

QUIMIOSENSIBILIDAD Y TOXICIDAD DE TOPOTECAN/CICLOFOSFAMIDA EN NIÑOS CON SARCOMAS: REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA

AUTOR:

Dra. Luz Orquídea Salazar Varela

Médico Residente de Tercer Año de Pediatría
para obtener el grado de PEDIATRA

ASESOR:

Dr. Alberto Olaya Vargas

Médico Oncólogo Pediatra
Adscrito al Servicio de Oncología y
Coordinador del Programa de Transplante de
Progenitores Hematopoyéticos del
Instituto Nacional de Pediatría



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A DIOS:

Por estar a mi lado y prestar siempre oído a mí.
Por ser tan benevolente conmigo y permitirme
terminar este ciclo exitosamente.

A MIS PADRES:

Agradezco y dedico este arduo trabajo a
ustedes quienes siempre han sido mis
compañeros, mis amigos incondicionales,
quienes siempre me han impulsado a seguir
adelante, y apoyado en el trayecto de los
nuevos objetivos y metas.

Quien mejor que ustedes para saber lo que este
logro significa, tanto personal como
profesionalmente, todas las experiencias
vividas en el esta difícil etapa.

Espero que esto sea para ustedes una
satisfacción, y que les retribuya parte de los
esfuerzos, los desvelos, la distancia y las
ausencias.

Recuerden que siempre estaré para ustedes
como ustedes lo han estado para mí.

A MIS HERMANOS, CUÑADA Y SOBRINO:

Agradezco a ustedes por ser siempre solidarios
conmigo, por su apoyo continuo y su cariño en
todos estos años compartidos.

A Maricela, Ricky y Fernandito por dejar que él
marque el inicio de mi vida profesional como
Pediatra, creo que ni ustedes ni yo lo
olvidaremos, sobre todo tú mi querido Fer.

A Jorge por ser mi cómplice, mi compañero de
alegrías y derrotas, por tu confianza y
compañía.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A VERO:

A ti mi leal compañera y amiga, por tu amistad, por tu cariño, por tu solidaridad, por tu confianza, por tu compañía, por tu complicidad, por los conocimientos aprendidos y compartidos en estos 3 años inolvidables. Sabes que tu amistad es una de las mejores experiencias que he tenido. Recuerda que nuestro vínculo es imperecedero.

A MI ASESOR:

A usted Dr. Olaya por su apoyo, por su interés y sus consejos, por no limitarse a ser solo un maestro sino permitirme el privilegio de su amistad, créame que significa algo muy importante y satisfactorio, que no olvidaré y espero que perdure.

A MIS AMIGOS Y MAESTROS:

A todos aquellos que estuvieron conmigo a lo largo de estos 3 años, a los que me compartieron parte de sus conocimientos. A los que me hicieron sentir en casa, brindándome su compañía y la de sus familias, dándome el privilegio de su amistad.

ÍNDICE

	A1:	
Índice.....		1
	A2:	
Introducción.....		2
Resumen.....		3
	A3:	
Planteamiento del Problema.....		4
	A4:	
Antecedentes.....		4-7
	A5:	
Objetivos.....		8
Hipótesis.....		8
Justificación.....		8
	A6:	
Metodología.....		9
	A7:	
Resultados.....		10-11
Análisis Estadístico.....		12-13
Análisis Descriptivo.....		14-16
Discusión.....		17-18
	A8:	
Conclusiones.....		19
	A9:	
Anexos o Apéndices		20-32
Glosario.....		33
	A10:	
Bibliografía		34-37

INTRODUCCIÓN

Esta tesis es el resultado del esfuerzo y trabajo conjunto de quienes participamos en ella directa o indirectamente. En ella se describe el trabajo de investigación realizado como parte del proceso para la obtención del grado como Médico Especialista en Pediatría Médica, constituyendo además la base teórica para la aplicación clínica de la combinación Topotecan / Ciclofosfamida en futuros ensayos clínicos.

Iniciaré por mencionar que una revisión de la literatura es un estudio bibliográfico en el que se recopila, analiza, sintetiza y discute la información publicada sobre un tema, es un instrumento para conocer la evidencia científica publicada.

En las siguientes páginas encontrará la revisión de la literatura sobre la combinación quimioterápica que constituyen la Ciclofosfamida y el Topotecan en los sarcomas pediátricos, describiéndola de manera cualitativa.

Dicha combinación es una opción terapéutica utilizada en diversos países en pacientes pediátricos con sarcomas refractarios o con recaída a la terapia convencional o estándar, esto basándose en el sinergismo de dichos fármacos.

Se realiza esta revisión proporcionando al lector los conocimientos básicos de Topotecan y Ciclofosfamida, así como antecedentes en donde se establecen mecanismos de acción, bases de la sinergia y estudios clínicos realizados con ellos. Espero su lectura no resulte tediosa o muy compleja.

RESUMEN

TÍTULO: “ Quimiosensibilidad y toxicidad de TOPOTECAN/CICLOFOSFAMIDA en niños con sarcomas: Revisión Cualitativa de la Literatura ”:

ANTECEDENTES

Las nuevas estrategias de tratamiento en niños con padecimientos oncológicos incluyen la identificación de agentes quimioterápicos con nuevos mecanismos de acción. Los contaminantes de la topoisomerasa I representan una nueva clase de quimioterápicos. (1)

Su acción antitumoral está basada en la capacidad de estabilizar el complejo covalente entre la enzima topoisomerasa I y el material nucleico, interrumpiendo la replicación del ADN, esto potenciado de manera sinérgica cuando se asocia a quimioterápicos con capacidad de aumentar las rupturas del ADN, como los derivados del platino y los agentes alquilantes. (1, 4)

Debido a que los sarcomas en niños son neoplasias malignas frecuentes, así como que topotecan/ciclofosfamida han sido descritos y utilizados en otros países como tratamiento de segunda línea en este tipo de padecimientos en pacientes pediátricos, es que se realiza la revisión cualitativa de la literatura de este tema: “ Quimiosensibilidad y toxicidad de TOPOTECAN/CICLOFOSFAMIDA en niños con sarcomas: Revisión Cualitativa de la Literatura.”

En la literatura internacional no existen revisiones cualitativas sobre este tema. Por lo que se realizará esta revisión sobre la hipótesis de que Topotecan-Ciclofosfamida es una opción terapéutica viable en pacientes pediátricos con sarcomas, con toxicidad moderada bien tolerada.

Se realizó la revisión cualitativa por 2 revisores. Se incluyeron artículos que trataban sobre el uso Topotecan-Ciclofosfamida en pacientes pediátricos con sarcomas, se excluyeron artículos que sobre el uso de Topotecan o Ciclofosfamida solos o en combinación con otros quimioterapéuticos, o aquellos que incluían adultos.

Se buscaron artículos con las palabras clave Topotecan, Topotecan AND Cyclophosphamide, Topotecan AND Cyclophosphamide AND Child y/o Topotecan AND Cyclophosphamide AND Children, en las siguientes bases de datos: LILACS, EBSCO, PubMed, ARTEMISA, OVID, Science Direct Elsevier, Medscape, Swetswise, MDConsult de los años 1990 – abril 2007.

Se encontraron un total de 64 artículos en las bases de datos referidas, de ellos fueron descartados 38 por diversas causas especificadas en la sección RESULTADOS.

Al realizar la búsqueda observamos que todas las bases de datos hacían referencia a los mismos artículos, por lo que en total 9 es el número real de artículos encontrados, de todos se hace mención en la sección ANÁLISIS DESCRIPTIVO, sin embargo únicamente se hizo análisis estadístico a 4 puesto que el resto no contaban con quimioterapia alternativa, comparativa que nos permitiera realizar el mismo y en 1 de los cuales lo realizamos comparando con el histórico reportado en la discusión..

Concluimos que se requiere un mayor número de artículos sobre ensayos clínicos en niños, y que estos sean comparativos, es decir que apliquen una quimioterapia alternativa a Topotecan / Ciclofosfamida, para que en base a ello se pueda confirmar de manera estadística el beneficio de la misma, así como despejar la incógnita sobre su superioridad; ya que solo el 33% de la bibliografía cumple con los requisitos mínimos para su análisis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No existen revisiones cualitativas sobre Topotecan-Ciclofosfamida en sarcomas en pacientes pediátricos, no existen publicaciones en México sobre revisiones de artículos, ni estudios clínicos mexicanos sobre Topotecan-Ciclofosfamida, por lo que se realizó esta revisión sobre la hipótesis de que Topotecan-Ciclofosfamida es una opción terapéutica viable en pacientes pediátricos con sarcomas, debido a su buena quimiosensibilidad lo que repercute mejorando su sobrevida y el periodo libre de enfermedad, con toxicidad bien tolerada.

ANTECEDENTES

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

Los contaminantes 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 chino. (1)

Durante los 60's estudios farmacológicos fase I demostraron 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 sus impredecibles y severas mielosupresión, toxicidad gastrointestinal y cistitis hemorrágica (2). Por lo que en 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 enzima intranuclear topoisomerasa I 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).

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

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 profármaco que experimenta una desesterificación a uno mucho más potente, SN-38. Irinotecan y su metabolito SN38 experimenta una hidrólisis reversible pH dependiente de una especie de lactona activa a una forma de hidroxilado 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)

Topotecan es un análogo semisintético de la camptotecina, 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).

