

Quimioterapia de resgate (doença recorrente/progressiva)

Francisco Hlder Cavalcante Flix e Juvenia Bezerra Fontenele

Abstract

1 Tumores do SNC recorrentes

Racional: em 2007, Nicholson et al publicaram um ensaio fase II do COG de pacientes pediátricos com tumores recorrentes tratados com ciclos mensais de temozolomida.[1] A série incluiu 104 pacientes com tumores cerebrais, sendo que 25 tinham tumores embrionários, 22 tinham astrocitomas de baixo grau recorrentes e 8 tinham outros tumores de baixo grau. Dentre as respostas objetivas (parcial ou completa), 4 de 6 pacientes respondedores tinham tumores embrionários. No subgrupo de tumores de baixo grau, os pacientes mostraram uma sobrevida livre de progresso prolongada, com cerca de 40% dos pacientes mostrando estabilidade de doença. Um estudo fase II mostrou sobrevida global de 43% em 1 ano após o tratamento de pacientes com tumores embrionários recorrentes com temozolomida.[2]

Elegível: pacientes com glioma de baixo grau (astrocitoma pilocítico, pilomixóide, difuso (ou fibrilar), oligodendroglioma, ganglioglioma, tumores mistos, tumores de vias ópticas/hipotálamo, tumores focais de tronco). Todos os pacientes devem ter feito, pelo menos, 2 (dois) esquemas de QT previamente (recorrência múltipla). Pacientes com contra-indicação RT (menores de 5 anos e portadores de NF-1) podem ser incluídos. Paciente com tumores embrionários (meduloblastoma, pineoblastoma, ATRT, outros) na primeira recidiva. Somente iniciar o protocolo após a assinatura do

Francisco Hlder Cavalcante Flix
Centro Pediátrico do Câncer, Hospital Infantil Albert Sabin, R. Alberto Montezuma, 350, 60410-780, Fortaleza - CE e-mail: fhcflix@outlook.com

Juvenia Bezerra Fontenele
Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, R. Alexandre Barana, 949, 60430-160, Fortaleza - CE

Versão Junho/2019

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO, conforme acordado. NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: para pacientes com tumores de baixo grau, a conduta expectante uma opo, uma vez que, via de regra, o crescimento destes tumores lento e sua progresso demora anos, ou mesmo dcadas. Pacientes de maior risco, como aqueles com leses de vias pticas ou hipotlamo, sndrome dienceflica ou com leses de crescimento rpido devem ser tratados sem grande demora. Se possvel, uma nova resseco cirrgica deve ser avaliada. A principal alternativa adjuvante para pacientes com mais de 5 anos e sem NF-1 a RT local. Pacientes com astrocitomas difusos tm maior risco de transformao maligna aps RT. Pacientes com tumores embrionrios recorrentes no tem alternativa estabelecida de tratamento.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

1.1 Quimioterapia: 10 ciclos

CICLO 1				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut (> 7,5 × 10 ²):	Plaq (> 7,5 × 10 ⁴):		TGO:
	Creat(< 1,5 vezes)	BT(< 1,5 vezes):		TGP:

Intervalo de 14 dias.

Exames (data):	Neut (> 7,5 × 10 ²):	Plaq (> 7,5 × 10 ⁴):
----------------	----------------------------------	----------------------------------

Intervalo de 14 dias.

CICLO 2				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut (> 7,5 × 10 ²):	Plaq (> 7,5 × 10 ⁴):		TGO:
	Creat(< 1,5 vezes)	BT(< 1,5 vezes):		TGP:

Intervalo de 14 dias.

Exames (data):	Neut (> 7,5 × 10 ²):	Plaq (> 7,5 × 10 ⁴):
----------------	----------------------------------	----------------------------------

Intervalo de 14 dias.

CICLO 3				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):	TGO:
	Creat(< 1,5 vezes)		BT(< 1,5 vezes):	TGP:

Intervalo de 14 dias.

Exames (data):	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):	Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):
----------------	-------------------------------	-------------------------------

Intervalo de 14 dias.

CICLO 4				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):	TGO:
	Creat(< 1,5 vezes)		BT(< 1,5 vezes):	TGP:

Intervalo de 14 dias.

Exames (data):	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):	Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):
----------------	-------------------------------	-------------------------------

Intervalo de 14 dias.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

CICLO 5				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):	TGO:
	Creat($< 1,5$ vezes)		BT($< 1,5$ vezes):	TGP:

Intervalo de 14 dias.

Exames (data):	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):	Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):
----------------	-------------------------------	-------------------------------

Intervalo de 14 dias.

