

## Cisplatino ad alte dosi per infusione continua ed etoposide nel trattamento del rhabdomiosarcoma dell'età infantile

M. A. CASTELLO, C. DOMINICI, A. CLERICI y C. IMPERATO

**RESUMEN:** Ocho pacientes de 10 meses a 12 años con rhabdomiosarcoma embrional (4) o alveolar (4) fueron tratados con altas dosis de cisplatino ( $40 \text{ gm/m}^2/\text{d.}$ , durante 5 días) en infusión intravenosa continuada asociado a etoposide ( $100 \text{ mg/m}^2/\text{d.}$ , durante 5 días). Tres de los ocho pacientes habían recibido tratamiento clásico y estaban en una fase de progresión de la enfermedad; los otros cinco no habían sido tratados con anterioridad. La toxicidad gastrointestinal, la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad fueron leves y aceptables. En un solo caso que había recibido cisplatino previamente, hubo pérdida grave de la capacidad auditiva. La toxicidad medular fue intensa si bien transitoria y se demostró el único factor dosis-limítante.

En los tres pacientes tratados anteriormente se obtuvieron dos respuestas parciales y una menor; en los cinco pacientes no pretratados se obtuvieron cinco respuestas parciales. Por la escasa toxicidad y la elevada eficacia terapéutica este esquema puede ser utilizado como el tratamiento inicial, quirúrgico de los sarcomas de tejidos blandos en la infancia. **PALABRAS CLAVE:** CIPLASTINO A ALTAS DOSIS. INFUSIÓN CONTINUA. ETOPOSIDE. RABDOMIOSARCOMA.

**HIGH-DOSE CISPLATIN BY CONTINUOUS INFUSION AND ETOPOSIDE IN THE TREATMENT OF CHILDHOOD RHABDOMYOSARCOMA (SUMMARY):** Eight patients from 10 months to 12 years of age with embryonal (4) or alveolar (4) rhabdomyosarcoma were treated with high doses of cisplatin ( $40 \text{ mg/m}^2/\text{d.}$ , during 5 days) by I.V. infusion; 3/8 patients had received a traditional therapy, the other 5 children had been not previously treated. The gastrointestinal toxicity, nephrotoxicity and neurotoxicity were low and acceptable. Only 1 case, previously treated, suffered an important loss of hearing capacity. The marrow toxicity was severe, although transient, and the dose-dependent factor was proved. Two partial responses and 1 minor response were got in the 3 cases previously treated and 5 partial responses in the 5 no-treated before cases.

This schedule can be used as an initial treatment, pre-surgical, of soft tissue sarcomas of children because it is effective and has a low toxicity. **KEY WORDS:** HIGH-DOSE CISPLATIN. CONTINUOUS INFUSION. ETOPOSIDE. RHABDOMYOSARCOMA.

### INTRODUZIONE

Il cisplatino (cis-diamminodichloroplatinato-II) è un composto di coordinazione del

platino dotato di elevata efficacia terapeutica in una ampia serie di tumori umani: i tumori del testicolo e dell'ovaio, il carcinoma della vescica, il carcinoma

*Clinica Pediatrica I, Università «La Sapienza», Viale Regina Elena 324, 00161 Roma (Italia).*

*Studio realizzato con il contributo CNR, Progetto Finalizzato «Oncologia», contratti n. 85.02079.44 e 86.00348.44.*

della testa e del collo, il carcinoma a piccole cellule del polmone, l'osteosarcoma e i linfomi maligni tra gli altri (1). La dimostrazione per tale farmaco di una relazione dose-risposta in vitro pressoché lineare (2, 3), ha incoraggiato negli anni i tentativi di incrementare progressivamente le dosi così da migliorare le percentuali di risposta sia nei pazienti non-pretrattati che in quelli pretrattati divenuti resistenti al farmaco a dosi minori. Attualmente, con le convenzionali metodiche di somministrazione per infusione endovenosa rapida, la dose massima tollerata resta fissata a  $200 \text{ mg/m}^2/\text{ciclo}$ , purché la somministrazione avvenga in soluzione salina ipertonica ( $\text{NaCl } 3\%$ ) e sia associata a iperidratazione parenterale: in tali condizioni i fattori dose-limitanti si sono dimostrati la mielodepressione e la neurotoxicità, quest'ultima grave e per lo più irreversibile (4).