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 (en pH ácido se convierte a forma de lactona) (2, 3, 9, 15, 12). En la administración de topotecan en humanos, la forma lactona se hidroliza rápidamente y resulta en aclaración plasmática rápida con una vida media de 3 hrs aproximadamente. (2)

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)

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, la ruta de eliminación primaria es 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 fenitoína, porque incrementan la depuración y disminuyen la exposición a la lactona lo que en consecuencia afecta la eficacia del medicamento. (1)

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. Sin embargo la disfunción hepática leve a moderada no afecta la disposición del medicamento, la disfunción severa que ocasiona elevación de las bilirrubinas es en la que deben considerarse modificaciones. Sin embargo no se conoce si la eficacia se compromete por la reducción de dosis en pacientes extensamente pretratados (1, 5, 9)

Su acción antitumoral está basada en la capacidad de estabilizar el complejo covalente entre la enzima y el material nucleico, interrumpiendo la replicación del ADN, esto potenciado de manera sinérgica 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)

Topotecan ha demostrado actividad antitumoral significativa en variedad de tumores sólidos malignos refractarios, así como contra tumores xenogénicos pediátricos sólidos malignos y actividad clínica establecida contra el neuroblastoma, rhabdomiocarcinoma, osteosarcoma, meduloblastoma, glioblastoma multiforme y leucemia. (1,2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

Estudios preclínicos in vitro e in vivo revelan que estos quimioterápicos tienen actividad contra tumores de adultos y pediátricos. Estudios extensos en modelos xenogénicos demuestran que el topotecan un alto grado de actividad contra una variedad de tumores murinos que fueron relativamente refractarios a la mayoría de los quimioterápicos establecidos incluyendo el B16 melanoma, carcinoma de colon 38 y 51, adenocarcinoma mamario, carcinoma pulmonar de Lewis, carcinoma de colon HT 29, y leucemia P388 multirresistente. (2, 8, 14).

Los estudios clínicos en niños fueron iniciados al inicio de la década de los 90's. Topotecan fue el primero en estudiarse y se encuentra en estudios clínicos fase III y IV, a mediados de los 90's se iniciaron los estudios clínicos de irinotecan los cuales actualmente se encuentran en fase II y III.

(1)

En 1996 la FDA aprobó a Topotecan como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de ovario. Los pacientes han mostrado respuesta desde 13 a 33% como monoterapia de salvamento en pacientes con cáncer de ovario. 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)

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 ideal. Sin embargo en pacientes previamente tratados con platino se observó toxicidad importante a esta dosis por lo que se han modificado esquemas de administración disminuyendo la dosis con lo que mejorado la tolerabilidad. (16)

Estudios clínicos fase I de topotecan combinado con otros quimioterápicos como ciclofosfamida o carboplatino así como topotecan con radioterapia 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 así como la citotoxicidad. (1)

En líneas celulares de tumores sólidos la combinación de cisplatino y topotecan revela la sinergia tóxica, ya que con cisplatino seguido de topotecan es más activa por la mayor retención de la unión ADN-platino en la presencia de topotecan.(10)

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)

La combinación de análogos antineoplásicos (como Topotecan e Irinotecan) puede incrementar su eficacia por incremento de la concentración intracelular y sérica de la citotoxicidad compartida por los análogos que induce daño celular mortal. Topotecan e Irinotecan son 2 análogos de la camptotecina activos en diferentes tumores humanos (topotecan en ovario e irinotecan en colon) y en diferentes tumores experimentales.(1, 17)

La mayoría de los pacientes con rhabdomyosarcoma metastásico tienen pobre pronóstico. En los pasados 30 años, se establecieron estrategias para mejorarlo por el grupo de estudio de rhabdomyosarcoma (IRS-I y III) entre estos: intensificación de ciclofosfamida, así como adición de agentes conocidos como doxorubicina, cisplatino, dacarbazina y etopósido a convencionales como: vincristina, dactinomicina y ciclofosfamida (VAC). Los más recientes estudios del IRS IV piloto, IRS IV e IRS V incluyen una serie de estudios fase II que fueron realizados para la identificación rápida de nuevos agentes activos como monoterapia o combinados, así como definir su perfil tóxico solos o en combinación con quimioterapia VAC en niños con rhabdomyosarcoma metastásico de reciente diagnóstico o sarcoma indiferenciado.⁽¹⁸⁾

Cultivos celulares y modelos de ratones xenogénicos experimentales muestran aumento de la actividad de los contaminantes de la topoisomerasa I como topotecan cuando fueron administrados con agentes alquilantes. Esta combinación causa un incremento en el número de rompimientos irreparables de ADN que incrementan la citotoxicidad. Estudios multicéntricos fase II dirigidos por el Grupo Pediátrico Oncológico en niños con tumores sólidos recurrentes mostraron mayor actividad contra rhabdomyosarcoma cuando topotecan fue combinado con ciclofosfamida comparado con topotecan solo. ⁽¹⁸⁾

La ciclofosfamida es un precursor inactivo del 4-hidroxiciclofosfamida (4-HC) y agente alquilante oxazafosforino; estos reaccionan 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.⁽¹⁹⁾

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. La dosis límite tóxica es hematológica.⁽¹⁹⁾

El tratamiento estándar para pacientes pediátricos con tumores sólidos de mal pronóstico incluye quimioterapias que presentan efectos cardiotoxicos (doxorubicina) o nefrotóxicos (agentes con platino, ifosfamida). La radiación torácica y abdominal aumenta estos riesgos y la nefrectomía es en ocasiones irreversible. 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. La P-glicoproteína regula un fenotipo de resistencia multifarmacológica asociada con los agentes comúnmente usados como doxorubicina, etopósido, dactinomicina y vincristina.⁽²⁰⁾

Altas dosis de ciclofosfamida puede ayudar a evitar estos problemas. La ciclofosfamida sobresale de los agente alquilantes por la virtud de 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 P-glicoproteína. ⁽²⁰⁾

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- 1.- Realizar una revisión cualitativa de los artículos sobre la quimiosensibilidad y toxicidad de Topotecan-Ciclofosfamida en pacientes pediátricos con sarcomas.
- 2.- Establecer las bases para la realización del marco teórico para investigaciones clínicas futuras en el Instituto Nacional de Pediatría.

OBJETIVO ESPECÍFICO:

- 1.- Conocer el estado del arte de la quimiosensibilidad y toxicidad de Topotecan-Ciclofosfamida en niños con sarcomas.

HIPÓTESIS

El Topotecan / Ciclofosfamida constituye una opción terapéutica para pacientes pediátricos con sarcomas, debido a su alta quimiosensibilidad y su toxicidad bien tolerada.

JUSTIFICACIÓN

Debido a que los sarcomas en los niños son neoplasias malignas frecuentes, así como a que su sobrevida oscila entre el 20 y 60% y a que la combinación topotecan-ciclofosfamida ha sido descrita y utilizada en otros países como tratamiento de segunda línea en este tipo de padecimientos en pacientes pediátricos, es que se realiza la revisión cualitativa de la literatura de este tema.

En la literatura internacional no existen revisiones cualitativas sobre topotecan-ciclofosfamida, su quimiosensibilidad y toxicidad en sarcomas pediátricos. En México no se han publicado revisiones de artículos, ni estudios clínicos sobre Topotecan-ciclofosfamida en sarcomas pediátricos.

Esta revisión permitirá el conocimiento de los artículos publicados sobre topotecan-ciclofosfamida en sarcomas pediátricos, conocimiento de dichos quimioterápicos, quimiosensibilidad y toxicidad de los mismos combinados en el tratamiento de sarcomas pediátricos, siendo además fundamento necesario para la elaboración de un marco teórico para la realización de un protocolo de investigación clínica en el Instituto Nacional de Pediatría.

METODOLOGÍA

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Se realiza la investigación por 2 revisores, la búsqueda de artículos se hizo con las palabras clave: Topotecan, Topotecan AND Cyclophosphamide, Topotecan AND Cyclophosphamide AND Child, o Topotecan AND Cyclophosphamide AND Children, en las siguientes bases de datos: LILACS, EBSCO, PubMed, ARTEMISA, OVID, Science Direct Elsevier, Medscape, Swetswise, MDConsult de los años 1990 – abril 2007.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron artículos que trataran sobre Topotecan-Ciclofosfamida en pacientes pediátricos con sarcomas.

Se excluyeron aquellos artículos:

- 1.- Que trataran sobre Topotecan solo.
- 2.- Que trataran de Ciclofosfamida sola.
- 3.- Los que trataran sobre Topotecan-Ciclofosfamida en pacientes adultos.
- 4.- Aquellos que incluyan neoplasias diferentes a los sarcomas o tumores sólidos.

RESULTADOS

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:

	ENCONTRADO	EXCLUIDOS	INCLUIDOS	BASE DE DATOS
*	26	17	9	PubMed.
*	6	0	6	OVID referidos por PubMed.
*	8	6	2	EBSCO ya referidos en PubMed.
*	21	15	6	MDConsult, referidos en PubMed.
*	0	0	0	Science Direct Elsevier.
*	3	0	3	Swetswise ya referidos por PubMed.
*	26	17	9	Medscape los referidos por PubMed.
*	0	0	0	ARTEMISA
*	0	0	0	LILACS.

Se encontraron un total de 64 artículos en las bases de datos referidas, de ellos fueron descartados 38, lo cual se realizó en base a los criterios de inclusión y exclusión, eliminando todos aquellos que incluyeran estudios con monoterapias de Topotecan o Ciclofosfamida, estudios en adultos o de neoplasias diferentes a los sarcomas o tumores sólidos. De los 26 restantes fueron descartados 17 de ellos por las razones que se exponen a continuación :

En PubMed y Medscape se descartaron 17 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, 4 incluían topotecan solo o ciclofosfamida sola, y los 10 restantes trataban temas diversos como: factor de crecimiento, lesiones por quimioterápicos en la barrera hematoencefálica, reporte de casos tumorales congénitos, efectos tóxicos hepáticos de quimioterápicos, meduloblastoma o dx de rhabdomyosarcoma, temas no incluidos en esta revisión y no incluían ciclofosfamida/topotecan.

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 15 de los 21 artículos encontrados debido a que 4 incluían irinotecan o topotecan solo o ciclofosfamida sola, 5 incluían patologías diferentes a los sarcomas como: meduloblastoma, neoplasias hematológicas, carcinoma hepático, hepatoblastoma, tumores urológicos, 1 incluía adultos, 2 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 encontraron 6 artículos los cuales se excluyeron debido a que incluían diversas neoplasias en adultos: de mama, pulmón y ovario; no incluyen la combinación revisada ni patologías en niños.

