

# TOPOTECAN V LÉČBĚ PROGNOSTICKY VYSOCE NEPŘÍZNIVÝCH DĚTSKÝCH SOLIDNÍCH NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ: ZKUŠENOST KLINIKY DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN MOTOL

## TOPOTECAN IN PEDIATRIC PATIENTS WITH POOR PROGNOSIS SOLID TUMORS: RESULTS AT THE PRAGUE - MOTOL PEDIATRIC ONCOLOGY CENTER

P. KAVAN, P. GAJDOŠ, E. DRAHOKOUPILOVÁ, J. STAŇKOVÁ a J. KOUTECKÝ

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

**Souhrn:** *Východiska:* Topotecan, ve vodě rozpustný derivát kamptotecinu, je specifický inhibitor topoizomerázy I, který způsobuje letální poškození DNA v průběhu její replikace. V kombinaci s cyklofosfamidem je v současnosti testován u dětských pacientů s refrakterními nebo relabujícími solidními tumory. *Typ studie a soubor:* Jedenácti pacientům zařazeným do studie (rabdomyosarkom 3 pacienti, nediferencovaný sarkom měkkých tkání 2 pacienti, embryonální sarkom jater 1 pacient, maligní schwannom 1 pacient, Ewingův sarkom 1 pacient a neuroblastom 3 pacienti) byla podána pětidenní chemoterapie obsahující topotecan 0,75 mg/m<sup>2</sup>/den a cyklofosfamid v dávce 250 mg/m<sup>2</sup>/den s nebo bez zařazení etoposidu 100mg./m<sup>2</sup>/den. Průměrně byly v třítydenních intervalech podány 3 cykly (1-5). *Metoda a výsledky:* Pět pacientů, u kterých jsme zahájili chemoterapii v kompletní remisi onemocnění, zůstává bez klinických známek choroby. Chemoterapie podaná pacientům ve velmi dobré parciální remisi (1 pacient), či v parciální remisi (2 pacienti), resp. v progresi onemocnění (2 pacienti) nezabránila dalšímu zhoršování stavu. Z těchto pacientů v současné době žijí pouze dva s progresí základního onemocnění. Velmi často popisované komplikace jako myelosuprese, nauzea a zvracení, byly zvládnutelné podpůrnou léčbou a mimo jedné těžce předléčené pacientky, nevedly ke změnám v podávání chemoterapie. *Závěry:* Topotecan považujeme za potenciálně v dětské onkologii perspektivní lék. Další prospektivně vedené studie zařazující topotecan v časnější fázi, jsou nezbytné.

**Klíčová slova:** topotecan, sarkomy, neuroblastom, děti

**Summary:** *Background:* Topotecan, a water-soluble semisynthetic analogue of camptotecin, is the first topoisomerase I inhibitor. In combination with cyclophosphamide, it is under evaluation in pediatric patients with refractory or relapsed malignancies. *Design and Subjects:* In our study eleven patients with solid tumors (3 patients with rhabdomyosarcoma, 2 patients with undifferentiated sarcoma, 1 patient with liver embryonal sarcoma and 1 patient with malignant schwannom, 3 patients with neuroblastoma and one patient with Ewing sarcoma, were given topotecan (0,75 mg/m<sup>2</sup>/day) and cyclophosphamide (250 mg/m<sup>2</sup>/day) or etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>/day) for five consecutive days. *Methods and Results:* Five patients started chemotherapy in complete remission, 3 in partial remission (1 of them in very good partial remission) and 3 in disease progression. Five patients, treated in complete remission remain in complete remission. The others, treated in very good partial remission, partial remission or disease progression progressed and died in a short period (except 2 disease progression survivals). Severe hematological complications, nausea and vomiting, were managed by supportive care. With an exception of one pretreated child, there was no delay in the chemotherapy. *Conclusions:* Our results indicate that topotecan may be a successful drug in pediatric malignancies. Further prospective trials using topotecan during the upfront phase are required.

