
PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA

MANUAL DE TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
COM TUMORES CEREBRAIS

FHC FÉLIX
2019

PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA

MANUAL DE TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM TUMORES CEREBRAIS

Editado por

FRANCISCO H. C. FÉLIX

Centro Pediátrico do Câncer, Hospital Infantil Albert Sabin

JUVENIA B. FONTENELE

Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará - Fortaleza - CE

2019 GITHUB

<http://bit.ly/fhcflx1p>

Dedicado a nossos filhos, Lucas, Beatriz e Sofia, sem cujo suporte e paciência nada teria sido realizado.

COLABORADORES

FRANCISCO HELDER CAVALCANTE FELIX, Centro Pediátrico do Câncer, Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Ceará

JUVENIA BEZERRA FONTENELE, Curso de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará

Sumário

Sumário	6
Lista de Figuras	10
Lista de Tabelas	10
1 Introdução	3
1.1 Histórico	3
1.2 Tumores cerebrais na infância e adolescência	4
1.3 Qual o objetivo desta obra	7
1.4 Como esta obra foi feita	8
1.4.1 Revisão da literatura	8
1.4.2 Protocolos de tratamento utilizados no HIAS	9
2 O tratamento de tumores cerebrais em crianças	11
2.1 Tumores neuro-epiteliais de baixo grau	11
2.1.1 Avaliação crítica de ensaios clínicos	11
2.1.2 O panorama molecular dos gliomas de baixo grau	15
2.1.3 Questões importantes ainda por responder	16
2.1.4 Conclusões	17
2.2 Tumores embrionários e pineoblastoma	18
3 Esquemas de tratamento	23
3.1 Introdução	23
3.2 O que são estes protocolos	23
3.3 Como utilizar estes protocolos	23
3.4 Declaração ética	24
3.5 Formato e contribuições	24
3.6 Uso não padronizado (<i>off-label</i>) de medicamentos	24
3.7 Avaliação de resposta:	25
4 Informações sobre as drogas utilizadas	27
4.1 Carboplatina	27

4.2	Cisplatina	28
A	Quimioterapia de primeira linha	29
A.1	Glioma de baixo grau	31
A.1.1	Quimioterapia adjuvante: 53 semanas ou 1 ano	33
A.1.2	Sequência opcional - semanas 54 a 70	37
A.1.3	Modificações de dose:	38
A.1.4	Avaliação de resposta:	38
A.1.5	Avaliação no seguimento:	38
A.2	Meduloblastoma - Risco padrão – Adaptado dos ensaios CCG-9961 e ACNS0331	41
A.2.1	Radioquimioterapia: 7 semanas (43 dias)	43
A.2.2	Manutenção: 04 ciclos A e 04 ciclos B	45
A.2.3	Modificações de dose:	47
A.3	Tumores malignos do SNC em menores de 3 anos – Adaptado do ensaio CCG 9921	49
A.3.1	Indução: 5 ciclos (VCEC)	51
A.3.2	Manutenção: 08 ciclos	53
A.3.3	Modificações de dose:	56
A.4	Ependimoma – Adaptado dos ensaios do COG e SIOP e de dados combinados da literatura	59
A.5	Tumores embrionários – Adaptado dos ensaios COG-A99701 e ACNS0332	61
A.5.1	Radioquimioterapia: 7 semanas (43 dias)	63
A.5.2	Manutenção: 06 ciclos	65
A.5.3	Modificações de dose:	66
A.6	Glioma de alto grau – Adaptado do ensaio ACNS0423	67
A.6.1	Indução: 6 semanas (radioquimioterapia)	69
A.6.2	Manutenção: 06 ciclos	69
A.6.3	Modificações de dose:	72
B	Quimioterapia de resgate (doença recorrente/progressiva)	73
B.1	Tumores do SNC recorrentes	75
B.1.1	Quimioterapia: 10 ciclos	77
B.1.2	Modificações de dose:	81
B.2	Ifosfamida/Etoposido	83
B.2.1	Resgate: 03 ciclos - repetir enquanto não houver progressão	85
B.2.2	Modificações de dose:	86
B.3	Ifosfamida, carboplatina e etoposido (ICE)	87
B.3.1	ICE CCG: 02 ciclos - repetir enquanto não houver progressão	89
B.3.2	Modificações de dose:	90
B.3.3	ICE POG: 02 ciclos - repetir enquanto não houver progressão	91
B.3.4	Modificações de dose:	92
C	Quimioterapia neoadjuvante	93
C.1	Vimblastina neoadjuvante	95
C.1.1	Esquema: 6 semanas	97

C.1.2	Modificações de dose:	99
C.2	Ifosfamida, carboplatina e etoposido neoadjuvante	100
C.2.1	Dois ciclos - repetir uma vez se necessário e não houver progressão	101
C.2.2	Modificações de dose:	101
D	Quimioterapia metronômica	103
D.1	Vimblastina metronômica	105
D.1.1	Esquema 1: 6 semanas - usar esquema 1 ou 2, não ambos	107
D.1.2	Esquema 2: 6 semanas - usar esquema 1 ou 2, não ambos	108
D.1.3	Modificações de dose:	110
E	Quimioterapia alternativa (substituídos por atualizações)	111
E.1	Glioma de baixo grau – Adaptado do ensaio COG-A9952	113
E.1.1	Indução: 10 semanas	113
E.1.2	Manutenção: 48 semanas (08 blocos de 6 semanas)	114
E.1.3	Modificações de dose:	118
E.2	Glioma de alto grau – Adaptado do ensaio ACNS0126	119
E.2.1	Indução: 6 semanas (radioquimioterapia)	119
E.2.2	Manutenção: 10 ciclos	120
E.2.3	Modificações de dose:	124
E.3	Glioma de alto grau – Adaptado do ensaio HIT-GBM-D	125
E.3.1	Indução: 6 semanas (radioquimioterapia)	125
E.3.2	Manutenção: 08 ciclos	127
E.3.3	Modificações de dose:	129
E.4	Ependimoma não metastático – Adaptado dos ensaios ACNS0121 e ACNS0831	131
E.4.1	Indução: 2 ciclos (pré-radioterapia)	132
E.4.2	Manutenção: 04 ciclos (VCEC)	132
E.4.3	Modificações de dose:	134
F	Terapia alvo, imunoterapia, terapia biológica	137
F.1	Interferon para craniofaringiomas	139
F.1.1	Esquema: 4 semanas - repetir 2 a 6 vezes	139
F.2	Interferon alfa 2b para doenças neoplásicas	141
F.2.1	Esquema geral: 4 semanas - continuar até progressão	141
F.3	Everolimo para astrocitoma subependimário de células gigantes	143
F.3.1	Esquema: contínuo até progressão	143
F.4	Sirolimo para anomalias vasculares	144
F.4.1	Esquema: contínuo até progressão	144
F.5	Sirolimo para tumores cerebrais recorrentes	145
F.5.1	Esquema: contínuo até progressão	145
G	Protocolos experimentais (estudos clínicos)	147
G.1	VALQUIRIA (VALPROATO, QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA - protocolo experimental cancelado)	149

G.1.1	Resumo do tratamento:	150
G.1.2	Indução: 6 semanas (radioquimioterapia)	150
G.1.3	Manutenção: 08 ciclos	152
G.1.4	Modificações de dose:	154

Referências Bibliográficas**157**

Lista de Figuras

1.1	Tratamento de crianças com tumores cerebrais, com histologia	5
1.2	Tratamento de crianças com tumores cerebrais, sem histologia	6
2.1	Tratamento de crianças com gliomas e outros tumores neuroepiteliais de baixo grau.	19
2.2	Tratamento de crianças com ependimomas.	20
2.3	Tratamento de crianças com meduloblastomas.	21
3.1	Exemplo de medida bidimensional (2D) em dois momentos, mostrando avaliação de resposta. Antes do tratamento, a lesão mediu $8,19 \times 6,2\text{cm} = 50,8$, depois do tratamento, mediu $6,92 \times 5,5\text{cm} = 38,1$. O cálculo da resposta é feito obtendo o produto dos maiores diâmetros perpendiculares e dividindo o valor posterior pelo valor anterior. $R = 38,1 \div 50,8 = 0,75$ Neste caso, ocorreu uma redução objetiva de 25% pelo método 2D, o que autoriza a classificação da resposta como <i>menor</i> (imagem do arquivo do autor, modificada com o programa Gimp 2.8.	26

Lista de Tabelas

1.1	incidência relativa de grupos histológicos de tumores cerebrais em criança e adolescentes relatada no Brasil. A classificação está de acordo com a ICCC. A última coluna mostra dados não publicados de nosso serviço. P = Tinho et al, 2011; R = Rosemberg et al, 2007; H = HIAS, não publicado; NI = não informado.	4
-----	---	---

Prefácio

Prefácio do autor

Se a oncologia pediátrica teve sua concepção imbrincada no alvorecer da própria oncologia clínica como campo da atenção médica, quando Sidney Farber tratou, pela primeira vez, crianças com leucemia com aminopterina ¹, a neuro-oncologia pediátrica constitui um campo ainda em organização. O primeiro ensaio clínico multicêntrico sobre o tratamento de meduloblastomas da SIOP foi publicado em 1990 ² e derivou da experiência das duas décadas anteriores ³. Naquele estudo pioneiro, não se logrou êxito em aumentar a sobrevida adicionando-se quimioterapia (QT) ao tratamento padrão com radioterapia (RT) após a cirurgia.

Nos últimos 28 anos, um grande número de estudos clínicos foi realizado na área neuro-oncológica, embora, infelizmente, apenas uma pequena parte tenha sido publicada e, destes, muito poucos tenham mostrado eficácia clínica de tratamentos quimioterápicos ⁴. Especificamente na neuro-oncologia pediátrica, a norma tem sido a realização de estudos abertos, sem controle, sem cegamento e sem randomização. A maioria dos estudos usa dados históricos como controle. Este panorama tem determinantes complexos que envolvem fatores científicos, éticos e profissionais.

É inequívoco que ocorreu um enorme avanço no tratamento e sobrevida dos pacientes pediátricos com meduloblastoma, o tumor cerebral maligno mais comum na infância e adolescência. No início dos anos 70, a sobrevida em 5 anos dos pacientes variava entre 20-50% e a sobrevida em 10 anos era muito pequena ⁵. Séries contemporâneas de pacientes com meduloblastoma relatam uma sobrevida em 5 anos entre 50-90% ⁶, sendo que o principal fator determinante desta variação é a RT: crianças menores de 4 anos que não recebem RT tem sobrevida muito menor do que os pacientes mais velhos que recebem uma dose completa de RT cranioespinhal. Quanto desta dramática melhora de resultados deveu-se à QT e quanto ocorreu por causa de melhorias no tratamento convencional com RT? Mesmo hoje, é difícil responder a esta pergunta.

¹Farber, S., Diamond, L.K., Mercer, R.D., Sylvester, R.F. & Wolff, J.A. (1948). "Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin)". *New England Journal of Medicine*. 238: 787–793. doi:10.1056/nejm194806032382301

²Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, Lemerle J, Morris-Jones P. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer*. 1990 Apr;26(4):464-9.

³Gerosa M, DiStefano E, Carli M, Iraci G. Combined treatment of pediatric medulloblastoma. A review of an integrated program (two-arm chemotherapy trial). *Childs Brain*. 1980;6(5):262-73.

⁴Vanderbeek AM, Rahman R, Fell G, Ventz S, Chen T, Redd R, Parmigiani G, Cloughesy TF, Wen PY, Trippa L, Alexander BM. The clinical trials landscape for glioblastoma: is it adequate to develop new treatments? *Neuro Oncol*. 2018 Mar 6. doi: 10.1093/neuonc/noy027.

⁵McFarland DR, Horwitz H, Saenger EL, Bahr GK. Medulloblastoma—a review of prognosis and survival. *Br J Radiol*. 1969 Mar;42(495):198-214.

⁶Dressler EV, Dolecek TA, Liu M, Villano JL. Demographics, patterns of care, and survival in pediatric medulloblastoma. *J Neurooncol*. 2017 May;132(3):497-506. doi: 10.1007/s11060-017-2400-5.

No estudo de Dressler *et al*, a curva de sobrevida dos pacientes tratados com RT + QT se sobrepõe aquela dos pacientes tratados apenas com RT. É claro que não há como comparar os dois tratamentos diretamente nesta coorte, pois os grupos são muito heterogêneos: a princípio, todos os pacientes com maior risco de recidiva foram tratados com radioquimioterapia, enquanto todos os pacientes tratados apenas com RT tinham patologia de baixo risco de recorrência. No entanto, isso também nos impede de responder objetivamente à questão acima. Sem uma comparação direta, a qual não ocorrerá por óbvios motivos éticos, não há como dizer com certeza se a adição da QT à RT teve um efeito *per si* na sobrevida dos pacientes com meduloblastoma.

No entanto, uma questão é indisputável hoje: a adição de QT à RT em pacientes com meduloblastoma associado a baixo risco de recidiva permite a redução da dose total de irradiação para o neuro-eixo, sem prejuízo da sobrevida. Ainda falta confirmar se esta redução na dose de radiação se correlaciona com menos efeitos tardios, mas esta é uma expectativa razoável ⁷. Infelizmente, ainda não temos confirmação de que a adição de QT melhore a sobrevida em pacientes com meduloblastoma e alto risco de recorrência.

Para os demais tipos de tumores cerebrais de crianças e adolescentes, as certezas são ainda menores. Para melhorar este panorama no futuro, será necessário um nível de organização inédito, global. A neuro-oncologia pediátrica precisa se organizar em uma rede internacional de conhecimento clínico, a fim de diminuir as incertezas e melhorar os tratamentos de todos os tipos de tumores do sistema nervoso central. Este material é uma tentativa de contribuir com algo, por menor que seja, para alcançar esse fim.

Francisco Felix

⁷Ris MD, Walsh K, Wallace D, Armstrong FD, Holmes E, Gajjar A, Zhou T, Packer RJ. Intellectual and academic outcome following two chemotherapy regimens and radiotherapy for average-risk medulloblastoma: COG A9961. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Aug;60(8):1350-7. doi: 10.1002/pbc.24496.

Introdução

1.1 Histórico

O renomado oncologista Siddharta Mukherjee denominou o câncer de "O Imperador de Todas as Moléstias"(Mukherjee, 2010). Em sua análise histórica, ele mostrou como a humanidade tem se relacionado com o que nós conhecemos modernamente como câncer ao longo de sua história, especialmente no último século, quando começou a organizar-se o campo da oncologia. Os primeiros registros sobre câncer são atribuídos a Imotep (2655-2600 a.C.), o qual viveu a quase 5 mil anos atrás, na terceira dinastia do Egito. No papiro de Edwin Smith (1832-1906), o mais antigo registro escrito relacionado à Imotep, a palavra "cérebro" é mencionada num contexto médico pela primeira vez que se tem notícia (Feldman, 1999). O conceito do câncer como processo patológico deriva das escolas hipocráticas antigas. "Câncer" vem do termo grego *carcinos* (καρκινος, "karkinos"), o qual significa "caranguejo" e era usado na medicina correspondendo a vários tipos de lesões tumorais e úlceras crônicas (Goodrich, 2013). O enciclopedista médico Celso (25 a.C.-50 d.C.) traduziu *carcinos* como *cancer* e cunhou o termo *carcinoma* (Celso, 1753).

Galeno (130-200) introduziu o termo *oncos* como referência ao estudo dos tumores e criou a teoria humoral, popular por muitos séculos depois dele (Galeno, 1854-1856). Na baixa idade média, a medicina foi dominada pelos autores árabes e o Cãnone de Avicena (980-1037) tinha detalhadas descrições sobre o comportamento dos tumores malignos, incluindo sua invasividade local, destruição tecidual, perda de funções afetadas e, finalmente, disseminação distante com a morte como consequência (Avicena, 1973). Durante todo este longo período, não existe menção à cirurgia como tratamento de tumores cerebrais. O tratamento clínico, por sua vez, seguia as recomendações da teoria humoral de Galeno, com purgativos e sangria. Antes disso, na antiguidade clássica, as escolas hipocráticas usavam medicina herbária para mitigar os sintomas e trazer conforto para os pacientes. Nenhuma mudança significativa ocorreu até a Renascença, quando o conhecimento anatômico e a fisiologia começaram a ser revolucionados.

Não antes dos séculos 18 e 19, surgiram descrições mais precisas acerca de tumores cerebrais. A partir deste período, com o desenvolvimento cada vez maior da cirurgia, com o advento da antissepsia e da anestesia e com os progressos da patologia, o conceito de câncer e seu tratamento como nós o conhecemos hoje surgiu (Goodrich, 2013). Com o advento do conhecimento sobre a localização de funções e lesões neurológicas, neurologistas como Gowers (1845-1915) puderam guiar cirurgiões como Horsley (1857-1916) a realizar as primeiras cirurgias neurooncológicas bem sucedidas, inaugurando o que se tornaria, no século 20, a

Tipos tumorais (histologia)				P	R	H	
Neuroepiteliais	Gliomas	Astrocitomas	Pilocítico	37%	18,2%	10,6%	
			Difuso		6,2%	7%	
			Anaplásico		4,4%	2,2%	
		Oligodendrogliomas			NI	0,9%	0,9%
		Ependimomas	Clássico	6,8%	7,4%	7,9%	
			Anaplásico			4%	
		Glioblastoma			NI	3,7%	3,5%
	Embrionários	Meduloblastomas	Clássico	13,6%	11,2%	21%	
			Desmoplásico			3,5%	
			Anaplásico			0,4%	
		Pineoblastomas			3,9%	NI	0,4%
		PNET	Supratentorial	2,7%		1,3%	
			Outros			0,9%	
	Neural	Ganglioglioma		NI	4,6%	0,8%	
		Neurocitoma, DNET, ganglioneuroma			3%	0%	
Meninges	Meningioma			NI	3%	NI	
Endócrino	Craniofaringioma			10,5%	11%	NI	
TCG	Tumores de células germinativas			6,1	3,6%	NI	

Tabela 1.1: incidência relativa de grupos histológicos de tumores cerebrais em criança e adolescentes relatada no Brasil. A classificação está de acordo com a ICCC. A última coluna mostra dados não publicados de nosso serviço. P = Tinho et al, 2011; R = Rosenberg et al, 2007; H = HIAS, não publicado; NI = não informado.

moderna neurooncologia (Gowers, 1888). Digno de nota é o fato de que uma das primeiras neurocirurgias bem sucedidas para a retirada de um tumor intracraniano ocorreu em 1879 e a paciente era uma menina de 14 anos, portadora de um meningioma (Macewen, 1888).

1.2 Tumores cerebrais na infância e adolescência

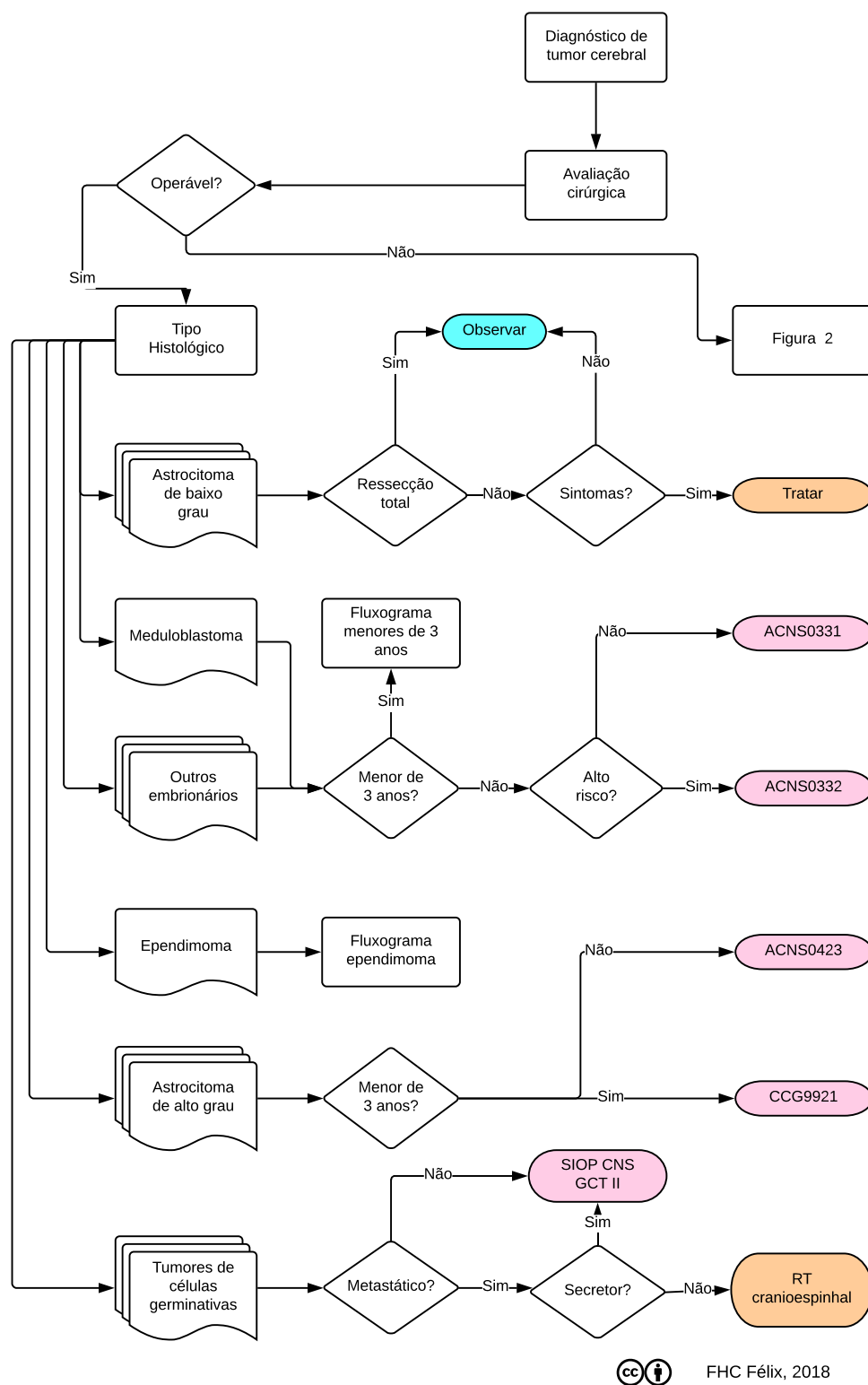


Figura 1.1: Tratamento de crianças com tumores cerebrais, com histologia

Os tumores cerebrais são um grupo heterogêneo de doenças neoplásicas de comportamento variável, com as características comuns de relativa raridade, elevada morbidade e elevada mortalidade. Dentre as neoplasias infantis, no entanto, constituem (como um grupo) o primeiro tumor sólido e a segunda neoplasia maligna mais frequente nas crianças, atrás apenas das leucemias, perfazendo em torno de 20% das neoplasias pediátricas. A sua incidência varia de acordo com a região do mundo. Nos EUA, a incidência anual ajustada para a idade de tumores cerebrais malignos primários na população de 0 – 15 anos foi de 3,4 por 10^5 pessoas-ano entre 2004 – 2008 [1]. Já na Europa, entre 1988 – 1997, a incidência reportada foi de 2,99 por 10^5 [2]. Esta incidência é mais alta do que a usualmente reportada na Ásia, onde relatos indicam entre 1,8 – 2,2 casos por 10^5 [3]. No Brasil, o primeiro relato do Registro de Câncer de Base Populacional indicou uma incidência de 0,9 a 3,2 por 10^5 , semelhante à estatística do mundo desenvolvido ocidental [4]. Fortaleza teve uma das menores incidências relatadas, 1,3 casos por 10^5 , o que pode indicar subdiagnóstico. Hoje em dia, no entanto, já não é apropriado falar em “tumores cerebrais” infantis, sem separar as diversas entidades patológicas entre si, as quais têm incidência, tratamento e prognóstico muito díspares.

Os tumores cerebrais mais frequentes em crianças são os astrocitomas pilocíticos, tumores de comportamento incerto, ora classificados como benignos, ora como malignos. Eles representam em torno de 18% dos tumores cerebrais infantis. Em seguida, vem os tumores embrionários, a maior parte dos quais meduloblastomas, os tumores malignos mais comuns da infância, que representam em torno de 15% dos diagnósticos de tumor cerebral em crianças [1]. Astrocitomas pilocíticos são tumores indolentes, de crescimento lento, tratados principalmente pela ressecção cirúrgica, a qual é curativa na maioria dos casos, com pouca probabilidade de disseminação e virtualmente ausência de transformação maligna [5]. Já os meduloblastomas são tumores indiferenciados, com elevado índice mitótico, com acentuada propensão à disseminação e recidiva, necessitando de terapia adjuvante com radioquimioterapia após ressecção cirúrgica [6]. Estes dois tipos tumorais, que juntos correspondem a mais de 30% dos casos de tumores cerebrais em crianças, têm hoje um excelente prognóstico quando comparado ao passado. Outros tipos tumorais menos frequentes, todavia, têm resultados menos brilhantes com o tratamento atualmente disponível. Tumores de tronco cerebral, normalmente não biopsiados na sua maioria, constituem cerca de 10% dos tumores cerebrais infantis, e têm um prognóstico extremamente reservado, com apenas um subgrupo pequeno de pacientes com tumores neste sítio alcançando sobrevida prolongada.