CICLO 6				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):	TGO:
	Creat($< 1,5$ vezes)		BT($< 1,5$ vezes):	TGP:

Intervalo de 14 dias.

Exames (data):	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):	Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):
----------------	-------------------------------	-------------------------------

Intervalo de 14 dias.

CICLO 7				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):	TGO:
	Creat(< 1,5 vezes)		BT(< 1,5 vezes):	TGP:

Intervalo de 14 dias.

Exames (data):	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):	Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):
----------------	-------------------------------	-------------------------------

Intervalo de 14 dias.

CICLO 8				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):	TGO:
	Creat(< 1,5 vezes)		BT(< 1,5 vezes):	TGP:

Intervalo de 14 dias.

Exames (data):	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):	Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):
----------------	-------------------------------	-------------------------------

Intervalo de 14 dias.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

CICLO 9				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):	TGO:
	Creat(< 1,5 vezes)		BT(< 1,5 vezes):	TGP:

Intervalo de 14 dias.

Exames (data):	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):	Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):
----------------	-------------------------------	-------------------------------

Intervalo de 14 dias.

CICLO 10				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):	TGO:
	Creat(< 1,5 vezes)		BT(< 1,5 vezes):	TGP:

Intervalo de 14 dias.

Exames (data):	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):	Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):
----------------	-------------------------------	-------------------------------

FIM DE PROTOCOLO**1.2 Modificações de dose:**

Se atraso maior que 7 dias por toxicidade, reduzir os ciclos subsequentes para 150 mg/m²/dia.

Avaliao: imagem a cada 3 ciclos (3 meses), se progresso, interromper protocolo.

APRESENTAES DE TEMOZOLOMIDA NO HIAS: cpsulas de 100mg e 250mg

ADVERTENCIA: SMZ+TMP no deve ser administrada juntamente com a temozolomida!

ATENAO: este protocolo mostrou eficcia em um estudo observacional no comparativo e em um ensaio fase II com nmero limitado de pacientes. Logo, inadequado iniciar este esquema de QT em crianas em regime de internao prolongada, dependentes de cuidados hospitalares, visando "melhorar" sua condio clnica. Igualmente, inadequado iniciar este protocolo em crianas com risco de complicaes graves, como naquelas que tm sequelas importantes e muito limitantes.

2 Ifosfamida/Etoposido

Racional: o Pediatric Oncology Group (POG) publicou os resultados de um ensaio fase II que incluiu 294 pacientes com tumores sólidos previamente tratados (mais de 70% metastáticos) que receberam uma mediana de 4 ciclos de ifosfamida $2,0 \text{ g/m}^2/\text{d}$, etoposido $100 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ e MESNA $1,5 \text{ g/m}^2/\text{d}$, por 3 dias, a cada 14-21 dias. Os pacientes que não tiveram toxicidade após o primeiro ciclo fizeram ciclos subsequentes de 4 dias de duração. Uma resposta completa ocorreu em 31 (10%) dos pacientes e resposta parcial ocorreu em 57 (20%) dos pacientes. Toxicidade: 81% dos pacientes apresentou neutropenia, 25% apresentou plaquetopenia. Este ensaio não incluiu pacientes com tumores cerebrais [3]. No entanto, esta combinação tem sido usada em vários protocolos no tratamento de pacientes pediátricos com tumores cerebrais, em vários cenários diferentes.

Um ensaio incluiu 124 pacientes pediátricos e adultos jovens com sarcomas recidivados. Os pacientes foram tratados com ifosfamida $1,8 \text{ g/m}^2/\text{d}$, etoposido $100 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ e MESNA $2,8 \text{ g/m}^2/\text{d}$, por 5 dias. De 77 pacientes avaliáveis, 43 (56%) tiveram resposta parcial ou completa. Em pacientes com sarcoma de Ewing, 16 de 17 obtiveram resposta objetiva. Toxicidade hematológica grau III-IV ocorreu em grande número dos pacientes. Neutropenia ocorreu em quase todos os pacientes, e plaquetopenia em um terço deles [4].

Elegível: Inclui meduloblastoma, outros tumores embrionários, ependimoma clássico ou anaplásico, gliomas difusos de linha média H3K27M+ (DIPG), glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumores malignos raros do SNC. Pacientes com doença recorrente e/ou progressiva após 1 ou mais esquemas de tratamento. Somente iniciar o protocolo após a assinatura do TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO, conforme acordado. NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: não existe esquema de QT amplamente aceito para tratar crianças com tumores malignos do SNC recorrentes e/ou progressivos. Verificar a possibilidade de incluir o paciente em algum estudo investigacional. Outra alternativa: repetir RT craniana.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

2.1 Resgate: 03 ciclos - repetir enquanto no houver progresso

CICLO 1				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut (> 1,0 × 10 ³):	PlaQ (> 7,5 × 10 ⁴):		TGO:
	Creat(< 1,5 vezes)	BT(< 1,5 vezes):		TGP:

Intervalo de 14-21 dias.