**Key words:** topotecan, sarcomas, neuroblastoma, children

### Úvod:

Většina typů dětských nádorů odpovídá s vysokou citlivostí na podanou cytostatickou léčbu. Systémová chemoterapie se nejčastěji kombinuje s léčbou lokální (radioterapií a operací). Touto strategií bylo možné již počátkem osmdesátých let vyléčit přibližně 65 % nádorem nemocných dětí. Zařazením principu dávkové intenzity, sofistikovanějšími kombinacemi cytostatik s využitím transplantace kostní dřeně se výsledky posunuly na současných 65-70 % vyléčených pacientů (2, 3). Jednou z možností jak prognózu dále zlepšit je zařazení nových, co nejselektivněji účinných protinádorových preparátů. Jedním z mála pro dětskou onkologii nadějných léčiv se v první polovině devadesátých let nabízel topotecan (TPT) s prokázanou aktivitou ve fázích 1 a 2 zkoušení, zejména u sarkomů, neuroblastomu a některých dalších typů solidních nádorů (6, 10, 13).

Topotecan (TPT) je ve vodě rozpustný derivát kamptotecinu (látka získávaná ze stromu *Camptotheca acuminata* volně rostoucího v Číně). TPT je specifický inhibitor topoizomerázy I,

který způsobuje letální poškození DNA v průběhu její replikace. Topoizomeráza I se váže na jeden řetězec dvojspirály, který rozpojí, uvolní nadměrnou torzi a přerušeny řetězec opět spojí. Dočasné přerušení řetězce umožní zahájení replikačního procesu. Při blokadě její funkce nedojde k opětovnému spojení rozštěpených řetězců a tyto zlomy mají pro osud buňky letální účinky (4, 11). Zatím se zdá, že účinky inhibitorů topoizomerázy I nepodléhají fenoménu mnohočetné rezistence. Účinek TPT může být zesílen podáním alkylačních látek nebo ionizujícím zářením před podáním TPT (5).

Ve své studii jsme se, po získání informovaného souhlasu od rodičů, rozhodli zařadit (na základě obdobných postupů seve-roamerických skupin Pediatric Oncology Group POG a Children's Cancer Group CCG) topotecan v kombinaci s cyklofosfamidem (CYC) ev. etoposidem (VP-16) do léčebného schématu u dětí s opakovaně recidivujícími nebo iniciálně nereagujícími vybranými skupinami solidních nádorových onemocnění.

## Pacienti a metody

Od ledna 1997 do října 98 bylo do klinické studie zařazeno 11 pacientů (6 chlapců a 5 dívek) s věkovým průměrem 14,5 let. Indikací bylo relabující nebo iniciálně nedostatečně odpovídající onemocnění, pro které za této situace není známá účinná standardní léčba. Všem pacientům byly v předchozím období podány protokoly standardní léčby či protokoly superkonsolidační léčby s následnou autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk (AHSCT). Prognóza celkového přežití dvou let se pohybovala v rozmezí 0-20 % s tím, že bezprostřední následná délka života byla odhadována nejméně na 3 měsíce. Pacienti museli splnit kritérium skóre podle Karnofského nad 80. Rodiče byli ošetřujícím lékařem plně poučeni a s navrhovaným léčebným postupem souhlasili. Studie nebyla sponzorována ani jakkoliv kontrolována farmaceutickou firmou. Zastoupení diagnóz bylo následující: sarkomy měkkých tkání 7 krát (rabdomyosarkom 3, nediferencovaný sarkom měkkých tkání, embryonální sarkom jater a maligní schwannom), jednou Ewingův sarkom a neuroblastom třikrát. Pět nemocným byla podána chemoterapie (TPT+CYC) ve 2.-4. kompletní remisi (nejčastěji dosažené předchozí chirurgickou léčbou), třem dětem ve 3. - 4. velmi dobré parciální nebo v parciální remisi a třem nemocným byla podána v průběhu progresu základního onemocnění.

Devíti pacientům jsme podali kombinaci TPT a CYC a dvěma byla podána kombinace TPT, CYC, etoposid (viz tabulka č.3). Pro zahájení terapie jsme stanovili následující kritéria: trombocyty  $\geq 150 \times 10^9/\text{litr}$  a absolutní počet neutrofilů  $\geq 1,0 \times 10^9/\text{litr}$ , normální jaterní a ledvinové funkce. Doba od AHSCT byla delší než 6 měsíců s plně rekonstituovanou hematopoézou.

Léčebný cyklus se opakoval v 21denních intervalech, při febrilní neutropénii a sepsi jsme předpokládali týdenní odklad s redukcí dávky na 1/3. Komplexní přeshetření jsme prováděli před zahájením terapie, po dvou sériích a po ukončení léčby. Krevní obraz a biochemické parametry byly sledovány 2x týdně. V případě zjištění progresu po dvou sériích byli pacienti vyřazeni ze studie a léčba ukončena.