La dimostrazione in vitro che l'effetto citotossico di alcuni farmaci antitumorali, tra i quali il cisplatino, è correlato sia alla concentrazione che al tempo di esposizione —al prodotto  $C_{xt}$ — e che lo stesso effetto citotossico è ottenibile permutando l'uno o l'altro di tali parametri (2, 3), ha suggerito nuove possibilità terapeutiche. Per farmaci infatti per i quali la tossicità sia correlata principalmente alla concentrazione plasmatica massima quale appunto il cisplatino (5, 6), è possibile ipotizzare un miglioramento dell'indice terapeutico effettuando la somministrazione per infusione endovenosa continua per periodi protratti di tempo, così da, ottenendo concentrazioni plasmatiche minori per periodi di tempo più lunghi —mantenendo cioè invariato il prodotto  $C_{xt}$ —, diminuire gli effetti tossici lasciando immutata l'efficacia terapeutica.

Negli studi clinici finora effettuati, la somministrazione di cisplatino per infusione continua di 5 giorni è stata realizza-

ta per dosi varianti tra i 100 e i 200  $\text{mg/m}^2/\text{ciclo}$ , impiegando il farmaco come agenti singolo o in combinazione con altri farmaci (11-13), con risultati incoraggianti. Rispetto alla somministrazione per infusione rapida, la tossicità gastrointestinale è più lieve e la nefrotossicità, purché si associa l'iperidratazione parenterale, più contenuta. La risposta terapeutica sembra essere almeno pari a quella ottenuta mediante l'infusione rapida e, particolare promettente, l'infusione continua sembra in grado di indurre risposte obiettive, a parità di dose, in casi resistenti all'infusione rapida (9). Non esistono invece a nostra conoscenza segnalazioni riguardanti la somministrazione di cisplatino per infusione continua in pazienti in età pediatrica.

Visti comunque gli incoraggianti risultati ottenuti nell'adulto e sulla base dell'attività del cisplatino e dell'etoposide come agenti singoli (14, 15) e in combinazione (16) nel rabdomiosarcoma, abbiamo iniziato uno studio pilota volto ad accertare la tossicità e l'efficacia terapeutica della combinazione cisplatino ad alte dosi in infusione continua ed etoposide in pazienti in età pediatrica affetti da tale tumore.

## MATERIALI E METODI

Lo studio ha riguardato 8 pazienti, di età compresa tra 10 mesi e 12 anni e 9 mesi affetti a rabdomiosarcoma: 4 dal sottotipo embrionale e 4 dal sottotipo alveolare. Di essi 3 erano in fase I progressione dopo trattamento con chemioterapia il primo, chemioterapia e radioterapia il secondo, chemioterapia comprendente cisplatino a dosi convenzionali per infusione rapida e radioterapia il terzo. I rimanenti 5 non avevano ricevuto in precedenza né chemioterapia né radioterapia. I dati riguardanti a pazienti all'ingresso nello studio sono riportati nella Tab. I.