O tratamento de tumores cerebrais em crianças e adolescentes evoluiu significativamente nas últimas décadas. Dos anos 80 até hoje, o conhecimento sobre o papel das várias modalidades de terapia (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) ficou mais claro e programas terapêuticos específicos para cada tipo de doença puderam ser desenvolvidos. Hoje em dia, a maioria das crianças com um diagnóstico de tumor cerebral conseguirá ser adequadamente tratada e alcançará sobrevida prolongada. O manejo dos efeitos colaterais a longo prazo da terapia e das sequelas da doença são as principais preocupações na neuro-oncologia pediátrica moderna [7]. No Brasil, estudos de sobrevida de pacientes pediátricos com tumores cerebrais são raros. Nosso grupo publicou recentemente uma análise de sobrevida de 103 pacientes pediátricos diagnosticados com tumores cerebrais entre 2000 e 2006 num único centro hospitalar, mostrando resultados que se assemelham aqueles dos registros populacionais dos EUA e Europa para as principais patologias [8].

1.3 Qual o objetivo desta obra

O Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) é uma instituição hospitalar da administração direta da saúde da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, habilitado como unidade de assistência de alta complexidade em

neurologia/neurocirurgia, UNACON exclusiva de oncologia pediátrica, UTI pediátrica nível II e hospital de ensino, nível de atenção de alta complexidade, atendendo pelo SUS [9]. O Centro Pediátrico do Câncer é o anexo do HIAS onde o tratamento oncológico clínico é realizado, contando ainda com equipe multiprofissional de atenção às crianças com câncer. Tem 22 leitos de internação em enfermaria (2 isolamentos), 06 leitos de UTIP, e 05 consultórios para atendimento ambulatorial. O ambulatório e a enfermaria contam com material para atendimento às urgências e emergências, incluindo carrinho de emergência completo com drogas e equipamento para reanimação. O CPC conta com plantão médico 24h por dia.

O HIAS-CPC é referência estadual para o tratamento de crianças com tumores cerebrais, servindo uma população de 8,8 milhões de habitantes (um e meio milhão de crianças e jovens até 18 anos) [10]. A incidência ajustada para a idade de tumores cerebrais pediátricos no Ceará foi estimada em 1,3 casos por 10^5 , entre 1998 e 2002 [11]. Seu papel é fundamental para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de centenas de crianças com câncer, incluindo tumores cerebrais. O HIAS-CPC recebeu cerca de 35 novos pacientes com tumores cerebrais ao ano entre 2007 e 2013 (um total de 250). Isto indica que a esmagadora maioria das crianças com esta doença no estado do Ceará são tratadas no HIAS-CPC. Dessa forma, torna-se imprescindível que a qualidade da atenção à saúde dispensada a estes pequenos pacientes em nosso serviço hospitalar seja continuamente revisada, avaliada e padronizada.

1.4 Como esta obra foi feita

1.4.1 Revisão da literatura

Os autores utilizaram uma estratégia de busca de mapeamento (mapping review) a fim de estabelecer o panorama do conhecimento atual sobre o tratamento de tumores cerebrais em crianças (revisão da literatura, revisão narrativa) [12, 13]. Uma busca foi realizada no PubMed com os termos “low grade glioma”, “medulloblastoma”, “high-grade glioma”, “brainstem tumor”, “combined treatment” e os filtros “all children” e “clinical trial” (busca original: <http://bit.ly/fhcflx-2DIR>). O número total de entradas conseguidas com esta estratégia foi de 271 publicações. Uma atualização da busca foi realizada logo antes da publicação da última versão desta obra, com o acréscimo de mais 41 trabalhos <http://bit.ly/fhcflx-2pnA>. Foram excluídas aquelas sobre adultos ou outras patologias fora do interesse da revisão e também aqueles com mais de 2 décadas e incluídos preferencialmente os ensaios clínicos fase 1, 2 e 3 e as revisões sistemáticas. A bibliografia dos trabalhos selecionados foi checada para identificar trabalhos dentro do escopo do projeto. Os trabalhos incluídos no final são os citados na bibliografia da revisão, nesta obra. Os trabalhos foram revisados e qualificados segundo a nova classificação de níveis de evidência da OCEBM [14]. De acordo com a classificação 2011 da OCEBM, os ensaios controlados e randomizados são considerados evidência de nível 2, enquanto os estudos não controlados e séries de casos (equivalentes) são considerados evidência de nível 4 (tratamento). Nenhum trabalho com nível 3 de evidência (controlados, porém não randomizados) foi encontrado. Alguns ensaios foram desenhados para obter informações sobre história natural da doença. Grandes coortes para estudo de prognóstico (*inception cohort*) são consideradas nível 2 de evidência, enquanto coortes de qualidade menor ou grupos controle de ensaios randomizados são nível 3.

A partir deste mapeamento, foram selecionados os tratamentos com maior qualidade de evidência. Lacunas no conhecimento atual foram listadas (não exaustivamente). Esta evidência foi usada para esboçar um plano ótimo de tratamento para os pacientes. As dúvidas em relação a indicação de modalidades específicas de tratamento foram discutidas e possíveis implementações práticas foram sugeridas. O resultado

é um texto cujo objetivo é esclarecer quais as opções de tratamento disponíveis, quais são amplamente aceitas como padrão, onde existe controvérsia e onde a evidência está faltando para indicar um determinado tratamento. O intuito não é ser uma diretriz ou protocolo (vide definições), mas embasar a análise crítica dos protocolos utilizados no serviço do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), para o tratamento de crianças e adolescentes portadores de tumores cerebrais.

1.4.2 Protocolos de tratamento utilizados no HIAS

Na segunda parte desta obra, os protocolos utilizados para tratar os pacientes com tumores do sistema nervoso central no HIAS foram listados e apresentados. Avaliamos todos os protocolos de tratamento utilizados no nosso serviço hospitalar para tratar crianças e adolescentes com tumores do sistema nervoso central, através de revisão de prontuários. O período avaliado foi os últimos 16 anos. Um total de 262 pacientes foram tratados com quimioterapia antineoplásica citotóxica sistêmica nesse período. Destes, 105 (40%) estavam vivos até a última atualização desta obra. Os protocolos de tratamento clínico usados em nosso serviço foram: COG-A9952 [15] (107 pacientes), SOBOPE 1998 (52 pacientes), HIT-GBM-C ou D [16] (22 pacientes), SLAOP 1993 [17] (21 pacientes), ACNS-0126 [18] ou DUMC-1703 (16 pacientes), SIOP CNS GCT I ou II (14 pacientes), CCG-9961 [19] (10 pacientes), CCG-9921 [20] (6 pacientes), COG-A99701 [21] (6 pacientes), outros (5 pacientes).

Nos anexos desta obra, colocamos as fichas de tratamento que são usadas nos prontuários dos pacientes com tumores do sistema nervoso central tratados no HIAS. O tratamento apenas inicia depois que os pais ou responsáveis legais são informados sobre a proposta de tratamento e as opções disponíveis. Dividimos os anexos de acordo com o tipo de tratamento proposto para os pacientes: quimioterapia de primeira linha (protocolos usados via de regra como primeira escolha no tratamento, baseados na melhor evidência disponível modernamente), quimioterapia de resgate (usados para tratar doenças recorrentes, muitas vezes baseados em evidência mais limitada), quimioterapia neoadjuvante (realizada antes do tratamento cirúrgico definitivo) e quimioterapia metronômica (tem efeito anti-angiogênico e um esquema de doses pequenas e frequentes, em geral paliativo). Além disso, acrescentamos mais 3 seções para protocolos alternativos (substituídos por novos esquemas ou abandonados), terapia biológica, imunoterapia e terapia-alvo (usando anticorpos monoclonais, inibidores de tirosina quinase ou drogas imunomoduladoras), e protocolos experimentais (não usados na rotina de tratamento dos pacientes, apenas ensaios clínicos).

No capítulo sobre os protocolos usados no HIAS, forencemos maiores detalhes sobre como foram elaborados e como são usados no nosso serviço.

O tratamento de tumores cerebrais em crianças

2.1 Tumores neuro-epiteliais de baixo grau

2.1.1 Avaliação crítica de ensaios clínicos

Esse grupo inclui os astrocitomas, oligodendrogliomas, gangliogliomas e tumores neurogliais mistos ou variantes (grupos IIIa, b e d da ICC3) [22]. A denominação de baixo grau refere-se à classificação da OMS para tumores do sistema nervoso central, a qual divide as neoplasias em 4 grupos, baseada em critérios histológicos. A classificação da OMS para tumores do sistema nervoso central constitui uma “escala de malignidade”, mais do que um esquema de estadiamento convencional [23]. Os tumores classificados como Grau I ou II são coletivamente denominados tumores de baixo grau de malignidade, enquanto aqueles classificados como Grau III ou IV são designados tumores de alto grau de malignidade. Os tumores de baixo grau são comumente tratados apenas cirurgicamente, com elevados índices de cura e sobrevida prolongada. Tumores astrocíticos e oligodendrogliais de baixo grau têm bom prognóstico associado à ressecção cirúrgica como única terapia. Todavia, a possibilidade de ressecção cirúrgica completa varia muito de acordo com o sítio tumoral [24].

Gliomas cerebelares são passíveis de ressecção completa em 60 – 70% dos casos, a maioria são astrocitomas pilocíticos (grau I) e seu comportamento é praticamente benigno [5]. A recidiva após ressecção e a progressão para tumores de maior grau de malignidade são muito raras. Mesmo tumores incompletamente ressecados mostram uma baixa propensão a progredir. A sobrevida livre de progressão em 5 anos após a cirurgia é de 84 – 91%. A sobrevida livre de progressão em 5 anos em pacientes com doença residual é de 54 – 63% [24].

Gliomas da via óptica e hipotálamo (e demais tumores diencefálicos ou da linha média) são lesões difusas, infiltrativas, em sua maioria astrocitomas de baixo grau (pilocítico ou difuso), com maior chance de disseminação e metástase no neuro-eixo, com maior incidência em pacientes com neurofibromatose tipo 1. Devido a sua natureza infiltrativa e ao risco de sequelas visuais e neuro-endócrinas, a ressecção cirúrgica não é realizada na maioria dos casos e a biópsia somente está indicada nos casos de imagem atípica. A maioria dos pacientes é tratada com base apenas em imagens sugestivas. Apesar de sua histologia, têm um prognóstico mais reservado do que os pacientes com lesões cerebelares [5]. A sobrevida livre de progressão em 5 anos é de 47% [24].

Oligodendrogliomas, tumores mistos e variantes de tumores astrocíticos são raros em crianças (1% ou menos de todos os tumores cerebrais). São tumores da substância branca supratentorial, infiltrativos, e o controle cirúrgico é curativo na maioria. Terapia adjuvante não está bem definida para estes tumores [5]. A sobrevida livre de progressão em 5 anos é de 67% [24].

O papel da cirurgia no controle dos gliomas de baixo grau está bem estabelecido. O estudo prospectivo multi-institucional do Children's Oncology Group (COG) CCG9891 avaliou uma coorte de 518 pacientes diagnosticados com tumores de origem glial, tratados inicialmente com ressecção cirúrgica. Ocorreu revisão central da histologia de todos os casos incluídos. Do total, 64% dos pacientes não tinha evidência de doença residual após a cirurgia, 20% tinha doença residual limitada ($< 1,5\text{cm}^3$) e 16% tinha doença residual significativa ($> 1,5\text{cm}^3$). A maioria dos pacientes (76%) tinha astrocitoma pilocítico, 6% astrocitoma difuso, 8% ganglioglioma e 10% oligodendroglioma, tumores mistos ou variantes. A maioria dos pacientes (73%) tinha 5 anos ou mais. A maioria (57%) tinha tumores cerebelares, 24% de hemisférios cerebrais, 14% da linha média e 4% das vias ópticas ou hipotálamo.

A sobrevida livre de progressão (SLP) em 5 anos de toda a coorte foi de 80%, sendo 84 a 91% para tumores cerebelares, 78% para hemisférios cerebrais, 65% para a linha média e 47% para vias ópticas ou hipotálamo ($p < 0,001$) (nível 2). A SLP em 5 anos foi de 83% para astrocitomas pilocíticos, 88% para gangliogliomas, 66% para astrocitomas difusos e 67% para outros tumores ($p = 0,64$) (nível 2). Finalmente, a ressecção cirúrgica completa foi o fator isolado de maior impacto na progressão nesta coorte, 94% dos pacientes com ressecção completa estavam livres de progressão após 5 anos, enquanto 59% dos pacientes com doença residual limitada e 53% dos pacientes com doença residual significativa alcançaram sobrevida livre de progressão prolongada ($p < 0,01$) (nível 2).

A conclusão é de que a ressecção completa deve ser tentada sempre que possível (ou seja, desde que não acarrete comprometimento funcional) para os pacientes pediátricos com gliomas de baixo grau (nível 4). Além disso, o fato de que mais de 50% dos pacientes com doença residual não progrediram em 5 anos indica que as intervenções terapêuticas adjuvantes devem ser postergadas até que ocorra progressão objetiva da doença. No entanto, apesar de sua histologia aparentemente benigna, 44% dos pacientes progrediram mesmo com doença residual muito limitada, o que indica a necessidade de monitorização dos pacientes com ressecção incompleta, independente da quantidade de tumor residual (nível 2) [24].

Fica evidente que um número significativo de pacientes pediátricos com gliomas de baixo grau sofre recidiva após controle cirúrgico ou não pode ter seu tumor ressecado. Nestes casos, indica-se terapia adjuvante com a intenção de evitar a progressão da doença. Vários estudos exploraram a contribuição da radioterapia e quimioterapia no tratamento de gliomas de baixo grau progressivos.

Um ensaio fase II não controlado estudou 78 crianças com gliomas de baixo grau tratadas com radioterapia conformacional. Os pacientes tinham astrocitoma pilocítico ($n = 50$), tumores de via óptica ou hipotálamo sem biópsia ($n = 13$), astrocitoma difuso ($n = 4$), ganglioglioma ($n = 3$) e oligodendroglioma, tumores mistos ou variantes ($n = 8$). A maioria dos tumores localizava-se no diencéfalo (47), 17 no cerebelo e 3 nos hemisférios cerebrais. Treze pacientes tinham NF-1, 25 receberam QT previamente e 65 sofreram cirurgia (biópsia ou ressecção incompleta). O tratamento foi indicado nos pacientes sintomáticos na avaliação inicial ou com evidência radiológica de progressão ou, ainda, com uma lesão residual numa área de risco para progressão. Dentre os pacientes cujo tratamento primário foi radioterapia, mais da metade iniciou o tratamento em menos de 90 dias após o diagnóstico.

A SLP em 5 anos do grupo foi de 87%. Treze pacientes apresentaram progressão com uma mediana de

tempo de 83 meses. Quatro pacientes apresentaram falha terapêutica, desenvolvendo doença metastática. Não ocorreu diferença digna de nota entre os tipos histológicos (nível 2). Nenhum dos pacientes com NF-1 teve progressão ou malignização. Um paciente da série desenvolveu um glioma de alto grau na região do campo de irradiação, 78 meses após o tratamento. A incidência cumulativa de vasculopatia na série foi de cerca de 5% em 7 anos e o principal fator de risco para esta complicação foi a idade menor que 5 anos (nível 2) [25]. Em relação aos efeitos cognitivos, um declínio de 10 pontos de QI foi estimado para crianças com 5 anos de idade ao tratamento, 5 anos após a radioterapia. O risco cumulativo de desenvolver insuficiência tireoidiana foi de 64% e de deficiência de GH foi de 49%, em 10 anos. A incidência cumulativa de déficit auditivo foi de cerca de 6% em 10 anos. A presença de NF-1 foi um fator de risco para vasculopatia e déficit cognitivo (nível 2) [26].

Em conclusão, esta série mostrou inequivocamente que a radioterapia pode controlar adequadamente os gliomas de baixo grau pediátricos não controlados cirurgicamente, com uma elevada proporção de pacientes tendo sobrevida prolongada sem progressão (nível 4). No entanto, isso ocorre às custas de frequentes efeitos colaterais, provavelmente permanentes. A radioterapia para gliomas de baixo grau deve ser evitada em pacientes com menos de 5 anos, devido ao risco de vasculopatia (nível 2). Apesar do risco cumulativo de déficit auditivo ser baixo e do fato do declínio cognitivo ser menor com o avançar da idade, adiar a radioterapia o quanto for possível parece razoável.

Com o intuito de atrasar o início da radioterapia, vários estudos foram realizados com diferentes esquemas de quimioterapia em crianças com gliomas de baixo grau recorrentes ou progressivos. As combinações mais utilizadas foram: carboplatina e vincristina [27, 28]; procarbazona, tioguanina, lomustina e vincristina (TPCV) [29]; cisplatina e etoposido [30].

Packer *et al* trataram 78 pacientes até 15 anos (idade média 3 anos, variando de 3 meses a 16 anos) com gliomas de baixo grau confirmados por histologia ou imagem típica, progressivos, reportando 56% de resposta radiológica objetiva e $68 \pm 7\%$ de SLP em 3 anos (nível 4). A maioria dos pacientes ($n = 32$) tinha astrocitoma fibrilar (difuso), 17 tinham astrocitoma pilocítico e 26 não tinham histologia. A maioria dos pacientes tinha tumores diencefálicos ($n = 58$), 12 tinham no tronco e 6 em outros locais. Somente pacientes que sofreram ressecção de 50% ou menos das lesões foram admitidos. Não ocorreu revisão central de histologia ou imagens. Este ensaio clínico não avaliou se o esquema conseguia adiar o início da radioterapia, principal motivo do tratamento, devido ao curto tempo de seguimento [27].

A carboplatina fora testada pelo Pediatric Oncology Group (POG), em comparação com a iproplatina, num ensaio fase II, randomizado. Um grupo de pacientes pediátricos com tumores cerebrais histologicamente verificados, recorrentes ou progressivos, foi avaliado. O subgrupo de pacientes com astrocitoma de baixo grau (12 pacientes, agregando pacientes de um ensaio não randomizado prévio do POG) não mostrou resposta radiológica objetiva, mas a maioria dos pacientes apresentou estabilização prolongada da doença com a carboplatina, o que motivou os pesquisadores a testá-la num grupo maior [31].

Prados *et al* trataram 42 crianças até 18 anos com gliomas de baixo grau histologicamente confirmados (exceto tumores de diencefalo em pacientes com NF-1 ou de vias ópticas), com doença progressiva, utilizando a combinação TPCV. A SLP foi de 45% em 3 anos, com mediana de 2, 5 anos para progressão (nível 4). A maioria dos pacientes tinha astrocitoma pilocítico ($n = 23$), 11 tinham astrocitoma (sem outra especificação), 6 não tinham histologia e 2 tinham oligodendroglioma ou ganglioglioma. A maioria dos pacientes tinham tumores hipotalâmicos ou quiasmáticos ($n = 33$), 4 talâmicos e 5 em outras localizações. A maioria dos pacientes sofreu ressecção parcial ou subtotal. Este esquema foi derivado de experimentos pré-clínicos que

mostraram que a combinação das drogas utilizadas tinha efeitos sinérgicos nas células neoplásicas [29].

O ensaio não randomizado HIT-LGG 1996, do grupo de pediatria oncológica dos países de língua alemã (GPOH) utilizou um esquema de carboplatina e vincristina diferente daquele do COG. Um relato do subgrupo com gliomas hipotalâmico-quiasmáticos que recebeu quimioterapia ($n = 123$) mostrou SLP de 61% em 5 anos [28] (nível 4). Os resultados completos do ensaio foram publicados em 2012 [32]. Um total de 1031 pacientes foram recrutados, em um braço sem intervenção pós-cirurgia (ressecção total ou parcial, $n = 668$), e outro braço (não cirúrgico ou ressecção parcial) estratificado de acordo com a idade para receber vincristina-carboplatina ($n = 216$) ou radioterapia/braquiterapia convencional ($n = 147$). A idade média foi 6,9 anos, 40% dos pacientes tinha tumores de linha média e 68% tinha astrocitoma pilocítico.

A sobrevida livre de eventos (SLE) em 5 e 10 anos relatada foi de 47% e 44% para o grupo tratado com quimioterapia e 65% e 62% para o grupo tratado com radioterapia. Entre os fatores afetando adversamente o prognóstico foram observados: ressecção cirúrgica incompleta, idade < 1 ano ou > 11 anos, sítio tumoral de linha média (nível 4 para tratamento e nível 2 para prognóstico). Sessenta e um dos pacientes tratados com quimioterapia receberam radioterapia 0, 3 – 8, 7 anos após o primeiro tratamento. O ensaio não comparou o braço tratado apenas com cirurgia com aquele tratado com terapia adjuvante [32].

Com o intuito de tentar melhorar estes resultados, a SIOP e o GPOH iniciaram conjuntamente o ensaio SIOP-LGG 2004, o qual terminou de cadastrar pacientes em 2012. Este ensaio randomizado comparou carboplatina e vincristina com carboplatina, vincristina e etoposido [33]. Um total de 497 pacientes com glioma de baixo grau foram randomizados em dois grupos (249 e 248). A sobrevida livre de eventos em 5 anos foi de 45 – 46% e a sobrevida global em 5 anos foi de 89% em ambos os grupos.

Concluiu-se que a adição de etoposido ao esquema de vincristina e carboplatina não mostrou nenhuma vantagem. Neste ensaio, a síndrome diencefálica e a idade ao diagnóstico foram fatores que afetaram adversamente o prognóstico. Os autores também questionaram o benefício real da quimioterapia para pacientes pediátricos com lesões do sistema óptico, pois neste ensaio não se demonstrou proteção da visão com a quimioterapia. A recidiva ou progressão nas primeiras 24 semanas correlacionou-se com elevada probabilidade de morte [34].

Em 2002, um grupo italiano relatou um grupo de 34 crianças com gliomas de baixo grau não ressecáveis, a maior parte hipotalâmico-quiasmáticos ($n = 29$), tratadas com cisplatina e etoposide. Eles mostraram uma SLP de 78% em 3 anos, com 11 pacientes obtendo remissão parcial e 1 completa (nível 4). No entanto, uma quantidade significativa de pacientes apresentou toxicidade auditiva, um efeito colateral conhecido da cisplatina [30].

Apesar da aparente superioridade da combinação carboplatina e vincristina, os ensaios tinham grandes diferenças entre si quanto aos diagnósticos histológicos e topográficos dos pacientes, além de diferenças na terapia prévia. Para definir qual o melhor dentre os dois esquemas, um ensaio fase III randomizado foi levado a cabo pelo COG e seus resultados publicados recentemente [15]. O estudo avaliou 274 pacientes com 10 anos ou menos, com gliomas de baixo grau e com doença residual (mais de 5% da lesão inicial ou $1,5\text{cm}^2$) ou progressiva. Ocorreu revisão central das imagens e da patologia. Pacientes com tumores hipotalâmico-quiasmáticos foram incluídos com base nas imagens.

A SLP em 5 anos foi de 45% para todo o grupo, sendo de 39% para o esquema carboplatina-vincristina e 52% para o esquema TPCV. Esta diferença não foi significativa num teste de log-rank, mas mostrou-se significativa num modelo de sobrevida com fração de cura (cure rate model), onde parte desta diferença deveu-se a pacientes com sobrevida prolongada ($p < 0,05$) (nível 2). O ensaio encontrou dois preditores

independentes da SLP: idade (menor risco entre 1 e 5 anos) e doença residual (menor risco se $< 3\text{cm}^2$) (nível 2).

Em 2016, o grupo de neuro-oncologia pediátrica do Canadá publicou os resultados de um ensaio fase II que testou a monoterapia com vimblastina semanal para pacientes pediátricos com tumores neuroepiteliais de baixo grau progressivos [35]. Cinquenta e quatro pacientes (idade média 8 anos, variando de 0,7 a 17), a maioria (50%) com tumores da linha média anterior (quiasma óptico e hipotálamo) e astrocitoma pilocítico foram tratados com vimblastina semanal. Quarenta e sete pacientes (87%) obtiveram pelo menos estabilização da doença. A SLP em 5 anos foi de 53% (intervalo de confiança 95% 41-68). Pacientes com NF-1 (17 pacientes) mostraram melhor sobrevida livre de progressão, 85% (IC95 68 – 100), do que pacientes sem NF-1 (42%, IC95 29 – 60, $p = 0.01$). Não ocorreu diferença em relação à presença de alterações genéticas de BRAF (nível 4).

O resultado destes ensaios deve ser encarado com senso crítico. Apesar de todos os regimes terapêuticos aparentemente terem conseguido adiar a progressão nos pacientes estudados, nenhum estudo comparou os resultados com um grupo controle randomizado ou não. O fato de que o subgrupo com doença residual do ensaio CCG9891 também ter apresentado SLP equivalente indica que se deve ter cautela na indicação de tratamentos adjuvantes. Uma comparação entre os regimes e com um grupo controle não tratado parece estar justificada. Além disso, uma melhor caracterização dos subgrupos onde o tratamento farmacológico tem utilidade é necessário.