## Způsob podání léků

Pacienty jsme hydratovali 500ml fyziologického roztoku /m<sup>2</sup> 2 - 4 hodiny před zahájením terapie. Následně jsme podali preventivně antiemetika (setronová), uromitexan (150 mg/m<sup>2</sup>), následované CYC (250 mg/m<sup>2</sup>) v 30 minutové infúzi. Po jejím ukončení jsme aplikovali TPT (0,75 mg/m<sup>2</sup>) (viz graf č. 1). Etoposid (100 mg/m<sup>2</sup>), pokud byl zařazen, jsme podávali ve 2hodinové infúzi (viz graf č.2). Topotekan a cyklofosfamid jsme podávali pět po sobě jdoucích dnů. Mezi jednotlivými cykly chemoterapie jsme ordinovali růstový faktor G-CSF (Filgrastim® s.c. 1x denně 5-10 µg/kg/den). Schéma podávání chemoterapie vycházelo ze severoamerické studie POG (4).

## Toxicita a hodnocení odpovědi na léčbu

Před zahájením cyklu chemoterapie a v průběhu léčby jsme monitorovali krevní obraz a biochemické parametry (frekvence 1-3x týdně, případně podle potřeby častěji). Toxicitu jsme hodnotili podle WHO klasifikace.

Kompletní remise byla definována nepřítomností jakýchkoliv klinických známek onemocnění po dobu nejméně 4 týdnů. Parciální remise (PR) bylo dosaženo pokud objem nádoru regredoval o více než 50 %, ale méně než 25 % a bez přítomnosti jakékoliv progresu či vzniku nových metastáz. Stav onemocnění klasifikovaný jako stacionární (SD) znamenal zmenšení nebo zvětšení objemu tumoru bylo menší než 25 %. Progrese onemocnění (DP) byla definována zvětšením primárního tumoru o více než 25 %, nebo vznikem nových metastáz.

## Statistické hodnocení

Pro malý počet pacientů byly při zpracování dat použity pouze základní statistické funkce popisující soubor (průměr, min, max, median).

Tabulka č. 1

sledované období	1/97-12/98
počet pacientů	11
pohlaví m/f	6/5
věk (avg (min-max) [roky])	14,5 (10-20)
<b>diagnóza</b>	
neuroblastom	3
rabdomyosarkom	3
nediferencovaný sarkom	2
embryonální sarkom jater	1
maligní schwannom	1
Ewingův sarkom	1

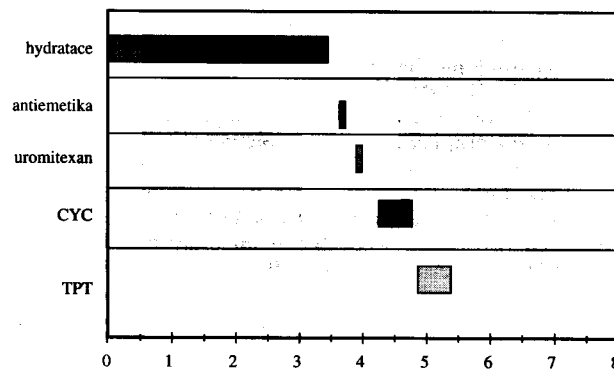
Tabulka č. 2

léčebný režim	počet pacientů	počet dní terapie
Topotekan (0,75 mg/m <sup>2</sup> /den) CYC (250 mg/m <sup>2</sup> /den)	9	5
Topotekan (0,75 mg/m <sup>2</sup> /den) CYC (250 mg/m <sup>2</sup> /den) Etoposid (100 mg/m <sup>2</sup> /den)	2	5
počet podaných sérií [avg (min-max)]	3(1-5)	
* G-CSF podávám v dávce 5 µg/kg/den 48 hod. po ukončení chemoterapie do vzestupu ANC $\geq 1,5 \times 10^9/\text{litr}$		

Tabulka č. 3

počet pacientů	před léčbou	po ukončení léčby	aktuální stav (počet měsíců po léčbě)
5	CR	CCR	CCR (3, 4, 5, 5, 17)
1	VGPR	DP	DP (5)
1	PR	CR	Exitus (4)
1	PR	PR	Exitus (12)
1	DP	SD	DP (11)
2	DP	DP	Exitus (5)