CICLO 2				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut (> 1,0 × 10 ³):	PlaQ (> 7,5 × 10 ⁴):		TGO:
	Creat(< 1,5 vezes)	BT(< 1,5 vezes):		TGP:

Intervalo de 14-21 dias.

CICLO 3				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut (> 1,0 × 10 ³):	Plaq (> 7,5 × 10 ⁴):		TGO:
	Creat(< 1,5 vezes)	BT(< 1,5 vezes):		TGP:

REAVALIAR A CADA 3 CICLOS

2.2 Modificaes de dose:

Se atraso maior que 7 dias por toxicidade, reduzir os ciclos subsequentes em 25% (ambas as drogas).

Avaliao: imagem a cada 3 ciclos, se progresso, interromper protocolo.

ATENEO: este protocolo mostrou eficacia em um ensaio fase II no comparativo com nmero limitado de pacientes. Dessa forma, inadequado iniciar este protocolo em crianas com risco de complicaes graves, como naquelas que tm sequelas importantes e muito limitantes.

3 Ifosfamida, carboplatina e etoposido (ICE)

Racional: um estudo fase I do Saint Jude Children's Research Hospital tratou 45 crianças com tumores sólidos recorrentes com ifosfamida 2 g/m^2 e etoposido 100 mg/m^2 por dois dias, além de doses escalonadas de carboplatina no primeiro dia. Resposta objetiva ocorreu em 17 (38%) dos pacientes tratados, às custas de toxicidade grau III ou IV em praticamente todos os pacientes nas maiores doses [5].

O Pediatric Oncology Group (POG) completou um ensaio fase I/II que tratou 92 pacientes com tumor sólido recorrente ou refratário com ifosfamida $1,5 \text{ g/m}^2$ e etoposido 100 mg/m^2 por 3 dias e carboplatina no primeiro dia, a partir de 300 mg/m^2 . A dose máxima tolerada de carboplatina foi de 635 mg/m^2 , a toxicidade limitante foi hematológica e 53% dos pacientes obtiveram resposta parcial ou completa [6]. Num ensaio fase II que se seguiu, o POG tratou 21 pacientes com linfoma no Hodgkin recorrente com ICE. Os pacientes responderam após 1-2 ciclos e a taxa de resposta objetiva foi de 71% (resposta completa 43%) [7].

O Children's Cancer Group (CCG) publicou os resultados de ensaios fase II que incluíram pacientes com tumores previamente tratados que receberam ICE (ifosfamida $1,8 \text{ g/m}^2$ e etoposido 100 mg/m^2 por cinco dias e carboplatina 400 mg/m^2 por dois dias). Pacientes com tumor de Wilms ($n = 11$) obtiveram 82% de resposta parcial ou completa [8]. Pacientes com sarcomas ($n = 97$) obtiveram 51% de resposta objetiva [9]. Um ensaio randomizou duas doses do fator estimulador hematopoético G-CSF em pacientes tratados com ICE (ifosfamida $1,8 \text{ g/m}^2$ e etoposido 100 mg/m^2 por cinco dias e carboplatina 400 mg/m^2 por dois dias). Um total de 123 pacientes com tumores sólidos recorrentes ou refratários (28 com tumores cerebrais) foram tratados. Resposta objetiva ocorreu em 51% dos pacientes (completa em 27%). A dose recomendada de G-CSF foi de $5 \mu\text{g/kg}$ [10].

Outro ensaio tratou 66 pacientes pediátricos com sarcomas recorrentes com ICE (ifosfamida $3,0 \text{ g/m}^2$ por dois dias, etoposido 100 mg/m^2 por três dias e carboplatina 400 mg/m^2 no primeiro dia). A taxa de resposta objetiva foi de 42% [11]. Um ensaio realizado em Porto Alegre tratou 21 pacientes com tumores sólidos malignos recorrentes ou refratários com ICE (ifosfamida $3,0 \text{ g/m}^2$ por três dias, etoposido 160 mg/m^2 por três dias e carboplatina 400 mg/m^2 por dois dias). Uma resposta objetiva ocorreu em 53% dos pacientes [12].