2.1.2 O panorama molecular dos gliomas de baixo grau

Até 2016, a classificação dos tumores do sistema nervoso central agregava o conhecimento anátomo-patológico e clínico acumulado em 130 anos de neuropatologia desde o trabalho pioneiro de Santiago de Ramón y Cajal [36]. Neste ano, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou a revisão de sua quarta edição da Classificação dos Tumores do Sistema Nervoso Central [37]. Pela primeira vez, a classificação incluiu dados moleculares oriundos de estudos genômicos empreendidos nos últimos 15 anos, desde a conclusão do Projeto Genoma Humano. Dessa forma, o conhecimento sobre as alterações moleculares mais frequentes em gliomas de baixo grau foram agregadas à avaliação clínico-patológica destes tumores, com valor prognóstico já demonstrado. Este novo conhecimento ainda não originou mudanças na prática clínica, tanto em termos de estratificação de grupos de risco, quanto em relação à terapia. No entanto, isso será somente questão de tempo. Até o momento, acumulam-se relatos de casos publicados mostrando resposta de pacientes com gliomas de baixo grau com alterações moleculares bem definidas à terapia alvo direcionada a estas alterações moleculares. Dessa forma, é provável que os ensaios clínicos do futuro passem a estratificar os pacientes de acordo com a classificação molecular e que eles sejam tratados de acordo com medicações sem citotoxicidade geral, como os inibidores de tirosina quinase [38].

A principal doença desse grupo a ter seu panorama molecular definido também é a mais comum em crianças e adolescentes: astrocitoma pilocítico. Em 2008, foi descrita uma duplicação gênica em tandem no locus 7q34, a qual criava um gene quimérico pela fusão KIAA1549:BRAF em 29 de 44 casos de pacientes com astrocitoma pilocítico. O produto gênico é uma proteína com atividade proteína quinase constitutiva capaz de transformar células gliais [39]. Essa foi a primeira mutação deste tipo (rearranjo gênico) afetando a via RAS/RAF documentada em um tumor esporádico. Uma avaliação de 64 casos pediátricos de astrocitoma pilocítico mostrou a presença da mutação pontual V600E do gene BRAF em 6 pacientes e uma mutação B-Raf^{insT} (inserção causando duplicação da treonina 599) em mais 2 pacientes [40]. Somando-se o número de

pacientes com astrocitoma pilocítico que comumente têm NF-1 ou fusões mais raras com RAF1, pode-se concluir que cerca de 80-90% dos pacientes com esse tumor apresentam uma mutação da via MAPK/ERK (*mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase*, caracterizando esta via de sinalização celular como crítica para a gênese deste tumor [41]. Aparentemente, as diversas mutações são mutuamente excludentes no astrocitoma pilocítico, ou seja os pacientes negativos para a fusão KIAA1549:BRAF ou têm o gene não mutado ou BRAF^{V600E} (ou ainda uma outra mutação mais rara de BRAF). O perfil molecular também influencia a localização dos tumores: NF1 e mutações pontuais de BRAF são mais comuns em tumores de linha média, já as fusões envolvendo BRAF ou RAF1 são mais encontradas no cerebelo [41].

A fusão KIAA1549:BRAF nunca foi demonstrada de forma incontroversa em outros gliomas que não o astrocitoma pilocítico, o que parece indicar que é uma alteração genética praticamente exclusiva deste tumor. Isso dá valor diagnóstico importante em casos de dúvida. De fato, a tendência é considerar os raros casos de "outros gliomas" positivos para esta fusão como sendo, na verdade, variantes histológicas incomuns do astrocitoma pilocítico [41]. Em contraste, a mutação BRAF^{V600E} não é exclusiva de um tipo tumoral apenas, ocorrendo em maior frequência em casos de melanoma, carcinoma de cólon e de tireóide. Além de uma pequena porcentagem de astrocitomas pilocíticos, essa mutação é encontrada em vários gliomas de baixo grau menos comuns. Uma análise de 1320 casos de tumores primários do sistema nervoso central mostrou positividade de BRAF^{V600E} em 42 de 64 (66%) de xantoastrocitomas pleomórficos, 15 de 23 (65%) de xantoastrocitomas pleomórficos anaplásicos, 14 de 77 (18%) de gangliogliomas e 9 de 97 (9%) de astrocitomas pilocíticos. Neste último tumor, um terço foram detectados em tumores diencefálicos [42]. Dessa forma, a via MAPK/ERK de sinalização celular surge como a principal envolvida na gênese dos gliomas de baixo grau de uma forma em geral, especialmente astrocitoma pilocítico, ganglioglioma e xantoastrocitoma pleomórfico.

Outras alterações genéticas têm sido descritas neste grupo de tumores, sendo que uma das mais recentes é a presença de mutações dos genes MYB e MYBL1 no glioma angiocêntrico e astrocitoma difuso [43]. Uma avaliação genômica de 91 tumores neuroepiteliais de baixo grau menos comuns identificou um marcador genético único em 84% dos casos. Uma fusão MYB-QKI foi identificada em 87% dos gliomas angiocêntricos e rearranjos envolvendo MYB/MYBL1 foram encontradas em 41% dos astrocitomas difusos. Esses dados comprovam alterações destes genes como as mais importantes nestes dois tipos de tumores gliais [44]. Mutações pontuais de FGFR1 são as mais comuns em gliomas de baixo grau depois da mutação BRAF^{V600E} [38]. Uma alteração genética de FGFR1, incluindo mutações pontuais, duplicações internas do domínio quinase e fusões foram encontradas em 82% de DNET (*dysembrioplastic neuroepithelial tumors*) e 40% de tumores oligodendrogliais, na mesma avaliação genômica.

Fica claro pelos dados de pesquisa genômica associada com clínica nos últimos 10 – 15 anos que as alterações moleculares mais frequentes em tumores neuroepiteliais de baixo grau ocorrem em 3 genes: BRAF, MYB e FGFR1 [38, 44]. Outras alterações moleculares descritas parecem girar em torno das vias de sinalização molecular representadas por estes mesmos genes. Isso abre uma nova era de possibilidades para diagnóstico e terapia baseadas em biologia molecular. Os ensaios clínicos do futuro vão rapidamente agregar estes dados para definir subgrupos de prognóstico bem definido e validar o tratamento com terapia-alvo.

2.1.3 Questões importantes ainda por responder

A evidência apresentada até o momento deixa uma série de lacunas em nosso conhecimento sobre o tratamento clínico de tumores neuroepiteliais de baixo grau em crianças e adolescentes. Entre as diversas

questões que podemos levantar, algumas podem ser apontadas como mais evidentes:

1. Pacientes com tumor residual maior que $1,5\text{cm}^2$ e menor que $3,0\text{cm}^2$ serão melhor seguidos com conduta expectante?
2. Para pacientes com mais de 5 anos e mais de $3,0\text{cm}^2$ de tumor residual, deve-se indicar radioterapia precocemente?
3. A quimioterapia tem papel restrito aos pacientes menores de 5 anos com progressão documentada e naqueles com gliomas hipotalâmico-quiasmáticos?
4. Deve-se adaptar a estratégia terapêutica de acordo com o sítio tumoral?
5. A vimblastina semanal deve ser a primeira escolha de tratamento quimioterápico?
6. Qual o melhor tratamento após falha terapêutica múltipla (progressão após dois tratamentos com quimioterapia e/ou radioterapia)?

A ausência de ensaios comparativos entre as abordagens terapêuticas e de ensaios com controles não tratados impede a resposta destas questões com certeza. A realização de ensaios clínicos com desenho e poder estatístico para responder estas questões com a maior certeza possível vai exigir uma inédita colaboração internacional, com a participação ativa de centros de tratamento ao redor do mundo. A partir desse esforço, será possível oferecer o melhor e mais eficiente tratamento a todas as crianças e adolescentes com esta patologia.

2.1.4 Conclusões

A conclusão sobre a terapia dos tumores neuroepiteliais de baixo grau é de que, hoje em dia, temos evidência de relativa boa qualidade documentando a história natural deste grupo de tumores, mas a ausência de adequados estudos controlados e randomizados ainda suscita dúvidas quanto à melhor conduta em cada situação. A partir dos dados que temos até o momento, um esquema racional de tratamento para gliomas de baixo grau pediátricos inclui:

- A - A melhor ressecção cirúrgica possível (mantendo ao máximo a função) (nível 2)
- B - Seguimento de todos os pacientes com doença residual (independente da quantidade) (nível 2)
- C - Aguardar a progressão (ou piora sintomática) para indicar terapia adjuvante (mesmo quando doença residual) (nível 2)
- D - Evitar radioterapia em menores de 5 anos e portadores de NF-1 através do uso de quimioterapia (TPCV um pouco superior a carboplatina-vincristina, vimblastina parece ser equivalente) (nível 4)
- E - Tratar com radioterapia lesões progressivas após cirurgia e/ou quimioterapia, em maiores de 8-10 anos (nível 4)

Infelizmente, mesmo com essa abordagem baseada em evidência, uma quantidade significativa de pacientes terá doença progressiva apesar da melhor terapia, mostrando que o tratamento ótimo dos tumores neuro-epiteliais de baixo grau pediátricos ainda não foi atingido. A incorporação de marcadores moleculares e melhor definição de subgrupos de risco devem ser prioridades na agenda da pesquisa clínica.

2.2 Tumores embrionários e pineoblastoma

Tumores embrionários incluem o meduloblastoma (mais comum deste grupo e o tumor cerebral maligno mais frequente em crianças e adolescentes), tumor teratóide-rabdóide atípico, tumor embrionário formador de rosetas em multicamadas, tumor embrionário sem outra especificação (SOE) e outros tumores mais raros.



RESSECÇÃO CIRÚRGICA PARA GLIOMAS DE BAIXO GRAU: MÁXIMA POSSÍVEL MANTENDO QUALIDADE DE VIDA ACEITÁVEL



FHC Félix, 2018

Figura 2.1: Tratamento de crianças com gliomas e outros tumores neuroepiteliais de baixo grau.



FHC Félix, 2018

Figura 2.2: Tratamento de crianças com ependimomas.



FHC Félix, 2018

Figura 2.3: Tratamento de crianças com meduloblastomas.

Esquemas de tratamento

3.1 Introdução

No Centro Pediátrico do Câncer do Hospital Infantil Albert Sabin, utilizamos um total de 16 (dezesesseis) protocolos de tratamento farmacológico para tumores cerebrais em crianças e adolescentes, baseados na literatura que foi citada neste manual. Estes protocolos foram adaptados a partir dos racionais dos ensaios clínicos descritos, com modificações pertinentes à realidade e disponibilidade de recursos em nosso serviço hospitalar. Além disso, quaisquer conclusões oriundas dos resultados destes ensaios clínicos, bem como informações de outros trabalhos e de outras fontes, foram usadas para adaptar os esquemas de tratamento à luz da melhor evidência disponível no momento em que este manual foi escrito. Alguns dos ensaios clínicos utilizados como modelo para parametrizar nossos protocolos ainda estão em andamento. Neste caso, apenas a parte não randomizada, não experimental dos esquemas foi adaptada e utilizada, mas não os braços de tratamento experimental ou não comprovado por evidências científicas.

3.2 O que são estes protocolos

Protocolo aqui significa um esquema de tratamento baseado em um ensaio clínico patrocinado por grandes grupos cooperativos de tratamento do câncer infantil. Nenhum destes protocolos inclui o texto completo ou trechos dos protocolos originais de pesquisa. Os pacientes tratados em nosso centro seguindo estes protocolos não estão sendo recrutados para pesquisa clínica. Estes protocolos também não constituem diretrizes terapêuticas, nem protocolos clínicos no sentido estrito, pois não foram elaborados por instituições ou grupos organizados, usando metodologia explícita. Nossos protocolos podem ser encarados como rotinas de manuseio dos pacientes e suas patologias, utilizados em nosso serviço hospitalar e baseados em evidências.

Pacientes com condições patológicas que não têm nenhum tratamento amplamente aceito, ou sobre as quais recaem controvérsias importantes quanto à terapêutica, são tratados com protocolos baseados em evidências preliminares, como ensaios clínicos piloto ou fase I-II, ou ainda revisões de evidências observacionais. Não existem, no momento, ensaios clínicos experimentais abertos em nosso serviço.

3.3 Como utilizar estes protocolos

Este manuscrito tem fins educativos e é voltado para falantes da língua portuguesa. Embora este documento seja usado pelo responsável deste projeto como rotina de tratamento dos seus pacientes, o autor

não pode responsabilizar-se pelo seu uso em outros locais e para o tratamento de outros pacientes, que não aqueles sob sua estrita supervisão. Os procedimentos e doses de medicamentos descritos no documento são no máximo possível fiéis ao empregado na literatura científica utilizada. No entanto, o autor não pode se responsabilizar por estas doses e seu uso, incluindo o manuseio não criterioso por profissional não habilitado para prescrever e administrar tais medicamentos.

Apenas médicos registrados de acordo com a legislação vigente em seu país e devidamente habilitados por sociedades de cancerologia (hemato-oncologia) pediátrica devem usar este documento, em parte, ou no todo, e segundo seu juízo, para o tratamento de pacientes. Neste caso, o autor isenta-se de responsabilidade legal sobre quaisquer resultados, incluindo complicações, eventos adversos, prejuízos ou custos, advindos do uso deste documento, ou parte dele, por qualquer outro que não ele mesmo. Ao obter este documento a partir deste projeto, o usuário dele (o documento) está tacitamente concordando com estes e outros termos explicitados aqui.

3.4 Declaração ética

Este manuscrito não necessariamente representa os pontos de vista ou é endossado pelo Hospital Infantil Albert Sabin ou pela Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, sendo de iniciativa do responsável pela sua elaboração.

Apesar de tratados conforme os racionais de ensaios clínicos conhecidos, os pacientes não estão sendo recrutados para pesquisa, e isso é deixado claro antes do início do tratamento. Quaisquer esquemas alternativos de tratamento aceitáveis do ponto de vista de chances de sucesso e risco de efeitos adversos são informados aos responsáveis pelos pacientes. Estes podem escolher livremente entre os protocolos propostos ou tratamentos alternativos aceitáveis.

3.5 Formato e contribuições

Nas páginas que se seguem, apresentamos as folhas de acompanhamento ambulatorial dos pacientes que estão em tratamento quimioterápico em nosso serviço hospitalar. Estas folhas são anexadas a cada prontuário do paciente e são preenchidas de acordo com o andamento do tratamento, anotando doses administradas, principais complicações, atrasos, modificações de doses, atualização de informações, entre outros dados. As versões aqui mostradas são as mais atuais quando da publicação deste manual.

O manual foi escrito em LaTeX, usando ShareLatex (depois Overleaf) e programas para desktop (Texmaker). Todo o código do projeto está disponível num repositório público do GitHub, que pode ser acessado neste endereço: <https://github.com/fhcflx/cpc-neuro.git>. O arquivo *.tex contém o código correspondente. Contribuições são bem-vindas. Se você ainda não tem uma conta no GitHub (gratuita), inscreva-se, abra uma pendência (*issue*) ou faça uma cópia (*fork*), modifique o que achar necessário e peça para integrar (*pull request*) suas mudanças ao projeto. O sítio do projeto pode ser visitado neste endereço: <https://fhcflx.github.io/cpc-neuro>.

3.6 Uso não padronizado (*off-label*) de medicamentos

A definição da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para uso *off-label* de medicamentos é a utilização de um medicamento aprovado para uma determinada indicação em um tratamento não previsto

na bula (não aprovado). Isso inclui estudos *a posteriori* que ampliam o uso de um medicamento para outras indicações e também o uso em outras doenças com base em similaridade fisiopatológica. Ainda de acordo com a ANVISA, o "uso *off-label* é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora, mas isso não implica que seja incorreto".

Na legislação brasileira atual, não existe regulamentação ou normatização sobre o uso não padronizado de medicamentos. O Conselho Federal de Medicina (CFM), em resposta a um processo-consulta, emitiu o parecer 2/16, no qual define que "os procedimentos médicos *off label* são aqueles em que se utilizam materiais ou fármacos fora das indicações em bula ou protocolos, e sua indicação e prescrição são de responsabilidade do médico. Não compete às Comissões de Ética emitir juízo de valor sobre o uso de *off label*." [45]

Para o CFM, o papel das Comissões de Ética Médica e Comitê de Ética em Pesquisa deve ser educativo, uma vez que a responsabilidade do uso não padronizado é toda do médico prescritor. Assim, não há obrigação de reportar o uso não padronizado de medicamentos a nenhuma instituição, da mesma forma que não existe exigência de consentimento informado por escrito no território nacional brasileiro para esse uso.

A utilização não padronizada de medicamentos é especialmente frequente na pediatria, uma vez que inexistente incentivo para que empresas que já tem produtos aprovados para adultos arquem com o dispendioso processo de registro da ampliação de seu uso para crianças. [46] Uma avaliação mostrou mais de 80% de prescrições *off-label* em uma UTI neonatal. [47] Na oncologia pediátrica, existem poucas avaliações semelhantes, mas o uso não padronizado de medicamentos é potencialmente maior ainda. [48, 49]

No caso dos esquemas de tratamento aqui descritos, praticamente todas as medicações têm indicações não padronizadas, seja por faixa etária (etoposido, vincristina, carboplatina, etc) ou por indicação não prevista em bula (vimblastina, cisplatina, ifosfamida e outros). De todas as medicações citadas nesta obra, apenas a ciclofosfamida, a lomustina e a temozolomida (quando usada para tratar gliomas de alto grau) são utilizadas de acordo com a aprovação da ANVISA.

Diversos autores já frisaram a necessidade de mais estudos a fim de validar as indicações, apresentações e vias de administração próprias da pediatria de todas as drogas utilizadas na prática clínica. Uma iniciativa como essa não pode esperar a iniciativa privada, que têm baixa probabilidade de investir em um processo dispendioso e sem retorno financeiro. Seria papel dos governos regular e fomentar o desenvolvimento das aplicações pediátricas de drogas. Infelizmente, em nosso país não existe programa governamental que contemple esse problema.

3.7 Avaliação de resposta:

Não existem critérios de avaliação de resposta criados especificamente para serem utilizados na rotina clínica em pacientes pediátricos com tumores do sistema nervoso central. Os critérios de avaliação de resposta mais amplamente usados baseiam-se nos critérios de resposta da Organização Mundial da saúde (OMS) [50] e estão listados na tabela abaixo:

A imagem onde a(s) lesão(s) aparece(m) com maior tamanho deve ser escolhida. As medidas subsequentes devem ser realizadas sempre no mesmo plano (axial, sagital, coronal) e aproximadamente mesmo nível da imagem inicial. No exemplo da figura acima, o plano é axial e o nível é logo acima dos núcleos da base. A lesão de grandes proporções ocupa o ventrículo lateral direito e atravessa a linha média. A imagem pós-tratamento é nitidamente menor, mas essa redução precisa ser objetivamente quantificada. Escolhendo-se a imagem com maior área lesional no corte axial, mede-se os dois maiores diâmetros perpendiculares entre

Resposta		Método 2D	Método 3D
Resposta completa	RC	Desaparecimento completo	Desaparecimento completo
Resposta parcial	RP	Redução $\geq 50\%$	Redução $\geq 65\%$
Resposta menor	RM	Redução 25 – 50%	Redução 40 – 65%
Doença estável	DE	Mudança $< 25\%$	Mudança $< 40\%$
Progressão	RP	Aumento $\geq 25\%$	Redução $\geq 40\%$

2D = bidimensional, 3D = tridimensional

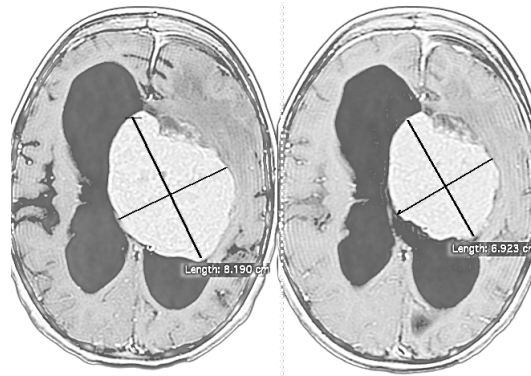


Figura 3.1: Exemplo de medida bidimensional (2D) em dois momentos, mostrando avaliação de resposta. Antes do tratamento, a lesão mediu $8,19 \times 6,2\text{cm} = 50,8$, depois do tratamento, mediu $6,92 \times 5,5\text{cm} = 38,1$. O cálculo da resposta é feito obtendo o produto dos maiores diâmetros perpendiculares e dividindo o valor posterior pelo valor anterior. $R = 38,1 \div 50,8 = 0,75$ Neste caso, ocorreu uma redução objetiva de 25% pelo método 2D, o que autoriza a classificação da resposta como *menor* (imagem do arquivo do autor, modificada com o programa Gimp 2.8).

si. O produto destes diâmetros é uma estimativa do volume tumoral (método 2D). O método 2D tem maior acurácia na pediatria [51].

A comparação entre os valores antes e após o tratamento mostra que ocorreu uma redução de 25% do valor estimado para o tamanho tumoral. Esta magnitude de redução encontra-se no limite entre a ausência de mudança (doença estável) e uma mudança menos significativa (resposta menor), ilustrando como a inspeção visual e a avaliação quantitativa podem dar impressões subjetivas diferentes. A avaliação quantitativa da resposta é imprescindível para classificar adequadamente os pacientes e decidir a conduta clínica.

Informações sobre as drogas utilizadas

4.1 Carboplatina

Aprovada pela ANVISA para uso adulto. Sua utilização em crianças e adolescentes é não padronizada (*off-label*). Indicações: carcinoma de ovário, carcinoma de pequenas células de pulmão, carcinomas espino-celulares de cabeça e pescoço e carcinomas de cérvix uterina. Outros usos, como no tratamento de tumores cerebrais, são não padronizados (*off-label*). Contra-indicações: hipersensibilidade à droga ou outros constituintes da fórmula ou à cisplatina; insuficiência renal grave, mielodepressão grave e/ou na presença de sangramento volumoso. Não deve ser usada durante a gravidez e lactação (dados da bula aprovada pela ANVISA).

Seu mecanismo de ação é semelhante ao da cisplatina. Liga-se ao ADN em replicação causando quebras de fita simples e ligações cruzadas interfilamentares. $\alpha t_{\frac{1}{2}}$ ¹ e $\beta t_{\frac{1}{2}}$ ² são, respectivamente, 1,1 a 2 horas e 2,6 a 5,9 horas. Não liga-se a proteínas. Via de eliminação principal: renal. Precisa de ajuste de dose na insuficiência renal.

Toxicidade:

- A Imediata: primeiras 24-48h. Comum (21-100%): náuseas e vômitos. Ocasional (5-20%): hipersensibilidade, constipação, diarreia. Raro (<5%): rash, mucosite.
- B Subaguda: 2-3 semanas. Comum: mielossupressão, distúrbios eletrolíticos. Ocasional: alteração de função hepática e/ou renal, dor abdominal, astenia. Raro: hiperbilirrubinemia.
- C Retardada: qualquer momento após tratamento. Ocasional: ototoxicidade. Raro: alopecia, neuropatia periférica, amaurose noturna e/ou a cores; leucemia secundária.

Formulação e estabilidade:

Frascos de solução aquosa pré-diluída ou pó liofilizado para diluição, variando de 150 a 600 mg por frasco. Diluição padrão 10 mg/ml (checar disponibilidade). Checar apresentação sobre validade. Reconstituir em água para injeção, SG5% ou SF0,9% a 10mg/ml. Pode ser rediluída em SG5% ou SF0,9% até 0,5 mg/ml, permanecendo estável por até 8h a 25° C. Alumínio reage com a carboplatina e pode causar sua precipitação. Evitar dispositivos de injeção com partes de alumínio. Proteger da luz.

¹Meia-vida de distribuição

²Meia-vida de eliminação

4.2 Cisplatina

Aprovada pela ANVISA para uso adulto e pediátrico. Indicações: tumores metastáticos de testículo, tumores metastáticos de ovário, câncer avançado de bexiga, carcinomas espino-celulares de cabeça e pescoço. Outros usos, como no tratamento de tumores cerebrais, são não padronizados (*off-label*). Contra-indicações: hipersensibilidade à droga ou a componentes da fórmula, mielodepressão, insuficiência renal grave, distúrbios de audição, infecções generalizadas. Não deve ser usada na gravidez ou lactação (dados da bula aprovada pela ANVISA).