TABELLA I. CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI ALL'INGRESSO NELLO STUDIO

Paziente n°	1	2	3	4
Età (anni-mesi)	0-10	12-6	3-0	1-10
Sesso	M	F	F	F
Sottotipo	embr.	alv.	embr.	embr.
Metastasi a distanza	—	—	—	+
Midollo osseo infiltrato	—	—	—	—
Precedente chirurgia	—	—	+	—
Precedente chemioterapia	—	—	—	—
Precedente cisplatino	—	—	—	—
Precedente radioterapia	—	—	—	—
Paziente n°	5	6	7	8
Età (anni-mesi)	11-0	1-5	7-6	12-9
Sesso	M	F	F	M
Sottotipo	alv.	embr.	alv.	alv.
Metastasi a distanza	+	+	+	+
Midollo osseo infiltrato	+	—	+	—
Precedente chirurgia	—	+	+	+
Precedente chemioterapia	—	+	+	+
Precedente cisplatino	—	—	—	+
Precedente radioterapia	—	—	+	+

Embr. = rabbdomiosarcoma embrionale.

Alv. = rabbdomiosarcoma alveolare.

— = assente o non effettuato/a.

+= presente o effettuato/a.

Per essere ammesso nello studio ogni paziente doveva assolvere ai seguenti requisiti: a) rabbdomiosarcoma confermato dall'esame istologico; b) malattia valutabile all'ecotomografia o all'indagine TC; c) valori di globuli bianchi  $\geq$  di 4.000/ul. e di piastrine  $\geq$  150.000/ul. nel sangue periferico; d) normale funzionalità epatica valutata sulla base della bilirubinemia e della SGOT; e) normale funzionalità renale valutata sulla base dell'azoto ureico e della creatininemia; f) attesa di vita di almeno 6 settimane. In ciascun caso è stato ottenuto il consenso informato del paziente e/o dei genitori.

Ogni ciclo di terapia è durato 5 giorni. La dose giornaliera di cisplatino (40 mg/m<sup>2</sup>) è stata diluita in soluzione fisiologica (3 l/m<sup>2</sup>) addizionata di cloruro di potassio

(20 mEq/l.), cloruro di potassio al 10 % (3,5 ml/l.) e solfato di magnesio al 50 % (1,5 ml/l.) e infusa continuativamente nelle 24 ore. La dose giornaliera di etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>) è stata diluita in 100 ml. di soluzione fisiologica e infusa in 1 ora. L'iperidratazione parenterale con soluzione fisiologica addizionata di KCl, CaCl<sub>2</sub> e MgSO<sub>4</sub> è stata anche praticata il giorno precedente e quello seguente i 5 giorni di trattamento. Come terapia diuretica è stata somministrata furosemide alla dose di 1 mg/Kg/fiorno, e come terapia antiemetica alizapride alla dose di 8 mg/Kg/giorno e desametazone alla dose di 20 mg/m<sup>2</sup>/giorno. I cicli sono stati ripetuti ad un intervallo di 21-28 giorni, finché la tossicità non è divenuta inaccettabile o il tumore primario asportabile.

La tossicità è stata valutata secondo i criterio ECOG (17), e la risposta terapeutica secondo i criteri standard.

## RISULTATI

Sono stati effettuati 29 cicli in totale, con una mediana di 4 cicli per paziente. Un paziente ha ricevuto 2 cicli, due pazienti 3 cicli, quattro pazienti 4 cicli e un unico paziente 5 cicli.

La tossicità indotta dalla terapia è riassunta nella Tab. II. La mielodepressione è stata grave anche se transitoria. Leucopenia e trombocitopenia di grado 4 sono state osservate in 6/8 pazienti (75 %) e il nadir si è verificato in media 13 e 14 giorni dopo l'inizio dell'infusione, rispettivamente. In tutti e 6 i pazienti si è reso necessario istituire una terapia antibiotica

Dopo il primo ciclo infatti la mediana del valore minimo dei globuli bianchi è stata di 900/ul. (range, 300-2.000), e di 700/ul. (range, 400-1.600) dopo il quarto ciclo. Analogamente è accaduto per le piastrine: la mediana del valore minimo è discesa da 35.000/ul. (range, 20.000-80.000) dopo il primo ciclo, a 20.000/ul. (range, 20.000-60.000) dopo il quarto ciclo.