Uma avaliação retrospectiva de pacientes com neuroblastoma recorrente ou progressivo tratados com ICE dose elevada (HD-ICE, ifosfamida $2,0 \text{ g/m}^2$ e etoposido 100 mg/m^2 por cinco dias e carboplatina 500 mg/m^2 por dois dias). Apenas pacientes com reserva hematológica adequada (contagem de plaquetas $> 100000/\mu\text{L}$ foram tratados sem receber resgate com células-tronco hematopoéticas periféricas. Um total de 74 pacientes recebeu 92 ciclos de HD-ICE. O nadir da contagem de neutrófilos ($500/\mu\text{L}$) foi atingida em uma mediana de 22 dias (17-30). Resposta parcial (menor ou maior) ocorreu em 14 de 17 (82%) pacientes com recada, 13 de 26 (50%) pacientes refratários e 12 de 34 (35%) pacientes com doença progressiva durante o tratamento inicial [13].

Elegvel: Inclui meduloblastoma, outros tumores embrionrios, ependimoma clssico ou anaplsico, gliomas difusos de linha mdia H3K27M+ (DIPG), glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplsico, oligodendroglioma anaplsico, tumores malignos raros do SNC. Pacientes com doena recorrente e/ou progressiva aps 1 ou mais esquemas de tratamento. Somente iniciar o protocolo aps a assinatura do TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO, conforme acordado. NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: no existe esquema de QT amplamente aceito para tratar crianas com tumores malignos do SNC recorrentes e/ou progressivos. Verificar a possibilidade de incluir o paciente em algum estudo investigacional. Outra alternativa repetir RT craniana.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

3.1 ICE CCG: 02 ciclos - repetir enquanto não houver progresso

CICLO 1				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () No	
	Carboplatina 400 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () No	
	Carboplatina 400 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
D4	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
D5	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
D6 at recuperar	Filgrastima 0,01 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut (> 1,0 × 10 ³):		PlaQ (> 7,5 × 10 ⁴):	

Intervalo de 21 dias.

CICLO 2				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () No	
	Carboplatina 400 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () No	
	Carboplatina 400 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
D4	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
D5	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No	
D6 at recuperar	Filgrastima 0,01 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut ($> 1,0 \times 10^3$):		Pla _q ($> 7,5 \times 10^4$):	

REAVALIAR A CADA 2 CICLOS

3.2 Modificaes de dose:

Se recuperao hematolgica no ocorrer at o D21, reduzir os ciclos subsequentes em 25% (todas as drogas). Caso no ocorra recuperao aps o D35, o protocolo deve ser interrompido.

Avaliao: imagem a cada 4 ciclos, se progresso, interromper protocolo.

ATENEO: este protocolo mostrou eficcia em um ensaio fase II no comparativo com nmero limitado de pacientes. Dessa forma, inadequado iniciar este protocolo em crianas com risco de complicaes graves, como naquelas que tm sequelas importantes e muito limitantes.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

3.3 ICE POG: 02 ciclos - repetir enquanto no houver progresso

CICLO 1						
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica		
D1	Ifosfamida 1500 mg/m ²		() Sim () No			
	Carboplatina 635 mg/m ²		() Sim () No			
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No			
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No			
D2	Ifosfamida 3000 mg/m ²		() Sim () No			
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No			
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No			
D3	Ifosfamida 1500 mg/m ²		() Sim () No			
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No			
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No			
D4 at recuperar	Filgrastima 0,01 mg/m ²		() Sim () No			
Exames	Neut (> 1,0 × 10 ³):		PlaQ (> 7,5 × 10 ⁴):			

Intervalo de 21 dias.

CICLO 2						
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica		
D1	Ifosfamida 1500 mg/m ²		() Sim () No			
	Carboplatina 635 mg/m ²		() Sim () No			
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No			
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No			
D2	Ifosfamida 1500 mg/m ²		() Sim () No			
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No			
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No			
D3	Ifosfamida 1500 mg/m ²		() Sim () No			
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () No			
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () No			
D6 at recuperar	Filgrastima 0,01 mg/m ²		() Sim () No			
Exames	Neut (> 1,0 × 10 ³):		PlaQ (> 7,5 × 10 ⁴):			

REAVALIAR A CADA 2 CICLOS

3.4 Modificaes de dose:

Se recuperao hematolgica no ocorrer at o D21, reduzir os ciclos subsequentes em 25% (todas as drogas). Caso no ocorra recuperao aps o D35, o protocolo deve ser interrompido.

Avaliao: imagem a cada 4 ciclos, se progresso, interromper protocolo.

