio de LCR solo en primarios de cabeza y cuello (sitios parameningeos). En los sitios parameningeos se realizo imagen de SNC en caso de que no se hubiera realizado en el estudio del sitio primario.

Otros: Ecocardiograma debido al uso de drogas cardiotoxicas en el primer esquema de quimioterapia recibido (como Doxorubicina), para medir fracción de eyección ventricular,

CRITERIOS HISTOPATOLOGICOS

Todas las biopsias o resecciones del tumor primario fueron enviadas al Servicio de Patología en fresco para realizar estudio transoperatorio especificando que sospecha de sarcoma en recaída

El patólogo notifico al cirujano si la muestra es adecuada o de lo contrario se solicitó más tejido.

El tamaño de la biopsia fue determinado por el sitio del primario pero en general, en sitios poco accesibles, fue de por lo menos 0.5 cm y de los sitios accesibles mayores a 1 cm, la muestra fue suficiente para:

- Incluir un fragmento para microscopía de luz habitual
- Realizar estudio de inmunohistoquímica

Las muestras fueron identificadas con el nombre y el número de expediente del paciente.

EVALUACIÓN DE LA TOCIXIDAD

La toxicidad al tratamiento se evaluó de acuerdo a los criterios de toxicidad común por quimioterapia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de acuerdo a la tabla anexada. (Ver anexo IV)

Los efectos de toxicidad que se monitorizarán durante el estudio fueron los siguientes, por ser los efectos adversos más frecuentes y esperados para los fármacos empleados:

- a) Hematológica: se midió con biometría hemática y se graduó de acuerdo a las tablas de toxicidad común por quimioterapia de la OMS.
- b) Infecciosa: se midió de acuerdo a clínica y se graduará de acuerdo a las tablas de toxicidad común por quimioterapia de la OMS.
- c) Gastrointestinal: se midió por clínica y se graduó de acuerdo a las tablas de toxicidad común por quimioterapia de la OMS.
- d) Hepática: se midió por laboratorio mediante cuantificación de bilirrubinas y transaminasas y se graduó de acuerdo a las tablas de toxicidad común por quimioterapia de la OMS.

Previo a cada ciclo se reviso al paciente en la consulta externa de Oncología con los estudios mencionados previamente.

ESQUEMA QUIMIOTERAPEUTICO EMPLEADO:

Los pacientes recibieron terapia con topotecan/ciclofosfamida a dosis:

- Topotecan: 0.75 – 1 mgm²sc dosis IV durante 5 días.
- Ciclofosfamida: 250mgm²sc dosis IV durante 5 días

Además todos los pacientes recibieron:

- MESNA (2-mercaptoetanol sulfonato de sodio) IV al 100% con respecto a la dosis de ciclofosfamida, durante la infusión de esta última, como uroprotector.
- FSCGM (filgastrim) 5mcgKg SC do durante 10 días iniciando al terminar cada curso de quimioterapia, para evitar o disminuir la intensidad de la neutropenia

Indicaciones para continuar con topotecan/ciclofosfamida ante toxicidad presente:

1. Niveles de hemoglobina mayores de 8 g/dL.
2. Cuenta de neutrófilos absolutos mayor de 1000/mm³.
3. Cuenta de plaquetas igual o mayor de 100,000/mm³.
4. Alteración pasajera de las pruebas de funcionamiento hepático.

Indicaciones para suspender temporalmente la administración de topotecan/ciclofosfamida:

- a. Toxicidad no tolerada, dosis limitante es definida como grado 4 de toxicidad hematológica mayor de 7 días, o grado 3 o 4 de toxicidad no hematológica.
- b. Alteración permanente de las pruebas de funcionamiento hepático hasta normalización.
- c. Pacientes con infección activa.

CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.

De acuerdo a los criterios de Gehan para la primera etapa de un estudio fase II en Oncología, esperando una respuesta de interés mayor del 30% se calculo un tamaño muestral mediante la siguiente fórmula para cálculo de proporciones:

$$N = \frac{P1 (100-P1) + P2 (100-P2) (f [AB])^2}{\frac{(P2-P1)^2}{2}}$$

$$N = \frac{10 (100-10) + 40 (100-40) (0.9 [0.5 \times 0.1])^2}{\frac{(40-10)^2}{2}}$$

$$N = \frac{10(90) + 40 (60) (0.045)}{900}$$

$$N = \left\{ \frac{148}{15} \right\}^2$$

$$N = 9.86^2$$

$$N = 97$$

P1= Proporción conocida= 10%

De acuerdo a la respuesta de los pacientes con sarcomas refractarios o en recaída

$P_2 =$ Proporción esperada = 43%

De acuerdo al estudio de Kreschmar et al.

$A =$ 0.05 (error tipo 1)

$B =$ 0.1 (error tipo 2)

$f =$ 0.9

Con un tamaño muestral para la eficacia es de 23 pacientes y para la seguridad de 97 pacientes, por lo que se incluirá un tamaño de muestra de 97 pacientes, más 16 para evitar sesgos por pérdidas.

El tamaño muestral ajustado para las pérdidas se calculo con la siguiente fórmula.

$N = (1/1-R)$

$N =$ número de sujetos sin pérdidas.

$R =$ Proporción esperada de pérdidas.

$N = 97 (1/1-7)$

$N = 97 (1/-6)$

$N = 16$

ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizara un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características y la muestra estudiada y para conocer el tipo de distribución de cada variable.

Se realizara una comparación de las medias de los volúmenes tumorales basales y se compararan contra los volúmenes tumorales posterior a los 2 cursos de topotecan/ciclofosfamida, si la distribución de las variables es normal se compararan por medio de una prueba de ANOVA, en caso de que la distribución de las variables no tienda hacia la normalidad se realizara la comparación mediante la prueba no parametrica de Kruskall-Wallis para establecer la respuesta.

Posteriormente se categorizaran de acuerdo a los criterios de respuesta:

Criterios de respuesta:

Respuesta completa (RC): desaparición de todas las evidencias medibles y evaluables del tumor por lo menos 4 semanas.

Respuesta parcial (RP): respuesta mayor o igual a un 50% de disminución de lesiones por lo menos 4 semanas.

Enfermedad estable (EE): criterios de RC o RP sin evidencia de progresión de la enfermedad.

Enfermedad progresiva: Incremento en el tamaño del tumor y/o de las metástasis, o presencia de nuevas lesiones.

Se realizara un análisis univariado para conocer la distribución de proporciones de acuerdo al tipo de respuesta, en un análisis bivariado se realizara una prueba de X^2 , para saber si el grado de respuesta esta asociada al usos del esquema de ciclofosfamida/topotecan y posteriormente se evaluara si esta asociación es estadísticamente solida evaluando la participación de otras variables como el tipo de tumor, la edad, el sexo con un a análisis de regresión logarítmica.

La toxicidad se evaluara en grados del 0 al 4 de acuerdo a los criterios de la OMS, se realizara un análisis descriptivo para conocer, la frecuencia del tipo de toxicidad y el grado, posteriormente se realizara un análisis de proporciones en cada órgano para conocer la proporción de toxicidad por grado de la OMS se realizara una comparación entre los pacientes que presenten toxicidad grado I y II en comparación con los que presenten toxicidad grado III y IV atraves de prueba de X^2 para saber si existe diferencia entre los grupos.

Se realizo un análisis interino con los primeros 10 pacientes para evaluar el seguimiento del estudio.

FACTIBILIDAD.

El estudio es factible, ya que el Instituto Nacional de Pediatría cuenta con servicio de Oncología Pediátrica, en el cual aproximadamente 30 a 40 pacientes al año se encuentran en recaída o con enfermedad refractaria; un servicio de patología quien confirmará el diagnóstico al inicio y al momento de la recaída, y con servicio de radiología en el que se pueden realizar los estudios tomográficos necesarios, así como disponibilidad de ciclofosfamida/topotecan, el cual esta incluido en el cuadro básico del seguro popular, con lo cual queda cubierto el tratamiento, estudios de evaluación y manejo de complicaciones.

CONSIDERACIONES ETICAS.

El esquema ciclofosfamida/topotecan que a sido probado en pediatría en estudios fase I, por otro lado en adultos ha sido evaluada en estudios fase II e inclusive en estudios fase III en los que ha mostrado ser un esquema eficaz en el tratamiento de algunas neoplasias propias del adulto como parte de esquemas de tratamiento de primera línea, sin registrar efectos tóxicos graves, por otro lado tratándose de un estudio fase II se evaluara a ciclofosfamida/topotecan solo en aquellos pacientes que hayan recibido y fracasado a esquemas de tratamiento de primera e inclusive de segunda línea, por lo que en la carta de consentimiento informado quedara aclarados los fines del estudio.