Tossicità gastrointestinale come nausea e vomito di solito controllabili dalla terapia antiemetica somministrata, è stata riscontrata in 5/8 pazienti (63 %). Non sono state evidenziate invece alterazioni epatiche.

Nefrotossicità come incremento transitorio della creatininemia maggiore di 1,2 mg/dl. è stata osservata in 2/8 pazienti (25 %), dei quali uno pretrattato con cisplatino e l'altro sottoposto a 4 cicli di

TABELLA II. TOSSICITÀ RISCONTRATA NEGLI 8 PAZIENTI

	Numero di pazienti	%
Mielodepressione		
leucopenia (G.B. < 1.000/ul.)	6	75
trombocitopenia (Plt < 25.000/ul.)	6	75
anemia (Hb < 9.5 g/dl.)	8	100
Tossicità gastrointestinale		
nausea e vomito	5	63
Nefrotossicità		
creatininemia < 1.2 mg/dl.	2	25
magnesiemia < 1.5 mg/ul.	8	100
Neurotossicità		
ipoacusia grave	1	13
deficit a 4.000 Hz (*)	2	25
deficit a 8.000 Hz (*)	4	50

(\*) L'indagine audiometrica è stata effettuata in 5/8 pazienti.

empirica e somministrare una o più trasfusioni di concentrati piastrinici. Anemia di grado 3 è stata osservata in 8/8 pazienti. La mielodepressione si è inoltre progressivamente aggravata al succedersi dei cicli.

terapia. In entrambi i pazienti comunque la creatininemia è tornata a livelli normali entro un periodo di 2 settimane. Come la mielodepressione, anche la nefrotossicità si è esaltata al susseguirsi dei cicli: così la

mediana del valore massimo della creatinina è aumentata da 0.8 mg/dl. (range, 0.8-1.1) dopo il primo ciclo, a 1.0 mg/dl. (range, 0.8-2.8) dopo il quarto ciclo. Ipomagnesiemia transitoria indotta dal cisplatino è stata riscontrata in 8/8 pazienti ed ha richiesto in tutti i casi una supplementazione di magnesio.

Neurotossicità come ipoacusia grave, disabilitante, è stata evidenziata soltanto nell'unico paziente pretrattato con cisplatino, nel quale la successiva indagine audiometrica ha dimostrato deficit anche a 4.000 e a 8.000 Hz. L'indagine audiometrica è stata effettuata inoltre in 4 pazienti non-pretrattati: un deficit a 4.000 Hz è stato evidenziato nell'unica paziente sottoposta a 5 cicli di terapia, e un deficit a 8.000 Hz nella stessa paziente e in altri 2 pazienti sottoposti a 4 ciclo di terapia.

Non è stato invece osservato alcun caso di neuropatia periferica.

La risposta terapeutica è riassunta nella Tab. III. Nei 3 pazienti pretrattati si sono ottenute 2 risposte parziali e 1 risposta minore, questa ultima nel paziente pretrattato con cisplatino. Per le 2 risposte parziali la durata della risposta è stata di 2 e 3 mesi, rispettivamente. Nei 5 pazienti non-pretrattati le percentuale di risposta è stata del 100 %, con 5 risposte parziali. Dei 2 pazienti con metastasi a distanza, entrambi sottoposti ad intervento di asportazione del tumore primario e a successiva chemioterapia di mantenimento, l'una affetta da rabbdomiosarcoma embrionale è libera da malattia a 2 mesi dall'intervento, l'altro affetto da rabbdomiosarcoma alveolare ha presentato progressione di malattia 7 mesi dopo l'in-

TABELLA III. RISPOSTA TERAPEUTICA NEI 3 PAZIENTI PRETRATTATI E NEI 5 NON-PRETRATTATI

Risposta	Numero di pazienti pretrattati/non-pretrattati (durata della risposta in mesi)
Risposta parziale	2 (2, 3) / 5 (2, 2+, 3, 7, 10+)
Risposta minore	1 (3) / —