Complexo inorgânico hidrossolúvel contendo um átomo central de platina, 2 átomos de cloro e 2 moléculas de amônia. Em solução aquosa, os átomos de cloro são lentamente deslocados para a solução, gerando um complexo hidratado positivamente carregado. Este complexo ativado reage com sítios nucleofílicos do ADN, ARN e proteínas, resultando na formação de ligações covalentes bifuncionais. As ligações cruzadas intrafilamentares entre citosina e guanina são as principais responsáveis pela inibição da síntese de ADN. Tem citotoxicidade sinérgica com radiação e outros agentes quimioterápicos. Sua distribuição é rápida (25-80 min) e sua meia-vida de eliminação é de 60-70 h. A platina (mas não a cisplatina em si) liga-se a proteínas plasmáticas (90% três horas após injeção). A meia-vida de eliminação da platina ligada á albumina é de 5 dias ou mais. Pode-se encontrar platina nos tecidos até 180 dias após a última administração. A excreção é renal e a penetração no SNC é mínima.

Toxicidade:

- A Imediata: primeiras 24-48h. Comum (21-100%): náuseas e vômitos. Ocasional (5-20%): sabor metálico. Raro (<5%): anafilaxia, flebite, ulceração por extravasamento (se $[] > 0,5 \text{ mg/ml}$).
- B Subaguda: 2-3 semanas. Comum: mielossupressão, hipomagnesemia, perda auditiva de frequências altas, nefrotoxicidade. Ocasional: distúrbios eletrolíticos, neuropatia periférica. Raro: vestibulopatia, zumbido, rash, convulsões, disfunção hepática.
- C Retardada: qualquer momento após tratamento. Ocasional: perda auditiva na faixa de frequências médias. Raro: arreflexia, perda da propriocepção e sensação vibratória, amaurose central, turvação visual, amaurose de cores, falência renal crônica, malignidade secundária.
- D Outros: teratogênica em animais, excretada no leite materno.

Formulação e estabilidade:

Disponível em solução pré-diluída a 1 mg/ml de cisplatina e 9 mg/ml de cloreto de sódio. Armazenar a 15-25° C. NÃO REFRIGERAR! Proteger da luz. Pode ser rediluída em SGF ou SF0,9%, desde que a solução contenha > 0,2% de NaCl. Soluções contendo dextrose, salina e/ou manitol são estáveis por 24-72h, porém não podem ser refrigeradas. Imcompatível com bicarbonato e soluções alcalinas. Alumínio reage com a cisplatina e pode causar sua precipitação. Evitar dispositivos de injeção com partes de alumínio.

Apêndice A

Quimioterapia de primeira linha

A.1 Glioma de baixo grau

Racional: num estudo piloto, o grupo de Eric Bouffet mostrou a viabilidade e boa resposta do uso de vimblastina semanal em pacientes com reação à carboplatina. No estudo fase II do The Hospital for Sick Children, a vimblastina foi eficaz em induzir remissão parcial ou completa em 36% de 51 pacientes com gliomas de baixo grau recorrentes ou progressivos, após esquemas prévios de quimioterapia e/ou radioterapia [52, 53]. 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) [35]. O protocolo original tratou os pacientes por 70 semanas. Nesta adaptação, os pacientes serão tratados por 1 ano (53 semanas), sendo opcional a prorrogação até completar 70 semanas de tratamento.

Elegível: astrocitoma de baixo grau (pilocítico, difuso, outros), oligodendroglioma, ganglioglioma, tumores mistos (oligoastrocitomas, outros), tumores de vias ópticas/hipotálamo (imagem típica, mesmo sem biópsia). Incluir tumores focais de tronco, excluir DIPG, ou tumores difusos de linha média H3K27M+. Pacientes com reação ou contra-indicação ao uso de carboplatina; doença recorrente após prévio tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia. Alternativa como primeira linha de tratamento. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: a conduta expectante é uma opção, uma vez que, via de regra, o crescimento destes tumores é lento e sua progressão demora anos, ou mesmo décadas. Pacientes de maior risco, como aqueles com lesões de vias ópticas ou hipotálamo, síndrome diencefálica ou com lesões de crescimento rápido devem ser tratados sem grande demora. Se possível, uma nova ressecção cirúrgica deve ser avaliada. O protocolo baseado no estudo COG-A9952 (carboplatina e vincristina) pode ser usado como primeira linha. A principal alternativa adjuvante para pacientes com mais de 5 anos e sem NF-1 é a RT local. Pacientes com astrocitomas difusos têm maior risco de transformação maligna após RT.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

A.1.1 Quimioterapia adjuvante: 53 semanas ou 1 ano

S1	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
S2	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S3	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S4	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S5	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
S6	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S7	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S8	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S9	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
S10	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S11	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S12	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S13	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:

S14	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S15	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S16	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S17	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1, 5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
S18	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S19	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S20	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S21	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1, 5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
S22	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S23	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S24	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S25	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1, 5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
S26	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Realizar imagem (RM) - não interromper protocolo aguardando resultado			
S27	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S28	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

S29	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
S30	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S31	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S32	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S33	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
S34	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S35	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S36	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S37	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
S38	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S39	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Realizar imagem (RM) - não interromper protocolo aguardando resultado			
S40	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S41	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:

S42	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S43	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S44	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S45	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1, 5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
S46	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S47	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S48	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S49	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1, 5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
S50	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S51	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S52	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S53	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1, 5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:

Final de Protocolo

A.1.2 Sequência opcional - semanas 54 a 70

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

S54	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
S55	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S56	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S4	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S57	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
S58	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S59	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S60	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S61	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
S62	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S63	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S64	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S65	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:

S66	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S67	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S68	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
S69	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1, 5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
S70	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica

Final de Protocolo

Solicitar imagem (RNM)

A.1.3 Modificações de dose:

O protocolo original requeria uma dose semanal de vimblastina, com uma tolerância de dois dias a mais ou a menos. Atrasos frequentes ou muito maiores que isso podem reduzir de forma imprevisível a eficácia do tratamento. Em pacientes com $SC < 0,6m^2$, as doses devem ser calculadas de acordo com o peso:

$$\frac{dose/m^2 \times peso(kg)}{30}$$

Se a contagem de neutrófilos for $< 750/mm^3$, porém $\geq 500/mm^3$, reduzir dose para $5mg/m^2$ ou 80% da dose se $SC < 0,6m^2$. Se a contagem de neutrófilos for $< 500/mm^3$, interromper até subir para $\geq 750/mm^3$. Se toxicidade hematológica recorrente, reduzir dose para $4mg/m^2$ ou 67% da dose se $SC < 0,6m^2$. No protocolo original, não foram permitidos fatores de crescimento.

A.1.4 Avaliação de resposta:

Uma ressonância magnética (RM) realizada com até 1 mês de antecedência foi exigida para iniciar o protocolo original. As imagens subsequentes foram realizadas nas semanas 26, 39, 52 e 70 após o início do protocolo. Todas as imagens de RM devem incluir obrigatoriamente as sequências T1, T2, FLAIR e T1 com contraste. O critério de resposta da OMS deve ser utilizado conforme descrito anteriormente.

A.1.5 Avaliação no seguimento:

Para os pacientes que completaram o protocolo, uma imagem de RM deve ser solicitada a cada 3 meses no primeiro ano, a cada 6 seis meses no segundo ano e, depois, anualmente por 5 anos.

ATENÇÃO: o objetivo deste protocolo é ADIAR O USO DA RT (se não tiver sido feita) até a criança atingir uma idade onde os efeitos adversos da radiação sejam reduzidos, ou controlar doença recidivada após a RT. A principal resposta deste protocolo é ESTABILIZAÇÃO DA DOENÇA. Logo, é inadequado iniciar este esquema de QT em crianças em regime de internação prolongada, dependentes de cuidados hospitalares,

visando "melhorar" sua condição clínica. Igualmente, é inadequado iniciar este protocolo em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

A.2 Meduloblastoma - Risco padrão – Adaptado dos ensaios CCG-9961 e ACNS0331

Racional: no estudo CCG-9961 do COG, a adição de QT permitiu a redução da dose da RT para o neuro-eixo para 2340 cGY, com *boost* para o sítio tumoral completando 54 Gy de dose total[19]. O COG testou recentemente uma nova redução da RT, com o ensaio fase III ACNS0331, o qual foi interrompido precocemente devido a excesso de recidivas no grupo experimental. Dessa forma, a recomendação é de manter a dose atual de RT para meduloblastomas de risco padrão.[54] O COG fez modificações na manutenção do protocolo. Utilizamos o esquema de QT segundo o braço controle do ensaio ACNS0331, derivado do CCG-9961.

Elegível: apenas meduloblastoma (fossa posterior), com menos de 1,5cm² de tumor residual (RNM de controle até 21 dias pós-op, preferido 72h após); sem metástases (RNM de neuro-eixo e PL/MO); excluir tumores com anaplasia ou positivos para N-MYC/C-MYC. Tratamento precisa iniciar até 31 dias após cirurgia. Excluir pacientes com menos de 3 anos. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: a principal alternativa é a RT para neuro-eixo sem redução de dose (36 Gy) com boost para a fossa posterior de 18-20 Gy, completando 54-56 Gy de dose total. Essa estratégia, na ausência de QT adjuvante, é capaz de evitar recidivas em pacientes de risco padrão.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

A.2.1 Radioquimioterapia: 7 semanas (43 dias)

SEMANA 1					
Dia	Dose RT		Data	Quimioterapia	Rubrica
	Neuro-eixo	Fossa poster			
D1		1, 8 Gy		Vincristina 1, 5 mg/m ²	
D2		1, 8 Gy			
D3		1, 8 Gy			
D4		1, 8 Gy			
D5		1, 8 Gy			
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):		
	BT(<1,9mg/dl):		BD(< 1, 5mg/dl):		

SEMANA 2					
Dia	Dose RT		Data	Quimioterapia	Rubrica
	Neuro-eixo	Fossa poster			
D8		1, 8 Gy		Vincristina 1, 5 mg/m ²	
D9		1, 8 Gy			
D10		1, 8 Gy			
D11		1, 8 Gy			
D12		1, 8 Gy			
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):		
	BT(<1,9mg/dl):		BD(< 1, 5mg/dl):		

SEMANA 3					
Dia	Dose RT		Data	Quimioterapia	Rubrica
	Neuro-eixo	Fossa poster			
D15		1, 8 Gy		Vincristina 1, 5 mg/m ²	
D16		1, 8 Gy			
D17		1, 8 Gy			
D18		1, 8 Gy			
D19		1, 8 Gy			
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):		
	BT(<1,9mg/dl):		BD(< 1, 5mg/dl):		

SEMANA 4					
Dia	Dose RT		Data	Quimioterapia	Rubrica
	Neuro-eixo	Fossa poster			
D22		1, 8 Gy		Vincristina 1, 5 mg/m ²	
D23		1, 8 Gy			
D24		1, 8 Gy			
D25	1, 8 Gy				
D26	1, 8 Gy				
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):		
	BT(<1,9mg/dl):		BD(< 1, 5mg/dl):		

SEMANA 5					
Dia	Dose RT		Data	Quimioterapia	Rubrica
	Neuro-eixo	Fossa poster			
D29	1, 8 Gy			Vincristina 1, 5 mg/m ²	
D30	1, 8 Gy				
D31	1, 8 Gy				
D32	1, 8 Gy				
D33	1, 8 Gy				
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):		
	BT(<1,9mg/dl):		BD(< 1, 5mg/dl):		

SEMANA 6					
Dia	Dose RT		Data	Quimioterapia	Rubrica
	Neuro-eixo	Fossa poster			
D36	1, 8 Gy			Vincristina 1, 5 mg/m ²	
D37	1, 8 Gy				
D38	1, 8 Gy				
D39	1, 8 Gy				
D40	1, 8 Gy				
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):		
	BT(<1,9mg/dl):		BD(< 1, 5mg/dl):		

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

SEMANA 7

Dia	Dose RT		Data	Quimioterapia	Rubrica
	Neuro-eixo	Fossa poster			
D43	1, 8 Gy			Vincristina 1, 5 mg/m ²	
Exames	Neut ($> 7, 5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7, 5 \times 10^4$):		
	BT(<1,9mg/dl):		BD(< 1, 5mg/dl):		

Intervalo de 28 dias

Máximo de 8 doses de VCR, máximo de 20 dias recebendo RT cranioespinhal, máximo de 51 dias de RT no total

A.2.2 Manutenção: 04 ciclos A e 04 ciclos B**CICLO A**

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D71	Cisplatina 75 mg/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
D72	Vincristina 1, 5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
Exames	Neut($> 10^3$):		Plaq($> 10^5$):	
	ClearCreat ($> 75\%$) basal:			
D78	Vincristina 1, 5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
D85	Vincristina 1, 5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	

Intervalo de 28 dias**CICLO B**

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D113	Ciclofosfamida 1, 0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
D114	Ciclofosfamida 1, 0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
	Vincristina 1, 5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
Exames	Neut($> 10^3$):		Plaq($> 10^5$):	
	ClearCreat ($> 75\%$) basal:			
D120	Vincristina 1, 5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

CICLO A				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D141	Cisplatina 75 mg/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
D142	Vincristina 1, 5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
Exames	Neut(> 10 ³):		Pla(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D148	Vincristina 1, 5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
D155	Vincristina 1, 5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	

Intervalo de 28 dias

CICLO B				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D183	Ciclofosfamida 1, 0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
D184	Ciclofosfamida 1, 0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
	Vincristina 1, 5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
Exames	Neut(> 10 ³):		Pla(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D190	Vincristina 1, 5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

CICLO A				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D211	Cisplatina 75 mg/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
D212	Vincristina 1, 5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
Exames	Neut(> 10 ³):		Pla(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D218	Vincristina 1, 5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
D225	Vincristina 1, 5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	

Intervalo de 28 dias

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

CICLO B

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D253	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
D254	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
Exames	Neut(> 10 ³):		PlaQ(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			

D260	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
-------------	--	--	-----------------	--

Intervalo de 21 dias**CICLO A**

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D281	Cisplatina 75 mg/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
D282	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
Exames	Neut(> 10 ³):		PlaQ(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			

D288	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
-------------	--	--	-----------------	--

D295	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
-------------	--	--	-----------------	--

Intervalo de 28 dias**CICLO B**

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D323	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
D324	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
Exames	Neut (> 10 ³):		PlaQ (> 10 ⁵):	
	ClearCreat Neut (> 7,5 × 10 ²):			

D330	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
-------------	--	--	-----------------	--

FIM DE PROTOCOLO**A.2.3 Modificações de dose:**

Se tiver que adiar a CTX por neutropenia, reduzir em 50% a dose, mesmo após recuperação.

Toxicidade grau 3-4 pela VCR, suspender dose seguinte. Reiniciar com dose normal. Recorrência: reduzir dose. Se ocorrer redução de 20dB ou mais em frequências auditivas baixas (500-2000Hz), reduzir CDDP em 50%. Se ocorrer redução de 30dB na faixa de 4000-8000 Hz), reduzir CDDP em 50%. Ototoxicidade grau

IV: interromper CDDP até nível de lesão retornar ao grau II.

Avaliação: imagem a cada 3 ciclos (3 meses), se progressão, interromper protocolo.

ATENÇÃO: o objetivo deste protocolo é REDUZIR A DOSE DA RT PARA O NEURO-EIXO, visando reduzir os efeitos adversos da radiação, sem aumentar a taxa de recidiva. Logo, é inadequado iniciar este esquema de QT em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

A.3 Tumores malignos do SNC em menores de 3 anos – Adaptado do ensaio CCG 9921

Racional: no estudo do COG, a QT foi capaz de adiar e até tornar desnecessária a RT. Essa tem sido a principal estratégia de tratamento na maioria dos ensaios clínicos em crianças com esse perfil[20]. Pacientes com sPNET e ATRT têm prognóstico bem inferior que os outros.

Elegível: gliomas de alto grau, ependimoma, tumores embrionários, tumores de células germinativas. Independente se metástase. Estadiamento: citologia LCR e imagem do neuro-eixo (RNM) para ependimomas e tumores embrionários (meduloblastoma, PNET, ATRT, pineoblastoma, outros); marcadores para TCG. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: não existe tratamento padrão para crianças menores de 3 anos com tumores cerebrais malignos. Os pacientes com ressecção incompleta têm um prognóstico insatisfatório e sobrevida livre de progressão prolongada reduzida.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

A.3.1 Indução: 5 ciclos (VCEC)

Ciclo 1						
Dia	Data		Leuco	Pla	Administrado	Rubrica
1		Vincristina 0,05 mg/kg	$> 10^3/mm^3$	$> 10^5/mm^3$	() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		Cisplatina 3,5 mg/kg			() Sim () Não	
2		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
3		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
4-13		G-CSF 5 μ g/kg/dia			() Sim () Não	

Dia	Data		Administrado	Rubrica
8		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia	() Sim () Não	
15		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia	() Sim () Não	

Ciclo 2						
Dia	Data		Leuco	Pla	Administrado	Rubrica
22		Vincristina 0,05 mg/kg	$> 10^3/mm^3$	$> 10^5/mm^3$	() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		Cisplatina 3,5 mg/kg			() Sim () Não	
23		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
24		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
25-34		G-CSF 5 μ g/kg/dia			() Sim () Não	

Dia	Data		Administrado	Rubrica
29		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia	() Sim () Não	
36		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia	() Sim () Não	

Ciclo 3						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
43		Vincristina 0,05 mg/kg	$> 10^3/mm^3$	$> 10^5/mm^3$	() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		Cisplatina 3,5 mg/kg			() Sim () Não	
44		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
45		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
46-55		G-CSF 5 μ g/kg/dia			() Sim () Não	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
50		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
57		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Ciclo 4						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
64		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		Cisplatina 3,5 mg/kg			() Sim () Não	
65		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
66		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
67-76		G-CSF 5 μ g/kg/dia			() Sim () Não	

Ciclo 5						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
85		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		Cisplatina 3,5 mg/kg			() Sim () Não	
86		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
87		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
88-97		G-CSF 5 μ g/kg/dia			() Sim () Não	

REAVALIAR

Menos de 36 meses de idade ao terminar indução: Sem doença residual – ir para manutenção. Doença residual: considerar *second look surgery*.

Mais de 36 meses de idade ao terminar a indução: Sem doença residual, nem metástase – manutenção. Doença residual/metástase – RT antes da manutenção. Reiniciar QT 4 semanas após o fim da RT e completar a manutenção.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

A.3.2 Manutenção: 08 ciclos

Ciclo 1						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
1		Carboplatina 10 mg/kg	$> 10^3$	$> 10^5$	() Sim () Não	
		Vincristina 0,05 mg/kg			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
2		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
8		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	
15		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	
22		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
29		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
30		Etoposido 1,5 mg/kg/dia)			() Sim () Não	

Ciclo 2						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
50		Carboplatina 10 mg/kg	$> 10^3$	$> 10^5$	() Sim () Não	
		Vincristina 0,05 mg/kg			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
51		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
57		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	
64		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	
71		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
78		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
79		Etoposido 1,5 mg/kg/dia)			() Sim () Não	

Ciclo 3						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
99		Carboplatina 10 mg/kg	$> 10^3$	$> 10^5$	() Sim () Não	
		Vincristina 0,05 mg/kg			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
100		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
106		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	
113		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	
120		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
127		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
128		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	

Ciclo 4						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
148		Carboplatina 10 mg/kg	$> 10^3$	$> 10^5$	() Sim () Não	
		Vincristina 0,05 mg/kg			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
149		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
155		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	
162		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	
169		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
176		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
177		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

Ciclo 5						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
197		Carboplatina 10 mg/kg	$> 10^3$	$> 10^5$	() Sim () Não	
		Vincristina 0,05 mg/kg			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
198		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
204		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	
211		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	
218		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
225		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
226		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	

Ciclo 6						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
246		Carboplatina 10 mg/kg	$> 10^3$	$> 10^5$	() Sim () Não	
		Vincristina 0,05 mg/kg			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
247		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
253		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	
260		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	
267		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
274		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
275		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	

Ciclo 7						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
295		Carboplatina 10 mg/kg	$> 10^3$	$> 10^5$	() Sim () Não	
		Vincristina 0,05 mg/kg			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
296		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
302		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	
309		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	
316		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
323		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
324		Etoposido 1,5 mg/kg/dia)			() Sim () Não	

Ciclo 8						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
344		Carboplatina 10 mg/kg	$> 10^3$	$> 10^5$	() Sim () Não	
		Vincristina 0,05 mg/kg			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
345		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
351		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	
358		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	
365		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () Não	

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
372		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () Não	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () Não	
373		Etoposido 1,5 mg/kg/dia)			() Sim () Não	

Reavaliar com imagem – Re-operação se possível

Encaminhar para Radioterapia

Final de Protocolo

A.3.3 Modificações de dose:

Adiar se $L < 1000/\text{mm}^3$ ou $P < 100000/\text{mm}^3$. Se atraso maior que 7 dias, reduzir dose de ciclofosfamida em 20%. Toxicidade grau 3-4 pela VCR, suspender dose seguinte. Reiniciar com dose normal. Recorrência: reduzir dose. Bilirrubina total de 1,5-1,9 mg/dl, reduzir VCR para 1,0 mg/m²; se bilirrubina $> 1,9$ mg/dl, suspender uma dose de VCR.

G-CSF: se ocorrer atraso maior que 1 semana no início do próximo ciclo, fazer G-CSF imediatamente após a droga que causou neutropenia. Se ocorrer infecção grave com neutropenia, tratar a infecção e iniciar G-CSF imediatamente e fazer no próximo ciclo. Se novo episódio infeccioso ocorrer apesar de usar G-CSF, reduzir dose em 25% da droga causadora da neutropenia.

Se o clearance de creatinina $< 50\%$ basal ou < 60 , suspender CDDP. No ciclo seguinte, se exames normalizados, fazer 50% da dose de CDDP. Aumente novamente para 100% somente no terceiro ciclo, se exames mantiverem-se normais. Se ocorrer redução de 20dB ou mais em frequências auditivas baixas (500-2000Hz), reduzir carboplatina em

50%. Se ocorrer redução de 30dB na faixa de 4000-8000 Hz), reduzir carboplatina em 50%. Ototoxicidade grau IV: interromper carboplatina até nível de lesão retornar ao grau II.

ATENÇÃO: objetivo deste protocolo é ADIAR O USO DA RT até a criança atingir uma idade onde os efeitos adversos da radiação sejam toleráveis (3 anos). Dessa forma, é inadequado iniciar este protocolo em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

A.4 Ependimoma – Adaptado dos ensaios do COG e SIOP e de dados combinados da literatura

Racional: nos estudos do COG, os pacientes foram estratificados em 4 grupos [55]:

Estrato 1 - Paciente com ependimomas clássicos supratentoriais com ressecção microscopicamente completa.

Estrato 2 - Pacientes com ressecção parcial.

Estrato 3 - Pacientes com ressecção total macroscópica ou subtotal (até 5 mm de tumor residual).

Estrato 4 - Pacientes com ependimomas anaplásicos supratentoriais com ressecção total ou infratentoriais (qualquer histologia) com ressecção total.

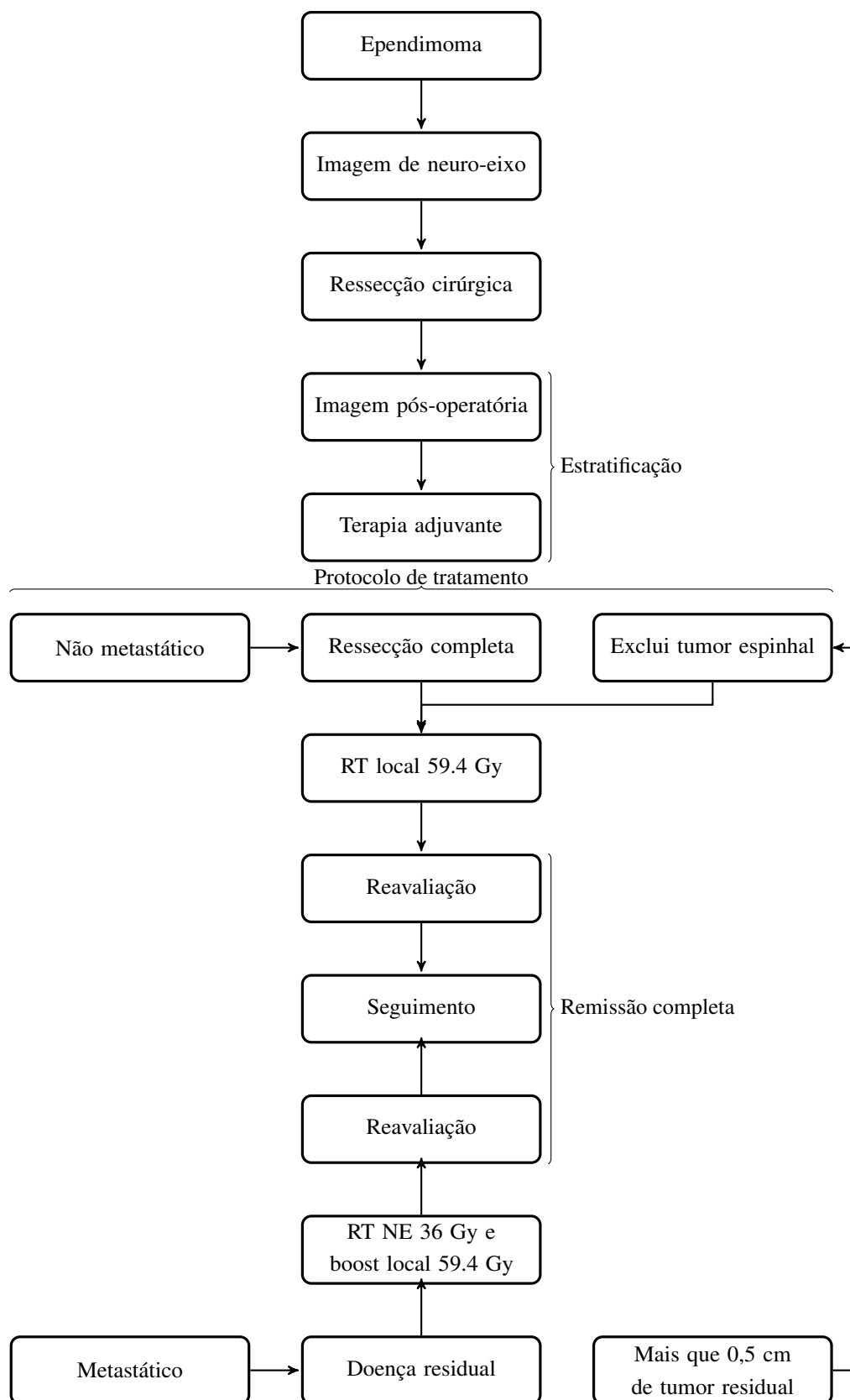
Dados combinados da literatura [56] confirmam o impacto da ressecção tumoral e da radioterapia no tratamento do ependimoma, mas relativizam a importância do grau da OMS. Os resultados dos estudos do SIOP parecem indicar uma pequena influência da anaplasia no prognóstico, porém eles não levaram em conta os novos dados moleculares [57]. Até o momento, não existem dados comprovando a eficácia do uso rotineiro de QT adjuvante pré ou pós-RT. Além disso, os resultados do ensaio ACNS0121 parecem indicar que a RT não deve ser postergada após a cirurgia, nem mesmo para tentar a realização de *second-look surgery* para diminuir o tumor residual.