Es importante aclarar que este estudio se realizaran en pacientes que han fracasado a esquemas de tratamiento de primera y segunda línea con evidencia medible de enfermedad por imagen, lo que traduce un pronóstico desfavorable para la vida a corto plazo, por lo que este estudio además de traer los beneficios del conocimiento científico obtenido, puede de manera secundaria incrementar el periodo de sobrevida del paciente así como su calidad de vida.

El presente estudio se apegara a las normas de la Buena Práctica Médica y a los Criterios de la Carta de Ginebra.

(ver carta de consentimiento informado en el Anexo I)

RESULTADOS DEL ANALISIS INTERNO DE LOS PRIMEROS 11 PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

Características De los Pacientes incluidos

Se incluyeron 11 pacientes en el estudio con una edad promedio de 5.72 años, la edad mínima fue en 2 pacientes , quienes fueron menores de un año y la edad máxima fue de 14 años. (figuras. 4 y 5)

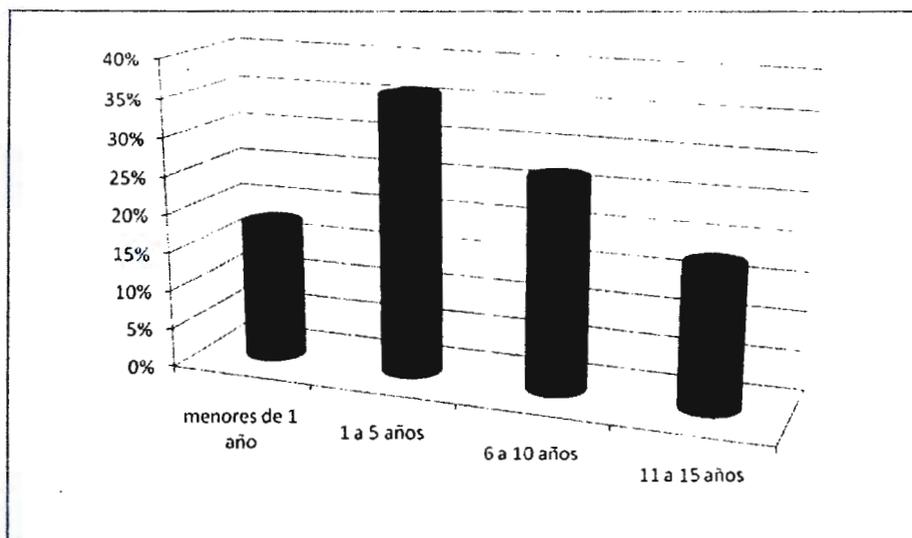


Fig. 4 distribución por edad

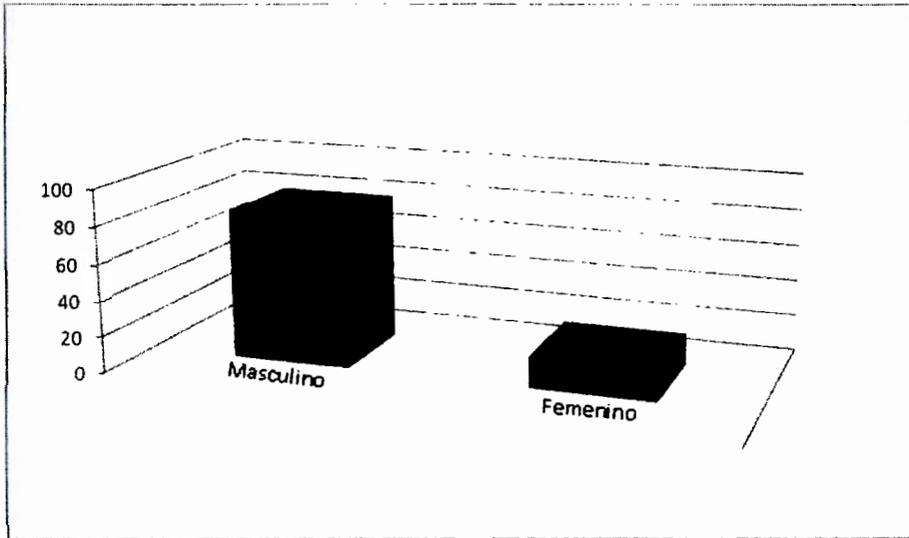


Fig. 5 distribución por género.

Los diagnósticos fueron:

Rabdomiosarcoma alveolar en 4 pacientes(36%), Sarcoma de Ewing en 3 pacientes (27%), tumor rabdoide en 1paciente (9%), sarcoma sinovial monofásico en 1 paciente (9%) y en 2 pacientes (18%)con diagnostico de neuroblastoma . El grupo de estudio de sarcomas represento el 81% de todos las CASOS.(figura 6)

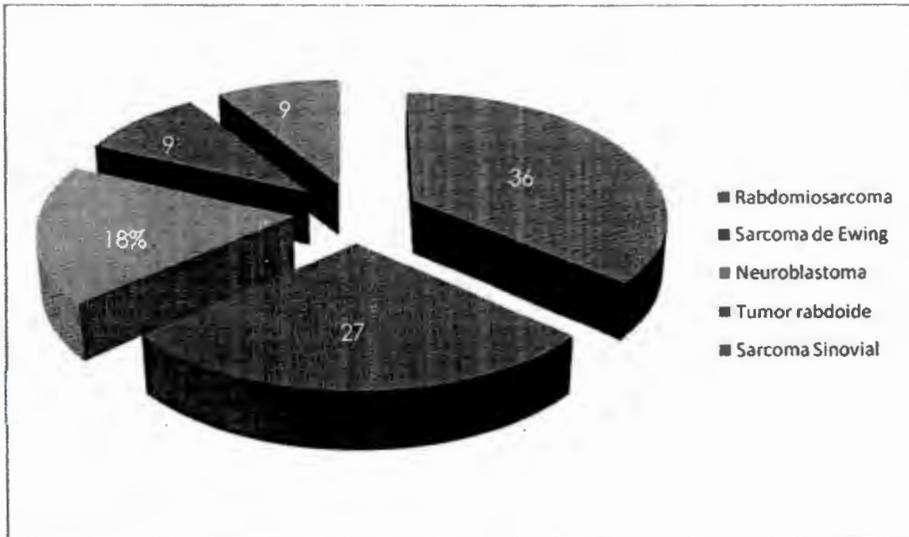


Fig. 6 diagnósticos incluidos en el estudio

Los 11 pacientes incluidos presentaron estadios avanzados o enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, de los 4 pacientes con rhabdomyosarcoma, 3 pacientes se diagnosticaron como estadio 3 y uno como estadio 4 de acuerdo al IRS, los 3 pacientes con sarcoma de Ewing fueron diagnosticados como enfermedad metastásica, el paciente con sarcoma sinovial se presentó como estadio 3 de acuerdo a la estadificación de IRS y el paciente con tumor rabdoide se diagnosticó como tumor multifocal, los 2 pacientes incluidos con diagnóstico de neuroblastoma se estadificaron uno como estadio 3 y el otro como estadio 4 de acuerdo al sistema de estadificación del SINS .

Los sitios primarios fueron:

Axila derecha 1, ala de nariz 1, paratesticular 1, lumbosacro 1, isquion izquierdo 1, parrilla costal derecha 1, suprarrenal 2..

Los sitios mas frecuentes de metástasis al momento del diagnostico fueron pulmón en 2 casos, 1 paciente con metástasis a hígado y afección a ganglios linfáticos regionales en 2 casos.

Los esquemas de tratamientos recibidos fueron:

Vincristina/doxorubicina/ ciclofosfamida	5 pacientes, 45% (2 pacientes con rabdomiosarcoma, 3 pacientes con Sarcoma de Ewing)
Vincristina/doxorubicina/lfosfamida	4 pacientes, 36% (2 pacientes con rabdomiosarcoma, un paciente con sarcoma sinovial y un paciente con Sarcoma de Ewing)
lfosfamida/ciclofosfamida/Etopósido	1 paciente, 9% (un paciente diagnosticado con neuroblastoma)

cisplatino/ciclofosfamida/Tenipósido/doxorubicina 1 paciente, 9% (1 paciente con diagnóstico de neuroblastoma)

Todos los pacientes recibieron 4 cursos y al término se evaluó la respuesta obteniendo los siguientes resultados:

Respuesta Radiológica:

Completa: 3 pacientes (27%) con los siguientes diagnósticos: Rbdomiosarcoma 1 Paciente, Sarcoma de Ewing 1 paciente, Neuroblastoma 1 paciente.