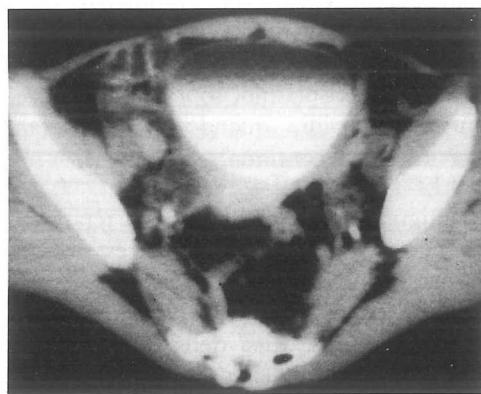


FIG. 1. Indagine TC pre-trattamento nel caso della paziente n° 2. Processo espansivo nell'emiscavo pelvico di destra, a struttura disomogenea e a margini irregolari, che prende rapporto con lo sfondato postero-laterale destro della vescica e con la parete omolaterale della vagina

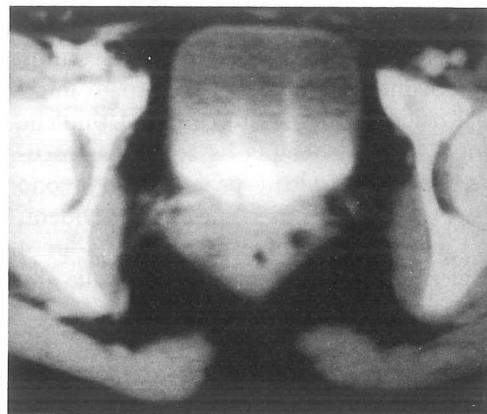


FIG. 2. Indagine TC dopo 4 cicli di terapia nella stessa paziente della Fig. 1. Regressione pressoché completa della neoforazione; permangono soltanto delle zone a maggior densità in prossimità del piano muscolare degli otturatori

tervento. Nei rimanenti 3 pazienti con malattia in fase locoregionale, la terapia è stata sospesa non appena ottenuta la risposta parziale e il tumore, inizialmente considerato inoperabile, completamente asportato. Uno, affetto da rabbdomiosarcoma embrionale, è tuttora libero da malattia a 10 mesi dall'intervento; gli altri 2 hanno presentato progressione di malattia 2 e 3 mesi dopo l'intervento, rispettivamente (Fig. 1, 2).

## DISCUSSIONE

A causa del numero limitato dei pazienti studiati, i dati sopra riportati devono essere considerati soltanto indicativi. Da essi tuttavia risulta ulteriormente confermato che la tossicità gastrointestinale e la nefrotossicità indotte dal cisplatino risultano sensibilmente attenuate dalla somministrazione per infusione endovenosa continua: il 27 % dei nostri pazienti infatti non ha accusato né nausea né vomito, e il 75 % ha presentato un incremento della creatininemia di così modesta entità da non poter essere definito in termini di tossicità con i criteri impiegati. Ci sembra inoltre importante sottolineare come la neurotossicità sia stata in questo studio estremamente contenuta. Eccettuato infatti il paziente pretrattato con cisplatino che dopo 4 cicli di terapia ha accusato ipoacusia grave, negli altri 7 pazienti non si sono osservate alterazioni clinicamente evidenti e l'indagine audiometrica eseguita in 4 pazienti non ha dimostrato deficit alle alte frequenze che dopo il quarto ciclo. Non si è osservato inoltre alcun caso di neuropatia periferica, sintomo assai invalidante e soltanto parzialmente reversibile che costituisce il principale fattore dose-limitante in altre casistiche nelle quali il cisplatino ad alte dosi sia stato somministrato per infusione rapida (4, 17, 18).