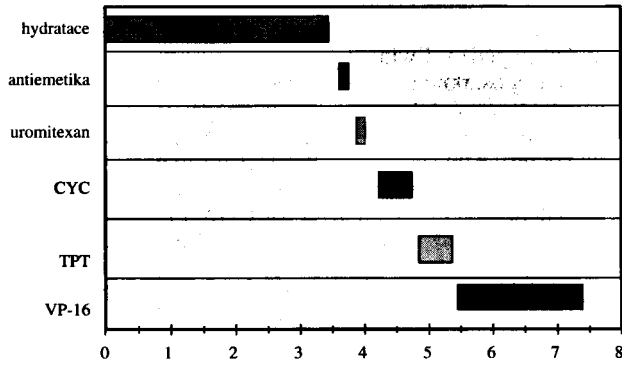
Graf č. 1: Schémata chemoterapie TPT+ CYC



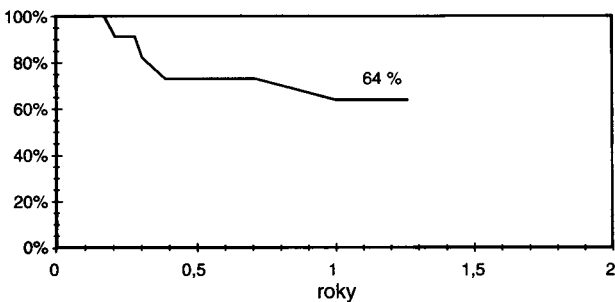
## Výsledky

Z jedenácti dětí zařazených do studie byla pět podána chemoterapie ve 2.-4. kompletní remisi. Dva nemocní zahájili chemoterapii ve 3.-4. velmi dobré, resp. dobré parciální remisi a u 3 dětí byla před zahájením chemoterapie prokázána progrese základního onemocnění. Průměrně jsme aplikovali 3 cykly chemoterapie (v rozmezí 1-5 cyklů) (viz tabulky č.1-2). U jedné těžce předlžené pacientky s neuroblastomem jsme

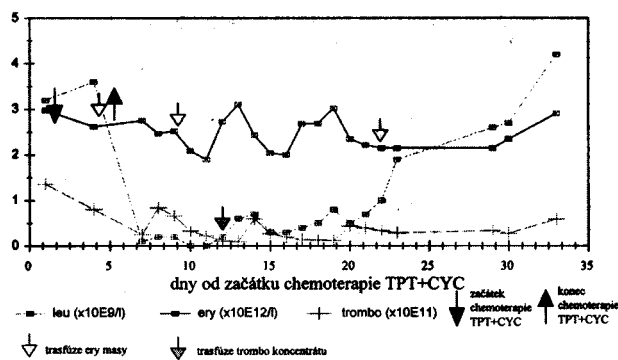
Graf č. 2: Schémata chemoterapie TPT+ CYC+VP-16



Graf č. 3



Graf č. 4

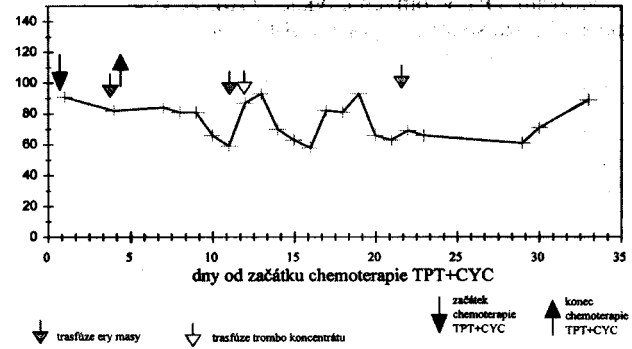


léčbu přerušili a ukončili již po 1. sérii z důvodů další progresse. U druhého pacienta jsme z téhož důvodu ukončili léčbu po 2. cyklu. Graf č. 3 ukazuje celkové přežití pacientů. Pět pacientů zůstává po ukončení léčby v kompletní remisi, která byla navozena radikálním odstraněním tumoru nebo zbývající metastázy (2 pct), nebo amputací postižené končetiny (3 pct). Dvě děti žijí se známkami progresse. Čtyři pacienti zemřeli progresí základního onemocnění (viz tabulka č. 3). Hematologická toxicita gradu III. a IV. byla pozorována u tří pacientů, ale pouze v jednom případě vedla k odložení 2. cyklu chemoterapie (z důvodů protrahované neutropenie  $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) a trombocytopenie  $< 20 \times 10^9/l$ ) (viz grafy č. 4-5). U ostatních dětí hematopoéza v průběhu 21 denní pauzy mezi cykly dostatečně regenerovala a nemuseli jsme aplikaci ani odložit, ani redukovat dávky (graf 6-7). Všichni pacienti dostávali preventivně setronová antiemetika. Nausea a zvracení nepřesáhly grade 1 a 2 a nebyly důvodem ke změnám v terapii. Jiné nehematologické komplikace jsme nezaznamenali.