Parcial: 7 pacientes (63.6%) con los siguientes diagnósticos: rbdomiosarcoma 4 Pacientes, sarcoma de Ewing 1 paciente, tumor rabdoide 1 paciente, Sarcoma sinovial 1 paciente, neuroblastoma 1 paciente.

Enfermedad estable: 1 paciente (9%) con sarcoma de Ewing

Progresión 0

Respuesta Histológica

100%	1 paciente (9%) con sarcoma de Ewing
90-99%	2 pacientes (18%) con diagnóstico de rhabdomyosarcoma
50-80%	2 pacientes (18%) con diagnóstico de neuroblastoma
Menor al 50%	1 paciente (9%) con diagnóstico de rhabdomyosarcoma
No se realizó biopsia	5 pacientes (45%) con diagnósticos de rhabdomyosarcoma (1), Sarcoma de Ewing(2), tumor rabdoide (1) Sarcoma sinovial (1)

De los 6 pacientes a los que se realizó resección o biopsia del tumor primario 3 (50%) presentaban bordes quirúrgicos negativos, 3 (50%) pacientes bordes quirúrgicos positivos .

2 (66%) pacientes presentaron enfermedad residual macroscópica y microscópica en 1 (33%) de ellos.

Con estos resultados, obteniendo respuesta completa en 4 pacientes(36%) los restantes 7 pacientes (63%) fueron enviados a radioterapia , recibieron 45 Gy 4(57%) pacientes con diagnóstico de rhabdomyosarcoma, 2(28%) pacientes recibieron 35 Gy con diagnóstico de rhabdomyosarcoma (1) y sarcoma de Ewing (1), y 1(14%) paciente con diagnóstico de neuroblastoma recibió 24 Gy

Todos los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante de acuerdo a los siguientes esquemas:

Vincristina/doxorubicina/ ciclofosfamida	2 pacientes (18%) con diagnóstico de tumor Rabdoide (1) y Rbdomiosarcoma (1)
Vincristina/doxorubicina/Ifosfamida	3 pacientes (27%) con diagnósticos de Rbdomiosarcoma (2), Sarcoma sinovial (1)
Ifosfamida/ciclofosfamida/Etopósido	1 paciente (9%) con diagnóstico de neuroblastoma
Vincristina/ifosfamida/Etopósido	4 pacientes (36%) con diagnósticos de Sarcoma de Ewing (3) rbdomiosarcoma (1)
Melfalán/ciclofosfamida/etopósido	1 paciente (9%) con diagnóstico de neuroblastoma, El cual posteriormente fue sometido a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

6 (54.5%) pacientes terminaron esquema de quimioterapia, iniciando vigilancia mensual y 5 (45.5%) pacientes presentaron progresión de la enfermedad.

Los 6 pacientes iniciaron vigilancia presentaron recaída, con un promedio de sobrevida libre de evento de 7.36 meses con un mínimo de 5 meses y un máximo de 29 meses.

1 de los pacientes (9%) con diagnóstico de rhabdomyosarcoma inicio tratamiento nuevamente con Vincristina ciclofosfamida y doxorubicina se evalúa al cuarto curso presentando progresión de la enfermedad por lo cual ingresa al protocolo de estudio.

1 de los pacientes (9%) con diagnóstico de Sarcoma de Ewing después de 9 meses de vigilancia presenta recaída iniciando quimioterapia con vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida sin respuesta adecuada por lo cual ingresa al protocolo de investigación.

1 de los pacientes (9%) con diagnóstico de neuroblastoma al presentar recaída inicia tratamiento con ICE y al no obtener respuesta ingresa al protocolo de investigación con ciclofosfamida topotecan

Los sitios de recaída fueron:

Sitio primario	1 paciente (16%) con diagnóstico de rhabdomyosarcoma
Pulmón	1 pacientes (16%) con diagnóstico de rhabdomyosarcoma
Sistémica	2 pacientes (33%) con diagnósticos de tumor rabdoide (1) y Sarcoma de Ewing (1)
Primario y pulmón	2 pacientes (33%) con diagnósticos de rhabdomyosarcoma

RESULTADOS DE PROTOCOLO CICLO/TOPOTECAN

Se ingresan 11 pacientes al estudio, 8 (73%) de ellos reciben ciclofosfamida/topotecan como segunda línea de tratamiento y 3 (27.2%) de ellos como tercera línea.

Se administraron un total de 18 cursos de ciclofosfamida, topotecan en los 11 pacientes incluidos en el estudio, a todos se les administro por lo menos un ciclo, 5 pacientes recibieron 2 ciclos y solo en un caso el paciente recibió un tercer ciclo del esquema en estudio

RESULTADOS DE LA TOXICIDAD ASOCIADA AL PRIMER CICLO DE QUIMIOTERAPIA

La toxicidad hematológica con el primer curso recibido se presento en 36% de los pacientes, la cual fue a expensas la cuenta de neutrofilos, lo cual en promedio se mantuvieron en $15.50 \times 10^3 /\mu\text{L}$ con una máxima de $25.00 \times 10^3 /\mu\text{L}$ y mínima de $5.50 \times 10^3 /\mu\text{L}$, 2 (18%) pacientes presentaron cifra de neutrofilos totales de $15.00 \times 10^3 /\mu\text{L}$ y $16.50 \times 10^3 /\mu\text{L}$ (diagnósticos de sarcoma de Ewing y Rabdomyosarcoma); 3 (27.2%) pacientes presentaron cifra de neutrofilos totales entra $10.00 \times 10^3 /\mu\text{L}$ y $11.00 \times 10^3 /\mu\text{L}$, (diagnósticos de rabdomyosarcoma, Sarcoma de Ewing, y tumor rabdoide teratoide) y un (9%) paciente presento una cuenta de neutrofilos totales de $5.50 \times 10^3 /\mu\text{L}$ (paciente menor de un año con diagnóstico de sarcoma sinovial) sin ameritar ningún tratamiento adicional. (fig. 7)

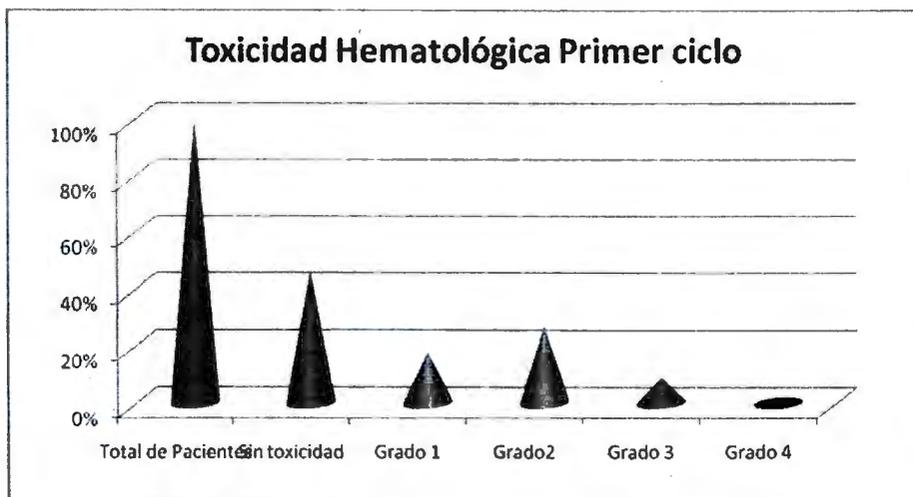


Fig. 7 Toxicidad Hematológica asociada al primer ciclo de quimioterapia con ciclofosfamida/Topotecan de acuerdo a cifra de neutrofilos totales.