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

E= Encontrados I= Incluidos

Al iniciar la búsqueda observamos que todas las bases de datos hacían referencia a los mismos artículos, por lo que en total 9 es el número real de artículos encontrados, de todos se hace mención en la sección ANÁLISIS DESCRIPTIVO, sin embargo únicamente se hizo análisis estadístico a 4 puesto que el resto no contaban con quimioterapia alternativa, comparativa que nos permitiera realizar el mismo y en 1 de los cuales lo realizamos comparando con el histórico reportado en la discusión..

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo el análisis estadístico de 4 artículos por 2 revisores, como ya se mencionó anteriormente un análisis se hizo contra el histórico reportado en la discusión del artículo revisado, la descripción detallada de los estudios analizados se encuentra en la sección de anexos o apéndices, donde se realiza la narrativa resumida de los mismos.

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%).

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.

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.

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.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Este análisis se realiza como complemento al estadístico y menciona los artículos encontrados en la literatura que no fueron incluidos debido a que no se contaba con grupo control comparativo, ni histórico en la discusión que nos permitiera una revisión completa.

El artículo 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; menciona que se dieron 154 cursos completos. La neutropenia fue la toxicidad limitante de la terapia en ambas dosis de Topotecan. La administración de filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos) permitió las dosis escaladas hasta 0.75mg/m² con neutropenia aceptable. Que otras toxicidades significativas fueron la anemia y trombocitopenia. La toxicidad no hematológica grado 3 o mayor no fue observada. Las respuestas fueron reportadas 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 en el día 5. Como con los estudios previos una relación farmacodinámica entre la exposición sistémica y la mielosupresión fue observada.

Se concluye 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. Recomiendan como dosis para estudios fase II Ciclofosfamida a 250mg/m² seguidos por Topotecan 0.75mg/m² diariamente por 5 días con filgrastim para aminorar la neutropenia.

El artículo de Saylor y cols que reporta un ensayo clínico fase II en pacientes pediátricos con tumores sólidos recurrentes o refractarios, en él se aplicó Ciclofosfamida (250mg/m²/do) seguida de Topotecan (0.75mg/m²/do) en infusión diaria por 5 días, dice que todos los pacientes recibieron filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos) a 5mcg/kg. Que se administraron 307 cursos a 83 pacientes. 10 de 15 pacientes con rhabdomyosarcoma tuvieron respuesta (respuesta completa + respuesta parcial), 6 de 17 pacientes con Sarcoma de Ewing y 6 de 13 pacientes con neuroblastoma.

Respuesta parcial presentaron 2 de 18 pacientes con osteosarcoma y 1 con tumor de células de Sertoli-Leydig. 23 pacientes tuvieron respuesta menor (6) o enfermedad estable (17). La toxicidad de la combinación fue limitada al sistema hematopoyético. De los 307 cursos 163 (53%) fueron asociados con neutropenia grado 3-4, 84 (27%) con anemia grado 3-4, y 136 (44%) con trombocitopenia grado 3-4. Se observó mielosupresión severa en 34 (11%) de los 307 cursos, asociados con infección grado 3-4. La toxicidad no hematológica de grado 3 o mayor fue rara, consistió en náusea y vómito, mucositis perirrectal, elevación de las transaminasas y hematuria.

En este se concluye que la combinación estudiada es activa para rhabdomyosarcoma, neuroblastoma y sarcoma de Ewing y que puede ser administrada con toxicidad hematológica aceptable con el uso de filgrastim como terapia de soporte.

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.

Se administró 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 Ciclofosfamida oral y Topotecan con duración de 10 a 17 días para un total de 58 cursos de tratamiento.

Toxicidad reversible hematológica (neutropenia y trombocitopenia) fue la toxicidad limitante. La toxicidad no hematológica grado 3 o mayor no se observó. Se presentó una respuesta parcial (neuroblastoma seguido por quimioterapia mieloablativa y rescate de células madre).

La duración de la quimioterapia recomendada con un esquema diario de Ciclofosfamida y Topotecan oral 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.

El artículo de Kushner y cols. trata sobre un estudio piloto de Topotecan y altas dosis de Ciclofosfamida para tumores sólidos resistentes en niños. Las dosis recomendadas de Topotecan y Ciclofosfamida combinados en pacientes previamente tratados son de 3.75mg/m² y 1.25 mg/m² en niños, 5 mg/m² a 600 mg/m² en adultos respectivamente, las que constituyen dosis más bajas a las utilizadas cuando los quimioterápicos se dan como monoterapia.

En este estudio los autores se basaron en la hipótesis de que dosis mucho más altas podrían tener mejores resultados y alcanzaría las metas de una terapia de salvamento: efecto antitumoral y nula de toxicidad a los órganos clave y que esto no descartaba tratamientos de consolidación subsecuentes necesarios para la cura.

En éste los pacientes con tumores sólidos pediátricos resistentes recibieron Ciclofosfamida 4,200mg/m² por 48 hrs y Topotecan a 6mg/m² por 72 hrs. Se administraron MESNA y factor estimulante de las colonias de los granulocitos. Los ciclos se repitieron cuando los neutrófilos totales eran mayores a mil y las plaquetas mayores a 75 mil.

28 pacientes de edades entre 2 y 33 años recibieron uno, dos o ≥ 3 ciclos de Ciclofosfamida-Topotecan. Todos los pacientes eran previamente tratados por ≤ 6 ciclos de otras terapias, altas dosis de quimioterapia alquilante y/o etopósido y doxorubicina.

La mielosupresión profunda fue la mayor toxicidad, pero el retratamiento fue posible a los días 28 y los resultados preliminares con células madre de sangre periférica mostraron un efecto reservado a las células madre hematopoyéticas. La mucositis fue poco común. Después del tratamiento las funciones cardíaca, renal, hepática y pulmonar se encontraban dentro de lo normal. Respuesta parcial o menor fue notada en neuroblastoma tumor de células pequeñas redondas desmoplásicas, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma y osteosarcoma.

Se concluye que el potencial antitumoral y la toxicidad limitada hace de este esquema una opción atractiva para incluirlo en los programas de salvamento agresivos en pro de la cura de tumores resistentes y que debería incluirse dentro de los protocolos de tratamientos de primera línea.

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 54 pacientes en edades entre 3.2 y 49.5 años, en primera o segunda recaída o en progresión posterior a la primoterapia, recibieron Topotecan (0.75mg/m²/d, días 1-5) y Ciclofosfamida (250mg/m²/d, días 1-5).

Se administraron una media de 3 cursos. 16 pacientes (32.6%) mostraron respuesta parcial, 13/49 (26.5%) tuvieron enfermedad estable, 14/49 (28.6%) progresaron y 2/49 (4.1%) mostraron respuesta mixta. En 4 pacientes la respuesta no se documentó y 5/54 pacientes con resección completa previa al diagnóstico de recaída fueron excluidos del análisis de respuesta.

Al completar la terapia 24/54 pacientes tuvieron respuesta completa (19) o parcial (5), 2 tuvieron enfermedad estable, 26 mostraron progresión y la información no fue evaluada en 2 pacientes. De los 19 pacientes que tuvieron respuesta completa 10 mantuvieron remisión (52.6%).

Al momento de la evaluación, después de un seguimiento de supervivencia de 23.1 meses en promedio (7.8-59.8) después de iniciado el tratamiento, 14/54 pacientes (25.9%) continuaron con respuesta completa (13) o parcial (1). La supervivencia a un año fue de 0.61 (95% CI 0.47-0.74).

Se concluye en este que Topotecan Ciclofosfamida es activo en Tumor de Ewing en recaída y justifica evaluaciones adicionales.

En el artículo 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 168 hrs en infusión), Ciclofosfamida (100 mg/m²/d 1 hrs en infusión días 1 a 7 empezando 6 hrs antes de Topotecan) y Etopósido (100mg/m²/d 1 hr. de infusión los días 8 a 10). A los pacientes con recaída se les dieron 6 ciclos y a los pacientes no tratados se dieron 2 ciclos seguidos de tratamiento estándar para neuroblastoma.

La mayor toxicidad observada durante los 153 ciclos fueron leucopenia grado 3-4 (97% de los ciclos), trombocitopenia (92%), neutropenia y fiebre (52%) y mucositis (10%). No se observó toxicidad fatal. Respuesta parcial o completa se vió en 19 de 31 pacientes (61%) evaluados con recaída y 8 de 11 (72%) no tratados.

En este estudio se observó que 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 justificada por las tasas alentadoras de respuesta, e iniciaron el estudio fase III.

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, Topotecan/Ciclofosfamida como segunda línea de tratamiento y Temozolomida oral como tercera línea de tratamiento.

Se aplicó la primera línea de tratamiento en niños con neuroblastoma estadio 4 mayores de 1 año. En los niños con neuroblastoma en recaída posterior a altas dosis de quimioterapia se utilizó la segunda línea de tratamiento. Temozolomida un nuevo análogo de la dacarbazina con óptima biodisponibilidad oral fue usado como alternativa de etopósido.

Diecisiete pacientes con neuroblastoma estadio 4 entraron en el estudio de ICE; 15/16 (94%) tuvieron respuesta mayor después de la inducción y se observó que 6/16 (37%) se encontraban libres de enfermedad en una media de 51 meses. Veintiún pacientes con enfermedad refractaria o recaída (13 neuroblastomas) entraron a la segunda línea de tratamiento: 7/21 (33%) respondieron. Cuarenta y un pacientes entraron a la terapia con Temozolomida (16 neuroblastomas) se obtuvieron enfermedad estable y asintomática en 15/30 (50%) de los pacientes evaluados. La intensa inducción con ICE resultó en una tasa más alta de respuesta y ésta fue más rápida, es necesario un estudio grande con seguimiento prolongado para confirmar las ventajas de supervivencia.

La segunda línea de tratamiento fue efectiva 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.