Se la tossicità gastrointestinale, la neurotossicità e la nefrotossicità sono risultate estremamente attenuate dalla somministrazione del cisplatino per infusione continua, diversamente si è verificato per la mielodepressione che ha interessato il 75-100 % dei pazienti in modo grave pur se transitorio, demostrandosi cumulativa con l'aumentare della dose totale somministrata, e che ha costituito per le susseguenti complicanze infettive e/o emorragiche una situazione ad elevato rischio per la vita. In quale misura la gravità della mielodepressione sia da attribuire a una più accentuata mielotossicità del cisplatino quando somministrato ad alte dosi per infusione continua e/o a un sinergismo tossico tra cisplatino ed etoposide —farmaco quest'ultimo spiccatamente mielotossico (19)— non è possibile accettare sulla base dei dati in nostro possesso. Tuttavia, il confronto con i dati della letteratura concernenti la somministrazione di cisplatino ad alte dosi per infusione rapida associata ad etoposide a dosi equivalenti a quelle da noi impiegate, che pur riportando una incidenza di leucopenia e trombocitopenia gravi paragonabili a quelle da noi osservate non segnalano né l'anemia né il carattere cumulativo della mielodepressione (20, 21), sembrerebbe sostenere l'ipotesi di una esaltata mielotossicità del cisplatino, soprattutto sui precursori eritroidi, quando somministrato per infusione continua.

Riguardo infine alla risposta terapeutica, ci sembra che se essa possa essere considerata soddisfacente in quanto a percentuale di risposte obiettive ottenute, altrettanto non posse dirsi della durata di tali risposte la cui mediana è attualmente di 3 mesi sia nei pazienti pretrattati che in quelli non-pretrattati. La tendenza ad avere breve durata nel tempo delle risposte parziali ottenute nel rabbdomiosarcoma dalla combinazione cisplatino-etoposide,

pur se impiegati a dosi minori di quelle utilizzate in questo studio, è stata già segnalata (16).

Anche se i dati finora disponibili sono soltanto preliminari, sembrerebbe quindi ragionevole affiancare al cisplatino e all'etoposide altri dei farmaci convenzionalmente impiegati nel trattamento del rabbdomiosarcoma quali la ciclofosfamide, la vincristina e l'actinomicina D. In quest'ottica, la somministrazione per infusione continua di un farmaco indubbiamente efficace pur se notevolmente tossico quale il cisplatino, attenuandone la tossicità, potrebbe appunto consentire la somministrazione alternata di schemi chemioterapici non-cross resistenti. Crediamo quindi che anche nel caso del rabbdomiosarcoma l'efficacia della somministrazione del cisplatino ad alte dosi per infusione continua, opportunamente integrata nel senso che è stato detto, meriti di essere ulteriormente verificata in più ampi studi clinici controllati.