La cuenta plaquetaria en 4(36%) pacientes con diagnóstico de sarcoma de Ewing (1), y Rbdomiosarcoma (1), tumor rabdoide (1) neuroblastoma (1), todos los pacientes presentaron trombocitopenia de $69 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ y $39 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ $35 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ y $11 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ los 3 primeros pacientes no ameritaron hospitalización ni transfusión de concentrados plaquetarios, el paciente con neuroblastoma y cifras de $35 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ amerita transfusión de concentrados plaquetarios y 2 días de hospitalización secundario a epistaxis. La cifra de plaquetas promedio en los 11 pacientes fue de $131 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ con una mínima de $11 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ y máxima de $317 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$.(fig. 4)

La cifra promedio de hemoglobina que mantuvieron los pacientes fue de 10.9 g/L con un máximo de 12.2 g/L y mínimo de 9.05 g/L . En cuanto a otras toxicidades se presentó toxicidad gastrointestinal (mucositis) grado I de la OMS en 1 paciente (9%) con diagnóstico de neuroblastoma. No se presentaron infecciones asociadas ni otro tipo de toxicidades.

RESULTADOS DE LA TOXICIDAD ASOCIADA AL SEGUNDO CICLO DE QUIMIOTERAPIA

El segundo curso lo recibieron únicamente 6 pacientes (54.5%), la toxicidad reportada con el segundo curso de quimioterapia fue la siguiente:

Toxicidad Hematológica grado I de la OMS en 3 pacientes (66%), con los diagnósticos de Sarcoma de Ewing (1), Rbdomiosarcoma (2) con una cifra de neutrofilos totales de $18.00 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$, $16.40 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ y $15.00 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ respectivamente; No ameritaron tratamiento adicional.(Fig. 8)

Un paciente (16%) con diagnóstico de neuroblastoma presento toxicidad grado 4 con una cuenta total de $3.00 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ neutrofilos. El paciente presento complicación infecciosa, los cultivos se reportaron sin desarrollo permanece hospitalizado durante 18 días con tratamiento antibiótico de amplio espectro con evolución desfavorable y choque séptico por lo que finalmente fallece.

En cuanto a las cifras de plaquetas estas se mantuvieron en promedio en $206 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ con cifra mínima de $81 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$ y máxima de $222 \cdot 10^3 / \mu\text{L}$.

Las cifras de hemoglobina se mantuvieron entre 10.1g /L y 12g/L con una media de 11g/L.

No se presentaron otras toxicidades asociadas a la administración del esquema de quimioterapia.

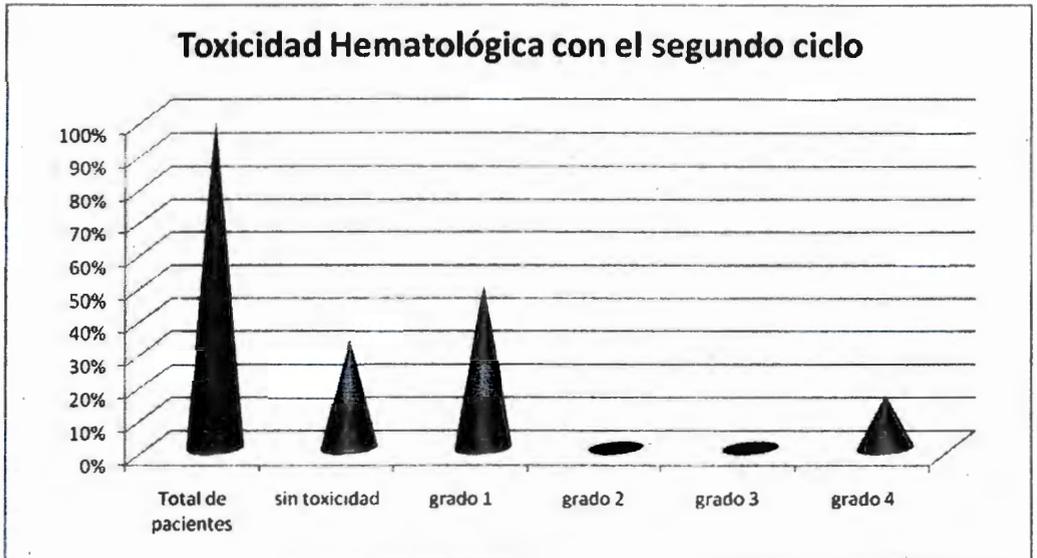


Fig. 8 Toxicidad Hematológica asociada al segundo ciclo de ciclofosfamida/topotecan de acuerdo a la cifra de neutrófilos totales

RESPUESTA TUMORAL.

De los 5 pacientes que fueron evaluables, la respuesta Radiológica obtenida fue la siguiente:

3 pacientes presentan respuesta completa (60%) dos de ellos con el diagnóstico de Rbdomiosarcoma y uno con diagnóstico de sarcoma de Ewing

2 pacientes (33%) presentan progresión, 1 paciente con Rbdomiosarcoma presentó progresión pulmonar; 1 paciente con diagnóstico de Sarcoma de Ewing presenta progresión sistémica. (fig. 9)

De los 3 pacientes que presentaron respuesta completa uno de ellos se mantuvo libre de enfermedad hasta por 60 semanas, el segundo por 41 semanas

y el tercero por solo 6 semanas presentado nueva recidiva tumoral después de este tiempo, Los 2 pacientes que presentaron progresión de la enfermedad fallecieron como consecuencia de la misma, sin respuesta radiológica ni clínica.

Un paciente con neuroblastoma que fallece por toxicidad, se encontraba clínicamente con enfermedad estable.

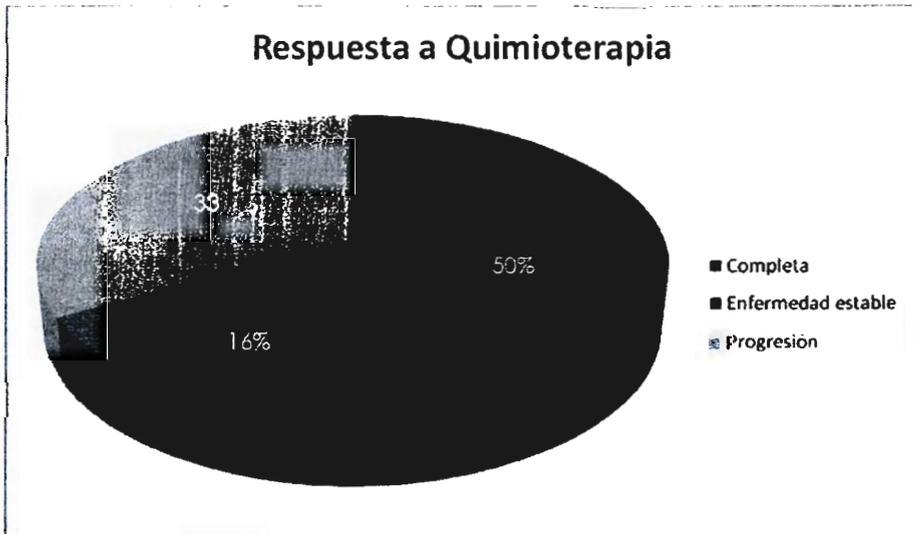


Fig. 9 Respuesta con 2 ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida/topotecan

En los 5 pacientes restantes que solo recibieron un curso de quimioterapia, estos fueron evaluados clínicamente encontrando enfermedad estable clínica en 3 pacientes, uno con neuroblastoma, uno con tumor rabdoide y no más con sarcoma sinovial, los dos restantes tuvieron progresión de la enfermedad (fig. 10)

Respuesta con 1 ciclo de quimioterapia

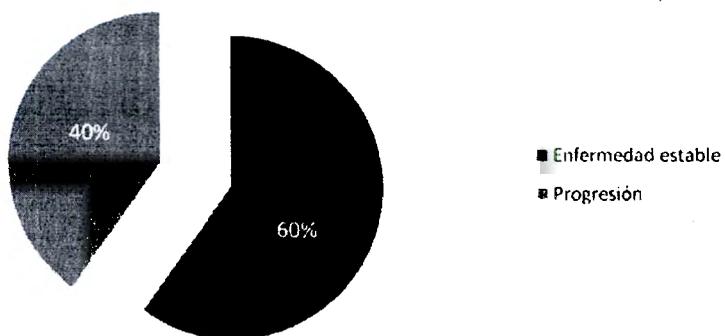


Fig. 10 Respuesta clínica con solo un ciclo recibido de ciclofosfamida/topotecan

RESUMEN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

	Edad en años	Genero	Diagnostico	Estadio	Motivo de Ingreso al Protocolo de estudio	Cursos recibidos CFM/TOP	Toxicidad	Respuesta
1	7	Fem	Rabdomios arcoma	3	Recaída	2	Si	Si
2	6	Masc	Rabdomios arcoma	3	Progresión	1	No	No
3	14	Masc	Rabdomios arcoma	4	Progresión	3	Si	Si
4	6	masc	Rabdomios arcoma	3	Recaída	2	Si	No
5	3	Masc	Sarcoma de Ewing	Metastasisico	Recaída	2	Si	No
6	14	Fem	Sarcoma de Ewing	Metastasisico	Recaída	2	No	Si
7	5	Masc	Sarcoma de Ewing	Metastasisico	Recaída	1	Si	No
8	0	Masc	Tumor rabdoide	3	Progresión	1	Si	Estable
9	0	Masc	Sarcoma Sinovial	3	Progresión	1	Si	Estable
10	4	Masc	Neuroblastoma	3	Recaída	1	No	Estable
11	4	Masc	Neuroblastoma	4	Progresión	2	Si	No