ATENEO: este protocolo mostrou eficcia em um ensaio fase II no comparativo com nmero limitado de pacientes. Dessa forma, inadequado iniciar este protocolo em crianas com risco de complicaes graves, como naquelas que tm sequelas importantes e muito limitantes.

Chapter 1

Quimioterapia neoadjuvante

4 Vimblastina neoadjuvante

Racional: Um estudo fase II piloto que incluiu 33 pacientes peditricos com tumores slidos recorrentes usou a vimblastina como terapia metronmica, associada ou no ciclofosfamida, mostrando resultados objetivos num subgrupo pequeno [14]. Um outro estudo tratou 64 pacientes peditricos com tumores slidos recorrentes (incluindo 9 pacientes com tumor cerebral) com vimblastina metronmica e radioterapia, obtendo resposta objetiva em quase 50% [15]. Os esquemas variam na dose ($1 - 6\text{mg}/\text{m}^2$), na frequńcia (1 a 3 vezes por semana) e na associaco com outras terapias (celecoxibe, quimioterapia convencional, radioterapia).

Um estudo fase II que incluiu 54 pacientes com gliomas de baixo grau progressivos usou a vimblastina como primeira linha, mostrando resultados aparentemente semelhantes a outros estudos (como o COG-A9952) [16].

Os tumores cerebrais primrios mais frequentes no cerebelo so astrocitoma pilocítico, meduloblastoma e ependimoma. A resseco cirrgica  um fator importante para o prognstico em todos estes tipos tumorais. Um dos fatores que pode associar-se a maior morbimortalidade ps-operatria em tumores cerebelares  o tamanho do tumor [17]. Dados iniciais j davam conta de um possvel benefcio da quimioterapia em pacientes com meduloblastoma e doena mais extensa na apresentaco [18]. Mais recentemente, a QT neoadjuvante em crianas jovens mostrou potencial de reduzir a vascularizaco tumoral e melhorar a identificaco da interface crebro-tumor [19].

Elegvel: pacientes peditricos com tumores cerebelares estadiamento de Chang T4 com ≥ 5 cm de tumor, *antes da cirurgia (sem histologia)*. NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: O tratamento padro  a cirurgia com resseco mxima possvel, mantendo com segurana uma mnima incidńcia de complicaes.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

4.1 Esquema: 6 semanas**Solicitar imagem (RNM com perfuso se disponível)**

D1	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
D3	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D5	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D8	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D10	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
D12	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D15	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
D17	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica

D19	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D22	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D24	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	TGO:
D26	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D29	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	TGO:
D31	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D33	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D36	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D38	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	TGO:
D40	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica

Reavaliar e encaminhar cirurgia
Solicitar imagem (RNM com perfuso se disponvel)

4.2 Modificaes de dose:

Se $750 \geq \text{Neut} \geq 500/\text{mm}^3$, reduzir dose para $5\text{mg}/\text{m}^2$. Se $\text{Neut} < 500/\text{mm}^3$, interromper at subir para 750 ou mais. Se toxicidade hematolgica recorrente, reduzir dose para $4\text{mg}/\text{m}^2$.

ATENEO: o objetivo deste protocolo permitir a mxima resseco possvel em tumores cerebelares de difcil abordagem. Seu desfecho principal mensurvel a quantidade de pacientes com resseco total ou subtotal. Logo, deve-se considerar caso a caso a possibilidade de iniciar este esquema de QT em crianas em regime de inter-

nao prolongada, dependentes de cuidados hospitalares intensivos, ou com risco de complicaes graves, como naquelas que tm sequelas importantes e muito limitantes.

5 Ifosfamida, carboplatina e etoposido neoadjuvante

Racional: crianas jovens com tumores cerebrais grandes e altamente vascularizados tm uma elevada morbimortalidade perioperatria. Carcinomas de plexo coride so modelos desse perfil de apresentao. So tumores cerebrais raros, mais frequentes em lactentes e criana jovens e altamente vascularizados. Recentemente, estudos observacionais sugeriram a vantagem de realizar quimioterapia intensiva com esquema ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposide) neoadjuvante em pacientes com carcinoma de plexo coride [20, 21].

Mais recentemente, a QT neoadjuvante em crianas jovens mostrou potencial de reduzir a vascularizao tumoral e melhorar a identificao da interface crebro-tumor em pacientes com outras histologias [19].