DISCUSIÓN

Después de realizar la revisión cualitativa de la literatura, podemos darnos cuenta que Topotecan ha mostrado actividad antitumoral en modelos preclínicos y en algunos estudios fase I/II. La respuesta a Topotecan ha sido reportada en numerosos tumores sólidos refractarios o recurrentes en adultos y otros pediátricos. Ciclofosfamida ha sido utilizada en numerosos tumores desde tiempo atrás con gran éxito, hay un solo reporte de eficacia como monoterapia sistémica en altas dosis, demostrando respuesta en 16%.^{(6, 8, 13, 21, 22, 24, 27, 23, 31, 32, 33, 34, 35).}

Topotecan ha mostrado eficacia contra neuroblastoma y rhabdomyosarcoma, limitada acción contra tumor de Ewing y pobre en osteosarcoma recurrente o refractario. Altas dosis de Ciclofosfamida se han utilizado con Etopósido o Doxorubicina pero su eficacia nunca ha sido definida como monoterapia para tumores sólidos pediátricos resistentes a regímenes basados en altas dosis de alquilantes.⁽¹³⁾

Estudios clínicos de la dosis máximas toleradas de Topotecan y Ciclofosfamida han demostrado la actividad de los mismos contra muchas neoplasias malignas pediátricas, incluyendo rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y tumor de células redondas pequeñas desmoplásicas.^(29, 31, 32)

En estudios in vitro e in vivo han demostrado actividad sinérgica citotóxica de los agentes alquilantes y análogos de la camptotecina. La sinergia se considera consecuencia de la ruptura de cadena de ADN lo cual genera alto número de grupos 3 fosfato, Topotecan se une al complejo topoisomerasa I (constituido por la enzima unida a los grupos 3 fosfato libres) inhibiéndola e impidiendo así la reparación del daño previo con el consiguiente incremento de la citotoxicidad. De esta manera es como Ciclofosfamida ha demostrado que induce la expresión de topoisomerasa I (produciendo grupos 3 fosfato libres) y puede aumentar la actividad de Topotecan.^(22,28, 29, 30, 31)

Hay variabilidad en los pacientes en la biodisponibilidad de Topotecan cuando este se toma oral, sin embargo la concentración de lactona activa de Topotecan es mayor después de administración oral comparada con la administración intravenosa; en contraste la biodisponibilidad de Ciclofosfamida oral e intravenosa son casi idénticas.⁽¹⁹⁾

Cuando Topotecan ha sido combinado con otros agentes quimioterápicos, su biodisponibilidad ha sido considerablemente menor que como agente monoterápico. La combinación de Ciclofosfamida y Topotecan puede incrementar el efecto antitumoral por lo menos en rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, sarcoma de Ewing pediátricos. Ocasionalmente tiene respuesta en osteosarcoma estabilizando la enfermedad.^(13, 39, 40)

Sin embargo en los artículos analizados se encuentran ensayos en los que se utiliza el esquema Topotecan-Ciclofosfamida en tumores con recaída o recurrentes, los cuales muestran pobre o nula respuesta a dicho esquema. La falta de respuesta completa a Ciclofosfamida y Topotecan podría ser esperada dada la historia de la primoterapia y/o la alta carga tumoral presentada en muchos de estos pacientes.⁽³²⁾

Desde que la combinación de Topotecan y Ciclofosfamida tuvo actividad antineoplásica bien documentada y se observó que la Ciclofosfamida no alteró la farmacocinética de Topotecan (biodisponibilidad) no ha sido posible cuantificar la contribución de cada agente en los resultados del tratamiento.^(31, 32, 40)

El perfil de toxicidad de Topotecan/Ciclofosfamida es bien descrito: la mielosupresión como toxicidad limitante de la dosis, sin embargo se demuestra que esta es manejable (con la adición de factor estimulante de colonias de granulocitos, así como transfusiones) y que la duración de la misma por lo regular es corta.

Conociéndose que la toxicidad no hematológica grado 3 o mayor es rara. Ventajas adicionales del uso de Topotecan/Ciclofosfamida son la ausencia de efectos de radiación y la buena penetración de Topotecan dentro del sistema nervioso central. (3,13, 20, 22-24, 31,36)

Cuando se comparan los efectos tóxicos con otras combinaciones quimioterápicas utilizadas en pacientes pediátricos con tumores sólidos de pobre pronóstico, se determina que esta es menor.

Los regímenes en cuestión incluyen altas dosis de alquilantes (Ifosfamida, Ciclofosfamida) y/o compuestos de platino (Carboplatino, Cisplatino), más Doxorubicina y/o Etopósido y poseen riesgos a órganos críticos como corazón y riñón. Estos regímenes pueden ser problemáticos en pacientes intensamente tratados en primoterapia especialmente cuando la primoterapia trajo consigo nefrectomía o incluyó radioterapia con afección cardíaca, hepática, intestinal o pulmonar. La pérdida auditiva con el uso de ototóxicos como los compuestos de platino se puede evitar por el regimen propuesto. (41)

En conclusión Ciclofosfamida-Topotecan puede ser la alternativa menos tóxica de las terapias de salvamento para tumores pediátricos sólidos refractarios o en recaída, puede lograr respuestas sin causar morbilidad (mucositis o sordera) o toxicidad (cardíaca, renal o de médula ósea) que pudieran impedir tratamientos subsecuentes (como terapia mieloablative) que resulta necesaria para la consolidación. El perfil tóxico sugiere que fuertes dosis escaladas de uno u otro agentes puede ser factible.

La adición de Vincristina puede ser considerada, esto sobre la base de los estudios preclínicos donde se observa mayor actividad citotóxica cuando Topotecan y Vincristina se utilizan juntos. Se requiere mayor experiencia para lograr su incorporación a tratamientos de primera línea. (20, 38)

El potencial antitumoral, la ausencia de toxicidad no hematológica y los efectos limitados de mielosupresión, lo hacen una opción atractiva quimioterápica apropiada para incluirla en programas de salvamento, en recaídas, cuando la calidad de vida es el principal objetivo, así como la posibilidad de tratamientos de consolidación subsecuentes y cuando una cura definitiva es lo esperado. (37)

CONCLUSIONES

En base a nuestra revisión de artículos podemos observar que en el 75% de los mismos se observa mayor quimiosensibilidad de los tumores sólidos pediátricos a Topotecan-Ciclofosfamida que a las terapias establecidas como comparativas, así como un alto índice de respuesta en los estudios clínicos de la sección análisis descriptivo de esta revisión.

Así también pudimos observar que en el 100% de los artículos analizados tanto estadística como descriptivamente se menciona a la mielosupresión como el principal efecto tóxico, siendo la neutropenia la más común. Además de comprobar que existe toxicidad no hematológica prácticamente nula; todas ellas manejables y con baja mortalidad secundaria.

Una conclusión muy importante a la que llegamos en base a esta revisión es que se requiere de un mayor número de artículos que reporten ensayos clínicos sobre la combinación terapéutica Topotecan-Ciclofosfamida, artículos que no únicamente se limiten a realizar un reporte descriptivo del estudio, sino que tengan grupo placebo o control comparativo para poder realizar un análisis más profundo y con ello determinar la utilidad del esquema, su beneficio en cuanto a mayor quimiosensibilidad y menor toxicidad.

ANEXOS O APÉNDICES

Autor y año de realización y publicación, País	Diseño del Estudio	Características de la población	Edades	Tamaño de la muestra "n"	Tipo de tumores	Esquema quimioterápico utilizado	Quimiosensibilidad	Toxicidad	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia
--	--------------------	---------------------------------	--------	--------------------------	-----------------	----------------------------------	--------------------	-----------	------------	--------------	--------------------

Walterhouse David, Lyden Elizabeth, Breitfeld Philip, et.al., 2003, 2004;EUA	Ensayo clínico no aleatorizado	Menores de 21 años estadio 4 diagnóstico	Menores de 21 años	61: 34 M, 27 F	Rabdomiosarcoma inespérico 7, Rabdomiosarcoma embriionario 14, Rabdomiosarcoma alveolar 35, Sarcoma indiferencia do 5.	2 cursos de CFM 250 mg/m2 por 5 días seguida de topotecan 0.75mg/m2 diario 5 días, con 21 días de intervalo . 3 semanas después recibieron curso de Topotecan-CFM, la semana siguiente los pacientes respondieron recibieron VCR 1.5 mg/m2 y topotecan las semanas 9, 26, 32 y 38 y VCR 1.5 mg/m2, dactinomicina 1.5 mg/m2 y CFM 2.2 g/m2 a las 6, 12, 29, 35, 41. La Dactinomicina fue	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 no respondieron, 12 pacientes 20% tuvieron progresión de la enfermedad. anemia (n=22, 37%), trombotocipenia (n=13, 22%), infección(n=10, 17%), alopecia (n=4, 7%), náusea (n=4, 7%)	Toxicidad grado 3-4 se presentaron engranaron más de 5% de los pacientes durante la ventana de topocfm incluido: Leucopenia(n=31,52 10% neutropenia(n=30,5 0%), anemia (n=22, 37%), trombotocipenia (n=13, 22%), infección(n=10, 17%), alopecia (n=4, 7%), náusea (n=4, 7%)	21 pacientes (34%) enganaron de 3 años el periodo libre de enfermedad (PLE) fue estimado en 10% (95% IC, 2%-19%) y la supervivencia a 20% (95% IC, 8-32%). Responderes a la toxicidad primaria y fue tolerable.	Este estudio muestra que topotecan (TC) en niños con rabdomiosarcoma de reciente diagnóstico. Aquellos con tumor primario de 5cm de diámetro máximo, y mejor índice de respuesta a TC que aquellos con tumores mayores. La asociación fue la toxicidad primaria y fue tolerable.	A2
--	--------------------------------	--	--------------------	----------------	--	---	---	---	---	--	----

						suspendida durante la radioterapia (semanas 16 y 19). VCR fué administrada sola las semanas 7, 8, 10, 11, 13, 17, 18, 24, 25, 27, 33 y 34.			tuvieron mejoría en el PLE y sobrevida comparados con los no respondedores a Topo-CFM (n=19) que recibieron VCR-dactinomicina-CFM solo (PLE 14% [95% IC, 3-24%] v 0%; p<0.001; sobrevida 33% [95% IC, 17-48%] v 0% p = 0.001)		
Autor y año de realización y public	Diseño del Estudio	Características de la Población	Edades	Tamaño de la muestra	Tipo de tumores	Esquema quimioterápico utilizado	Quimiosensibilidad	Toxicidad	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia

ación, País				a"n "							
Saylor s Robert , Stine Kimo, Sulliv an Jim, Kepner James, et.al. 2000, 2001. Canadá	Ensay o clíni co no aleat oriza do	Menores de 21 años y estadio 4 al diagnós tico	Men ore s de 21 año s	91: 53M , 38F	Rabdom iosarc oma 15 (inesp ecífic o 1, embrio nario 9, alveol ar 4, mixto 1), Sarcom a de Ewing 17, Neurob lastom a 13, Osteos arcoma 18, Tumor de Wilms 4 (favor able 1, anaplá sico 2, nefrob lastom a 1), Carcin oma (adren ocor- tical 1, embrio nario 1, epider moide	CFM 250mg/m2 seguida por Topotecan 0.75mg/m2 , con hiperhidr atación por 24 hrs 3lt/m2/d, se repetía el esquema completo los días 1 a 5, todos los pacientes recibiero n filgrasti m 5mcgkg diariam te empezando el día 6 continuan do hasta que el osteosar coma neutrófil os fue de 1500 mayor.	2 pacientes con Sarcoma de E-wing (12%) tu- vieron RC, 10 con rabdomio- sarcoma (67%) (6 embrionar io [67%],2 alveo- lar[50%], 1 mixto [100%],1 ines- pecífico 100%]), 6 con neuro- blastoma (46%), 4 con sarcoma de Ewing(24%) 2 con osteosar coma (11%) y 1 con tumor de células de Sertoli (100%) tuvieron RP. 2 pacientes con rabdomios arcoma (13%)1	53% de los cursos (163 de 307) fueron aso- ciados con neutro penia grado 3-4 44% (136 de 307)co trombo citope nia grado 3-4 (27% de 307)co nemia grado 3-4. Otras toxicida dades grado 3: En 2 cur- sos náusea y vómito s 1 curso con mucosi tis perian	Mediant e 3 análisi s se- cuencia hay suficie nte evi- dencia para conclui r que el índice de respues ta ob- jetiva excede 10% para pa- cientes con rabdomi osarcom a p<0.043 , para neuro- blastom a (p<0.04 3) y para sarcoma de Ewing (p<0.04 3). No hay su- ficient e evi- dencia para conclui	Este estudio demuestra que la combinaci ón de ciclofosf amida y topotecan es activa en rab- domiosarc oma, neuroblas toma y sarcome de E-wing pediátric os. Sugiere que la combinaci ón in- crementa el e- fecto antitumor al al menos para los tumores dichos. Compa- rando los datos con los gene- rados por el Grupo Oncoló- gico Pediátric o usando topote- can solo, se demuestra un mayor	A2

				<p>1, hepatocelular 3, nasofaríngeo 1), tumor testicular no seminomatoso 1, tumor rabdoide 1, tumor de células de Sertoli 1, carcinoma de células pequeñas 2, sarcoma de tejidos blandos 2, sarcoma sinovial 2.</p>	<p>embriionario [11%], 1 alveolar [25%]) tuvieron PE, 5 con sarcoma de Ewing(29%) 5 con neuroblastoma(38%) , 11 osteosarcoma (61%), 4 con tumor de Wilms (100%)(1 favorable [100%], 2 anaplásico [100%], 1 nefroblastoma [100%]) con carcinoma (adrenocortical [100%], 1 embrionario [100%] 1 hepatocelular [33%], 1 nasofaríngeo [100%]), 1 tumor rabdoide (100%), 2 carcinomas de células pequeñas</p>	<p>al, ele r que grado de actividad índice de respues ta ob- jetiva para osteosa rcoma exceda 10% (p>0.05) No hubo muerte por toxicidad. 34 episodios de infecc ión grado 3-4 (incluyendo fiebre y neutropenia) 5 episodios de bacteremia 1o fungemia, 1 de herpes zoster, 1 de cistitis, 0 muerte por infección.</p>	
--	--	--	--	---	--	---	--

							100%) 1 sarcoma sino-vial 50%				
Autor y año de realiz ación y de public ación, País	Diseño del Estudio	Caracte rística s de la poblaci ón	Eda des	Tam año de la Mue stra "n"	Tipo de tumore s	Esquema quimioter ápico utilizado	Quimiosen sibili- dad	Toxici dad	Resulta dos	Conclusio nes	Nivel de Evide ncia

Kushner Brian, Kramer Kim, Modak Shakeel and Cheung Nai- Kong, 2003, 2004. EUA	Ensayo clínico no aleatorizado	Menores de 15 años con neuroblastoma en recidiva o refractario. Con txa previo con topotecan, transplante de células madre, y/o altas dosis de ciclofosfamida	CTV 1 y 10m a 14 y 6m o C/I 3 y 5m a 11 y 8m 15F . C/I 26: 19M , 7F. CTV(8) , C/I(7) , secundario refractario o progresión CTV(4) , C/I(8) , más de 2 recidivas CTV(0) , C/I(5) , 2a remisión completa CTV(2)	Glo bal 55: 33M , 22F . Por esq 96%). Refractario primario o progresión CTV(15) . C/I(4) , primer recidiva CTV(8) , C/I(7) , secundario refractario o progresión CTV(4) , Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos. CTV(5) , 2a remisión completa CTV(2)	Neuroblastoma estadio 4 (CTV 90%), Por (C/I 96%). Refractario primario o progresión CTV(15) . C/I(4) , primer recidiva CTV(8) , C/I(7) , secundario refractario o progresión CTV(4) , Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos. CTV(5) , 2a remisión completa CTV(2)	CTV y C/I en ambos se administró (CFM 70mg/kg, los días 1 y 2, hiperhidratación, furosemida, omeprazol (70mg/kg) en el primer esquema esto fue seguido de Topotecan 2mg/m ² los días 1 a 4 ya VCR 0.067 mg/kg en día 1 y en el segundo por Irinotecan 50mg/m ² y días 1 al 5. Posteriormente en ambos Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos. CTV(5) , 2a remisión completa CTV(2)	Se resolvió la enfermedad en médula ósea en 5 (28%) de los 18 pacientes tratados con CTV y omeprazol (70mg/kg) en el primer esquema esto fue seguido de Topotecan 2mg/m ² los días 1 a 4 ya VCR 0.067 mg/kg en día 1 y en el segundo por Irinotecan 50mg/m ² y días 1 al 5. Posteriormente en ambos Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos. CTV(5) , 2a remisión completa CTV(2)	Ambos res- puestas o- casión aron mielos upre- sión Res grado de dura- ción com- parabl e: Neutropenia durant e 5-12 días en pacientes no transp lanta- dos y C/I 7-21 días 3 en los posttra nsplan tados. Bac- teremi a do- cument ada en 8 pa- ciente s, Uno murió por choque séptico. Otros 2 pacien tes desarr	RC/Muy buena res- puesta /RP CTV 4 (15%), C/I 4(17%). Res puesta Mixta CTV 2 (8%) C/I 5 (19%) sin res- puesta CTV15(5 8%) C/I 11(46%) enfer- medad progres iva CTV 5(19%), C/I 4(17%). La neutropenia fue profund a, con infección documentada en 8 pa- cientes, Uno murió por choque séptico. Otros 2 pacien tes desarr	CTV y C/I tuvieron modesta actividad contra el neuroblastoma en pacientes fuertemen- te trata- dos y son buenos regímenes preparati- vos para la inmu- noterapia pasiva con anticuerpos monoclonales.	A2
--	---	---	---	---	--	--	---	---	---	--	----

				C/I(2)	neuroblas toma retroperi toneal y/o torácico en 3 de 9 pa- cientes seguidos de resección to-tal en. 7. Setx con obtuviero n RP otuvie- mejor en 4 (15%) de 26 tratados con CTV y en 4 (17%) de 24 tratados con C/I.	ollaro n sepsis clí- nica y neu- monia sin organi smo identi ficado en. Dos Setx con CTV otuvie- ron tiflit is concom itante con sepsis bacter iana, y 1 tx con C/I. Muco- sitis grado 2 en 3 tx con CTV. 1 tx con CTV tuvo dolor genera lizado grado 3 a- tribui ble a VCR y 1 tx con C/I tuvo cistit is	toxi- cidad no he- matológ ica fue insigni ficante . .		
--	--	--	--	--------	--	---	--	--	--

								hemorrágica			
Autor y año de realización y de public	Diseño del Estudio	Características de la población	Edades	Tamaño de la Muestra	Tipo de tumores	Esquema quimioterápico utilizado	Quimiosensibilidad	Toxicidad	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia

						<p>250mg/m2 puesta se-guidos completa, de topo-12 respuesta 0.75 mg/m2 s diarios parciales por 5, 9 días con respuesta mesna s mix-150mg/m2 tas, 4 no cada 21 res- CFM: días por pondieron 27 2 cursos, 7 tu- neutro con vieron - factor progre- penia, estimulan sión. Topo 19 te de -CFM: 0 colonias respuesta citope de gra- s nia, 4 nulocitos completa, ane- . Los 10 mia, pacientes respuesta 18 in- fueron s par- fecció reevalua ciales, n, la os des- 16 res- fiebre pués de 2 puestas de cursos y mixtas, 7 origen tratados no des- con respon- conoci terapia dieron, 1 do con in- tu- vieron mayor tensiva progre- duraci de in- sión. ón de ducción y neutro trans- penia plante de fue asocia médula da a ósea. CFM</p>						
Autor y año de realización y de publicación	Diseño del Estudio	Características de la población	Edades	Tamaño de la Muestra	Tipo de tumores	Esquema quimioterápico utilizado	Quimiosensibilidad	Toxicidad	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia	