DISCUSION

En México el cáncer representa la segunda causa de muerte en menores de 15 años de edad, Los sarcomas son el grupo de tumores de tejidos blandos más frecuentes en los niños, ocupando el tercer lugar de frecuencia entre los tumores sólidos extra craneales diagnosticados en la infancia, en México la incidencia anual promedio es de 2.5 casos por millón; la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de sarcomas a mejorado notablemente en las pasadas décadas para los pacientes con estadios tempranos de la enfermedad hasta en un 85%, sin embargo para los pacientes que fracasan a la primera línea de tratamiento se reporta una sobrevida a 3 años del 4%.

Los Inhibidores de la topoisomerasa I representan una nueva clase de quimioterápicos. Durante los años 60's se realizaron estudios farmacológicos fase I demostrando la actividad antineoplásica de la camptotecina sódica contra diferentes sarcomas; sin embargo su desarrollo fue limitado por su impredecible y severa toxicidad , por lo que en la década de los 70's se desarrollaron los análogos hidrosolubles, que reiniciaron el interés por este tipo de compuestos; de ellos el topotecan, el cual en 1996 la FDA aprobó, así los estudios clínicos fueron iniciados en la década de los 90's.

Algunos estudios clínicos fase I de topotecan combinado con otros quimioterápicos como ciclofosfamida están basados en la hipótesis de exposición a estos agentes, previo a la aplicación de topotecan incrementa la ruptura en las cadenas de ADN de manera irreversible y con esto aumentan la citotoxicidad.

La respuesta a quimioterapia con el esquema Ciclofosfamida/Topotecan reportada en la literatura varía desde un 4% hasta un 61%.

Es de destacar que la respuesta obtenida en nuestro estudio con dos cursos de quimioterapia de ciclofosfamida/topotecan, fue de 60%, la cual fue superior a lo que se ha reportado en la literatura (23%- 61%)(18,36,37,39, 40,42,45), sin embargo en este estudio piloto el número de pacientes es reducido, por lo cual se recomienda incluir un número mayor de pacientes.

Es importante mencionar que los pacientes que solo recibieron un ciclo de quimioterapia y salieron del estudio, se evaluaron clínicamente encontrando enfermedad estable en 3 de ellos y enfermedad progresiva.

En cuanto a la toxicidad la literatura ha reportado que la toxicidad hematológica es la principal, con una frecuencia de hasta 97% y la toxicidad grado 3-4 representa de un 67 a 92%;

En nuestro estudio la toxicidad que se presentó con mayor frecuencia fue la hematológica, encontrando resultados semejantes al estudio realizado por Browers y cols, (39) en los cuales la toxicidad hematológica presentada fue grado 1 y 2 de la OMS, y a diferencia del resto de los estudios (18,36,37,40,42,45), en los cuales la toxicidad hematológica grado 3 y 4 se presentó con mayor frecuencia.

La frecuencia fue de 36% con el primer curso recibido, siendo esta a expensas de la cuenta de neutrófilos concordando con lo reportado en la literatura (18,36,37,39, 40,42,45), 18% fue grado 1, 27% grado 2, y 18% grado 3, ningún paciente presentó toxicidad grado 4 de la OMS.

La segunda línea afectada más frecuentemente fue la plaquetaria en un 36%, solo en un grado 1 de la OMS.

La cifra promedio de hemoglobina que mantuvieron los pacientes fue de 10.9 g/L

Con el segundo ciclo la toxicidad hematológica grado 1 reportada fue de un 66%, de acuerdo a la cifra de neutrofilos totales; un paciente presenta Toxicidad grado 4, esto tal vez explicado por la baja reserva orgánica que presentaba el paciente debido a la neoplasia primaria; el paciente, presento una evolución tórpida y finalmente falleció por choque séptico,

Las plaquetas se mantuvieron con cifra mínima de 89 000 y a serie roja no se afecto.

En resumen la toxicidad del esquema ciclofosfamida/topotecan es bien tolerada, aun en pacientes que reciben tercera línea de tratamiento en los cuales la reserva orgánica es limitada.

Los resultados del presente estudio piloto nos orientan a conocer que los Rabdomiosarcomas son las neoplasias malignas que mostraron una mayor respuesta al esquema de Ciclofosfamida/ Topotecan, seguido del neuroblastoma y de los Sarcomas de Ewing, además la toxicidad hematológica y no hematológica secundaria a este esquema es leve o moderada y permite su uso con un margen de seguridad adecuada, por lo que es conveniente iniciar estudios fase III, que nos permita evaluar con una ventana terapéutica el uso de topotecan en estos tres grupos de neoplasias malignas.

CONCLUSIONES

El esquema Topotecan/Ciclofosfamida es eficaz y bien tolerado y ha demostrado actividad clínica en sarcomas pediátricos refractarios, sin presentar toxicidad grave, (grado 3-4 de la OMS).

Los tumores pediátricos que presentan mayor sensibilidad al esquema de Topotecan/ciclofosfamida son los Rabdomyosarcomas, en segundo lugar el Sarcoma de Ewing y el Neuroblastoma.

La neutropenia es la toxicidad hematológica limitante, sin embargo dicha toxicidad fue grado I y II de la OMS con lo cual el esquema fue bien tolerado por pacientes que han recibido previamente tratamientos intensos y demostró actividad contra tumores sólidos pediátricos recurrentes, lo cual justifica continuar con el estudio con mayor número de pacientes y/o estudios fase III con este esquema para que los resultados sean concluyentes, se podría considerar este esquema en terapia como primera línea en pacientes con estadios avanzados.

Anexos



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO FASE I-II PARA EVALUAR LA QUIMIOSENSIBILIDAD Y TOXICIDAD DEL USO DE TOPOTECAN/CICLOFOSFAMIDA EN NIÑOS CON SARCOMAS REFRACTARIOS A PRIMERA Y SEGUNDA LINEA DE TRATAMIENTO

Mi hijo (a) _____, con diagnóstico _____
_____ número de registro _____ ha sido invitado (a) a
participar como voluntario (a) en un estudio clínico cuyo propósito es conocer la
respuesta del tumor maligno de mi hijo (a) a un esquema antineoplásico en
investigación con ciclofosfamida/topotecan.

Me han explicado que el presente estudio, es una investigación que se está
realizando en los niños cuyo tumor maligno no ha respondido a la quimioterapia
intensiva usada, y que al contrario sigue progresando, como es el caso de mi hijo
(a), en cuyo caso, un esquema experimental, como es ciclofosfamida/topotecan,
podría proporcionarle algún grado de respuesta clínica de su tumor, prolongación
en su tiempo de sobrevida y mejorar su calidad de vida al mejorar sus condiciones
generales.

He sido informado (a) que éste medicamento aplicado, puede producir buena
respuesta o ninguna respuesta en el tumor de mi hijo (a), y que hasta el momento,
solo se conocen los resultados alentadores en pacientes adultos, en los que ha
sido evaluado ampliamente, sin embargo, también me han explicado que, los
resultados en los niños con cáncer no se conocen tan ampliamente como en los

pacientes adultos, porque los tumores malignos de los pacientes adultos son diferentes a los tumores malignos que se presentan en los niños, y que no hay estudios terminados hasta el momento donde puedan asegurar el efecto benéfico de ciclofosfamida/topotecan en los tumores malignos de los niños; pero que por resultados conocidos basados en la farmacocinética de estos fármacos, se sabe que podría ser un esquema muy útil para inducir respuestas en los tumores malignos pediátricos refractarios a todos los esquemas de quimioterapia intensiva usados, como es el caso de mi hijo (a).

Me han explicado que, solo haciendo éste tipo de investigación, bajo todas las normas de ética y del conocimiento científico aplicado, se puede llegar a conocer el efecto benéfico de ciclofosfamida/topotecan sobre los tumores malignos como el de mi hijo (a) y proporcionar al mismo tiempo la oportunidad de prolongar la vida de mi hijo y de mejorar su calidad de vida.