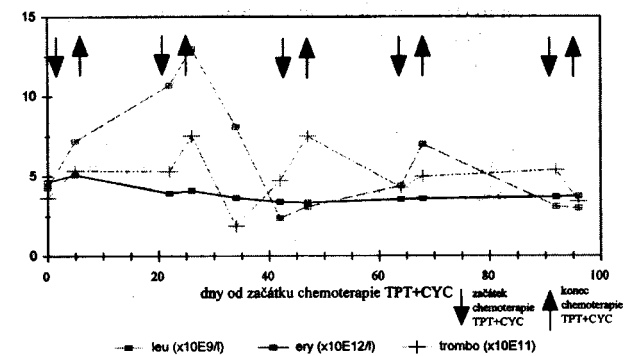
#### Diskuse

Topotekan byl v první polovině devadesátých let předmětem řady klinických studií fáze I a II, které prokázaly, že v monoterapii nebo v kombinaci s cyklofosfamidem může být podáván v dávkách dostatečných k navození remise i u těžce před-

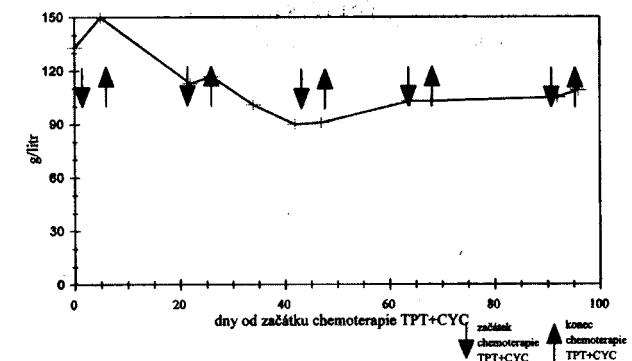
Graf č. 5



Graf č. 6



Graf č. 7



lčených pacientů. Maximální tolerovaná celková dávka byla u všech výše zmiňovaných způsobů podání obdobná a pohybuje se okolo  $150 \text{ mg/m}^2$ , kdy dávkou limitujícím faktorem je neutropenie, částečně ovlivnitelná podáním filgrastimu. Výsledky studií s kolonie granulocytů stimulujícím faktorem (G-CSF), kde byl zjišťován myelosupresivní účinek TPT, nejsou zatím jednoznačné (9). Údaje získané Saltzmanem neprokazují, že by podání G-CSF zvyšovalo maximální tolerovanou dávku TPT (9). Naproti tomu výsledky jiných studií prokázaly možnost zvýšit denní dávku TPT od 2,0-2,5 do  $3,5 \text{ mg/m}^2/\text{den}$  po dobu 5 po sobě jdoucích dní při aplikaci G-CSF (7,8). Tyto studie zároveň demonstrovaly roli doby podání G-CSF. Současná aplikace cytokinu s TPT, způsobuje závažnou myelosupresi, zatímco při jeho nasazení až po ukončení podávání TPT byl stupeň myelosuprese výrazně nižší a umožnil až 2,3násobné zvýšení dávky TPT. Tato zjištění potvrzuje i studie Tubergena a spolupracovníků, kde s použitím filgrastinu byla maximální tolerovaná dávka  $2,0 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ , zatímco bez jeho použití pouze  $1,4 \text{ mg/m}^2/\text{den}$  (13). Pozitivní vliv podání filgrastinu v době mezi jednotlivými cykly podání TPT v kombinaci s CYC popisuje studie Saylorse a kol. (10). Filgrastin podávali v dávce  $5 \mu\text{g/kg}$  s.c. do doby dosažení počtu neutrofilů