Assim, o principal tratamento para pacientes com ependimoma mantém-se a ressecção mais ampla possível e RT logo em seguida, idealmente até 30 dias depois. Da mesma forma, os dados combinados da literatura sugerem que a dose de RT deve ser idealmente não menor que 59.4 Gy em crianças maiores que 3 anos [58]. Um consenso de conduta clínica baseado nas novas informações moleculares sugere o seguinte para pacientes com ependimoma intracraniano [58]:

- 1 . O tratamento não deve se basear no grau histológico da OMS, exceto em ensaios clínicos.
- 2 . Ependimomas supratentoriais e da fossa posterior são doenças molecularmente diferentes (mas isso não impacta na clínica ainda).
- 3 . Revisão central de imagens e histologia e estadiamento molecular devem ser componentes centrais em ensaios clínicos.
- 4 . O padrão de tratamento fora de ensaios clínicos é a máxima ressecção segura para o paciente, seguida de RT focal.

Elegível:Estadiamento pré-tratamento: até 0,5cm de tumor residual (RNM de controle até 21 dias pós-op, preferido 72h após); sem metástases (RNM de neuro-eixo e PL/MO). Tratamento precisa iniciar até 56 dias após cirurgia. Apenas EPENDIMOMA (excluindo espinhal). Pacientes com mais de 3 anos de idade. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: não existe esquema de QT amplamente aceito para tratar crianças com ependimoma. O tratamento padrão é RT no leito tumoral. Os pacientes com ressecção incompleta têm um prognóstico insatisfatório e sobrevida livre de progressão prolongada reduzida.



A.5 Tumores embrionários – Adaptado dos ensaios COG-A99701 e ACNS0332

Racional: no estudo piloto do COG[59], a QT durante a RT possibilitou a melhora da sobrevida de pacientes com tumor residual ou metástase. O COG está testando agora essa estratégia no ensaio fase III ACNS0332. Resultados preliminares para tumores embrionários supratentoriais mostraram que a adição de carboplatina durante a RT não modificou a sobrevida, não podendo ser recomendada para este subgrupo de pacientes.[60] Não existe tratamento quimioterápico padrão para estes pacientes, porém os resultados do COG são os melhores publicados até o momento. Reforço deve ser feito também sobre as metástases espinhais, até 45Gy dose total acima do cone medular e 50,4 Gy abaixo dele. Reavaliar com imagens 4 semanas após terminar RT.

Elegível: meduloblastoma (fossa posterior) e PNET, com mais de 1,5cm² de tumor residual (RNM de controle até 21 dias pós-op, preferido 72h após); e/ou com metástases (RNM de neuro-eixo e PL/MO); incluir tumores com anaplasia ou positivos para N-MYC/C-MYC. Excluir pacientes com marcador INI-1 negativo ou menores de 3 anos. Tratamento precisa iniciar até 31 dias após cirurgia. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: não existe alternativa de QT amplamente aceita para este grupo de pacientes. Invariavelmente, os pacientes com doença metastática e fatores de risco molecular têm prognóstico insatisfatório, com reduzida sobrevida livre de progressão prolongada.

Nome: _____

Peso: _____

Estatura: _____

A.5.1 Radioquimioterapia: 7 semanas (43 dias)

Não fazer este componente para pacientes com tumores embrionários supratentoriais. Deve ser feito apenas para pacientes com meduloblastoma de alto risco.

SEMANA 1					
Dia	Dose RT		Data	Quimioterapia	Rubrica
	Neuro-eixo	Fossa poster			
D1		1, 8 Gy		Vincristina 1, 5 mg/m ² Carboplatina 35mg/m ²	
D2		1, 8 Gy		Carboplatina 35mg/m ²	
D3		1, 8 Gy		Carboplatina 35mg/m ²	
D4		1, 8 Gy		Carboplatina 35mg/m ²	
D5		1, 8 Gy		Carboplatina 35mg/m ²	
Exames	Neut (> 7, 5 × 10 ²):		Plaq (> 7, 5 × 10 ⁴):		
	BT(<1,9mg/dl):		BD(< 1, 5mg/dl):		

SEMANA 2					
Dia	Dose RT		Data	Quimioterapia	Rubrica
	Neuro-eixo	Fossa poster			
D8		1, 8 Gy		Vincristina 1, 5 mg/m ² Carboplatina 35mg/m ²	
D9		1, 8 Gy		Carboplatina 35mg/m ²	
D10		1, 8 Gy		Carboplatina 35mg/m ²	
D11		1, 8 Gy		Carboplatina 35mg/m ²	
D12		1, 8 Gy		Carboplatina 35mg/m ²	
Exames	Neut (> 7, 5 × 10 ²):		Plaq (> 7, 5 × 10 ⁴):		
	BT(<1,9mg/dl):		BD(< 1, 5mg/dl):		

SEMANA 3					
Dia	Dose RT		Data	Quimioterapia	Rubrica
	Neuro-eixo	Fossa poster			
D15	1, 8 Gy			Vincristina 1, 5 mg/m ² Carboplatina 35mg/m ²	
D16	1, 8 Gy			Carboplatina 35mg/m ²	
D17	1, 8 Gy			Carboplatina 35mg/m ²	
D18	1, 8 Gy			Carboplatina 35mg/m ²	
D19	1, 8 Gy			Carboplatina 35mg/m ²	
Exames	Neut (> 7, 5 × 10 ²):		Plaq (> 7, 5 × 10 ⁴):		
	BT(<1,9mg/dl):		BD(< 1, 5mg/dl):		

SEMANA 4					
Dia	Dose RT		Data	Quimioterapia	Rubrica
	Neuro-eixo	Fossa poster			
D22	1, 8 Gy			Vincristina 1, 5 mg/m ²	
D23	1, 8 Gy			Carboplatina 35mg/m ²	
D24	1, 8 Gy			Carboplatina 35mg/m ²	
D25	1, 8 Gy			Carboplatina 35mg/m ²	
D26	1, 8 Gy			Carboplatina 35mg/m ²	
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):		
	BT(<1,9mg/dl):		BD(< 1, 5mg/dl):		

SEMANA 5					
Dia	Dose RT		Data	Quimioterapia	Rubrica
	Neuro-eixo	Fossa poster			
D29	1, 8 Gy			Vincristina 1, 5 mg/m ²	
D30	1, 8 Gy			Carboplatina 35mg/m ²	
D31	1, 8 Gy			Carboplatina 35mg/m ²	
D32	1, 8 Gy			Carboplatina 35mg/m ²	
D33	1, 8 Gy			Carboplatina 35mg/m ²	
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):		
	BT(<1,9mg/dl):		BD(< 1, 5mg/dl):		

SEMANA 6					
Dia	Dose RT		Data	Quimioterapia	Rubrica
	Neuro-eixo	Fossa poster			
D36	1, 8 Gy			Vincristina 1, 5 mg/m ²	
D37	1, 8 Gy			Carboplatina 35mg/m ²	
D38	1, 8 Gy			Carboplatina 35mg/m ²	
D39	1, 8 Gy			Carboplatina 35mg/m ²	
D40	1, 8 Gy			Carboplatina 35mg/m ²	
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):		
	BT(<1,9mg/dl):		BD(< 1, 5mg/dl):		

SEMANA 7					
Dia	Dose RT		Data	Quimioterapia	Rubrica
	Neuro-eixo	Fossa poster			
D43	1, 8 Gy			Vincristina 1, 5 mg/m ²	
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):		
	BT(<1,9mg/dl):		BD(< 1, 5mg/dl):		

Intervalo de 42 dias

Nome: _____

Peso: _____

Estatura: _____

A.5.2 Manutenção: 06 ciclos

CICLO 1				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D85	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
D86	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
Exames	Neut(> 10 ³):		Plaq(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D92	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

CICLO 2				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D113	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
D114	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
Exames	Neut(> 10 ³):		Plaq(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D120	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

CICLO 3				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D141	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
D142	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
Exames	Neut(> 10 ³):		Plaq(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D148	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

CICLO 4				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D169	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
D170	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
Exames	Neut(> 10 ³):		Pla(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D176	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

CICLO 5				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D197	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
D198	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
Exames	Neut(> 10 ³):		Pla(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D204	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

CICLO 6				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D225	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
D226	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () Não	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	
Exames	Neut(> 10 ³):		Pla(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D232	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () Não	

FIM DE PROTOCOLO

A.5.3 Modificações de dose:

Se tiver que adiar a CTX por neutropenia, reduzir em 25% a dose, mesmo após recuperação. Toxicidade grau 3-4 pela VCR, suspender dose seguinte. Reiniciar com dose normal. Recorrência: reduzir dose.

Avaliação: imagem a cada 3 ciclos (3 meses), se progressão, interromper protocolo.

ATENÇÃO: este protocolo mostrou eficácia em um ensaio fase II não comparativo com número limitado de pacientes. Dessa forma, é inadequado iniciar este protocolo em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

A.6 Glioma de alto grau – Adaptado do ensaio ACNS0423

Racional: no estudo do COG, a temozolomida (TMZ) associada à lomustina mostraram superioridade em relação ao controle histórico (ACNS0126)[61]. Deve-se levar em conta a disponibilidade e custo do esquema. Não foi realizada comparação com os dados do estudo CCG-945.

Elegível: extensão da ressecção cirúrgica (RNM de controle até 21 dias pós-op, preferido 72h após); não é necessário pesquisar metástases de rotina (RNM de neuro-eixo e PL/MO). Tratamento precisa iniciar até 42 dias após cirurgia. Inclui glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, gliossarcoma. Pacientes com gliomas difusos de linha média H3K27M+ (DIPG) não foram incluídos neste protocolo, porém mostraram ausência de resposta a temozolomida durante e após a radioterapia[62], logo não devem ser incluídos neste protocolo. Pacientes com mais de 3 anos de idade. Somente iniciar o protocolo após a assinatura do TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO, conforme acordado. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: não existe esquema de QT amplamente aceito para tratar crianças com gliomas de alto grau, incluindo gliomas pontinos intrínsecos difusos (DIPG). O tratamento padrão é RT craniana. Os pacientes com mais de 3 anos têm um prognóstico insatisfatório e sobrevida mediana de pouco mais de 12 meses.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

A.6.1 Indução: 6 semanas (radioquimioterapia)

Semana	Dose	Data	Neut	Plaq	Administrado	Rubrica
1	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () Não	
2	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () Não	
3	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () Não	
4	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () Não	
5	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () Não	
6	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () Não	

Intervalo de 28 dias.**A.6.2 Manutenção: 06 ciclos**

CICLO 1				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
	Lomustina 90 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
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 28 dias.

CICLO 2

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 160 mg/m ² Lomustina 90 mg/m ²		() Sim () Não () Sim () Não	
D2	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
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 28 dias.**CICLO 3**

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 160 mg/m ² Lomustina 90 mg/m ²		() Sim () Não () Sim () Não	
D2	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
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 28 dias.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

CICLO 4

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
	Lomustina 90 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
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 ($> 7,5 \times 10^2$):	Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):
-----------------------	-------------------------------	-------------------------------

Intervalo de 28 dias.**CICLO 5**

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
	Lomustina 90 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
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 ($> 7,5 \times 10^2$):	Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):
-----------------------	-------------------------------	-------------------------------

Intervalo de 28 dias.

CICLO 6				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
	Lomustina 90 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () Não	
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 ($> 7,5 \times 10^2$):	Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):
-----------------------	-------------------------------	-------------------------------

Intervalo de 28 dias.

A.6.3 Modificações de dose:

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

Avaliação: imagem a cada 3 ciclos (3 meses), se progressão, interromper protocolo.

APRESENTAÇÕES DE TEMOZOLOMIDA NO HIAS: cápsulas de 100mg e 250mg

APRESENTAÇÕES DE LOMUSTINA NO HIAS: cápsulas de 10mg

ADVERTÊNCIA: SMZ+TMP não deve ser administrada juntamente com a temozolomida!

ATENÇÃO: este protocolo mostrou eficácia em um ensaio fase II não comparativo com número limitado de pacientes. Dessa forma, é inadequado iniciar este protocolo em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

Apêndice B

**Quimioterapia de resgate (doença
recorrente/progressiva)**

B.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.[63] A série incluía 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 progressão 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.[64]

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 à 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 TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO, conforme acordado. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: para pacientes com tumores de baixo grau, a conduta expectante é uma opção, uma vez que, via de regra, o crescimento destes tumores é lento e sua progressão demora anos, ou mesmo décadas. Pacientes de maior risco, como aqueles com lesões de vias ópticas ou hipotálamo, síndrome diencefálica ou com lesões de crescimento rápido devem ser tratados sem grande demora. Se possível, uma nova ressecção cirúrgica deve ser avaliada. A principal alternativa adjuvante para pacientes com mais de 5 anos e sem NF-1 é a RT local. Pacientes com astrocitomas difusos têm maior risco de transformação maligna após RT. Pacientes com tumores embrionários recorrentes não tem alternativa estabelecida de tratamento.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

B.1.1 Quimioterapia: 10 ciclos

CICLO 1				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 ($> 7,5 \times 10^2$):	Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):
-----------------------	-------------------------------	-------------------------------

Intervalo de 14 dias.

CICLO 2				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 ($> 7,5 \times 10^2$):	Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):
-----------------------	-------------------------------	-------------------------------

Intervalo de 14 dias.

CICLO 3

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 10**

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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):
-----------------------	----------------------------------	----------------------------------

FIM DE PROTOCOLO**B.1.2 Modificações de dose:**Se atraso maior que 7 dias por toxicidade, reduzir os ciclos subsequentes para 150 mg/m²/dia.

Avaliação: imagem a cada 3 ciclos (3 meses), se progressão, interromper protocolo.

APRESENTAÇÕES DE TEMOZOLOMIDA NO HIAS: cápsulas de 100mg e 250mg

ADVERTÊNCIA: SMZ+TMP não deve ser administrada juntamente com a temozolomida!

ATENÇÃO: este protocolo mostrou eficácia em um estudo observacional não comparativo e em um ensaio fase II com número limitado de pacientes. Logo, é inadequado iniciar este esquema de QT em crianças em regime de internação prolongada, dependentes de cuidados hospitalares, visando "melhorar" sua condição clínica. Igualmente, é inadequado iniciar este protocolo em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

B.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 [65]. 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 [66].

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. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS 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 é repetir RT craniana.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

B.2.1 Resgate: 03 ciclos - repetir enquanto não houver progressão

CICLO 1				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
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 D2 D3	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
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 () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Ifosfamida 2000 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
Exames	Neut ($> 1,0 \times 10^3$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):	TGO:
	Creat(< 1,5 vezes)		BT(< 1,5 vezes):	TGP:

REAVALIAR A CADA 3 CICLOS

B.2.2 Modificações de dose:

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

Avaliação: imagem a cada 3 ciclos, se progressão, interromper protocolo.

ATENÇÃO: este protocolo mostrou eficácia em um ensaio fase II não comparativo com número limitado de pacientes. Dessa forma, é inadequado iniciar este protocolo em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

B.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 [67].

O Pediatric Oncology Group (POG) completou um ensaio fase I/II que tratou 92 pacientes com tumor sólidos recorrentes ou refratários 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 [68]. Num ensaio fase II que se seguiu, o POG tratou 21 pacientes com linfoma não Hodgkin recorrente com ICE. Os pacientes responderam após 1-2 ciclos e a taxa de resposta objetiva foi de 71% (resposta completa 43%) [69].

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 [70]. Pacientes com sarcomas ($n = 97$) obtiveram 51% de resposta objetiva [71]. Um ensaio randomizou duas doses do fator estimulador hematopoiético 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 µg/kg [72].

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% [73]. 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 [74].

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 $> 100000/\text{µL}$ foram tratados sem receber resgate com células-tronco hematopoiéticas periféricas. Um total de 74 pacientes recebeu 92 ciclos de HD-ICE. O nadir da contagem de neutrófilos ($500/\text{µL}$) foi atingida em uma mediana de 22 dias (17-30). Resposta parcial (menor ou maior) ocorreu em 14 de 17 (82%) pacientes com recaída, 13 de 26 (50%) pacientes refratários e 12 de 34 (35%) pacientes com doença progressiva durante o tratamento inicial [75].

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. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS 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 é repetir RT craniana.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

B.3.1 ICE CCG: 02 ciclos - repetir enquanto não houver progressão

CICLO 1				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () Não	
	Carboplatina 400 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () Não	
	Carboplatina 400 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
D6 até recuperar	Filgrastima 0,01 mg/m ²		() Sim () Não	
Exames	Neut ($> 1,0 \times 10^3$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):	

Intervalo de 21 dias.

CICLO 2						
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica		
D1	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () Não			
	Carboplatina 400 mg/m ²		() Sim () Não			
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não			
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não			
D2	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () Não			
	Carboplatina 400 mg/m ²		() Sim () Não			
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não			
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não			
D3	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () Não			
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não			
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não			
D4	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () Não			
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não			
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não			
D5	Ifosfamida 1800 mg/m ²		() Sim () Não			
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não			
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não			
D6 até recuperar	Filgrastima 0,01 mg/m ²		() Sim () Não			
Exames	Neut (> 1,0 × 10 ³):		Plaq (> 7,5 × 10 ⁴):			

REAVALIAR A CADA 2 CICLOS

B.3.2 Modificações de dose:

Se recuperação hematológica não ocorrer até o D21, 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 progressão, interromper protocolo.

ATENÇÃO: este protocolo mostrou eficácia em um ensaio fase II não comparativo com número limitado de pacientes. Dessa forma, é inadequado iniciar este protocolo em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

B.3.3 ICE POG: 02 ciclos - repetir enquanto não houver progressão

CICLO 1				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Ifosfamida 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
	Carboplatina 635 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Ifosfamida 3000 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Ifosfamida 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
D4 até recuperar	Filgrastima 0,01 mg/m ²		() Sim () Não	
Exames	Neut ($> 1,0 \times 10^3$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):	

Intervalo de 21 dias.

CICLO 2				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Ifosfamida 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
	Carboplatina 635 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Ifosfamida 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Ifosfamida 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 100 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 1500 mg/m ²		() Sim () Não	
D6 até recuperar	Filgrastima 0,01 mg/m ²		() Sim () Não	
Exames	Neut (> 1,0 × 10 ³):		Plaq (> 7,5 × 10 ⁴):	

REAVALIAR A CADA 2 CICLOS

B.3.4 Modificações de dose:

Se recuperação hematológica não ocorrer até o D21, 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 progressão, interromper protocolo.

ATENÇÃO: este protocolo mostrou eficácia em um ensaio fase II não comparativo com número limitado de pacientes. Dessa forma, é inadequado iniciar este protocolo em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

Quimioterapia neoadjuvante

C.1 Vimblastina neoadjuvante

Racional: Um estudo fase II piloto que incluiu 33 pacientes pediátricos com tumores sólidos recorrentes usou a vimblastina como terapia metronômica, associada ou não à ciclofosfamida, mostrando resultados objetivos num subgrupo pequeno [76]. 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% [77]. Os esquemas variam na dose ($1 - 6\text{mg}/\text{m}^2$), na frequência (1 a 3 vezes por semana) e na associação 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) [35].

Os tumores cerebrais primários mais frequentes no cerebelo são astrocitoma pilocítico, meduloblastoma e ependimoma. A ressecção cirúrgica é um fator importante para o prognóstico em todos estes tipos tumorais. Um dos fatores que pode associar-se a maior morbimortalidade pós-operatória em tumores cerebelares é o tamanho do tumor [78]. Dados iniciais já davam conta de um possível benefício da quimioterapia em pacientes com meduloblastoma e doença mais extensa na apresentação [79]. Mais recentemente, a QT neoadjuvante em crianças jovens mostrou potencial de reduzir a vascularização tumoral e melhorar a identificação da interface cérebro-tumor [80].

Elegível: pacientes pediátricos com tumores cerebelares estadiamento de Chang T4 com > 5 cm de tumor, *antes da cirurgia (sem histologia)*. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: O tratamento padrão é a cirurgia com ressecção máxima possível, mantendo com segurança uma mínima incidência de complicações.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

C.1.1 Esquema: 6 semanas**Solicitar imagem (RNM com perfusão se disponível)**

D1	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não 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 () Não Data:	Rubrica
-----------	---	--	---------

D5	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-----------	---	--	---------

D8	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-----------	---	--	---------

D10	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não 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 () Não Data:	Rubrica
------------	---	--	---------

D15	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não 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 () Não Data:	Rubrica
------------	---	--	---------

D19	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D22	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D24	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não 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 () Não Data:	Rubrica
D29	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não 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 () Não Data:	Rubrica
D33	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D36	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D38	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não 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 () Não Data:	Rubrica

Reavaliar e encaminhar à cirurgia
Solicitar imagem (RNM com perfusão se disponível)

C.1.2 Modificações 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 até subir para 750 ou mais. Se toxicidade hematológica recorrente, reduzir dose para $4\text{mg}/\text{m}^2$.

ATENÇÃO: o objetivo deste protocolo é permitir a máxima ressecção possível em tumores cerebelares de difícil abordagem. Seu desfecho principal mensurável é a quantidade de pacientes com ressecção total ou subtotal. Logo, deve-se considerar caso a caso a possibilidade de iniciar este esquema de QT em crianças em regime de internação prolongada, dependentes de cuidados hospitalares intensivos, ou com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

C.2 Ifosfamida, carboplatina e etoposido neoadjuvante

Racional: crianças jovens com tumores cerebrais grandes e altamente vascularizados têm uma elevada morbimortalidade perioperatória. Carcinomas de plexo coróide são modelos desse perfil de apresentação. São tumores cerebrais raros, mais frequentes em lactentes e criança 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 coróide [81, 82].

Mais recentemente, a QT neoadjuvante em crianças jovens mostrou potencial de reduzir a vascularização tumoral e melhorar a identificação da interface cérebro-tumor em pacientes com outras histologias [80].

Elegível: Inclui meduloblastoma, outros tumores embrionários, ependimoma clássico ou anaplásico, gliomas difusos de linha média H3K27M+ (menos DIPG), glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, carcinoma do plexo coróide, outros tumores malignos raros do SNC. Pacientes com menos de cinco anos e doença inoperável ou com elevado risco cirúrgico ao diagnóstico. **NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.**

Alternativa: O tratamento padrão é a cirurgia com ressecção máxima possível, mantendo com segurança uma mínima incidência de complicações.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

C.2.1 Dois ciclos - repetir uma vez se necessário e não houver progressão

CICLO 1				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Ifosfamida 3000 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 150 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 3000 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Ifosfamida 3000 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 150 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 3000 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Carboplatina 600 mg/m ²		() Sim () Não	
D4 até recuperar	Filgrastima 0,01 mg/m ²		() Sim () Não	
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 () Não	
	Etoposido 150 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 3000 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Ifosfamida 3000 mg/m ²		() Sim () Não	
	Etoposido 150 mg/m ²		() Sim () Não	
	MESNA 3000 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Carboplatina 600 mg/m ²		() Sim () Não	
D4 até recuperar	Filgrastima 0,01 mg/m ²		() Sim () Não	
Exames	Neut (> 1,0 × 10 ³):		PlaQ (> 7,5 × 10 ⁴):	

REAVALIAR A CADA 2 CICLOS**C.2.2 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 progressão, interromper protocolo.