Me han dicho que al quedar incluido mi hijo (a) en la investigación, se evaluará el estado de su tumor con estudios de laboratorio y de gabinete iguales a los que hasta ahora se le han realizado y que son parte de la evaluación integral de todos los niños con cáncer atendidos en éste servicio, como son pruebas de función renal Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, las cuales se realizarán mediante una venopunción (Una venopunción consiste en atravesar la piel y penetrar en una vena con el fin de extraer sangre para su estudio) esta se llevará a cabo mediante una técnica estandarizada como se indica a continuación

1.-Seleccionar el sitio de venopunción 2.-la venopunción se realizara con dos operadores, uno de los cuales actuará efectuará la venopunción propiamente dicha, y el otro que colaborara en la entrega del material a utilizar. 3. Lavado de manos con solución jabonosa antiséptica. 4. Colocarse guantes 5. Realizar la antisepsia de la piel con las gasas embebidas en el antiséptico elegido. Puede hacerse con movimientos circulares desde el centro a la periferia ("en espiral") o bien de arriba hacia abajo con distintas gasas, que se desechan después de cada pasada ("en banda") evitando pasar dos veces por el mismo sitio. Permitir que la solución antiséptica se seque. 6.- introducir la aguja a través de la piel la vena seleccionada previamente; además de los estudios de imagen como son la Tomografía Axial Computarizada, gammagrama óseo. También me explicaron que el medicamento me será proporcionado por la misma asociación que hasta el momento ha apoyado a mi hijo (a) durante todo su tratamiento, y que únicamente se administrarán dos cursos completos del tratamiento con éste fármaco experimental, de tal forma que mi hijo (a) deberá recibir 2 cursos completos, es decir 2 veces lo mismo, antes de ser evaluada nuevamente del estado de su tumor.

Me han señalado que, si el tumor de mi hijo (a) no presenta respuesta alguna al esquema experimental con ciclofosfamida/topotecan., será excluida de la investigación y se le procurarán todos los cuidados y atención necesarias para mejorar su calidad de vida y será vigilada por la Clínica de Cuidados paliativos y por la Clínica del dolor del mismo Instituto. Pero que si al contrario, mi hijo (a) presenta alguna respuesta favorable de su tumor con el uso de ciclofosfamida/topotecan., deberá continuar su tratamiento en combinación con otros fármacos antineoplásicos que aumenten la respuesta obtenida,

fuera de éste proyecto de investigación, pero al cuidado de los mismos médicos Oncólogos del servicio.

También me han señalado que las respuestas que se logren documentar en todos los pacientes ingresados en la investigación, servirán en un tiempo posterior para beneficiar a mi hijo (a), si existe una respuesta favorable, y a otros niños con cáncer, con el único fin de mejorar sus posibilidades de vida y de calidad de vida.

Me han explicado que, como el presente estudio, existen otros aprobados en éste Instituto, bajo estrictas reglas de ética, profesionalismo y seguridad para ser aplicados a niños con cáncer, y que la información generada en los mismos es confidencial y con fines de investigación y que no será utilizada con fines de lucro, así mismo que cualquier información nueva me será comunicada.

Me han informado que la aplicación del fármaco es intravenosa o a través de su catéter, si lo tiene, y que se realizará en el servicio de terapia ambulatoria de éste Instituto, si las condiciones clínicas de mi paciente así lo permiten, de lo contrario, permanecerá hospitalizado durante su aplicación hasta asegurar un buen estado clínico que le permita continuar su aplicación como paciente ambulatorio.

También me han informado que los efectos tóxicos secundarios de ciclofosfamida/topotecan. serán de menor grado que los que mi hijo (a) presentaba con la quimioterapia que recibía previamente, y que serán del tipo de la neutropenia y plaquetopenia no graves y que serán manejables y reversibles. También me han dicho que puede presentarse alteración de las pruebas de

funcionamiento hepático, pero que es pasajera y no causará problemas serios a mi hijo (a) ni para la continuación de su participación en el proyecto.

Me han dicho que la presente investigación se llevará a cabo en éste Instituto, en el servicio de Oncología, donde mi hijo (a) ha recibido todo su tratamiento desde su diagnóstico, y que aquí mismo continuará todo su esquema de aplicación del fármaco bajo investigación y seguimiento planeado.

Entiendo que puedo realizar cualquier pregunta a los médicos encargados de la investigación y a sus representantes acerca de la participación de mi hijo (a) en el estudio.

Entiendo también, que mi hijo (a) podrá decidir no participar o abandonar el estudio clínico en cualquier momento sin que por ello se afecte la calidad de la atención que hasta el momento se nos ha brindado en éste Instituto.

Para cualquier información, aclaración, localizar a los investigadores favor de comunicarse al siguiente numero 10840900 extensiones 1342, 1339. Con el Dr. Alberto Olaya Vargas o la Dra. Nubia A. Macías García.

Nombre y firma del padre

Nombre y firma de la madre

Testigos nombre y firma

Investigador Responsable

Nombre y firma de quien elaboró



CARTA DE ASENTIMIENTO DEL MENOR

ESTUDIO FASE I-II PARA EVALUAR LA QUIMIOSENSIBILIDAD Y TOXICIDAD DEL USO DE TOPOTECAN/CICLOFOSFAMIDA EN NIÑOS CON SARCOMAS REFRACTARIOS A PRIMERA Y SEGUNDA LINEA DE TRATAMIENTO

Yo _____

con diagnóstico de _____

acepto participar como voluntario (a) en un estudio clínico cuyo propósito es conocer la respuesta del tumor maligno con un esquema en investigación con ciclofosfamida/topotecan.

Me han explicado que este estudio, es una investigación que se está realizando en los niños que al igual que yo, el tumor maligno no ha respondido al primer tratamiento utilizado, en este caso, un esquema experimental, como es ciclofosfamida/topotecan, podría proporcionarle algún grado de respuesta clínica de su tumor, prolongación en su tiempo de supervivencia y mejorar su calidad de vida al mejorar sus condiciones generales.

Al quedar incluido en este estudio, se evaluará el estado del tumor con estudios de laboratorio y de gabinete iguales a los que hasta ahora se me han realizado como parte de la evaluación integral de todos los niños con cáncer atendidos en éste servicio, estas evaluaciones son: pruebas de función renal, Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, las cuales se realizarán mediante una venopunción (Una venopunción consiste en atravesar la piel y

penetrar en una vena con el fin de extraer sangre para su estudio) esta se llevará a cavo mediante una técnica estandarizada como se indica a continuación

1.-Seleccionar el sitio a puncionar 2.- se realizara con dos operadores, uno de los cuales actuará efectuará la venopunción propiamente dicha, y el otro que colaborara en la entrega del material a utilizar. 3. Lavado de manos con solución jabonosa antiséptica. 4. Colocarse guantes 5. Realizar la antisepsia de la piel con las gasas embebidas en el antiséptico elegido. Puede hacerse con movimientos circulares desde el centro a la periferia ("en espiral") o bien de arriba hacia abajo con distintas gasas, que se desechan después de cada pasada ("en banda") evitando pasar dos veces por el mismo sitio. Permitir que la solución antiséptica se seque. 6.- introducir la aguja a través de la piel la vena seleccionada previamente;

También me explicaron que únicamente se administrarán dos cursos completos del tratamiento con éste fármaco experimental, es decir 2 veces lo mismo, antes de ser evaluada nuevamente del estado de su tumor.