acción, País				"n"							
Pappo Albert o, Lyden Elizabeth, Breneman John, et al., 2000, 2001 EUA.	Ensayo clínico no aleatorizado	Menores de 21 años, reciente diagnóstico de rhabdomyosarcoma indiferenciado.	Menores de 21 años (52%), 21 años (48%)	48: 25M (52%), 23F (48%)	Rhabdomyosarcoma embrionario 14, alveolar 23, indiferenciado 2, inespecífico 9	Topo 2mg/m2/d por días, con Intervalos de 3 semanas, si presentaban neutropenia grado 4, se dio factor estimulante de colonias de granulocitos (FECG) 5mcg/kg en el segundo curso, sino presentaba incrementaba 2.4mg/m2/d con FECG. 2 cursos después se evaluó la respuesta, aquellos con RP continúan con VCR 1.5mg/m2, dactinomina 1.5mg/m2, CFM	RC 4% (95% IC, 0.5-14%) y RP 42% (95% IC, 28-57%), no respondieron (12%) y 14 (29%) progresaron. Por histología: alveolar 65% (95% IC, 43-84%), embrionario 28% (95% IC, 8-58%) p=0.08. En semana 15: RC de 16% (95% IC, 6-29%) y RP 53% (95% IC, 38-68%); no afectada por respuesta inicial y Topo por histología p=0.15. PLE a 2 años fue de 24% (95% IC, 12-36%) y sobrevida de	La toxicidad grado 3-4 más común fue neutropenia 67%, trombocitopenia 25% infección 21%. 2 pacientes desarrollaron bacteriemia por Staphylococcus coagulasa negativa y Corynebacterium 4 hipofosfatado	La respuesta total fue 46%. El rhabdomyosarcoma alveolar respondió mejor. No variaron el periodo libre de enfermedad la sobrevivencia a 3 meses. La respuesta con VAC los tratados con VAC alternaron de la dosis de Topotecina p=0.61.	El alto índice de respuesta y la aceptable toxicidad del topotecan en niños con rhabdomyosarcoma avanzado apoyan su evaluación en estudios fase III. Hay mayor respuesta en el tipo alveolar. La respuesta inicial no se correlaciona sobrevida.	A2

				<p>2.2g/m2 (VAC) alternando con VCR 1.5mg/m2, Topo 0.75mg/m2 y CFM 250mg/m2 por 5 días (VTC); otros recibieron únicamente. Total de 38 semanas. Recibieron 450 mg/m2 CFM Trimetoprim sulfametoxazol como profilaxis contra Pneumocystis carinii. Radioterapia se aplicó para el control de enfermedad local iniciando en la semana 15 y durante la misma se suspendió la dactinomi</p>	<p>46% (95% IC, 31-60%). El uso de VCR y laurina. Un paciente falleció por síndrome de dificultad respiratoria, falleció por enfermedad con 3 o más metástasis al dx progresiva y otra que obró onquitis y neumonitis intersticial.</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

						cina					
Autor y año de realización y de publicación, País	Diseño del Estudio	Características de la población	Edades	Tamaño de la Muestra "n"	Tipo de Tumores	Esquema quimioterápico utilizado	Quimiosensibilidad	Toxicidad	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia

Simon Thorsten, Längle Alfred, Harnischmayer Urs, et al., 2006, 2007 Alemania.	Ensayo clínico aleatorizado de neuroblasomas metastásico no tratado o neuroblastoma progresivo en recaída, NT ≥ 500/mcl plaq ≥ 50,000 /mcl esperanza de vida estimada de por lo menos 6 semanas .	De 1 a 21 años De 21 años	Total 44: 25M, 19F. Con recaidas 33: 19M, 14F; No tratadas 11: 6M, 5F.	Neuroblastoma metastásico no tratado y progresivo de alto riesgo y/o en recaída esta día 4. Intervalos de 28 días. Si presentaban mielosupresión severa latuvo redujo a 0.66mg/m2/d, si se repetía la supresión, se disminuyó el dosis de CFM al 66%. Se dio factor estimulante de colonias de granulocitos 5mcg/d	Topo 1mg/m2/d y CFM 100mg/m2/d por días, seguidos de Etoposido 100mg/m2/d del día 8 a 10. Recibieron MESNA 40mg/m2 antes y después de CFM e hiperhidratación. Ciclos con Intervalos de 28 días. Si presentaban mielosupresión severa latuvo redujo a 0.66mg/m2/d, si se repetía la supresión, se disminuyó el dosis de CFM al 66%. Se dio factor estimulante de colonias de granulocitos 5mcg/d	Los pacientes recaída recibieron ciclos promedio antes de la progresión o recibir otro tratamiento. 2 se excluyeron por sección del sitio de recaída previo estudio, de los 3138 ciclos (97%) En caso de respuesta parcial neutropenia y fiebre logro sin lamien to. Trombocitopenia progresión (13-4 res puesta inicial),	142 ciclos (92%) fue recibieron 4 ciclos en promedio antes de la progresión o recibir otro tratamiento. 2 se excluyeron por sección del sitio de recaída previo estudio, de los 3138 ciclos (97%) En caso de respuesta parcial neutropenia y fiebre logro sin lamien to. Trombocitopenia progresión (13-4 res puesta inicial),	La leucopenia fue más prolongada en pacientes con recaída y durante la misma de la mitad del primer ciclo. Hubo leucopenia de grado IV. Trombocitopenia igual duración en ambos grupos (p=0.85). Se logró RC o RP en 15% de los refractarios o recaída, y 8 RP en los tratados. 6 de los no	Este estudio en el que la combinación To-po, CFM y Etoposido son una terapia efectiva para neuroblastoma en recaída de reciente dx. Se estimó a 3 años en 47% de los pacientes con neuroblastoma de alto riesgo tx con TCE y transplante autólogo de células madre, por lo que ciclos adicionales de TCE podrían aumentar el periodo de sobrevivencia en estos pacientes.	A2
--	---	---------------------------	--	--	---	--	--	---	---	----

				<p>después del primer evento de mielosupresión verdadera. Si el tx se detenía por cualquier razón se continuaba con otro tx. Los tratados recibieron 2 ciclos de TCE antes del transplante autólogo de células madre.</p>	<p>3 tenían enfermedad activa y 7 estaban en RC muy buena y 4 en RP y 1 bajo tx para Leucemia aguda con mieloidesecundaria. En los tratados traídos hubo 8 RP y 2 con TCE antes enfermedad estable. 1 progresión durante el tx. Los 11 pacientes terminaron la inducción, recayendo 6 de ellos.</p>	<p>(92%) Mucositis orocayentero después de la inducción y del transplante antes de células madre. En 1.6 años promedio. Se remedió. La dosis de ciclosporina con frecuencia de infecciones febriles de 63 a 33% p=0.00 sin alteración del grado de leucopenia p=0.41 o trombocitopenia p=0.64 No hubo muertes por toxicidad.</p>	
--	--	--	--	---	---	--	--

Autor y año de realización y de publicación, País	Diseño del Estudio	Características de la población	Edades	Tamaño de la Muestra "n"	Tipo de tumores	Esquema quimioterápico utilizado	Quimiosensibilidad	Toxicidad	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia
Bernstein Mark, Devidas Meenakshi, Lafreniere Dominique, et al. 2005, 2005 Canadá, EUA.	Ensayo clínico aleatorizado	Menores de 31 años, con sarcoma de Ewing o neuroectodérmico primitivo TNEP metastásicos. Creatinina normal para la edad, bilirrubina menor de 1.5 veces lo normal, ALT y AST menor de 3 veces lo normal, función cardíaca normal, NT >1,200/	Menores de 31 años (39%)	110: 67M (61%), 43F (39%)	Sarcoma de Ewing o neuroectodérmico primitivo (TNEP) metastásicos.	Topotecan 2mg/m ² /días con FECG hasta 5mcg/kg por mcl. Después de 8 pacientes se incrementó dosis por día (28 pac). 2° ciclo: CFM 250mg/m ² seguido de Topotecan 0.75mg/m ² por 5 días, con hidratación, sen guidos de FECG 5mcg/kg. Pacientes con progresión después del 1er ciclo pasaron a inducción: 6,	Se evaluó respuesta en 105 pacientes, 43% lograron RC y 41% (39%) RP. 14 (14%) EE y 5 (5%) tuvo PE. No hubo diferencias significativas en las respuestas entre pacientes que recibieron topotecan (12RC, 14RP, 7EE y 3 PE) y ventana de topotecan - CFM (22RC, 14RP, 4EE, 0PE) o los que recibieron ventana	No descrita.	La amifostina no proteccion. Para todos los pacientes el PLE años fue de 24% y la sobrelvida a 2 años fue de 46% ± 5%.	Topotecan tuvo actividad limitada en pacientes con sarcoma de Ewing o TNEP metastásicos al dx. La combinación topo-CFM fue activa. Amifostina no dio mieloprotección. Los resultados no mostraron mejoría comparados con estudios previos.	A2

mcl,
plaq >
120,000
/mcl

12 y 18na(11RC,
[etopósid 13RP, 3EE
o y 2PE) De
(VP16)100 los 110
mg/m2 pa-
seguidos cientes
por el PLE
ifosfamid fue 65% ±
a(IFM) 5% a 1
3.6 g/m2 año y 24%
por 5 ± 4% 2
días, con años, la
hiperhi sobrevida
dratación fue 77% ±
, mesna 4% y 46%
4g/m2/d] ± 5% a 1
sema nas y 2 años
9 y 15 respectiv
[VCR amente.
2mg/m2 No hubo
seguidos diferen
por CFM cia
2.1g/m2 2 significa
días]. tiva en
Después el PLE
doxorubi entre los
cina 75 pacientes
mg/m2, con
con mesna metástasi
2.4g/m2, s solo
con FECG. pulmonare
VCR s y los
2mg/m2 pacientes
sema-nas con otras
10, 11, metás
16 y 17. tasis
Semana 21 (p=0.39)
VCR y El PLE y
Doxo la
mismas sobrevida
dosis y entre
CFM pacientes
1.5g/m2 que
con recibiero
mesna. Con n topo,
-trol de topo-CFM
sitio y los que
pri- no
mario, recibie
después ron
VCR 2 ventana

mg/m2 día	no
1, VP16	tuvieron
150	diferen
mg/m2/d	cia
por 3	significa
días	y
CFM	(p=0.57 y
1.5g/m2	p=0.39)
día 1,	respec
las	tivamente
semanas	, y pa-ra
24, 27,	los
42 y 45.	pacientes
VCR 2	que
mg/m2 en	recibiero
semanas	n
22, 25,	aminofost
28, 43 y	ina y
46. IFM	aquellos
2.1	que no
g/m2/d 5	p=0.79 y
días con	p=0.91
mesna y	respecti-
VP16 100	vamente.
mg/m2/d	De los 45
se-manas	pacientes
30 y 36.	que
Semana 33	tuvieron
VCR y	RC, 33
Doxo	recaye-
mismas	ron. Al
dosis y	momento
CFM	del
2.1g/m2/d	último
2 días	con-tacto
con	14
mesna.	pacien-
VCR	tes
2mg/m2	estaban
semanas	vi-vos
34 y 35.	sin
Semana 39	eviden
VCR y	cia de
Doxo,	enfer
mismas	medad
dosis y	(seguir-
CFM	miento
1.5g/m2	5.2 a-
día 1.	ños), y 4
Control	pa-
de	cientes

						enfermedad metastásica local. Los pacientes que recibieron Amifostina 825mg/m2 antes y después de IFM o CFM, se premedicaron con dexametasona 12mg/m2, ondansetrón 16mg/m2, difenhidramina 1mg/kg y cimetidina o ranitidina. Algunos pacientes recibieron amifostina 200mg/m2 antes de radioterapia.	vivos con enfermedad (seguimiento de 5 años).				
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--