ATENÇÃO: este protocolo teve sua eficácia comparada com tratamento padrão sem QT através de estudos preliminares, ou pilotos, ou ainda não completamente conclusivos. Dessa forma, é inadequado iniciar este protocolo em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

Apêndice D

Quimioterapia metronômica

D.1 Vimblastina metronômica

Racional: Estudos mostraram a utilidade da vimblastina como monoterapia ou associada à terapia convencional em pacientes pediátricos com linfoma anaplásico de grandes células, na primeira linha ou após recorrência. [83, 84]. Um estudo fase II piloto que incluiu 33 pacientes pediátricos com tumores sólidos recorrentes usou a vimblastina como terapia metronômica, associada ou não à ciclofosfamida, mostrando resultados objetivos num subgrupo pequeno [76]. 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% [77]. Os esquemas variam na dose ($1 - 6\text{mg}/\text{m}^2$), 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. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

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

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

D.1.1 Esquema 1: 6 semanas - usar esquema 1 ou 2, não ambos

D1	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:

D8	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-----------	---	--	---------

D15	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
------------	---	--	---------

D22	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
------------	---	--	---------

D29	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
------------	---	--	---------

Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
---------	---------------------------------	---------------------------	------

D36	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
------------	---	--	---------

Reavaliar e repetir se resposta objetiva

D43	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
------------	---	--	---------

Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
---------	---------------------------------	---------------------------	------

D50	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D57	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D64	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D71	Vimblastina 6, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não 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 () Não Data:	Rubrica

D.1.2 Esquema 2: 6 semanas - usar esquema 1 ou 2, não ambos

D1	Vimblastina 1, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não 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 () Não Data:	Rubrica
D5	Vimblastina 1, 0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

D8	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-----------	---	--	---------

D10	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
------------	---	--	---------

Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
---------	---------------------------------	--------------------------	------

D12	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
------------	---	--	---------

D15	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
------------	---	--	---------

Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
---------	---------------------------------	--------------------------	------

D17	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
------------	---	--	---------

D19	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
------------	---	--	---------

D22	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
------------	---	--	---------

D24	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
------------	---	--	---------

D26	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D29	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não 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 () Não Data:	Rubrica
D33	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D36	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D38	Vimblastina 1,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () Não 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 () Não Data:	Rubrica

Reavaliar e repetir se resposta objetiva

Solicitar imagem (RNM)

D.1.3 Modificações de dose:

Se $750 \geq \text{Neut} \geq 500/\text{mm}^3$, reduzir dose para 5mg/m². Se $\text{Neut} < 500/\text{mm}^3$, interromper até subir para 750 ou mais. Se toxicidade hematológica recorrente, reduzir dose para 4mg/m².

ATENÇÃO: o objetivo deste protocolo é controlar doença recidivada após diversos tratamentos anteriores, quando não existem outras alternativas. A principal resposta esperada deste protocolo é ESTABILIZAÇÃO DA DOENÇA. Logo, é inadequado iniciar este esquema de QT em crianças em regime de internação prolongada, dependentes de cuidados hospitalares, visando "melhorar" sua condição clínica. Igualmente, é inadequado iniciar este protocolo em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

Apêndice E

**Quimioterapia alternativa (substituídos
por atualizações)**

E.1 Glioma de baixo grau – Adaptado do ensaio COG-A9952

Racional: no estudo fase III do COG, a QT possibilitou adiar a RT em pacientes com gliomas de baixo grau recorrentes ou progressivos.[15] Dois esquemas foram comparados: o TPCV, mais antigo, e carboplatina-vincristina. Embora o esquema TPCV tenha mostrado resultados algo superiores (não estatisticamente significantes), o segundo esquema ainda é o preferido pelo menor risco de efeitos a longo prazo.

Elegível: pacientes com menos de 12 anos ou portadores de NF-1, com astrocitoma de baixo grau (pilocítico, difuso, outros), oligodendroglioma, ganglioglioma, tumores mistos (oligoastrocitomas, outros), tumores de vias ópticas/hipotálamo (imagem típica, mesmo sem biópsia). Incluir tumores focais de tronco, excluir DIPG, ou tumores difusos de linha média H3K27M+. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: a conduta expectante é uma opção, uma vez que, via de regra, o crescimento destes tumores é lento e sua progressão demora anos, ou mesmo décadas. Pacientes de maior risco, como aqueles com lesões de vias ópticas ou hipotálamo, síndrome diencefálica ou com lesões de crescimento rápido devem ser tratados sem grande demora. Se possível, uma nova ressecção cirúrgica deve ser avaliada. O tratamento com vimblastina semanal também pode ser usado como primeira linha. A principal alternativa adjuvante para pacientes com mais de 5 anos e sem NF-1 é a RT local. Pacientes com astrocitomas difusos têm maior risco de transformação maligna após RT.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

E.1.1 Indução: 10 semanas

Exames:	Neut($> 1,5 \times 10^3$):	Pla($> 10^5$):	TGO:
D1	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D8	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D15	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D22	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut($> 1,5 \times 10^3$):	Pla($> 10^5$):	TGO:
D29	Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D36	Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica

D43	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
D50	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D57	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D64	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica

Intervalo de 21 dias.

E.1.2 Manutenção: 48 semanas (08 blocos de 6 semanas)

D85	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D92	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
D99	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D106	Carboplatina 175mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica

Intervalo de 21 dias.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

D127	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1, 5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	---	--	---------

D134	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1, 5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	---	--	---------

Exames:	Neut(> 1, 5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
---------	----------------------------------	--------------------------	------

D141	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1, 5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	---	--	---------

D148	Carboplatina 175mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	-----------------------------------	--	---------

Intervalo de 21 dias.

D169	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1, 5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	---	--	---------

D176	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1, 5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	---	--	---------

Exames:	Neut(> 1, 5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
---------	----------------------------------	--------------------------	------

D183	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1, 5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	---	--	---------

D190	Carboplatina 175mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	-----------------------------------	--	---------

Intervalo de 21 dias.

D211	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	--	--	---------

D218	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:

D225	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	--	--	---------

D232	Carboplatina 175mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	-----------------------------------	--	---------

Intervalo de 21 dias.

D253	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	--	--	---------

D260	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:

D267	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1,5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	--	--	---------

D274	Carboplatina 175mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	-----------------------------------	--	---------

Intervalo de 21 dias.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

D295	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1, 5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	---	--	---------

D302	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1, 5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	---	--	---------

Exames:	Neut(> 1, 5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
---------	----------------------------------	---------------------------	------

D309	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1, 5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	---	--	---------

D316	Carboplatina 175mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	-----------------------------------	--	---------

Intervalo de 21 dias.

D337	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1, 5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	---	--	---------

D344	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1, 5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	---	--	---------

Exames:	Neut(> 1, 5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
---------	----------------------------------	---------------------------	------

D351	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1, 5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	---	--	---------

D358	Carboplatina 175mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
-------------	-----------------------------------	--	---------

Intervalo de 21 dias.

D379	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1, 5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D386	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1, 5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1, 5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	TGO:
D393	Carboplatina 175mg/m ² Vincristina 1, 5 mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica
D400	Carboplatina 175mg/m ²	Administrado: () Sim () Não Data:	Rubrica

Final de Protocolo
Solicitar imagem (RNM)

E.1.3 Modificações de dose:

Iniciar a manutenção se Neut > 1000/mm³ e Plaq > 100 mil/mm³. Adiar ciclo 1 semana se Neut < 500mm³ ou Plaq < 50 mil/mm³. Qualquer paciente com febre ou neutropenia e/ ou infecção localizada terão tratamento interrompido até que estas complicações sejam resolvidas. Para os pacientes com mais do que um atraso de 2 semanas de tratamento, associados com sepse, neutropenia ou uma contagem de plaquetas inferior a 20000, a próxima dose de carboplatina será diminuída em 50%. Para aqueles pacientes que desenvolverem neurotoxicidade significativa relacionada à vincristina (queda do pé, íleo), a administração de vincristina será suspensa até que haja evidência de melhora neurológica e a próxima dose de vincristina será reduzida em 50%.

ATENÇÃO: o objetivo deste protocolo é ADIAR O USO DA RT até a criança atingir uma idade onde os efeitos adversos da radiação sejam reduzidos. A principal resposta deste protocolo é ESTABILIZAÇÃO DA DOENÇA. Logo, é inadequado iniciar este esquema de QT em crianças em regime de internação prolongada, dependentes de cuidados hospitalares, visando "melhorar" sua condição clínica. Igualmente, é inadequado iniciar este protocolo em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

E.2 Glioma de alto grau – Adaptado do ensaio ACNS0126

Racional: no estudo do COG, a temozolomida (TMZ) não mostrou aumento de sobrevida em relação ao controle histórico (CCG-945), porém é proposta como alternativa principal por suas vantagens [18]. Deve-se levar em conta a disponibilidade e custo do esquema. Este protocolo foi substituído em 2017 pelo ACNS-0423, que mostrou resultados superiores.

Elegível: extensão da ressecção cirúrgica (RNM de controle até 21 dias pós-op, preferido 72h após); não é necessário pesquisar metástases de rotina (RNM de neuro-eixo e PL/MO). Tratamento precisa iniciar até 42 dias após cirurgia. Inclui glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, gliossarcoma. Pacientes com mais de 3 anos de idade. Somente iniciar o protocolo após a assinatura do TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO, conforme acordado. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: não existe esquema de QT amplamente aceito para tratar crianças com gliomas de alto grau, incluindo gliomas pontinos intrínsecos difusos (DIPG). O tratamento padrão é RT craniana. Os pacientes com mais de 3 anos têm um prognóstico insatisfatório e sobrevida mediana de pouco mais de 12 meses.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

E.2.1 Indução: 6 semanas (radioquimioterapia)

Semana	Dose	Data	Neut	Plaq	Administrado	Rubrica
1	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () Não	
2	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () Não	
3	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () Não	
4	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () Não	
5	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () Não	
6	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () Não	

Intervalo de 28 dias.

Versão Outubro/2017

E.2.2 Manutenção: 10 ciclos

CICLO 1				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 2				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 3

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 5

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 7

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 9

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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 () Não	
D2	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D3	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D4	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
D5	Temozolomida 200 mg/m ²		() Sim () Não	
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**E.2.3 Modificações de dose:**

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

Avaliação: imagem a cada 3 ciclos (3 meses), se progressão, interromper protocolo.

APRESENTAÇÕES DE TEMOZOLOMIDA NO HIAS: cápsulas de 100mg e 250mg

ADVERTÊNCIA: SMZ+TMP não deve ser administrada juntamente com a temozolomida!

ATENÇÃO: este protocolo mostrou eficácia discutível em um ensaio fase II não comparativo com número limitado de pacientes. Dessa forma, é inadequado iniciar este protocolo em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

E.3 Glioma de alto grau – Adaptado do ensaio HIT-GBM-D

Racional: no estudo fase II do GPOH, a manutenção simplificada com prednisona, vincristina e lomustina foi tão eficaz quanto a manutenção intensiva do HIT-GBM-C [16]. Optamos por não usar a lomustina, apenas a manutenção com prednisona e VCR. O braço experimental com MTX não foi utilizado, apenas o braço controle.

Elegível: extensão da ressecção cirúrgica (RNM de controle 24-48h pós-op, máximo 72h após); citologia do LCR 10-14 dias pós-op. Iniciar 2 semanas após a cirurgia. Inclui glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, gliossarcoma. Pacientes com mais de 3 anos de idade. Somente iniciar o protocolo após a assinatura do TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO, conforme acordado. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: não existe esquema de QT amplamente aceito para tratar crianças com gliomas de alto grau, incluindo gliomas pontinos intrínsecos difusos (DIPG). O tratamento padrão é RT craniana. Os pacientes com mais de 3 anos têm um prognóstico insatisfatório e sobrevida mediana de pouco mais de 12 meses.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

E.3.1 Indução: 6 semanas (radioquimioterapia)

Radioterapia: 54 Gy para crianças 3-5 anos e 59,4 Gy para crianças a partir de 6 anos. DIPG: dose máxima 54 Gy.

Síndrome pós-RT: sonolência, fadiga e alterações do EEG podem ocorrer semanas a meses após a RT. Trata-se de uma síndrome reversível, o tratamento não deve ser modificado.

Atraso no início da RT: janela de vincristina semanal 1,5 mg/m², máximo 2mg, até iniciar RT.

PEV						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
1		Cisplatina 20 mg/m ² /dia	> 2000	> 10 ⁵	() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
2		Cisplatina 20 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
3		Cisplatina 20 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
4		Cisplatina 20 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
5		Cisplatina 20 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia			() Sim () Não	

Vincristina semanal						
Dia	Data			Administrado	Rubrica	
12		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não		
19		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não		
26		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não		

PEIV						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
35		Cisplatina 20 mg/m ² /dia	> 2000	> 10 ⁵	() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
		Ifosfamida 1500 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
36		Cisplatina 20 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
		Ifosfamida 1500 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
37		Cisplatina 20 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
		Ifosfamida 1500 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
38		Cisplatina 20 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		Ifosfamida 1500 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
39		Cisplatina 20 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		Ifosfamida 1500 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia			() Sim () Não	

RNM após radioquimioterapia: considerar segunda cirurgia.

Intervalo de 28 dias

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

E.3.2 Manutenção: 08 ciclos

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
63		Prednisona 40 mg/m ² /dia por 11 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 20 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 10 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
70		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
77		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
98		Prednisona 40 mg/m ² /dia por 11 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 20 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 10 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
105		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
112		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
133		Prednisona 40 mg/m ² /dia por 11 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 20 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 10 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
140		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
147		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
168		Prednisona 40 mg/m ² /dia por 11 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 20 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 10 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
175		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
182		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
203		Prednisona 40 mg/m ² /dia por 11 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 20 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 10 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
210		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
217		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
238		Prednisona 40 mg/m ² /dia por 11 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 20 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 10 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
245		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
252		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
273		Prednisona 40 mg/m ² /dia por 11 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 20 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 10 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
280		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
287		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
308		Prednisona 40 mg/m ² /dia por 11 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 20 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 10 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
315		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
322		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

FIM DE PROTOCOLO**E.3.3 Modificações de dose:**

ATENÇÃO: este protocolo mostrou eficácia em um ensaio fase II não comparativo com número limitado de pacientes. Dessa forma, é inadequado iniciar este protocolo em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

Avaliação: imagem a cada 3 ciclos (3 meses), se progressão, interromper protocolo. RNM após fim do protocolo (30 semanas): considerar segunda cirurgia.

Evitar dexametasona durante a radioquimioterapia. Se necessário, na fase de RT apenas (entre PEV e PEIV), usar 1 mg/m²/dia cada 8h.

Profilaxia textitP. carinii: sulfametoxazol + trimetoprima durante todo o tratamento.

Ajustes de dose:

Durante a radioterapia:

1. Não interromper por alterações do hemograma
2. Transfundir plaquetas para manter > 20 mil/m³
3. Transfundir hemoglobina para manter igual ou acima de 10 mg/dl
4. Tratar leucopenia com G-CSF
5. Interromper radioterapia apenas se sintomas clínicos ameaçadores
6. Não deixar de fazer as doses de vincristina do D12, 19 e 26

Critérios de controle para radioquimioterapia (PEV):

Critérios	Recomendações de tratamento
Leucócitos $> 2000/\text{mm}^3$ e Plaquetas $> 100 \text{ mil}/\text{mm}^3$	Iniciar radioquimioterapia concomitante
Leucócitos: $1500 - 2000/\text{mm}^3$ e/ou Plaquetas: $50 - 100 \text{ mil}/\text{mm}^3$	100% da dose de radioterapia 66% da dose de quimioterapia
Leucócitos: $1000 - 1500/\text{mm}^3$ e/ou Plaquetas: $30 - 50 \text{ mil}/\text{mm}^3$	100% da dose de radioterapia Adiar a quimioterapia 1 semana
Leucócitos: $< 1000/\text{mm}^3$ e/ou Plaquetas: $< 30 \text{ mil}/\text{mm}^3$	Adiar ambos os tratamentos por 1 semana
Convulsões na semana anterior	Adiar vincristina por 1 semana Iniciar anti-epilético
Obstipação	Adiar vincristina por 1 semana Lactulose 0,1 g/kg cada 12h profilática

Antes do segundo bloco (PEIV):

Critérios	Recomendações de tratamento
Leucócitos $> 2000/\text{mm}^3$ e Plaquetas $> 100 \text{ mil}/\text{mm}^3$	Iniciar radioquimioterapia concomitante
Leucócitos: $1500 - 2000/\text{mm}^3$ e/ou Plaquetas: $50 - 100 \text{ mil}/\text{mm}^3$	100% da dose de cisplatina 50% da dose de etoposido/ifosfamida
Perda de audição de $> 25 \text{ dB}$ a 6000 Hz após 1 bloco de cisplatina	Trocar a cisplatina por carboplatina $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ D1-3, infundir diluído em 1h
Perda de audição de $> 40 \text{ dB}$ a 4000 Hz	Evitar qualquer composto de platina
Clearance de creatinina de $50 - 80 \text{ ml}/\text{min}$	Trocar a cisplatina por carboplatina $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ D1-3, infundir diluído em 1h
Clearance de creatinina menor que $50 \text{ ml}/\text{min}$	Sem compostos de platina 30% da dose de ifosfamida
Hematúria	Sem ifosfamida

Reação ao etoposido: Na reação aguda: interromper a infusão, administrar anti-histamínicos e corticóide, re-iniciar infusão na metade da velocidade. Antes da próxima dose: anti-histamínicos e corticóide pré-quimioterapia e metade da velocidade de infusão.

E.4 Ependimoma não metastático – Adaptado dos ensaios ACNS0121 e ACNS0831

Racional: no estudo recém-terminado do COG (ACNS0121), os pacientes foram estratificados em 4 grupos [85]:

Estrato 1 - Paciente com ependimomas clássicos supratentoriais com ressecção microscopicamente completa.

Estrato 2 - Pacientes com ressecção parcial.

Estrato 3 - Pacientes com ressecção total macroscópica ou subtotal (até 5 mm de tumor residual).

Estrato 4 - Pacientes com ependimomas anaplásicos supratentoriais com ressecção total ou infratentoriais (qualquer histologia) com ressecção total.

Os pacientes do estrato 1 foram apenas observados, sendo que 5 de 11 apresentaram recidiva. Os pacientes do estrato 3 e 4 receberam RT conformacional no leito tumoral logo após a ressecção, com sobrevida livre de eventos de 75% para ependimoma clássico e 60% para ependimoma anaplásico. Os pacientes do estrato 2 receberam QT antes da RT e foram avaliados para possível nova cirurgia. A sobrevida livre de eventos deste último grupo foi de 40%. Os resultados deste estudo deixaram claro que a primeira escolha de tratamento para ependimoma, clássico ou anaplásico, é a RT no leito tumoral imediatamente após a cirurgia, a partir de 1 ano de idade. O uso de QT com este protocolo, assim, deve ser deixado para casos selecionados nos quais a RT inicial tem poucas chances de ser bem sucedida. O estudo em andamento ACNS0831 inclui QT pós-RT para pacientes do estrato 2. Todavia, em 2016, um estudo avaliou retrospectivamente uma coorte combinada de 820 casos de ependimoma levando em conta os novos subgrupos moleculares recém-descritos e não encontrou nenhuma vantagem do tratamento adjuvante com quimioterapia [56].

Elegível: Estadiamento pré-tratamento: mais de 0,5cm de tumor residual (RNM de controle até 21 dias pós-op, preferido 72h após); sem metástases (RNM de neuro-eixo e PL/MO). Tratamento precisa iniciar até 56 dias após cirurgia. Apenas EPENDIMOMA (excluindo espinhal). Pacientes com mais de 3 anos de idade. Somente iniciar o protocolo após a assinatura do TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO, conforme acordado. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: não existe esquema de QT amplamente aceito para tratar crianças com ependimoma. O tratamento padrão é RT no leito tumoral. Os pacientes com ressecção incompleta têm um prognóstico insatisfatório e sobrevida livre de progressão prolongada reduzida.

Versão Outubro/2017

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

E.4.1 Indução: 2 ciclos (pré-radioterapia)

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
1		Carboplatina 375 mg/m ² /dia	> 10 ³	> 10 ⁵	() Sim () Não	
		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		Ciclofosfamida 1000 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		MESNA 200 mg/m ² × 0, 1, 5h			() Sim () Não	
2		Ciclofosfamida 1000 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		MESNA 200 mg/m ² × 0, 1, 5h			() Sim () Não	
3-12		G-CSF 5µg/ml			() Sim () Não	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
8		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Intervalo de 14 dias

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
21		Carboplatina 375 mg/m ² /dia	> 10 ³	> 10 ⁵	() Sim () Não	
		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
22		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
23		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
28		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Reavaliar com imagem – Re-operação se possível
Encaminhar para Radioterapia

E.4.2 Manutenção: 04 ciclos (VCEC)

Apenas pacientes com ependimomas ressecados incompletamente, de acordo com a definição do COG.

E.4. EPENDIMOMA NÃO METASTÁTICO – ADAPTADO DOS ENSAIOS ACNS0121 E ACNS0831/33

Ciclo 1						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
1		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia	> 10 ³	> 10 ⁵	() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
		Cisplatina 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
2		Ciclofosfamida 1000 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		MESNA 200 mg/m ² × 0, 1, 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
3		Ciclofosfamida 1000 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		MESNA 200 mg/m ² × 0, 1, 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
4-13		G-CSF 5µg/ml			() Sim () Não	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
8		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
15		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Ciclo 2						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
22		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia	> 10 ³	> 10 ⁵	() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
		Cisplatina 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
23		Ciclofosfamida 1000 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		MESNA 200 mg/m ² × 0, 1, 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
24		Ciclofosfamida 1000 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		MESNA 200 mg/m ² × 0, 1, 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
25-34		G-CSF 5µg/ml			() Sim () Não	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
29		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
36		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Ciclo 3						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
43		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia	> 10 ³	> 10 ⁵	() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
		Cisplatina 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
44		Ciclofosfamida 1000 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		MESNA 200 mg/m ² × 0,1, 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
45		Ciclofosfamida 1000 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		MESNA 200 mg/m ² × 0,1, 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
46-55		G-CSF 5µg/ml			() Sim () Não	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
50		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
57		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Ciclo 4						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
64		Etoposido 100 mg/m ² /dia)	> 10 ³	> 10 ⁵	() Sim () Não	
		Cisplatina 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
65		Ciclofosfamida 1000 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		MESNA 200 mg/m ² × 0,1, 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
66		Ciclofosfamida 1000 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		MESNA 200 mg/m ² × 0,1, 5h			() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
67-76		G-CSF 5µg/ml			() Sim () Não	

Final de Protocolo

E.4.3 Modificações de dose:

Adiar se L < 1000/mm³ ou P < 100000/mm³. Se atraso maior que 7 dias, reduzir dose de ciclofosfamida em 20%. Toxicidade grau 3-4 pela VCR, suspender dose seguinte. Reiniciar com dose normal. Recorrência: reduzir dose. Bilirrubina total de 1,5-1,9 mg/dl, reduzir VCR para 1,0 mg/m²; se bilirrubina > 1,9 mg/dl, suspender uma dose de VCR.

Se o clearance de creatinina <50% basal ou <60, suspender CDDP. No ciclo seguinte, se exames normalizados, fazer 50% da dose de CDDP. Aumente novamente para 100% somente no terceiro ciclo, se exames mantiverem-se normais. Se ocorrer redução de 20dB ou mais em frequências auditivas baixas (500-2000Hz), reduzir carboplatina em 50%. Se ocorrer redução de 30dB na faixa de 4000-8000 Hz), reduzir carboplatina em 50%. Ototoxicidade grau IV: interromper carboplatina até nível de lesão retornar ao grau II.

Pacientes com superfície corpórea menor ou igual a 0,45m²:

Carboplatina: 12,5 mg/kg – Vincristina: 0,05 mg/kg – Ciclofosfamida: 33 mg/kg – MESNA: 7 mg/kg – Etoposido: 3,4 mg/kg

ATENÇÃO: este protocolo mostrou eficácia discutível em um ensaio fase III. Dessa forma, é inadequado iniciar este protocolo em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

Terapia alvo, imunoterapia, terapia biológica

F.1 Interferon para craniofaringiomas

Racional: Um estudo retrospectivo da Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) e International Society for Pediatric Neurosurgery (ISPN) revisou 56 pacientes tratados em 21 centros em diversos países, com lesões císticas (39%) ou sólido-císticas (61%). Em 77% dos pacientes, tratamento prévios já haviam sido realizados. O estudo mostrou que a administração intracística de interferon alfa atrasa significativamente a progressão. Um total de 42 pacientes (75%) progrediu, com uma mediana de 14 meses (0-8 anos) e uma mediana de 5,8 anos (1,8-9,7) entre a terapia com interferon e o tratamento definitivo[86]. Os eventos adversos foram mínimos. Tanto o interferon alfa 2a quanto o interferon alfa 2b são usados, com mesmo perfil terapêutico e de segurança[87, 88].