Elegvel: Inclui meduloblastoma, outros tumores embrionrios, ependimoma clssico ou anaplsico, gliomas difusos de linha mdia H3K27M+ (menos DIPG), glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplsico, oligodendroglioma anaplsico, carcinoma do plexo coride, outros tumores malignos raros do SNC. Pacientes com menos de cinco anos e doena inopervel ou com elevado risco cirrgico ao diagnstico. NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: O tratamento padro a cirurgia com resseco mxima possvel, mantendo com segurana uma mnima incidncia de complicaes.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

5.1 Dois ciclos - repetir uma vez se necessário e no houver progresso

CICLO 1				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Ifosfamida 3000 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 150 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 3000 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Ifosfamida 3000 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 150 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 3000 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Carboplatina 600 mg/m ²		() Sim () No	
D4 at recuperar	Filgrastima 0,01 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut (> 1,0 × 10 ³):		PlaQ (> 7,5 × 10 ⁴):	

Intervalo de 28 dias.

CICLO 2				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Ifosfamida 3000 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 150 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 3000 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Ifosfamida 3000 mg/m ²		() Sim () No	
	Etoposido 150 mg/m ²		() Sim () No	
	MESNA 3000 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Carboplatina 600 mg/m ²		() Sim () No	
D4 at recuperar	Filgrastima 0,01 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut (> 1,0 × 10 ³):		PlaQ (> 7,5 × 10 ⁴):	

REAVALIAR A CADA 2 CICLOS**5.2 Modificações de dose:**

Se recuperação hematológica não ocorrer até o D28, reduzir os ciclos subsequentes em 25% (todas as drogas). Caso não ocorra recuperação após o D35, o protocolo deve ser interrompido.

Avaliação: imagem a cada 4 ciclos, se progresso, interromper protocolo.

ATENEO: este protocolo teve sua eficcia comparada com tratamento padro sem QT atravs de estudos preliminares, ou pilotos, ou ainda no completamente conclusivos. Dessa forma, inadequado iniciar este protocolo em crianas com risco de complicaes graves, como naquelas que tm sequelas importantes e muito limitantes.

Chapter 2

Quimioterapia metronmica

6 Vimblastina metronômica

Racional: Estudos mostraram a utilidade da vimblastina como monoterapia ou associada terapia convencional em pacientes pediátricos com linfoma anaplásico de grandes células, na primeira linha ou após recorrência. [22, 23]. Um estudo fase II piloto que incluiu 33 pacientes pediátricos com tumores sólidos recorrentes usou a vimblastina como terapia metronômica, associada ou não ciclofosfamida, mostrando resultados objetivos num subgrupo pequeno [14]. Um outro estudo tratou 64 pacientes pediátricos com tumores sólidos recorrentes (incluindo 9 pacientes com tumor cerebral) com vimblastina metronômica e radioterapia, obtendo resposta objetiva em quase 50% [15]. Os esquemas variam na dose ($1 - 6 \text{ mg/m}^2$), na frequência (1 a 3 vezes por semana) e na associação com outras terapias (celecoxibe, quimioterapia convencional, radioterapia).

Elegível: pacientes pediátricos com tumores sólidos recorrentes ou progressivos após múltiplos tratamentos. Este protocolo não tem objetivo curativo e somente deve ser utilizado em pacientes para os quais se contraindica QT de resgate ou se os pais ou responsáveis do paciente preferirem. Radioterapia concomitante a critério clínico. **NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.**

Alternativa: Não existe alternativa amplamente aceita para este perfil de paciente. Apenas paliativo uma alternativa aceitável.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

6.1 Esquema 1: 6 semanas - usar esquema 1 ou 2, no ambos

D1	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
D8	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D15	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D22	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D29	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
D36	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica

Reavaliar e repetir se resposta objetiva

D43	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:

D50	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D57	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D64	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D71	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
D78	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica

6.2 Esquema 2: 6 semanas - usar esquema 1 ou 2, no ambos

D1	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
D3	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D5	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

D8	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D10	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
D12	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D15	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
D17	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D19	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D22	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D24	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica

D26	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D29	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
D31	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D33	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D36	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
D38	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
D40	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica

Reavaliar e repetir se resposta objetiva
Solicitar imagem (RNM)

6.3 Modificaes de dose:

Se $750 \geq \text{Neut} \geq 500/\text{mm}^3$, reduzir dose para $5\text{mg}/\text{m}^2$. Se $\text{Neut} < 500/\text{mm}^3$, interromper at subir para 750 ou mais. Se toxicidade hematolgica recorrente, reduzir dose para $4\text{mg}/\text{m}^2$.