>  $5 \times 10^9/l$  po dva po sobě jdoucí dny. Tím bylo možné udržet dávkování TPT v plných dávkách (10). Z výše uváděných poznatků lze soudit, že použití G-CSF v těžce předléčených dětských pacientů může být efektivní, protože umožňuje dodržet dávkování TPT a snižuje myelosupresivní účinek. Je zřejmé, že v této chvíli není možné posoudit vliv aplikace cytokinu na výsledný léčebný efekt. Doba sledování je doposud krátká a počty zařazených pacientů jsou zatím nedostatečné. Při kombinaci s cyklofosfamidem lze po 5 dní bezpečně aplikovat dávku TPT v dávce  $0.75 \text{ mg/m}^2$ . Následná podpůrná léčba filgrastimem se doporučuje. Parametry, při jejichž dosažení se považuje za nutné redukovat dávky chemoterapeutik, byly definovány počtem leukocytů  $< 0,5 \times 10^9/l$ , trombocytů  $< 25 \times 10^9/l$  a nehematologické komplikace podle WHO klasifikace  $\geq$  grade 3. Ve svém souboru jsme zaznamenali výrazný myelosupresivní efekt, který byl důvodem odložení podání dalšího cyklu chemoterapie u jednoho dítěte. Nehematologická toxicita je nízká, jen výjimečně dosahuje grade 3,4, dominují nauzea a zvracení (7,10). Výhoda kombinovaného podání cyklofosfamidu s topotekanem se vysvětluje vmezezením CYC do šroubovice DNA s uvolněním velkého množství  $3'$ -fosfátových skupin postupně opravovaných topozomerázou I. Následně podání TPT zvyšuje počet neopravitelných zlomů a tím přispívá k výraznější cytotoxicitě. Klinickým zkoušením procházejí i odlišné režimy aplikací léku od bolusu, přes krátkodobé infúze, 120 hodinovou, resp 21 denní kontinuální infúzi (9). Je jisté předčasné hovořit s jistotou o výsledcích, které byly získány ve fázi I a II klinického zkoušení, ale zatím nebyly nalezeny výhody dlouhodobého podání TPT.

Do studie vedené Saylorsem zařadili 33 dětských pacientů s histologicky potvrzeným relapsem solidního nádoru. Průměrně podali 2 cykly (1-14) chemoterapie CYC -  $250 \text{ mg/m}^2$  formou 30 min. infúze a TPT  $0,75 \text{ mg/m}^2$  při standardní antiemetické léčbě. Odpověď zaznamenali u dvou pacientů s nefroblastomem, kteří zůstávají v CCR déle než 24 měsíců od ukončení terapie. Ze čtyř dětí s neuroblastomem pozorovali terapeutický efekt u dvou. První léčili 12 cykly chemoterapie (CYC+TPT) a nádor znovu relaboval 4 měsíce po ukončení terapie a u druhého s terapií zahájenou v PR nádor

progredoval po 12 cyklech. Parciální remise bylo dosaženo u jednoho pacienta s rhabdomyosarkomem (z 5 pct) a osteosarkomem (ze 7 pct). Stabilizace onemocnění dosáhli dále u 3 dětí (z pěti) s Ewingovým sarkomem/PNET, dvou pacientů s osteosarkomem, a po jednom nemocném s fibrózním histiocytomem a rhabdomyosarkomem (7).

Studie Children's Cancer Group prezentovaná na ASCO meetingu popisuje podání samotného TPT u 146 pacientů s rekurujícími/relabujícími solidními nádory. Ze 40 dětí s neuroblastomem dosáhlo parciální remise 6 (15 %), u 12 dětí (30 %) se choroba stabilizovala a 22 pacientů na léčbu nereagovalo. Zcela negativní zkušenosti s topotekanem popsali u pacientů s osteogenním sarkomem, hepatoblastomem a nefroblastomem Na léčbu nereagoval ani jeden (1).

Yeung a Wong prezentovali předběžné výsledky při použití kombinace inhibitorů topozomerázy I a II při léčbě solidních nádorů. Pacientům byly podány 3 a více cyklů chemoterapie sestávající z kombinace TPT a liposomálního doxorubicinu (Doxil). Předběžné výsledky ukazují na možné zlepšení léčebné odpovědi u těžce předléčených nemocných se sarkomy měkkých tkání a karcinomy močového měchýře a ledvin (11).