Autor y año de realización y de	Diseño del Estudio	Características de la población	Edades	Tamaño de la muestra	Tipo de tumores	Esquema quimioterápico utilizado	Quimiosensibilidad	Toxicidad	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia
---------------------------------	--------------------	---------------------------------	--------	----------------------	-----------------	----------------------------------	--------------------	-----------	------------	--------------	--------------------

publicación, País				a "n"							
Donfrancesco A, Jenkner A, Castello et. al., 2004, 2004 Italia	Estudio clínico no aleatorizado	Tumores sólidos resistentes a refractarios	Menores de 20 años y mayores de 1 año	Primer estudio de 17 niños. Primer estudio con neuroblastoma, 6 de 13 con neuroblastoma, 6 con sarcoma de Ewing. Tercer estudio con neuroblastoma, 5 de meduloblastoma, 4 EP/Ewing	Tumores sólidos resistentes a refractarios. Primer estudio con neuroblastoma, 6 con sarcoma de Ewing. Tercer estudio con neuroblastoma, 5 de meduloblastoma, 4 TN EP/Ewing	3 estudios reportados: el primero con Ifosfamida, carboplatino y etoposido (ICE), como inducción en neuroblastoma avanzado, conseguido con CFM, VP16, carboplatino y sarthiotepa (CECaT); con posterior cirugía, quimioterapia con células madre perifericas, 13 ácidos cisretinoico. El segundo estudio con topotecan, 5 de segunda línea [3 cursos de topotecan 6mg/m2	16 de los 17 pacientes en el primer estudio después de 27 cursos de ICE fueron RM. Después de 2 cursos adicionales de CECaT: 14 con muy buena respuesta parcial, 1 no reportado. Después de la cirugía: 4 RC, 4 muy buenas respuestas, 1 aspergilosis y otros por complicaciones postquirúrgicas. Después de 2 cursos de	Fue principio del palmetohepatolítica, de los 62 cursos fueron completados con sepsis. Tres pacientes murieron por complicaciones: 1 por cirugía difícil, 4 muy buenas respuestas, 1 por complicaciones postquirúrgicas. Después de 2 cursos de CECaT: 14 con muy buena respuesta parcial, 1 no reportado. Después de la cirugía: 4 RC, 4 muy buenas respuestas, 1 aspergilosis y otros por complicaciones postquirúrgicas. Después de 2 cursos de	Primer estudio [Tras 2 cursos de ICE se evaluó 16 pacientes: 12 RM. Después de 2 cursos extras con CECaT: 1 muy buena respuesta, 14 RM. Después de 7 RP y 1 PE. En total: 6 de los 16 evaluados (73%) tienen RC, 1 con enfermedad y 9 murieron	ICE como inducción logró mayor índice de respuestas y más rápidas. Como segunda línea de tratamiento topotecan fueron efectivos obteniendo remisiones algunas de ellas duraderas. Temozolomida es activo en control de la sintomatología, con mínima toxicidad.	A2

				<p>ex- traóse o, con sarco- ma de E- wing, as- trocit omas, 3 glioma s de tallo, 2 rabdom iosarc oma, TNEP cere- bral, epen dimoma , hepato carci noma, os- teosar coma.</p>	<p>por días CFM 140mg/kg por hrs; seguidos por cursos de Topo 6mg/m2 hrs Cisplatin de 150mg/m2 24hrs. La CFM redujo a 100mg/kg en pacientes nefrec- tomizados . Se uso FECG] y el tercero como ter cera línea de tx con temozolin a y dacarbazi na.</p>	<p>3 Topo-CFM en 17 pa cientes hubo 2 RP, 5 RM, 4 EE, 11 de los 13 pacientes con neuroblas to ma tuvieron la siguiente respues ta: 2RP, 4RM, 1 EE y 4PE.</p>	<p>de nutri ción parent e ral en casos.</p>	<p>n por enferme dad]2° Estudio [Tras 2 cursos de topo- CFM: 17 pacient es eva luados: 2 RP, 5 RM, 4 EE, 6 PE y a 12 meses de se guimien to de los 21; 1 con RC, 3 vivos c/enfer medad, 13 muriero n por enferme dad, 3 muertos por complic a- ciones y 1 se perdió del se guimien to].3er Estudio [Tras2 cursos de te- mozolom ida 30 pacient es Evaluad</p>	
--	--	--	--	--	---	--	---	---	--

									os: 1 RM, 14EE, 15 PE].		
Autor y año de realización y de publicación, País	Diseño del Estudio	Características de la población	Edades	Tamaño de la Muestra "n"	Tipo de Tumores	Esquema quimioterápico utilizado	Quimiosensibilidad	Toxicidad	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia

Kushner Brian, Kramer Kim, Meyers Paul, et. al., 2000, 2000, EUA.	Estudio clínico aleatorizado con enfermedad progresiva, con menos de 25% de posibilidades de supervivida con la terapia estándar. Con ecocardiograma normal, bilirrubinas normales, enzimas hepáticas 1 a 1.5 veces por arriba de lo normal, plaq > 100 mil.	Pacientes pediátricos con tumores sólidos en recaída, refractarios o con enfermedad progresiva, con menos de 25% de posibilidades de supervivida con la terapia estándar. Con ecocardiograma normal, bilirrubinas normales, enzimas hepáticas 1 a 1.5 veces por arriba de lo normal, plaq > 100 mil.	2-33 años	28:20M, 8F.	Neuroblastoma, desmoplasia de células pequeñas redondas, sarcoma de Ewing, Rhabdomyosarcoma Osteosarcoma en recaída, refractarios o con progresión de la enfermedad.	CFM4200mg/m2 y 140mg/kg en años <10 hrs, topico de 6mg por 72 hrs y mesna 72 hrs. G-CSF 5 mcg/kg hasta que NT >1000 por mcl. Los ciclos se repiten cuando los NT >1000/mcl, y plaq >75 mil/mcl.	25 pacientes fueron evaluados para respuesta total. En mielosu hubo 8 respuestas menos (33%), 4 RP (16%), 9 EE (36%), 4 PE (16%). Aquellos que ingresaron después de su primera recaída tuvieron 4RP, 4RM, 1 no fue evaluado por recidiva radioterapia de manera comitante durante el estudio. Aquellos con enfermedad estable refractaria tuvieron 4RM, 5EE, 2 no fueron eva	En 89% de los ciclos se presentaron mielomas tóxicos en grado 4, seguída de neuropatía febril. Pacientes que tuvieron Staphylococcus epidermidis. Un paciente presentó hiperbilirrubinemia transitoria grado 4 y disfunción cardíaca grado 3. Tres	Este esquema CFM/Topo puede ser la alternativa mejor en términos de toxicidad en tres regímenes para tumores pediátricos refractarios o destinados para los programas de trasplante autólogo. Puede lograr respuestas sin causar morbilidad o toxicidad que puedan impedir el tratamiento subsecuentes necesarios para consolidación.	El potencial anti tumoral y su limitada toxicidad hacen de este esquema una atractiva opción en los programas de trasplante autólogo destinados para los programas de trasplante autólogo. Puede lograr respuestas sin causar morbilidad o toxicidad que puedan impedir el tratamiento subsecuentes necesarios para consolidación.	A2
---	--	--	-----------	-------------	--	---	---	--	---	--	----

							luados por enfermedad residual o nódulos pulmonares no biopsiados. Los que ingresaron progresión de enfermedad durante 4EE y 4PE.	pacientes tuvieron mucositis grado 3-4, 2 relacionados. Los que ingresaron con herpes simple tipo 1. Un paciente desarrolló rash en su primer ciclo sin repetirse.			
Autor, Año de realización y de publicación	Diseño del Estudio	Características de la población	Edades	Tamaño de la Muestra	Tipo de Tumores	Esquema quimioterápico utilizado	Quimiosensibilidad	Toxicidad	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia

País	Estudio	Pacientes	Edad	Tamaño	Tipo de Tumor	Esquema Quimioterápico	Toxicidad	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia
Bowers Daniel, Aquino Victor, Leavey Patric k, et. al., 2003, 2004, EUA.	Estudio clínico prospectivo aleatorizado	Pacientes menores de 21 años, embarazadas o lactando con una expectativa de vida de más de 8 semanas. Adecuada función medular (NT \geq 1500/mm ³ , plaq \geq 100mil/mm ³ , bilirrubinas \leq 2 mg/dl, ALT \leq 5 X normal, creatinina \leq 1.5 X normal. Con tumores sólidos.	Menores de 21 años	16:10M, 6F	Glioma pontino, meduloblastoma/TNEP, neuroblastoma, osteosarcoma y glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelelular, tumor de la vaina nerviosa periférica, glioma de bajo grado, epéndimo	CFM 50mg/m ² /d oral seguido de topotecán 0.8mg/m ² /d por 10 días en una cohorte de 3 pacientes y las cohortes 2 y 3 reciben mismas dosis por SNC, glioblastoma multiforme, carcinoma hepatocelelular, tumor de la vaina nerviosa periférica, glioma de bajo grado, epéndimo	17 pacientes se registraron pero uno se retiró antes de iniciar por los pacientes recibieron 58 cursos en total. Hubo un paciente con RP, 4 EE, 11 PE.	1 de 6 pac. con neutropenia grado 4 en la primer cohorte. En la 2ª cohorte con trombocitopenia grado 4, en la 3ª cohorte con neutropenia grado 4, infección, y 1 con trombocitopenia grado 4.	16 pacientes fueron tratados con CFM y toporales por 17 días para 58 cursos totales. La dosis tóxica fue por neutropenia y trombocitopenia reversibles. No se observó toxicidad no hematológica grado 3. La duración recomendada de la terapia diaria oral con CFM y topotecán previamente tratados es de 14 días. La dosis tóxica fue neutropenia reversible. El esquema de tx fue bien tolerado y demostró actividad contra tumores sólidos pediátricos recurrentes.	
Autor, Año de realización	Diseño del Estudio	Características de la población	Edades	Tamaño de muestra	Tipo de Tumores	Esquema Quimioterápico utilizado	Toxicidad	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia

Publicación, País	Ensayo	De	a	la Muestra "n"	Tumor	CFM	pacientes	Mielos	Tras un	Topo-CFM	A2
Hunold Andrea, Weddeling Nicole, Paulusen Michael et al., 1998-2004, 2006, Alemania, Holanda y Suiza.	Ensayo clínico con aleatorización	3.2	3.2	54:31M, 23F	Tumor de Ewing metastásico, refractario en recaída.	250 mg/m ² /d, seguido por Topon 0.75mg/m ² /d, diario por intervalos de 21 días. Con manejo de soporte como mesna, FECG, antieméticos, hidratación.	54 pacientes recibieron 201 cursos. 24 pacientes recibieron únicamente TopoCFM y 30 pacientes recibieron otras quimioterapias adicionales. 5 pacientes con resección total previa al tx no evaluaron. El 32.6% de los pacientes con PE fueron cambiados a otros regímenes.	Tras un seguimiento fue reportado en 14.5 meses: 19 pacientes (35.2%) se encontraban vivos, 13 (24.1%) estaban en 2ª o 3ª remisión completa con 1 rehubo toxicidad (9.3%) esta con grado 3. Un paciente (1.8%) murió de neutropenia y neumonía micótica, otro paciente	Topo-CFM es activo en Tumores de Ewing refractarios. Es una combinación que logra mejorar la respuesta y remisión en Tumor de Ewing recurrente, pero en menor cantidad en los refractarios. La toxicidad es manejable y potente antitumoral, la ausencia de toxicidad y la limitada supresión lo hace una	A2	

						<p>cientes tratados por recaída y 10 tratados por re-caída tardía lo-graron remisión. Al finalizar la 2ª y 3ª línea de tx hubo: 19 (35.2%) RC, 5 (9.3%) RP, 2 (3.7%) EE, 26 (48.1%) PE, 2 (3.7%) no disponibles. En el momento del análisis RC 13 (24.1%), RP 1 (1.8%), 5 (9.3%) vivos con enfermedad, 33 (61.1%) murieron por enfermedad, 2 (3.7%) murieron por complicaciones.</p>	<p>te murió por insuficiencia pulmonar y recaída año fue con neumectomía y metastatoma pulmonar derecha.</p>	<p>ciones relacionadas al tratamiento. La supervivencia a un año fue de 0.61 (95% IC 0.47-0.74).</p>	<p>opción apropiada para quimioterapia en Tumor de Ewing en recaída.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Autor, Año de realización y de publicación, País	Diseño del Estudio	Características de la población	Edades	Tamaño de la Muestra "n"	Tipo de Tumores	Esquema quimioterápico utilizado	Quimiosensibilidad	Toxicidad	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia
Saylor Robert, Stewart Clinton, Zamboni William, et al. 1997, 1998, EUA.	Ensayo clínico aleatorizado.	Pacientes con tumores sólidos refractarios o recurrentes, menores de 21 años con expectativa de vida de al menos 6 semanas, adecuado estado nutricional, NT de 1500/mcl, y plaquetas 150mil/mcl bilirrubinas \leq 1.5mg/dl, y AST \leq 2 veces lo normal y creatinina <1.	Menores de 21 años	33: 22M, 11F	Tumores sólidos refractarios o recurrentes: Osteosarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, rabdomiosarcoma, tumor de Ewing/TNEP, histiocitoma fibroso maligno, primario desconocido de células redondas, blastos	CFM 250mg/m2 después Topo0.75mg/m2, con mesna 150mg/m2, hiperhidratación diaria mente por 5 días. Late dosis de Topo fue reducida en 20% ya que 3 de los cursos iniciales fueron asociados con dosis límite por neutropenia, posteriormente se agregó FECG 5mcg/kg/d	33 pacientes ingresaron al estudio, 32 tuvieron respuesta evaluable; 1 no fue valorado que falleció por progresión.	Topotecan 0.6mg/m2:7(8%) anemia, 21(84%) neutropenia 4(16%) cuando Topo incrementó >7días. Plaquetopenia 7(28%). Topo a 0.6mg/m2+FE CG 13(29%) pasivas fueron anemia y trombocitopenia. No se encontró toxicidad hematológica grado 3. Las respuestas	Este estudio demostró que la combinación de CFM y Topo administrados en dosis suficientes producen respuestas completas y parciales en pacientes pretratados intensamente.	A2	

	5mg/dl		toma pulmonar, sarcoma alveolar de partes blandas, schwannoma maligno, hepatoblastoma.		plaque tope- nia. Topo 0.75mg /m2 2(10%) anemia ,19(90)neut)ropeni a8(38%)neutr openia >7 días,3 (14%)p laquet openia . Diarre a 1La caso, no he- maturi a 9, 46 hospit a- lizaci ones por fiebre y neutro penia. Aislan do: 3 Staphy loco- ccus epider midis, Baci llus sp 3, Entero bacter cloaca e 2,	tas se reporta ron en pacient es con tumor de Wilms (1 RC, 1RP), neuro- blastom a(1RC, 1RP), rabdo- miosarc oma (1RP), osteo sarcoma (1RP). La CFM no altera la la disponi bilidad de Topo.	
--	--------	--	--	--	--	---	--

								Entero bacter aglome rans 1,Pseu domona s aerugi nosa 1, E. Coli 1,Shi gella sp 1.			
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

GLOSARIO

Topo	=	Topotecan	dx	=	Diagnóstico
CFM	=	Ciclofosfamida	sx	=	Síndrome
VCR	=	Vincristina	RMS	=	Rabdomiosarcoma
NT	=	Neutrófilos Totales	tx	=	Tratamiento
Plaq.	=	Plaquetas	kg	=	Kilogramos
TC	=	Topotecan-Ciclofosfamida	mg	=	Miligramos
CTV	=	Ciclofosfamida-Topotecan-Vincristina	m2	=	Metros cuadrados
CI	=	Ciclofosfamida-Irinotecan	mcg	=	Microgramos
VTC	=	Vincristina-Topotecan-Ciclofosfamida	d	=	Día
VAC	=	Vincristina-Dactinomicina-Ciclofosfamida	lt	=	Litro
IC	=	Intervalo de Confianza	MO	=	Mejoría Objetiva
RC	=	Respuesta Completa	Ca	=	Carcinoma
RP	=	Respuesta Parcial	M	=	Masculino
RM	=	Respuesta Mixta	F	=	Femenino
PE	=	Progresión de la Enfermedad	m	=	Meses
TMP	=	Trimetoprim	SMX	=	Sulfametoxazol
PLE	=	Periodo Libre de Enfermedad	mcl	=	Microlitro
FECG	=	Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos	RM	=	Respuesta menor
EE	=	Enfermedad estable			
ICE	=	Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido			

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, Sorich 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, Santna 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.

BIBLIOGRAFÍA

13.- 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.

14.- Blaney S, Berg S, Pratt C, Weitman S, Sullivan J, Luchtman L, Nernstein 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.- Lokich J. Phase I Clinical Trial of Weekly Combined Topotecan and Irinotecan. *Am J Clin Oncol* 2001;24(4):336-340

18.- 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

19.- 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.

20.- 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.

- 21.- Houghton PJ, Chesshire PJ, Myers L, et al. Evaluation of 9-dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin against xenografts derived from adult and childhood solid tumors. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1992;31:229-239.
- 22.- 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.
- 23.- 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.
- 24.- 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.
- 25.- 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.

BIBLIOGRAFÍA

- 26.- 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.
- 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.- 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.
- 29.- Miller AA, Hargis JB, Lilenbaum 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.
- 30.- Coggins CA, Elion GB, Houghton PJ, et al. Enhancement of irinotecan (CPT-11) activity against central nervous system tumor xenografts by alkylating agents. *Cancer Chemoter Pharmacol* 1998;41:485-490.
- 31.- 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.
- 32.- 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.
- 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.- 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.
- 35.- 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.
-

36.- Baker SD, Heideman RL, Crom WR, et al. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics and penetration of continuous infusion topotecan in children with central nervous system tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996;37:195-202.

37.- 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.

38.- Thompson J., George E. O., Poquette C. A., Cheshire P. J., Richmond L. B., de Graaf S. S. N., Ma M., Stewart C. F., and Houghton P. J. Sinergy of topotecan in combination with vincristine for treatment of pediatric solid tumor xenografts. *Clin Cancer Res.*, 1999;5:3617-3631.

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

40.- 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.

41.- Kretschmar Cynhia, 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.

Analizados en la Revisión:

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.

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

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.

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

Kretschmar Cynhia, 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.

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.

Kushner Brian, Kramer Kim, Meyers Paul, et al. Pilot Study of Topotecan and High-Dose Cyclophosphamide for Resistant Pediatric Solid Tumors. *Medical and Pediatric Oncology* 2000;35: 468-474.

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.

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.

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.

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).

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.