ATENEO: o objetivo deste protocolo controlar doena recidivada aps diversos tratamentos anteriores, quando no existem outras alternativas. A principal resposta esperada deste protocolo ESTABILIZAO DA DOENA. Logo, inadequado iniciar este esquema de QT em crianas em regime de internao prolongada, dependentes de cuidados hospitalares, visando "melhorar" sua condio clnica. Igualmente, inadequado iniciar este protocolo em crianas com risco de complicaes graves, como naquelas que tm sequelas importantes e muito limitantes.

References

1. H. Stacy Nicholson, Cynthia S. Kretschmar, Mark Krailo, Mark Bernstein, Richard Kadota, Daniel Fort, Henry Friedman, Michael B. Harris, Nicole Tedeschi-Blok, Claire Mazewski, Ju-

- dith Sato, and Gregory H. Reaman. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors. *Cancer*, 110(7):1542–1550, 2007.
2. Graziella Cefalo, Maura Massimino, Antonio Ruggiero, Giuseppe Barone, Vita Ridola, Filippo Spreafico, Paolo Potepan, Massimo E. Abate, Maurizio Mascarin, Maria Luisa Garr, Giorgio Perilongo, Enrico Madon, Cesare Colosimo, and Riccardo Riccardi. Temozolomide is an active agent in children with recurrent medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: an Italian multi-institutional phase II trial. *Neuro-Oncology*, 16(5):748–753, 01 2014.
 3. Faith H. Kung, Charles B. Pratt, Roger A. Vega, Norman Jaffe, Douglas Strother, Molly Schwenn, Ruprecht Nitschke, Alan C. Homans, C. Tate Holbrook, Barry Golembe, Mark Bernstein, and Jeffrey P. Krischer. Ifosfamide/etoposide combination in the treatment of recurrent malignant solid tumors of childhood. a pediatric oncology group phase ii study. *Cancer*, 71(5):1898–1903, 1993.
 4. J S Miser, T J Kinsella, T J Triche, M Tsokos, P Jarosinski, R Forquer, R Wesley, and I Magrath. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *Journal of Clinical Oncology*, 5(8):1191–1198, 1987. PMID: 3114435.
 5. N M Marina, J Rodman, S J Shema, L C Bowman, E Douglass, W Furman, V M Santana, M Hudson, J Wilimas, and W Meyer. Phase i study of escalating targeted doses of carboplatin combined with ifosfamide and etoposide in children with relapsed solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 11(3):554–560, 1993. PMID: 8445431.
 6. F. H. Kung, S. J. Desai, J. D. Dickerman, A. M. Goorin, M. B. Harris, S. Inoue, J. P. Krischer, S. B. Murphy, C. B. Pratt, S. Toledano, and et al. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ice) for recurrent malignant solid tumors of childhood. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 17(3):265269, 1995.
 7. Faith H. Kung, Michael B. Harris, and Jeffrey P. Krischer. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ice), an effective salvaging therapy for recurrent malignant non-hodgkin lymphoma of childhood: A pediatric oncology group phase ii study. *Medical and Pediatric Oncology*, 32(3):225226, 1999.
 8. A. M. Abu-Ghosh, M. D. Krailo, S. C. Goldman, R. S. Slack, V. Davenport, E. Morris, J. H. Laver, G. H. Reaman, and M. S. Cairo. Ifosfamide, carboplatin and etoposide in children with poor-risk relapsed Wilms tumor: a Childrens Cancer Group report. *Annals of Oncology*, 13(3):460–469, 03 2002.
 9. Patrick Van Winkle, Anne Angiolillo, Mark Krailo, Ying-Kuen Cheung, Barry Anderson, Virginia Davenport, Gregory Reaman, and Mitchell S. Cairo. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ice) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: The children’s cancer group (ccg) experience. *Pediatric Blood & Cancer*, 44(4):338–347, 2005.
 10. Mitchell S. Cairo, Violet Shen, Mark D. Krailo, Madeline Bauer, James S. Miser, Judith K. Sato, Julie Blatt, Bruce R. Blazar, Sharon Friedrich, Wen Liu-Mares, and et al. Prospective randomized trial between two doses of granulocyte colony-stimulating factor after ifosfamide, carboplatin, and etoposide in children with recurrent or refractory solid tumors: A childrens cancer group report. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 23(1):3038, 2001.
 11. Burca Aydin, Canan Akyuz, Ali Varan, Bilgehan Yalcin, Nilgun Kurucu, and Tezer Kutluk. Ice regimen for relapsed/refractory bone and soft tissue sarcomas in children. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 13(2):126131, 2018.
 12. Jiseh Fagundes Loss, Pedro Paulo Albino Santos, Luciane Di Leone, and Algimir Lunardi Brunetto. Outcome of pediatric recurrent and refractory malignant solid tumors following ifosfamide/carboplatin/etoposide (ice): A phase ii study in a pediatric oncology centre in brazil. *Pediatric Blood & Cancer*, 42(2):139–144, 2004.
 13. Brian H. Kushner, Shakeel Modak, Kim Kramer, Ellen M. Basu, Stephen S. Roberts, and Nai-Kong V. Cheung. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide for neuroblastoma. *Cancer*, 119(3):665–671, 2013.
 14. Diana Stempak, Janet Gammon, Jacqueline Halton, Albert Moghrabi, Gideon Koren, and Sylvain Baruchel. A pilot pharmacokinetic and antiangiogenic biomarker study of celecoxib and