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____

Edad: _____ Género: _____ Registro: _____

Fecha Nacimiento: _____ fecha de diagnóstico _____

Diagnóstico _____

Sitio Primario: _____

Metástasis: Sí _____ No _____

Sitios de metástasis:

Pulmón: _____ Hueso: _____ SNC _____ Médula ósea: _____

Otros _____

Fecha de inicio de terapia neoadyuvante _____

Protocolo empleado: _____

Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante:

Completa _____ Parcial _____ Estática _____ Progresión _____

Fecha de cirugía: _____

Cirugía realizada _____

Respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante:

100% necrosis _____ 90%-99% _____ 50% -89% _____ <50% _____

Bordes quirúrgicos: Con tumor _____ Sin tumor _____

Residual: Ninguno _____ Microscópico _____ Macroscópico _____

Recibió radioterapia: Sí _____ No _____ Fecha de inicio de radioterapia _____ Dosis radioterapia _____

Fecha de terminación de radioterapia: _____

Fecha inicio quimioterapia Adyuvante _____

Protocolo empleado _____

Fecha de terminación de tratamiento: _____

Datos de la Recaída o progresión

Recaída ____ Progresión ____ Fecha _____ Periodo Sin enfermedad _____

Sitio de recaída o progresión primario _____ Pulmón _____

Médula ósea _____ hueso _____ Otros _____

Inicio de tratamiento: Curso 1 _____ curso 2 _____

Hubo retraso en administración de quimioterapia: si ____ no ____

causa _____

Respuesta por imagen a la quimioterapia empleada

Completa ____ parcial ____ enfermedad. Estable ____ sin respuesta ____
progresión ____

Toxicidad de acuerdo a la OMS

Ciclo 1:

- Hematológica 1__2__3__4__ serie afectada _____

Ameritó hospitalización: si _____ No _____

Tiempo de resolución _____ tiempo de hospitalización _____

- Infecciosa 1__2__3__4__

Se aisló algún microorganismo: si _____ No _____

Cual _____ sitio del asilamiento _____

Tratamiento Utilizado _____

Tiempo de resolución _____

- Otra toxicidad

si _____ no _____ cual _____

grado de la OMS _____

Tratamiento Utilizado _____

Tiempo de resolución _____

Ciclo 2:

- Hematológica 1_2_3_4_ serie afectada _____

Ameritó hospitalización: si _____ No _____

Tiempo de resolución _____ tiempo de hospitalización _____

- Infecciosa grado: 1_2_3_4_

Se aisló algún microorganismo: si _____ No _____

Cual _____ sitio del asilamiento _____

Tratamiento Utilizado _____

Tiempo de resolución _____

- Otra toxicidad

si _____ no _____ cual _____

grado de la OMS _____

Tratamiento Utilizado _____

Criterios de respuesta:

Respuesta completa (RC): desaparición de todas las evidencias medibles y evaluables del tumor por lo menos 4 semanas.

Respuesta parcial (RP): respuesta mayor o igual a un 50% de disminución de lesiones por lo menos 4 semanas.

Enfermedad estable (EE): criterios de RP sin evidencia de progresión de la enfermedad.

Enfermedad progresiva: incremento en el tamaño del tumor y/o de las metástasis, o presencia de nuevas lesiones.

Grados de Toxicidad:

Grado 0 significa carente de toxicidad, grado 4 toxicidad fatal.

a) Hematológica.

- 4 Muerte debida a infecciones bacterianas o micóticas, o hemorragia asociada con neutrofilos de menos de 500/ml o plaquetas por debajo de 10 000/ml
- 3 Neutrofilos mayores de 500 y menores de 1000, plaquetas mayores de 10 000/ml, requiere transfusión de paquete globular.
- 2 Neutrofilos mayores de 1000 y menores de 1500, plaquetas mayores de 10 000/ml, Hb de 5 a 8 g/%
- 1 Neutrofilos mayores de 1500 y menores de 2000, plaquetas menores de 10 000/ml, Hb mayor de 8 y menor de 10 g/%.
- 0 Neutrofilos mayores de 2000, plaquetas por arriba de 100 000/ml, HB mayor de 10 g/%.

b) Hepática.

- 4 Muerte asociada a falla hepática.
- 3 Coma o ascitis sintomática que no responde a tratamiento médico y no se encuentra relacionada a tumor, hipoalbuminemia. Insuficiencia cardiaca congestiva secundaria, hipertensión porta con varices esofágicas sangrantes que ponen en peligro la vida del paciente.

- 2 Pruebas de función hepática 5 veces por arriba de lo normal.
- 1 Pruebas de función hepática 2 a 5 veces por arriba de lo normal.
- 0 Pruebas de función hepática menos de 2 veces por arriba de lo normal, o normales, paciente asintomático.

c) Pulmonar

(No relacionada a infección, enfermedad cardíaca o anemia)

- 4 Muerte por falla pulmonar.
- 3 Disnea en reposo, de pequeños esfuerzos (no puede realizar actividades cotidianas de cuidado personal).
- 2 Disnea con actividad o disminución al 50% de la pruebas de funcionamiento pulmonar.
- 1 Cambios radiológicos sin síntomas o alteraciones de la pruebas de función pulmonar en un 25 a 49%.
- 0 Paciente asintomático sin cambios radiológicos.

d) Gastrointestinal.

- 3 Vomito incoercible, úlceras en el tracto gastrointestinal, incapacidad para la alimentación por vía oral, diarrea con sangre.
- 2 náusea y vomito, puede alimentarse por vía oral, el paciente presenta deshidratación.
- 1 náusea, ardor, sin deshidratación.
- 0 asintomático.

e) Genitourinario.

- 4 Uremia sintomática, uropatía obstructiva.
- 3 Nitrógeno ureico >60 mg/%, creatinina >4.0, proteinuria 4+, hematuria macroscópica con presencia de coágulos.
- 2 Nitrógeno ureico de 41 a 60 mg/%, creatinina de 2.1 a 4.0, proteinuria 2+, hematuria macroscópica.
- 1 Nitrógeno ureico de 21 a 40 mg/%, creatinina de 1.3 a 2.0, proteinuria 1+, hematuria microscópica.
- 0 Nitrógeno ureico < ó = 20mgs/%, creatinina < ó = 1.2, proteinuria negativa, hematuria negativa.

f) Cardiovascular.

- 4 Insuficiencia cardíaca congestiva severa o refractaria, taquicardia ventricular o tamponade.
- 3 Insuficiencia cardíaca congestiva leve, pericarditis, C.V.P multifocal.
- 2 Arritmia auricular, C.V.P. unifocales.
- 1 Cambios en el segmento ST, taquicardia sinusal, frecuencia cardíaca > 110 /min.
- asintomático, EKG normal.

g) Sistema Nervioso Periférico.

- 4 Respiración disfuncional secundaria a debilidad muscular, parálisis de alguna extremidad, constipación.

- 3 Alteraciones en la sensibilidad debilidad severa, disfunción vesical, dolor en extremidades.
- 2 Reflejos osteotendinosos ausentes, parestesias severas, debilidad mínima.
- 1 Reflejos osteotendinosos disminuidos, parestesias mínimas, constipación mínima.
- 0 Asintomático.

h) Sistema Nervioso Central.

- 4 Estado epiléptico, estado eléctrico, coma.
- 3 Confusión, sopor o estupor, cefalea severa.
- 2 Ansiedad severa, depresión moderada, cefalea moderada, somnolencia.
- 1 Ansiedad mínima, depresión mínima, cefalea mínima, letargo.
- 0 Asintomático.

i) Piel y Faneras.

- 3 Ulceración, necrosis.
- 2 Presencia de vesículas, fibrosis subepidérmica, alopecia severa.
- 1 Eritema transitorio, pigmentación, alopecia mínima.
- 0 Asintomático.

J) Alergia

- 4 anafilaxia.
- 3 Broncoespsmo severo.
- 2 Urticaria, fiebre secundaria, broncoespasmo severo.
- 1 exantema transitorio.
- 0 asintomático.

El grado de toxicidad reflejará el grado de mayor severidad en un periodo de 24 hrs, cuando se obtienen 2 criterios para el mismo aparato, utilizar el de mayor severidad, anotar aparte la toxicidad no mencionada.

BIBLIOGRAFÍA:

1. - Bomgaars L, Berg S, Blaney S. The Development of Camptothecin Analogs in Childhood Cancers. *The Oncologist* 2001; 6:506-516.
- 2.- Blaney S, Balis F, Cole D, Craig C, Reid J, Ames M, Krailo M, et al. Pediatric Phase I Trial and Pharmacokinetic Study of Topotecan Administered as a 24 Hour Continuous Infusion. *Can Res* 1993; 53:1032-1036.
- 3.- Santana V. M., Zamboni W. C., Kirstein M. N., Tan M., Liu T., Gajjar A, Houghton P. T., Stewart C. F., A Pilot Study of Protracted Topotecan Dosing Using a Pharmacokinetically Guided Dosing Approach in Children with Solid Tumors. *Clin Can Res* 2003; 9:633-640.
- 4.- Hochster H, Liebes L, Speyer J, Sorch J, Taubes B, et al. Effect of Prolonged Topotecan Infusion on Topoisomerase 1 levels: A Phase I and Pharmacodynamic Study. *Clin Can Res* 1997; 3:1245-1252.
5. - O'Reilly S. Topotecan: What Dose, What Schedule, What Route? *Clin Can Res* 1999; 5:3-5.
- 6.- Zamboni W. C., Stewart C. F., Thompson J, Santra V. M., et al. Relationship Between Topotecan Systemic Exposure and Tumor Response in Human Neuroblastoma Xenografts. *Journal of the National Cancer Institute* 1998; 90:505-511
- 7.- Martínez A, Contra T, Scaglione C, Díaz M, Madero I. Topotecan en el tratamiento de niños con tumores sólidos refractarios o recidivantes. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59(2):143-148.
- 8.- Frangoul H, Ames M, Mosher R, Reid J, Krailo M, Seibel N, Shaw D, Steinherz P, Whitlock J, Holcenberg J. 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 Cancer Res* 1999; 5:3956-3962.
9. - Burris H. Topotecan: Incorporating It Into the Treatment of Solid Tumors. *The Oncologist* 1998; 3:1-3.