Elegível: pacientes pediátricos com craniofaringioma, histologicamente confirmado, cístico ou cístico-sólido, com ou sem tratamento anterior. **NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.**

Alternativa: a ressecção cirúrgica é o tratamento padrão para pacientes com craniofaringioma.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

F.1.1 Esquema: 4 semanas - repetir 2 a 6 vezes

S1	Interferon alfa 2b Intracístico 3.000.000 UI	Administrado: () Sim () Não Datas: D1: ____/____/____ D3: ____/____/____ D5: ____/____/____	Rubrica
	Exames: Neut(> $1,5 \times 10^3$):	Pla(> 10^5):	

S2	Interferon alfa 2b Intracístico 3.000.000 UI	Administrado: () Sim () Não Datas: D1: ____/____/____ D3: ____/____/____ D5: ____/____/____	Rubrica
	Exames: Neut(> $1,5 \times 10^3$):	Pla(> 10^5):	

S3	Interferon alfa 2b Intracístico 3.000.000 UI	Administrado: () Sim () Não Datas: D1: ____/____/____ D3: ____/____/____ D5: ____/____/____	Rubrica
	Exames: Neut(> $1,5 \times 10^3$):	Pla(> 10^5):	

S4	Interferon alfa 2b Intracístico 3.000.000 UI	Administrado: () Sim () Não Datas: D1: ____/____/____ D3: ____/____/____ D5: ____/____/____	Rubrica
	Exames: Neut(> $1,5 \times 10^3$):	Pla(> 10^5):	

Reavaliar e repetir se resposta objetiva

S5	Interferon alfa 2b Intracístico 3.000.000 UI	Administrado: () Sim () Não Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1, 5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	
S6	Interferon alfa 2b Intracístico 3.000.000 UI	Administrado: () Sim () Não Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1, 5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	
S7	Interferon alfa 2b Intracístico 3.000.000 UI	Administrado: () Sim () Não Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1, 5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	
S8	Interferon alfa 2b Intracístico 3.000.000 UI	Administrado: () Sim () Não Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1, 5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	

F.2 Interferon alfa 2b para doenças neoplásicas

Racional: O interferon (IFN) é uma proteína natural modificadora da resposta imunobiológica, com efeito antiproliferativo e imunomodulador. O IFN tem efeito antagonista a todos fatores de crescimento conhecidos, porém seu efeito não é citotóxico e sim citostático, portanto reversível. Como imunomodulador, ele estimula a atividade de células NK, LT citotóxicos e macrófagos contra células tumorais.

O IFN é indicado para tratar Papilomatose Respiratória Recorrente (PRR), Leucemia Mielóide Crônica (LMC), Sarcoma de Kaposi, Carcinoma Renal metastático, Tricoleucemia e Melanoma Maligno. Outras indicações, como as Histiocitoses, são "não padronizadas" (*off-label*).

Histiocitoses não Langerhans são neoplasias mielóides inflamatórias de caráter benigno que, em alguns casos, podem cursar com doença disseminada e com elevada morbimortalidade. O grupo inclui a doença de Rosai-Dorfman, o xantogranuloma juvenil (mais comuns em crianças, adolescentes e adultos jovens) e a Doença de Erdheim-Chester (mais comum na terceira idade). São doenças raras sem tratamento amplamente recomendado [89, 90].

Elegível: pacientes pediátricos com as doenças listadas na indicação ou histiocitose não Langerhans (doença de Rosai-Dorfman, xantogranuloma juvenil ou doença de Erdheim-Chester), histologicamente confirmado, com ou sem tratamento anterior. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: pacientes com carcinoma renal e melanoma podem ser tratados com inibidores de *checkpoint* (anti-PD1 e anti-PD-L1). Pacientes com LMC podem ser tratados com imatinibe. A maioria dos pacientes com Rosai-Dorfman e xantogranuloma juvenil têm doença autolimitada e a conduta expectante é adequada. Naqueles pacientes com doença disseminada, especialmente afetando o SNC, ou com complicações que ameacem a vida, o tratamento é adequado. Interferon alfa é considerado o tratamento padrão para histiocitose não Langerhans. Pacientes com xantogranuloma juvenil podem ser tratados com quimioterapia para LCH. Em pacientes portadores da mutação BRAF V600E, inibidores específicos de BRAF, como o vemurafenibe, podem ser usados.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

F.2.1 Esquema geral: 4 semanas - continuar até progressão

A dose pode ser aumentada até 6 MUI/m². Checar esquema de cada patologia.

S1	Interferon alfa 2b	Administrado: () Sim () Não	Rubrica
	Subcutâneo	Datas:	
	3.000.000 UI/m ²	D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	

S2	Interferon alfa 2b	Administrado: () Sim () Não	Rubrica
	Subcutâneo	Datas:	
	3.000.000 UI/m ²	D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	

Versão Junho/2019

S3	Interferon alfa 2b Subcutâneo 3.000.000 UI/m ²	Administrado: () Sim () Não Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	

S4	Interferon alfa 2b Subcutâneo 3.000.000 UI/m ²	Administrado: () Sim () Não Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	

Reavaliar e repetir se resposta objetiva

S5	Interferon alfa 2b Subcutâneo 3.000.000 UI/m ²	Administrado: () Sim () Não Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	

S6	Interferon alfa 2b Subcutâneo 3.000.000 UI/m ²	Administrado: () Sim () Não Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	

S7	Interferon alfa 2b Subcutâneo 3.000.000 UI/m ²	Administrado: () Sim () Não Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	

S8	Interferon alfa 2b Subcutâneo 3.000.000 UI/m ²	Administrado: () Sim () Não Datas: D1: __/__/__ D3: __/__/__ D5: __/__/__	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	

F.3 Everolimo para astrocitoma subependimário de células gigantes

Racional: A esclerose tuberosa (ET) é uma patologia genética na qual ocorre a ativação constitutiva da via mTOR, com consequente facilitação do surgimento de neoplasias benignas em vários órgãos. O astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA) é um tumor benigno de crescimento lento mais frequente em pacientes com ET, típico das imediações do forame de Monro e que cresce nos ventrículos laterais, determinando hidrocefalia e outras complicações. O ensaio clínico EXIST-1 mostrou remissão parcial (> 50%) em pelo menos 35% dos pacientes com SEGA tratados com everolimo (um inibidor mTORC1), com mínimos eventos adversos. [91].

Elegível: pacientes pediátricos com ET e SEGA (diagnosticado por imagem ou histologicamente, de acordo com definições padronizadas[92]), com ou sem tratamento anterior. NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: a recomendação terapêutica padrão é ressecção cirúrgica completa, porém esta situação está evoluindo rapidamente. O último consenso recomenda o julgamento caso-a-caso e admite a farmacoterapia como primeira escolha em lesões pequenas.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

F.3.1 Esquema: contínuo até progressão

Everolimo	1,5 – 10 mg/m ²	Manter concentração sérica entre 5 – 15 ng/ml
	Primeiro tratamento	Início: ____/____/____ Término: ____/____/____
	Tratamento adicional	Início: ____/____/____ Término: ____/____/____
	Tratamento adicional	Início: ____/____/____ Término: ____/____/____
Apresentação		Comprimidos de 0,5 e 1 mg (Certican) Comprimidos de 2,5 e 5 mg (Afinitor)
Doses	_____ mg a cada _____ horas	Data: ____/____/____
	_____ mg a cada _____ horas	Data: ____/____/____
	_____ mg a cada _____ horas	Data: ____/____/____
	_____ mg a cada _____ horas	Data: ____/____/____
Ingestão com alimentos ricos em gordura pode reduzir a concentração máxima em cerca de 30-50%		

F.4 Sirolimo para anomalias vasculares

Racional: Anomalias vasculares são alterações morfológicas de vasos sanguíneos que podem ter caráter proliferativo (neoplasias verdadeiras) ou morfofuncional (malformações), muito embora exista uma sobreposição entre estas categorias. Até a última década, não haviam praticamente tratamentos farmacológicos amplamente aceitos e validados para anomalias vasculares. A partir de 2008, drogas já utilizadas para outras indicações passaram a mostrar efeito em tipos específicos de anomalias vasculares. É o caso dos beta-bloqueadores, validados para o tratamento de hemangiomas. Mais recentemente, o sirolimo, droga inibidora das vias moleculares mTORC1 e mTORC2, mostrou induzir a estabilização ou regressão de anomalias vasculares de diversas naturezas, principalmente com componentes linfáticos e venosos [93].

Elegível: pacientes pediátricos com anomalias vasculares (diagnosticado histologicamente), complicadas e inoperáveis. Isso inclui malformações vasculares acometendo o sistema nervoso central e impossíveis de serem ressecadas cirurgicamente. **NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.**

Alternativa: a recomendação terapêutica padrão é ressecção cirúrgica completa, porém esta pode ser impossível ou muito perigosa.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

F.4.1 Esquema: contínuo até progressão

Sirolimo	A partir de 0,8 mg/m ²	Manter concentração sérica entre 10 – 15 ng/ml	
	Primeiro tratamento	Início: ____/____/____	Término: ____/____/____
	Tratamento adicional	Início: ____/____/____	Término: ____/____/____
	Tratamento adicional	Início: ____/____/____	Término: ____/____/____
Apresentação		Comprimidos de 1 e 2 mg (Rapamune)	
Doses	_____ mg	a cada ____ horas	Data: ____/____/____
	_____ mg	a cada ____ horas	Data: ____/____/____
	_____ mg	a cada ____ horas	Data: ____/____/____
	_____ mg	a cada ____ horas	Data: ____/____/____
Ingestão com alimentos ricos em gordura pode reduzir a concentração máxima em cerca de 30%			

F.5 Sirolimo para tumores cerebrais recorrentes

Racional: O prognóstico de pacientes pediátricos com tumores cerebrais malignos recorrentes é sombrio. Invariavelmente, a mediana de sobrevida não passa de 3-4 meses. Crianças com gliomas de baixo grau com recorrência após múltiplos tratamentos com QT/RT também constituem um desafio terapêutico. Recentemente, o sirolimo, droga inibidora das vias moleculares mTORC1 e mTORC2, tem sido testado em pacientes pediátricos com tumores recorrentes, incluindo tumores malignos e gliomas de baixo grau multiplamente recorrentes [94].

Elegível: pacientes pediátricos com tumores cerebrais malignos recidivados ou gliomas de baixo grau recorrentes após 2 ou mais tratamentos prévios (incluindo RT e/ou QT). **NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.**

Alternativa: não existe recomendação terapêutica padrão para este perfil de paciente.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

F.5.1 Esquema: contínuo até progressão

Sirolimo	A partir de 0,8 mg/m ²	Manter concentração sérica entre 10 – 15 ng/ml	
	Primeiro tratamento	Início: ____/____/____	Término: ____/____/____
	Tratamento adicional	Início: ____/____/____	Término: ____/____/____
	Tratamento adicional	Início: ____/____/____	Término: ____/____/____
Apresentação		Comprimidos de 1 e 2 mg (Rapamune)	
Doses	_____ mg	a cada ____ horas	Data: ____/____/____
	_____ mg	a cada ____ horas	Data: ____/____/____
	_____ mg	a cada ____ horas	Data: ____/____/____
	_____ mg	a cada ____ horas	Data: ____/____/____
Ingestão com alimentos ricos em gordura pode reduzir a concentração máxima em cerca de 30%			

Protocolos experimentais (estudos clínicos)

G.1 VALQUIRIA (VALPROATO, QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA - protocolo experimental cancelado

Racional: O tratamento de pacientes pediátricos com gliomas intrínsecos difusos da ponte (DIPG) ainda associa-se com resultados insatisfatórios. Praticamente não existem pacientes com esta doença com sobrevivência prolongada. O ácido valpróico (valproato de sódio - VPA) é utilizado para o tratamento de convulsões em pacientes com tumores cerebrais. Comparamos a sobrevida dos pacientes tratados com valproato com um controle histórico não tratado. Comparando a sobrevida global e livre de eventos em pacientes com DIPG, encontramos uma diferença estatisticamente significativa em favor daqueles que fizeram a profilaxia com VPA. Esse resultado positivo nos levou a planejar um ensaio clínico prospectivo avaliando a sobrevida de pacientes com DIPG tratados com VPA associado à radioterapia e quimioterapia, comparando com um grupo controle histórico tratado com radioquimioterapia apenas. O objetivo principal é avaliar a sobrevida global (SG) em 12 e 24 meses de pacientes com diagnóstico de glioma intrínseco difuso da ponte tratados com uma combinação de radioquimioterapia e ácido valpróico. Os objetivos secundários são comparar a SG em 12 e 24 meses com os valores relatados pelo GPOH no ensaio HIT-GBM-C para tumores pontinos, comparar a curva de SG e SLP dos pacientes com as curvas de sobrevida dos pacientes do grupo histórico do nosso serviço, tratados com radioterapia e com uma combinação de tratamento adjuvante diferente do tratamento deste estudo, além de comparar a curva de SG e SLP dos pacientes com as curvas de sobrevida dos pacientes descritos num ensaio clínico realizado com crianças brasileiras portadoras de DIPG. Além destes, estão previstas avaliações de resposta radiológica, qualidade de vida e toxicidade. A pesquisa será desenvolvida no Hospital Infantil Albert Sabin e em seu anexo Centro Pediátrico do Câncer, incluindo pacientes de 0-18 anos, diagnosticados com DIPG. Usando as informações prévias disponíveis, o número mínimo necessário de pacientes para o grupo experimental (num desenho 1:2) será de 16 pacientes. Espera-se que sejam necessários 2 anos para recrutar esta amostra.

Elegível:

Critérios de inclusão.

A. Pacientes entre 0 e 18 anos que receberam diagnóstico de DIPG comprovado por imagem.

B. Ausência de sangramento cerebral agudo. Inclui hematoma subdural, sangramento intraparenquimatoso e subaracnóideo.

C. Ausência de tratamento anterior por quimioterapia ou radioterapia.

Critérios de exclusão.

A. História de trauma craniano recente.

B. Coma com sinais de herniação.

C. Coagulopatia (plaquetas $> 50000/mm^3$, INR < 1.8).

D. Uso anterior recente de ácido valpróico.

E. Uso de outras drogas anticonvulsivantes.

Alternativa: não existe esquema de QT amplamente aceito para tratar crianças com gliomas de alto grau, incluindo gliomas pontinos intrínsecos difusos (DIPG). O tratamento padrão é RT craniana. Os pacientes com mais de 3 anos têm um prognóstico insatisfatório e sobrevida mediana de pouco mais de 12 meses.

Protocolo cancelado: o ensaio VALQUIRIA foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Albert Sabin em 16/01/2016 com o número de parecer 1.386.007 e CAAE 30166714.8.0000.5042. Em 19/11/2016, uma emenda foi aprovada postergando o início da coleta de dados do projeto para 2017. Em vista de dificuldades para garantir a execução do projeto de acordo com o planejado, o mesmo foi cancelado em agosto de 2017. Nenhum paciente foi recrutado para o ensaio clínico.

Versão Outubro/2017

Nome: _____

Peso: _____

Estatura: _____

G.1.1 Resumo do tratamento:**Droga oral:**

Ácido valpróico (valproato de sódio, ácido 2-propilpentanóico, ATC N03AG01, CAS 99-66-1, fármaco com efeito GABAérgico indireto usado como antiepiléptico (com registro na ANVISA para uso em adultos e crianças). Apresentação: xarope contendo 250mg em 5 ml, comprimidos de 500 mg. Fonte: farmácia hospitalar do HIAS.// Os pacientes serão tratados a partir da entrada no estudo com dose inicial de 15 mg/kg/dia, dividida a cada 8h, de VPA. A concentração sérica será dosada em laboratório de apoio do HIAS, através de quimioluminescência (CLIA), uma, duas e três semanas após o início do tratamento com VPA e a dose será modificada, entre 10 e 20 mg/kg/dia, a fim de atingir uma concentração sérica entre 75 e 100 mcg/ml.//

Protocolo de quimioterapia:

Adaptado do HIT-GBM-D do GPOH. O texto a seguir baseia-se parcialmente na livre tradução, com adaptações, para o português do texto do protocolo HIT-GBM-D [95].//

Radioquimioterapia simultânea:

Resumo geral: a radioterapia fracionada convencional deve iniciar em 14 dias até no máximo quatro semanas após o diagnóstico radiológico. Simultaneamente à radioterapia convencional dois ciclos de quimioterapia são administrados.// Se existir atraso no início da irradiação, vincristina semanal $1.5\text{mg}/\text{m}^2$, máximo 2 mg, uma vez por semana) deve ser administrada. O número total de seis doses de vincristina não deve ser ultrapassado até terminar radioterapia.

G.1.2 Indução: 6 semanas (radioquimioterapia)

Radioterapia: 54 Gy para crianças 3-5 anos e 59,4 Gy para crianças a partir de 6 anos. DIPG: dose máxima 54 Gy.

Síndrome pós-RT: sonolência, fadiga e alterações do EEG podem ocorrer semanas a meses após a RT. Trata-se de uma síndrome reversível, o tratamento não deve ser modificado.

Atraso no início da RT: janela de vincristina semanal $1,5\text{mg}/\text{m}^2$, máximo 2mg, até iniciar RT.

PEV						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
1		Cisplatina $20\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$	> 2000	> 10^5	() Sim () Não	
		Etoposido $100\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$			() Sim () Não	
2		Cisplatina $20\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$			() Sim () Não	
		Etoposido $100\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$			() Sim () Não	
3		Cisplatina $20\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$			() Sim () Não	
		Etoposido $100\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$			() Sim () Não	
4		Cisplatina $20\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$			() Sim () Não	
5		Cisplatina $20\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$			() Sim () Não	
		Vincristina $1,5\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$			() Sim () Não	

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
12		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
19		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
26		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

PEIV						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
35		Cisplatina 20 mg/m ² /dia	> 2000	> 10 ⁵	() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
		Ifosfamida 1500 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
36		Cisplatina 20 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
		Ifosfamida 1500 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
37		Cisplatina 20 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		Etoposido 100 mg/m ² /dia)			() Sim () Não	
		Ifosfamida 1500 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
38		Cisplatina 20 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		Ifosfamida 1500 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
39		Cisplatina 20 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		Ifosfamida 1500 mg/m ² /dia			() Sim () Não	
		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia			() Sim () Não	

RNM após radioquimioterapia: considerar segunda cirurgia.

Intervalo de 28 dias

Nome: _____

Peso: _____

Estatura: _____

G.1.3 Manutenção: 08 ciclos

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
63		Prednisona 40 mg/m ² /dia por 11 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 20 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 10 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
70		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
77		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
98		Prednisona 40 mg/m ² /dia por 11 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 20 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 10 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
105		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
112		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
133		Prednisona 40 mg/m ² /dia por 11 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 20 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 10 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
140		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
147		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
168		Prednisona 40 mg/m ² /dia por 11 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 20 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 10 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
175		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
182		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
203		Prednisona 40 mg/m ² /dia por 11 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 20 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 10 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
210		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
217		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
238		Prednisona 40 mg/m ² /dia por 11 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 20 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 10 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
245		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
252		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
273		Prednisona 40 mg/m ² /dia por 11 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 20 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 10 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
280		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
287		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

Intervalo de 21 dias

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
308		Prednisona 40 mg/m ² /dia por 11 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 20 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Prednisona 10 mg/m ² /dia por 3 dias		() Sim () Não	
		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
315		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	
322		Vincristina 1, 5 mg/m ² /dia		() Sim () Não	

FIM DE PROTOCOLO**G.1.4 Modificações de dose:**

ATENÇÃO: este protocolo é off-label (não padronizado) e não tem eficácia comprovada quando comparado com tratamento padrão sem QT. Dessa forma, é inadequado iniciar este protocolo em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.

Avaliação: imagem a cada 3 ciclos (3 meses), se progressão, interromper protocolo. RNM após fim do protocolo (30 semanas): considerar segunda cirurgia.

Evitar dexametasona durante a radioquimioterapia. Se necessário, na fase de RT apenas (entre PEV e PEIV), usar 1 mg/m²/dia cada 8h.

Profilaxia textitP. carinii: sulfametoxazol + trimetoprima durante todo o tratamento.

Ajustes de dose:

Durante a radioterapia:

1. Não interromper por alterações do hemograma
2. Transfundir plaquetas para manter > 20 mil/m³
3. Transfundir hemoglobina para manter igual ou acima de 10 mg/dl
4. Tratar leucopenia com G-CSF
5. Interromper radioterapia apenasse sintomas clínicos ameaçadores
6. Não deixar de fazer as doses de vincristina do D12, 19 e 26

Critérios de controle para radioquimioterapia (PEV):

Critérios	Recomendações de tratamento
Leucócitos > 2000/mm ³ e Plaquetas > 100 mil/ mm ³	Iniciar radioquimioterapia concomitante
Leucócitos: 1500 – 2000/ mm ³ e/ou Plaquetas: 50 – 100 mil/ mm ³	100% da dose de radioterapia 66% da dose de quimioterapia
Leucócitos: 1000 – 1500/ mm ³ e/ou Plaquetas: 30 – 50 mil/ mm ³	100% da dose de radioterapia Adiar a quimioterapia 1 semana
Leucócitos: < 1000/ mm ³ e/ou Plaquetas: < 30 mil/ mm ³	Adiar ambos os tratamentos por 1 semana
Convulsões na semana anterior	Adiar vincristina por 1 semana Iniciar anti-epiléptico
Obstipação	Adiar vincristina por 1 semana Lactulose 0,1 g/kg cada 12h profilática

Antes do segundo bloco (PEIV):

Critérios	Recomendações de tratamento
Leucócitos > 2000/mm ³ e Plaquetas > 100 mil/ mm ³	Iniciar radioquimioterapia concomitante
Leucócitos: 1500 – 2000/ mm ³ e/ou Plaquetas: 50 – 100 mil/ mm ³	100% da dose de cisplatina 50% da dose de etoposídeo/ifosfamida
Perda de audição de > 25 dB a 6000 Hz após 1 bloco de cisplatina	Trocar a cisplatina por carboplatina 200 mg/m ² D1-3, infundir diluído em 1h
Perda de audição de > 40 dB a 4000 Hz	Evitar qualquer composto de platina
Clearance de creatinina de 50 – 80 ml/min	Trocar a cisplatina por carboplatina 200 mg/m ² D1-3, infundir diluído em 1h
Clearance de creatinina menor que 50 ml/min	Sem compostos de platina 30% da dose de ifosfamida
Hematúria	Sem ifosfamida

Reação ao etoposídeo: Na reação aguda: interromper a infusão, administrar anti-histamínicos e corticóide, re-iniciar infusão na metade da velocidade. Antes da próxima dose: anti-histamínicos e corticóide pré-quimioterapia e metade da velocidade de infusão.

Referências Bibliográficas

- [1] Quinn T. Ostrom, Haley Gittleman, Peter Liao, Chaturia Rouse, Yanwen Chen, Jacqueline Dowling, Yingli Wolinsky, Carol Kruchko, and Jill Barnholtz-Sloan. Cbtrus statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2007–2011. *Neuro-Oncology*, 16(suppl 4):iv1–iv63, 2014.
- [2] Rafael Peris-Bonet, Carmen Martínez-García, Brigitte Lacour, Svetlana Petrovich, Begoña Giner-Ripoll, Aurora Navajas, and Eva Steliarova-Foucher. Childhood central nervous system tumours – incidence and survival in europe (1978–1997): Report from automated childhood cancer information system project. *European Journal of Cancer*, 42(13):2064–2080, 2006.
- [3] Tai-Tong Wong, Donald M. Ho, Kai-Ping Chang, Sang-Hue Yen, Wan-You Guo, Feng-Chi Chang, Muh-Lii Liang, Hung-Chi Pan, and Wen-Yuh Chung. Primary pediatric brain tumors. *Cancer*, 104(10):2156–2167, 2005.
- [4] Beatriz de Camargo, Marceli de Oliveira Santos, Marise Souto Rebelo, Rejane de Souza Reis, Sima Ferman, Claudio Pompeiano Noronha, and Maria S. Pombo-de Oliveira. Cancer incidence among children and adolescents in brazil: First report of 14 population-based cancer registries. *International Journal of Cancer*, 126(3):715–720, 2010.
- [5] Gregory Gan and Daphne Haas-Kogan. Low-grade gliomas. In Nalin Gupta, Anuradha Banerjee, and Daphne Haas-Kogan, editors, *Pediatric CNS Tumors*, Pediatric Oncology, pages 1–35. Springer Berlin Heidelberg, 2010.
- [6] Sonia Partap and PaulGraham Fisher. Embryonal tumors. In Nalin Gupta, Anuradha Banerjee, and Daphne Haas-Kogan, editors, *Pediatric CNS Tumors*, Pediatric Oncology, pages 89–114. Springer Berlin Heidelberg, 2010.
- [7] Thomas E Merchant, Ian F Pollack, and Jay S Loeffler. Brain tumors across the age spectrum: Biology, therapy, and late effects. *Seminars in Radiation Oncology*, 20(1):58–66, 2010.
- [8] Orlandira L Araujo, Karinne M Trindade, Nadia M Trompieri, Juvenia B Fontenele, and Francisco Helder C Felix. Analysis of survival and prognostic factors of pediatric patients with brain tumor. *Jornal de Pediatria (Rio J)*, 87(5):425–432, 2011.
- [9] Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde. <http://bit.ly/1rrj62P>, 2014. Acessado: 26-12-2014.
- [10] Anuário Estatístico do Ceará 2013. <http://bit.ly/1wt5ZtA>, 2013. Acessado: 26-12-2014.
- [11] Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. *Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade*. INCA, 2008.
- [12] Maria J. Grant and Andrew Booth. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Information & Libraries Journal*, 26(2):91–108, 2009.