- low-dose metronomic vinblastine or cyclophosphamide in pediatric recurrent solid tumors. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 28(11):720728, 2006.
15. A.m. Ali and M.i. El-Sayed. Metronomic chemotherapy and palliative radiotherapy as salvage treatment of refractory or relapsed pediatric solid tumors. *Current Oncology*, 23(3):253, 2016.
 16. Alvaro Lassaletta, Katrin Scheinemann, Shayna M. Zelcer, Juliette Hukin, Beverley A. Wilson, Nada Jabado, Anne Sophie Carret, Lucie Lafay-Cousin, Valerie Larouche, Cynthia E. Hawkins, Gregory Russell Pond, Ken Poskitt, Daniel Keene, Donna L. Johnston, David D. Eisenstat, Rahul Krishnatry, Matthew Mistry, Anthony Arnoldo, Vijay Ramaswamy, Annie Huang, Ute Bartels, Uri Tabori, and Eric Bouffet. Phase ii weekly vinblastine for chemotherapy-naïve children with progressive low-grade glioma: A canadian pediatric brain tumor consortium study. *Journal of Clinical Oncology*, 34(29):3537–3543, 2016.
 17. Leon Harisiadis and Chu H Chang. Medulloblastoma in children: A correlation between staging and results of treatment. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 2(9):833 – 841, 1977.
 18. Audrey E. Evans, R. Derek T. Jenkin, Richard Spoto, Jorge A. Ortega, Charles B. Wilson, William Wara, Inta J. Ertel, Simon Kramer, Chu H. Chang, Sanford L. Leikin, and G. Denman Hammond. The treatment of medulloblastoma. *Journal of Neurosurgery*, 72(4):572 – 582, 1990.
 19. Junya Iwama, Hideki Ogiwara, Chikako Kiyotani, Keita Terashima, Kentaro Matsuoka, Hideto Iwafuchi, and Nobuhito Morota. Neoadjuvant chemotherapy for brain tumors in infants and young children. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics PED*, 15(5):488–492, 2015.
 20. Lucie Lafay-Cousin, Donald J. Mabbott, William Halliday, Michael D. Taylor, Uri Tabori, Ian D. Kamaly-Asl, Abhaya V. Kulkarni, Ute Bartels, Mark Greenberg, and Eric Bouffet. Use of ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in choroid plexus carcinoma. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics PED*, 5(6):615 – 621, 2010.
 21. Christian Schneider, Ian Kamaly-Asl, Vijay Ramaswamy, Lucie Lafay-Cousin, Abhaya V. Kulkarni, James T. Rutka, Marc Remke, Daniel Coluccia, Uri Tabori, Cynthia Hawkins, Eric Bouffet, and Michael D. Taylor. Neoadjuvant chemotherapy reduces blood loss during the resection of pediatric choroid plexus carcinomas. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics PED*, 16(2):126 – 133, 2015.
 22. Marie-Cécile Le Deley, Angelo Rosolen, Denise M. Williams, Keizo Horibe, Grazyna Wrobel, Andishe Attarbaschi, Jozsef Zsiros, Anne Uyttebroeck, Ildiko M. Marky, Laurence Lamant, Wilhelm Woessmann, Marta Pillon, Rachel Hobson, Audrey Mauguen, Alfred Reiter, and Laurence Brugieres. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: Results of the randomized alc199-vinblastine trial. *Journal of Clinical Oncology*, 28(25):3987–3993, 2010. PMID: 20679620.
 23. Laurence Brugieres, Helene Pacquement, Marie-Cécile Le Deley, Guy Leverger, Patrick Lutz, Catherine Paillard, Andre Baruchel, Didier Frappaz, Brigitte Nelken, Laurence Lamant, and Catherine Patte. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: A report from the french society of pediatric oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 27(30):5056–5061, 2009. PMID: 19738127.