- 10.- Dunphy F.R., Dunleavy T.L., Harrison B. R., Cantrell C. L., et al., Phase I dose escalation study of topotecan combined with alternating schedules of paclitaxel and carboplatin in advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2001;12:549-555.
11. - Armstrong D., O'Reilly S Clinical Guidelines for Managing Topotecan- Related Hematologic Toxicity. *The Oncologist* 1998;3:4-10.
12. - Jonge M, Loos W, Gelderblom H, Planting A, et al., Phase I Pharmacologic Study of Oral Topotecan and Intravenous Cisplatin: Sequence-Dependent Hematologic Side Effects. *J Clin Oncol* 2000;18:2104-2115.
13. - Saylor Robert, Stine Kim, Sullivan Jim, et al. Cyclophosphamide Plus Topotecan in Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors: A Pediatric Oncology Group Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(15):3363-3469.
- 14.- Blaney S, Berg S, Pratt C, Weitman S, Sullivan J, Luchtman L, Nemstein M. A Phase I Study of Irinotecan in Pediatric Patients: A Pediatric Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 2001;7:32-37.
- 15.- Haas NB, LaCreta FP, Walczak J, Hedges GR, Brennan JM, Ozols RF and O'Dwyer PJ. Phase I/pharmacokinetic study of topotecan by 24 hour continuous infusion weekly. *Cancer Res* 1994;54:1220-1226.
16. - Rowinsky E. Weekly Topotecan: An Alternative to Topotecan's Standard Daily x 5 Schedule?. *The Oncologist* 2002;7:324-330.
- 17.-Chang A, Garrow G, Boros L, et al. Clinical and laboratory studies of topotecan in breast cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;4:105.
- 18.- Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J. Clin Oncol* 1999;17:658-667.
- 19.- Kaufmann SH, Peereboom D, Buckwalter CA, et al. Cytotoxic effects of topotecan combined with various anticancer agents in human cancer cell lines. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:734-741.

20.-Lokich J. Phase I Clinical Trial of Weekly Combined Topotecan and Irinotecan. *Am J Clin Oncol* 2001;24(4):336-340

21.- Nitschke R, Parkhurst J, Sullivan J et al. Topotecan in pediatric patients with recurrent and progressive solid tumors: A Pediatric Oncology Group phase II study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:315-318.

22. - Miller AA, Hargis JB, Lilienbaum RC, et al. Phase I study of topotecan and cisplatin in patients with advanced solid tumors: A cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol* 1994;12:2743-2750.

23.-Kushner Brian, Kramer Kim, Modak Shakeel, et al. Camptothecin Analogs (Irinotecan or Topotecan) plus High-Dose Cyclophosphamide as Preparative Regimens for Antibody-Based Immunotherapy in Resistant Neuroblastoma. *Clin Can Res* 2004; 10: 84-87.

23.- Walterhouse David, Lyden Elizabeth, Stephen Breitfeld, et al. Efficacy of Topotecan and Cyclophosphamide Given in a Phase II Window Trial in Children With Newly Diagnosed Metastatic Rhabdomyosarcoma: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22:1398-1403

24.-Topotecan and Cyclophosphamide Given in a Phase II Window Trial in Children With Newly Diagnosed Metastatic Rhabdomyosarcoma: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22:1398-1403

25. - Creemers GJ, Bolis G, Gore M, 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;14:3056-3061.

26.- Tubergen DG, Stewart CF, Pratt CB, et al. Phase I trial and pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamics (PD) study of topotecan using a five-day course in children with refractory solid tumors: A Pediatric Oncology Group Study. *J. Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:352-361.

27. - Chan LL, Ater J, Cangir A, et al. Fractionated high-dose Cyclophosphamide for advanced pediatric solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:63-67.

28. - Kushner BH, Kramer K, Meyers PA, et al. Pilot study of topotecan and high dose cyclophosphamide for resistant pediatric solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:468-474.

29. - Hunold Andrea, Weddling Nicole, Paulussen Michael, et al. Topotecan and Cyclophosphamide in Patients With Refractory or relapsed Ewing Tumors. *Pediatrs Blood Cancer* 2006; 47: 795-800.

30. - Saylor III Robert, Stewart Clinton, Zamboni William, 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(3): 945-952.

31.- Murren JR, Anderson S, Fedele J, et al. Dose-escalation and pharmacodynamic study of topotecan in combination with cyclophosphamide in patients with refractory cancer. *J. Clin Oncol* 1997;15:148-157.

32- Vietti T, Crist W Ruby E, et al. Topotecan window in patients with rhabdomyosarcoma(RMS): An IRSG study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:510a.

33. - Slichenmyer WJ, Rowinsky EK, Donehower RC, et al. The current status of camptothecin analogues as antitumor agents. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:271-291.

34.- Perez-Soler R, Fossella FV, Glisson BS, et al. Phase II study of topotecan in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously untreated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 1996;14:503-513.

35.- Eckardt JR, Burris HA, Rodriguez FA, et al. A phase I study of the topoisomerase I and II inhibitors topotecan and etoposide. *Proc Am Soc Clin Oncol (abstr)*1993;12:137

36.-Saylor Robert, Stine Kimo, Sullivan Jim, et al. Cyclophosphamide Plus Topotecan in Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors: A Pediatric Oncology Group Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(15):3363-3469.

37.-Topotecan and Cyclophosphamide Given in a Phase II Window Trial in Children With Newly Diagnosed Metastatic Rhabdomyosarcoma: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22:1398-1403

38.-Walterhouse David, Lyden Elizabeth, Stephen Breitfeld, et al. Efficacy of Topotecan and Cyclophosphamide Given in a Phase II Window Trial in Children With Newly Diagnosed Metastatic

Rhabdomyosarcoma: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22:1398-1403

39.-Bowers Daniel, Aquino Victor, Leavey Patrick, et al. Phase I Study of Oral Cyclophosphamide and Oral Topotecan for Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:93-98.

40.-Kushner Brian, Kramer Kim, Modak Shakeel, et al. Camptothecin Analogs (Irinotecan or Topotecan) plus High-Dose Cyclophosphamide as Preparative Regimens for Antibody-Based Immunotherapy in Resistant Neuroblastoma. *Clin Can Res* 2004;10:84-87

41.-Kretschmar Cynthia, Kletzel Morris, Murray Kevin, et al. Response to Paclitaxel, Topotecan, and Topotecan-Cyclophosphamide in Children With Untreated Disseminated Neuroblastoma Treated in an Upfront Phase II Investigational Window: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22(20): 4119-4126.

42.-Pappo Alberto, Lyden Elizabeth, Breneman John, 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(1): 213-219.

43.-Hunold Andrea, Weddling Nicole, Paulussen Michael, et al. Topotecan and Cyclophosphamide in Patients With Refractory or relapsed Ewing Tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 795-800.

44.-Donfrancesco A, Jenkner A, Castellano A, et al. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) as front line, topotecan/Cyclophosphamide as second-line and oral temozolomide as third-line treatment for advanced neuroblastoma over one year age. *Acta Paediatr Suppl* 2004;445: 6-11.

45.-Simon Thorsten, Längler Alfred, Harnischmacher Urs, et al. Topotecan, Cyclophosphamide, and etoposide (TCE) in the treatment of high-risk neuroblastoma. Results of a phase II trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007 (enero).

46.-Bernstein Mark, Devidas Meenakshi, Lafreniere Dominique, et al. Intensive Therapy With Growth Factor Support for Patients With Ewing Tumor Metastatic at Diagnosis: Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Phase II Study 9457- A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:152-159.