#### BIBLIOGRAFIA

1. DURANT, J. R.: *Cisplatin: a clinical overview*. In: Prestayko, A. W.; Crooke, S. T.; Carter, S. K. (eds.); «Cisplatin. Current Status and New Developments». Academic Press, New York, 1980; 317-321.
2. BERGERAT, J. P.; BARLOGIE, B.; DREWINKO, B.: *Effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) on human colon carcinoma cells in vitro*. Cancer Res., 1979; 39: 1.334-1.338.
3. RUPNIAK, H. T.; WHELAN, R. D. H.; HILL, B. T.: *Concentration and time-dependent interrelationships for antitumour drug cytotoxicities against tumour cells in vitro*. Int. J. Cancer, 1983; 32: 7-12.
4. OZOLS, R. F.; CORDEN, B. J.; JACOB, J. et al.: *High-dose cisplatin in hypertonic saline*. Ann. Intern. Med., 1984; 100: 19-24.
5. REDDEL, R. R.; KEFFORD, R. F.; GRANT, J. M. et al.: *Ototoxicity in patients receiving cisplatin: importance of dose and method of drug administration*. Cancer Treat. Rep., 1982; 66: 19-23.
6. KELSEN, D. P.; ALCOCK, N.; YOUNG, C. W.: *Cisplatin, nephrotoxicity. Correlation with plasma platinum concentrations*. Am. J. Clin. Oncol., 1985; 8: 77-80.
7. SALEM, P.; HALL, S. W.; BENJAMIN, R. S. et al.: *Clinical phase I-II study of cis-dichlorodiammineplatinum-II given by continuous i.v. infusion*. Cancer Treat. Rep., 1978; 62: 1.553-1.555.
8. LOKICK, J. J.: *Phase I study of cis-diammine-dichloroplatinum-II administered as a constant 5-day infusion*. Cancer Treat. Rep., 1980; 64: 905-908.
9. POSNER, M. R.; SKARIN, A. T.; CLARK, J.; ERVIN, T. J.: *Phase I study of continuous infusion cisplatin*. Cancer Treat. Rep., 1986; 70: 847-850.
10. POSNER, M. R.; FERRARI, L.; BELLIVEAU, J. F. et al.: *A phase I trial of continuous infusion cisplatin*. Cancer, 1987; 59: 15-18.
11. SALEM, P.; KHALYL, M.; JABBOURY, K.; HASHIMI, L.: *Cis-Diamminedichloroplatinum-II by 5-day continuous infusion. A new dose schedule with minimal toxicity*. Cancer, 1984; 53: 837-840.
12. CASTELLO, M. A.; CLERICO, A.; DOMINICI, C. et al.: *High-dose cisplatin by 5-day continuous i.v. infusion and pulsed etoposide in childhood malignant solid tumors*. Abstracts of the 14th International Cancer Congress, Budapest 21-27 agosto 1986; 1.034.
13. LOKICH, J. J.; ZIPOLI, T.; GREEN, R.: *Infusional cisplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer*. Cancer, 1986; 58: 2.389-2.392.
14. BAUM, E. S.; GAYNON, P.; GREENBERG, L. et al.: *Phase II trial of cisplatin in refractory childhood cancer: Children's Cancer Study Group Report*. Cancer Treat. Rep., 1981; 65: 815-822.
15. CHARD, R. L. Jr.; KRIVIT, W.; BLEYER, W. A.; HAMMOND, D.: *Phase II study of VP-16-213 in childhood malignant disease: a Children's Cancer Study Group Report*. Cancer Treat. Rep., 1979; 63: 1.755-1.759.
16. CARLI, M.; PASTORE, G.; PERILONGO, G. et al.: *Phase II trial of cisplatin (CDDP) and VP-16 in previously treated children with advanced soft tissue sarcomas*. Abstracts of the XVII Meeting

- of International Society of Paediatric Oncology (SIOP), Venice 30th September-4th October 1985; 102-103.
- 17. OZOLS, R. F.; OSTCHEGA, Y.; MYERS, C. E.; YOUNG, R. C.: *High-dose cisplatin in hypertonic saline in refractory ovarian cancer.* J. Clin. Oncol., 1985; 3: 1.246-1.250.
  - 18. LEGHA, S. S.; DYMERY, I. W.: *High-dose cisplatin administration without hypertonic saline: observation of disabling neurotoxicity.* J. Clin. Oncol., 1985; 3: 1.373-1.378.
  - 19. O'Dwyer, P. J.; LEYLAND-JONES, B.; ALONSO, M. T. et al.: *Etoposide (VP-16-213). Current status of an active anticancer drug.* New Engl. J. Med., 1985; 312: 692-700.
  - 20. TRUMI, D. L.; HORTVET, L.: *Etoposide and very high dose cisplatin: salvage therapy for patients with advanced germ cells neoplasms.* Cancer Treat. Rep., 1985; 69: 259-261.
  - 21. PHILIP, T.; HARTMANN, O.; ZUCKER, J. M. et al.: *Etoposide and very high dose cisplatin: salvage therapy for patients with advanced neuroblastoma.* Abstracts of the XVIIth Meeting of International Society of Paediatric Oncology (SIOP), Venice 30th September-4th October 1985; 246-251.