Na rozdíl od výše uvedených studií byli do našeho souboru zařazeni pacienti, kteří chirurgickou léčbou dosáhli kompletní remise. Zdá se, že u těchto nemocných měla chemoterapie TPT+CYC příznivý účinek. Je nepochybné, že k definitivnímu posouzení významu terapie topotekanem bude nutné připravit a realizovat rozsáhlou randomizovanou studii.

#### Závěr

Námi zaznamenané výsledky je nutné považovat za předběžné, informativní, doba sledování od ukončení léčby je zatím krátká. Nicméně platí, že toxicita topotekanu v kombinaci s cyklofosfamidem nebo etoposidem není mimořádně vysoká a považujeme ji za akceptovatelnou. Vzhledem ke skutečnosti, že za posledních dvacet let nebylo dosaženo v léčbě většiny recidivujících, přitom iniciálně adekvátně léčených solidních nádorových onemocnění zásadního pokroku, považujeme své i v zahraničí předběžně referované údaje za nadějně, zasluhující dalšího intenzivního studia, nejlépe v rámci prospektivních randomizovaných studií.

#### Literatura

1. Frangoul H., Ames M. M., Reid J. M., Krailo M., Seibel N., Steinherz P., Whitlock J., Holcberg 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 (CCG). Departments of Pharmacology and Oncology Mayo Foundation and Children's Cancer Group, Arcadia, CA. ASCO meeting 1998 abstract no 723.
2. Jurgens H.: Recent advances in childhood cancer. Eur. J. Cancer 33: 15-22, 1997.
3. Kavan P., Kabičková E.: Pokroky dosažené v léčbě nádorů dětí a mladistvých. Lékařské listy, 39, 3 - 4, 1998.
4. Liu L. F.: DNA topoisomerase poisons as antitumor drugs. Ann. Rev. Biochem. 38: 351-375, 1989.
5. Matern M., Hofmann G. A., McCabne F. L.: Synergistic cell killing by ionizing radiation and topoisomerase I inhibitor topotecan. Cancer Res. 51: 5813-5816, 1991.
6. Rankin C., Budd G. T., Hutchins L., Antman K.: SWOG 9518: Phase II Trial of Continuous Infusion Topotecan In Patients (PTS) with Advanced Soft Tissue Sarcomas (STS). The Southwest Oncology Group, San Antonio, TX. ASCO meeting 1998 abstract no 2011.
7. Rowinski E., Sartorius S., Grochow L. B. et al.: Phase I and pharmacology study of topotecan, an inhibitor of topoisomerase I, with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF): toxicologic differences between concurrent and post-treatment G-CSF administration. Proc ASCO 11: 284, 1992.
8. Rowinski E., Grochow L. B., Sartorius S. et al.: Phase I and pharmacology study of high doses of the topoisomerase I inhibitor topotecan with granulocyte colony-stimulating factor in patients with solid tumors. J. Clin. Oncol. 14: 1224-1235, 1996.
9. Saltz L., Sirott M., Young C. et al.: Phase I clinical and pharmacology study of topotecan given daily for 5 consecutive days to patients with advanced solid tumors, with attempt at dose intensification using recombinant granulocyte colony-stimulating factor. J. Natl. Cancer Inst. 85: 1499-1507, 1993.
10. Saylor R. L. III, Stewart C. F., Zamboni W. C. a kol.: Phase I study of topotecan in combination with cyclophosphamide in pediatric patients with malignant solid tumors: A Pediatric Oncology Group Study. J. Clin. Oncol. 16: 945-952, 1998.
11. Slichenmeyer W. J., Rowinsky E. K., Donehower R. C. a kol.: The current status of camptothecin analogues as antitumor agents. J. Natl. Cancer Inst. 85: 271-291, 1993.
12. Stewart C. F., Baker S. D., Heideman R. L.: Clinical pharmacodynamics of continuous topotecan in children: Systemic exposure predicts hematologic toxicity. J. Clin. Oncol. 12: 1946-1954, 1994.
13. Tubergen D. G., Stewart C. F., Pratt C. B.: Phase I trial and pharmacokinetic and pharmacodynamic study of topotecan using a five-day course in children with refractory solid tumors: A Pediatric Oncology Group Study. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 18: 352-361, 1996.
14. Yeung W., Wong A., Ali M.: Phase I Trial of Doxil and Topotecan in Solid Tumors. Hong Kong Sanatorium & Hospital Village Rd. Hong Kong. ASCO meeting 1998 abstract no 979.