- [13] Dilmeire Sant'Anna Ramos Vosgerau and Joana Paulin Romanowski. Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. *Revista Diálogo Educacional*, 14(41):165–189, 2014.
- [14] Jeremy Howick, Iain (on behalf of the James Lind Library) Chalmers, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard, and Mary Hodgkinson. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Technical report, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2011. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
- [15] Joann L. Ater, Tianni Zhou, Emiko Holmes, Claire M. Mazewski, Timothy N. Booth, David R. Freyer, Ken H. Lazarus, Roger J. Packer, Michael Prados, Richard Spoto, Gilbert Vezina, Jeffrey H. Wisoff, and Ian F. Pollack. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: A report from the children's oncology group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(21):2641–2647, 2012.
- [16] Johannes E. Wolff, Rolf-Dieter Kortmann, Birte Wolff, Torsten Pietsch, Ove Peters, Hans-Joerg Schmid, Stefan Rutkowski, Monika Warmuth-Metz, and Christoph Kramm. High dose methotrexate for pediatric high grade glioma: results of the hit-gbm-d pilot study. *Journal of Neuro-Oncology*, 102(3):433–442, May 2011.
- [17] S Epelman, S Aguiar, J Quintana, R Melaragno, V Moraes, MZ Fernandes, E Morinaka, FM Torres, MN Alvares, MC Dondonis, and P Azevedo. Intensive chemotherapy after surgery and pre-radiation in children with high-risk medulloblastoma. results of the latin american study group - slaop. *Medical and Pediatric Oncology*, 25(4):240, 1995.
- [18] Kenneth J. Cohen, Ian F. Pollack, Tianni Zhou, Allen Buxton, Emiko J. Holmes, Peter C. Burger, Daniel J. Brat, Marc K. Rosenblum, Ronald L. Hamilton, Robert S. Lavey, and Richard L. Heideman. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the children's oncology group. *Neuro-Oncology*, 13(3):317–323, 2011.
- [19] Roger J. Packer, Amar Gajjar, Gilbert Vezina, Lucy Rorke-Adams, Peter C. Burger, Patricia L. Robertson, Lisa Bayer, Deborah LaFond, Bernadine R. Donahue, MaryAnne H. Marymont, Karin Muraszko, James Langston, and Richard Spoto. Phase iii study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 24(25):4202–4208, 2006. PMID: 16943538.
- [20] J. Russell Geyer, Richard Spoto, Mark Jennings, James M. Boyett, Richard A. Axtell, David Breiger, Emmett Broxson, Bernadine Donahue, Jonathan L. Finlay, Joel W. Goldwein, Linda A. Heier, Dennis Johnson, Claire Mazewski, Douglas C. Miller, Roger Packer, Diane Puccetti, Jerilynn Radcliffe, May Lin Tao, and Tania Shiminski-Maher. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: A report from the children's cancer group. *Journal of Clinical Oncology*, 23(30):7621–7631, 2005. PMID: 16234523.
- [21] Regina I. Jakacki, Peter C. Burger, Tianni Zhou, Emiko J. Holmes, Mehmet Kocak, Arzu Onar, Joel Goldwein, Minesh Mehta, Roger J. Packer, Nancy Tarbell, Charles Fitz, Gilbert Vezina, Joanne Hilden, and Ian F. Pollack. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: A children's oncology group phase i/ii study. *Journal of Clinical Oncology*, 30(21):2648–2653, 2012. PMID: 22665539.
- [22] Eva Steliarova-Foucher, Charles Stiller, Brigitte Lacour, and Peter Kaatsch. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer*, 103(7):1457–1467, 2005.
- [23] David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee, Peter C. Burger, Anne Jouvett, Bernd W. Scheithauer, and Paul Kleihues. The 2007 who classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica*, 114(2):97–109, 2007.
- [24] Jeffrey H Wisoff, Robert A Sanford, Linda A Heier, Richard Spoto, Peter C Burger, Allan J Yates, Emiko J Holmes, and Larry E Kun. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: A prospective multi-institutional study from the children's oncology group. *Neurosurgery*, 68(6), 2011.

- [25] Thomas E. Merchant, Larry E. Kun, Shengjie Wu, Xiaoping Xiong, Robert A. Sanford, and Frederick A. Boop. Phase ii trial of conformal radiation therapy for pediatric low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology*, 27(22):3598–3604, 2009.
- [26] Thomas E. Merchant, Heather M. Conklin, Shengjie Wu, Robert H. Lustig, and Xiaoping Xiong. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: Prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *Journal of Clinical Oncology*, 27(22):3691–3697, 2009.
- [27] Roger J. Packer, Joanne Ater, Jeffrey Allen, Peter Phillips, Russell Geyer, H. Stacy Nicholson, Regina Jakacki, Elizabeth Kurczynski, Michael Needle, Jonathan Finlay, Gregory Reaman, and James M. Boyett. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *Journal of Neurosurgery*, 86(5):747–754, 1997. PMID: 9126887.
- [28] A K Gnekow, R-D Kortmann, T Pietsch, and A Emser. Low grade chiasmatic-hypothalamic glioma-carboplatin and vincristin chemotherapy effectively defers radiotherapy within a comprehensive treatment strategy – report from the multicenter treatment study for children and adolescents with a low grade glioma – hit-lgg 1996 – of the society of pediatric oncology and hematology (gpoh). *Klin Padiatr*, 216(6):331–342, Nov-Dec 2004.
- [29] M D Prados, M S Edwards, J Rabbitt, K Lamborn, R L Davis, and V A Levin. Treatment of pediatric low-grade gliomas with a nitrosourea-based multiagent chemotherapy regimen. *J Neurooncol*, 32(3):235–241, May 1997.
- [30] Maura Massimino, Filippo Spreafico, Graziella Cefalo, Riccardo Riccardi, John David Tesoro-Tess, Lorenza Gandola, Daria Riva, Antonio Ruggiero, Laura Valentini, Elena Mazza, Lorenzo Genitori, Concezio Di Rocco, Piera Navarria, Michela Casanova, Andrea Ferrari, Roberto Luksch, Monica Terenziani, Maria Rosa Balestrini, Cesare Colosimo, and Franca Fossati-Bellani. High response rate to cisplatin/etoposide regimen in childhood low-grade glioma. *J Clin Oncol*, 20(20):4209–4216, Oct 2002.
- [31] H S Friedman, J P Krischer, P Burger, W J Oakes, B Hockenberger, M D Weiner, J M Falletta, D Norris, A H Ragab, and D H Jr Mahoney. Treatment of children with progressive or recurrent brain tumors with carboplatin or iproplatin: a pediatric oncology group randomized phase ii study. *J Clin Oncol*, 10(2):249–256, Feb 1992.
- [32] Astrid K. Gnekow, Fabian Falkenstein, Stephan von Hornstein, Isabella Zwiener, Susanne Berkefeld, Brigitte Bison, Monika Warmuth-Metz, Pablo Hernáiz Driever, Niels Soerensen, Rolf-D. Kortmann, Torsten Pietsch, and Andreas Faldum. Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study hit-lgg-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the german speaking society of pediatric oncology and hematology. *Neuro-Oncology*, 14(10):1265–1284, 2012.
- [33] Astrid K. Gnekow, Fabian Falkenstein, David Walker, Giorgio Perilongo, Sue Picton, Jacques Grill, Rolf-Dieter Kortmann, Tore Stokland, Antoinette Schouten van Meeteren, Irene Slavc, Andreas Faldum, and Gian Luca de Salvo. SIOP-LGG 2004 - Cohort description of a comprehensive treatment strategy for low grade glioma in children and adolescents including a randomised chemotherapy trial and a radiotherapy trial. *Neuro-Oncology*, 14(suppl 1):i74, 2012.
- [34] Astrid K. Gnekow, David A. Walker, Daniela Kandels, Susan Picton, Giorgio Perilongo, Jacques Grill, Tore Stokland, Per Eric Sandstrom, Monika Warmuth-Metz, Torsten Pietsch, Felice Giangaspero, René Schmidt, Andreas Faldum, Denise Kilmartin, Angela De Paoli, Gian Luca De Salvo, Astrid K. Gnekow, Irene Slavc, Giorgio Perilongo, Sue Picton, David Walker, Tore Stokland, Per Erik Sandstrom, Niels Clausen, Mikko Arola, Olafur Gisli Jonsson, Ofelia Cruz, Aurora Navajas, Anna Teijeiro, Jacques Grill, Chantal Kalifa, Marie-Anne Raquin, Joris Verlooy, Volkmar Hans, Torsten Pietsch, Wolfram Scheurlen, Johannes Hainfellner, Felice Giangaspero, James Ironside, Keith Robson, Kari Skullerud, David Scheie, NN, Marie-Madeleine Ruchoux, Anne Jouvét, Dominique Figarella-Branger, Arielle Lellouch-Toubiana, Monika Warmuth-Metz, Daniela Prayer, Milena Calderone, Tim Jaspan, Soren Jacob Bakke, Eli Vazquez, Dominique Couanet, Rolf D. Kortmann, Karin Diekmann, Giovanni Scarzello, Roger Taylor, Knut Lote, Jordi Giralt, Christian Carrie, Jean Louis Habrand, Niels Soerensen, Thomas

- Czech, Paul Chumas, Bengt Gustavson, Michel Zerah, Bettina Wabbels, Maria Luisa Pinello, Alistair Fielder, Ian Simmons, Terje Christoffersen, Gabriele Calaminus, Knut Brockmann, Ronald Straeter, Friedrich Ebinger, Pablo Hernaiz-Driever, Herwig Lackner, Colin Kennedy, Adam Glaser, Bo Stromberg, Jose Ma Indiano, Chantal Rodary, Eric Bouffet, Didier Frappaz, Andreas Faldum, Angela Emser, Gian Luca De Salvo, Suzanne Stephens, David Machin, Marie-Cécile Le Deley, Thore Egeland, Carolyn Freemann, Martin Schrappe, and Richard Spoto. A european randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (≤ 16 years) low grade glioma – a final report. *European Journal of Cancer*, 81:206–225, aug 2017.
- [35] 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.
- [36] J.M.L. Piñero. *Santiago Ramón y Cajal*:. Biografías (Universidad de Valencia). Editorial UOC, 2014.
- [37] David N. Louis, Arie Perry, Guido Reifenberger, Andreas von Deimling, Dominique Figarella-Branger, Webster K. Cavenee, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Paul Kleihues, and David W. Ellison. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6):803–820, Jun 2016.
- [38] Roger J. Packer, Stephan Pfister, Eric Bouffet, Robert Avery, Pratiti Bandopadhyay, Miriam Bornhorst, Daniel C. Bowers, David Ellison, Jason Fangusaro, Nicholas Foreman, Maryam Fouladi, Amar Gajjar, Daphne Haas-Kogan, Cynthia Hawkins, Cheng-Ying Ho, Eugene Hwang, Nada Jabado, Lindsay B. Kilburn, Alvaro Lassaletta, Keith L. Ligon, Maura Massimino, Schouten-van Meeteren, Sabine Mueller, Theo Nicolaides, Giorgio Perilongo, Uri Tabori, Gilbert Vezina, Katherine Warren, Olaf Witt, Yuan Zhu, David T. Jones, and Mark Kieran. Pediatric low-grade gliomas: implications of the biologic era. *Neuro-Oncology*, 19(6):750–761, 2017.
- [39] David T.W. Jones, Sylvia Kocalkowski, Lu Liu, Danita M. Pearson, L. Magnus Bäcklund, Koichi Ichimura, and V. Peter Collins. Tandem duplication producing a novel oncogenic braf fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Research*, 68(21):8673–8677, 2008.
- [40] Anja E. Eisenhardt, Heike Olbrich, Michael Röring, Wibke Janzarik, Ton Nu Van Anh, Huriye Cin, Marc Remke, Hendrik Witt, Andrey Korshunov, Stefan M. Pfister, Heymut Omran, and Tilman Brummer. Functional characterization of a braf insertion mutant associated with pilocytic astrocytoma. *International Journal of Cancer*, 129(9):2297–2303, 2011.
- [41] David T. W. Jones, Jan Gronych, Peter Lichter, Olaf Witt, and Stefan M. Pfister. Mapk pathway activation in pilocytic astrocytoma. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69(11):1799–1811, Jun 2012.
- [42] Genevieve Schindler, David Capper, Jochen Meyer, Wibke Janzarik, Heymut Omran, Christel Herold-Mende, Kirsten Schmieder, Pieter Wesseling, Christian Mawrin, Martin Hasselblatt, David N. Louis, Andrey Korshunov, Stefan Pfister, Christian Hartmann, Werner Paulus, Guido Reifenberger, and Andreas von Deimling. Analysis of braf v600e mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathologica*, 121(3):397–405, Mar 2011.
- [43] Ruth G. Tatevossian, Bo Tang, James Dalton, Tim Forshe, Andrew R. Lawson, Jing Ma, Geoff Neale, Sheila A. Shurtleff, Simon Bailey, Amar Gajjar, Suzanne J. Baker, Denise Sheer, and David W. Ellison. Myb upregulation and genetic aberrations in a subset of pediatric low-grade gliomas. *Acta Neuropathologica*, 120(6):731–743, Dec 2010.

- [44] Ibrahim Qaddoumi, Wilda Orisme, Ji Wen, Teresa Santiago, Kirti Gupta, James D. Dalton, Bo Tang, Kelly Hauptfear, Chandanamali Punchihewa, John Easton, Heather Mulder, Kristy Boggs, Ying Shao, Michael Rusch, Jared Becksfort, Pankaj Gupta, Shuoguo Wang, Ryan P. Lee, Daniel Brat, V. Peter Collins, Sonika Dahiya, David George, William Konomos, Kathreena M. Kurian, Kathryn McFadden, Luciano Neder Serafini, Hilary Nickols, Arie Perry, Sheila Shurtleff, Amar Gajjar, Fredrick A. Boop, Paul D. Klimo, Elaine R. Mardis, Richard K. Wilson, Suzanne J. Baker, Jinghui Zhang, Gang Wu, James R. Downing, Ruth G. Tatevossian, and David W. Ellison. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: Braf, fgfr1, and myb mutations occur at high frequency and align with morphology. *Acta Neuropathologica*, 131(6):833–845, Jun 2016.
- [45] Brasil. Conselho Federal de Medicina. Parecer consulta 2/16 - prescrição de medicamentos off label e resolução 1.982/12, 2016.
- [46] Shah SS, Hall M, Goodman DM, and et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 161(3):282–290, 2007.
- [47] Clarissa G. Carvalho, Mariana R. Ribeiro, Mariana M. Bonilha, Mauro Fernandes Jr, Renato S. Procianoy, and Rita C. Silveira. Uso de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua associação com escores de gravidade. *Jornal de Pediatria*, 88:465 – 470, 12 2012.
- [48] H. van den Berg and N. Tak. Licensing and labelling of drugs in a paediatric oncology ward. *Br J Clin Pharmacol*, 72(3):474–481, Sep 2011.
- [49] M. M. Saiyed, P. S. Ong, and L. Chew. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 42(3):251–258, 2017.
- [50] Patrick Therasse, Susan G. Arbuck, Elizabeth A. Eisenhauer, Jantien Wanders, Richard S. Kaplan, Larry Rubinstein, Jaap Verweij, Martine Van Glabbeke, Allan T. van Oosterom, Michael C. Christian, and Steve G. Gwyther. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 92(3):205–216, 02 2000.
- [51] Katherine E. Warren, Nicholas Patronas, Alberta A. Aikin, Paul S. Albert, and Frank M. Balis. Comparison of one-, two-, and three-dimensional measurements of childhood brain tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 93(18):1401–1405, 2001.
- [52] Lucie Lafay-Cousin, Stefan Holm, Ibrahim Qaddoumi, Gary Nicolin, Ute Bartels, Uri Tabori, Annie Huang, and Eric Bouffet. Weekly vinblastine in pediatric low-grade glioma patients with carboplatin allergic reaction. *Cancer*, 103(12):2636–2642, 2005.
- [53] Eric Bouffet, Regina Jakacki, Stewart Goldman, Darren Hargrave, Cynthia Hawkins, Manohar Shroff, Juliette Hukin, Ute Bartels, Nicholas Foreman, Stewart Kellie, Joanne Hilden, Michael Ettl, Beverly Wilson, Derek Stephens, Uri Tabori, and Sylvain Baruchel. Phase ii study of weekly vinblastine in recurrent or refractory pediatric low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology*, 30(12):1358–1363, 2012. PMID: 22393086.
- [54] J.M. Michalski, A. Janss, G. Vezina, A. Gajjar, I. Pollack, T.E. Merchant, T.J. FitzGerald, T. Booth, N.J. Tarbell, Y. Li, C.A. Billups, S.M. Perkins, R.D. Timmerman, J.M. Cherlow, and R. Packer. Results of COG ACNS0331: A phase III trial of involved-field radiotherapy (IFRT) and low dose craniospinal irradiation (LD-CSI) with chemotherapy in average-risk medulloblastoma: A report from the children’s oncology group. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 96(5):937–938, December 2016.
- [55] Thomas E. Merchant, Anne E. Bendel, Noah D. Sabin, Peter C. Burger, Dennis W. Shaw, Eric Chang, Shengjie Wu, Tianni Zhou, David D. Eisenstat, Nicholas K. Foreman, Christine E. Fuller, Edwina Templeton Anderson, Juliette Hukin, Ching C. Lau, Ian F. Pollack, Fred H. Laningham, Robert H. Lustig, Floyd D. Armstrong, Michael H. Handler, Chris Williams-Hughes, Sandra Kessel, Mehmet Kocak, David W. Ellison, and Vijay Ramaswamy. Conformal radiation therapy for pediatric ependymoma, chemotherapy for incompletely resected

- ependymoma, and observation for completely resected, supratentorial ependymoma. *Journal of Clinical Oncology*, 37(12):974–983, 2019. PMID: 30811284.
- [56] Vijay Ramaswamy, Thomas Hielscher, Stephen C. Mack, Alvaro Lassaletta, Tong Lin, Kristian W. Pajtler, David T.W. Jones, Betty Luu, Florence M.G. Cavalli, Kenneth Aldape, Marc Remke, Martin Mynarek, Stefan Rutkowski, Sridharan Gururangan, Roger E. McLendon, Eric S. Lipp, Christopher Dunham, Juliette Hukin, David D. Eisenstat, Dorcas Fulton, Frank K.H. van Landeghem, Mariarita Santi, Marie-Lise C. van Veelen, Erwin G. Van Meir, Satoru Osuka, Xing Fan, Karin M. Muraszko, Daniela P.C. Tirapelli, Sueli M. Oba-Shinjo, Sueli K.N. Marie, Carlos G. Carlotti, Ji Yeoun Lee, Amulya A. Nageswara Rao, Caterina Giannini, Claudia C. Faria, Sofia Nunes, Jaume Mora, Ronald L. Hamilton, Peter Hauser, Nada Jabado, Kevin Petrecca, Shin Jung, Luca Massimi, Massimo Zollo, Giuseppe Cinalli, László Bognár, Almos Klekner, Tibor Hortobágyi, Sarah Leary, Ralph P. Ermoian, James M. Olson, Jeffrey R. Leonard, Corrine Gardner, Wieslawa A. Grajkowska, Lola B. Chambless, Jason Cain, Charles G. Eberhart, Sama Ahsan, Maura Massimino, Felice Giangaspero, Francesca R. Buttarelli, Roger J. Packer, Lyndsey Emery, William H. Yong, Horacio Soto, Linda M. Liau, Richard Everson, Andrew Grossbach, Tarek Shalaby, Michael Grotzer, Matthias A. Karajannis, David Zagzag, Helen Wheeler, Katja von Hoff, Marta M. Alonso, Teresa Tuñón, Ulrich Schüller, Karel Zitterbart, Jaroslav Sterba, Jennifer A. Chan, Miguel Guzman, Samer K. Elbabaa, Howard Colman, Girish Dhall, Paul G. Fisher, Maryam Fouladi, Amar Gajjar, Stewart Goldman, Eugene Hwang, Marcel Kool, Harshad Ladha, Elizabeth Vera-Bolanos, Khalida Wani, Frank Lieberman, Tom Mikkelsen, Antonio M. Omuro, Ian F. Pollack, Michael Prados, H. Ian Robins, Riccardo Soffietti, Jing Wu, Phillipe Metellus, Uri Tabori, Ute Bartels, Eric Bouffet, Cynthia E. Hawkins, James T. Rutka, Peter Dirks, Stefan M. Pfister, Thomas E. Merchant, Mark R. Gilbert, Terri S. Armstrong, Andrey Korshunov, David W. Ellison, and Michael D. Taylor. Therapeutic impact of cytoreductive surgery and irradiation of posterior fossa ependymoma in the molecular era: A retrospective multicohort analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 34(21):2468–2477, 2016. PMID: 27269943.
- [57] Maura Massimino, Rosalba Miceli, Felice Giangaspero, Luna Boschetti, Piergiorgio Modena, Manila Antonelli, Paolo Ferroli, Daniele Bertin, Emilia Pecori, Laura Valentini, Veronica Biassoni, Maria Luisa Garrè, Elisabetta Schiavello, Iacopo Sardi, Armando Cama, Elisabetta Viscardi, Giovanni Scarzello, Silvia Scoccianti, Maurizio Mascarin, Lucia Quaglietta, Giuseppe Cinalli, Barbara Diletto, Lorenzo Genitori, Paola Peretta, Anna Mussano, Annamaria Buccoliero, Giuseppina Calareso, Salvina Barra, Angela Mastronuzzi, Carlo Giussani, Carlo Efisio Marras, Rita Balter, Patrizia Bertolini, Ermanno Giombelli, Milena La Spina, Francesca R. Buttarelli, Bianca Pollo, and Lorenza Gandola. Final results of the second prospective AIEOP protocol for pediatric intracranial ependymoma. *Neuro-Oncology*, 18(10):1451–1460, 05 2016.
- [58] Thomas E. Merchant. Current clinical challenges in childhood ependymoma: A focused review. *Journal of Clinical Oncology*, 35(21):2364–2369, 2017. PMID: 28640697.
- [59] Regina I Jakacki, Peter C Burger, Tianni Zhou, Emiko J Holmes, Mehmet Kocak, Arzu Onar, Joel Goldwein, Minesh Mehta, Roger J Packer, Nancy Tarbell, Charles Fitz, Gilbert Vezina, Joanne Hilden, and Ian F Pollack. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: a children’s oncology group phase i/ii study. *J Clin Oncol*, 30(21):2648–2653, Jul 2012.
- [60] Eugene I. Hwang, Marcel Kool, Peter C. Burger, David Capper, Lukas Chavez, Sebastian Brabetz, Chris Williams-Hughes, Catherine Billups, Linda Heier, Alok Jaju, Jeff Michalski, Yimei Li, Sarah Leary, Tianni Zhou, Andreas von Deimling, David T.W. Jones, Maryam Fouladi, Ian F. Pollack, Amar Gajjar, Roger J. Packer, Stefan M. Pfister, and James M. Olson. Extensive molecular and clinical heterogeneity in patients with histologically diagnosed cns-pnet treated as a single entity: A report from the children’s oncology group randomized acns0332 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 36(34):3388–3395, 2018.
- [61] Regina I. Jakacki, Kenneth J. Cohen, Allen Buxton, Mark D. Krailo, Peter C. Burger, Marc K. Rosenblum, Daniel J. Brat, Ronald L. Hamilton, Sandrah P. Eckel, Tianni Zhou, Robert S. Lavey, and Ian F. Pollack. Phase 2

- study of concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and lomustine in the treatment of children with high-grade glioma: a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study. *Neuro-Oncology*, 18(10):1442–1450, 03 2016.
- [62] Kenneth J. Cohen, Richard L. Heideman, Tianni Zhou, Emiko J. Holmes, Robert S. Lavey, Eric Bouffet, and Ian F. Pollack. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro-Oncology*, 13(4):410–416, 02 2011.
- [63] H. Stacy Nicholson, Cynthia S. Kretschmar, Mark Krailo, Mark Bernstein, Richard Kadota, Daniel Fort, Henry Friedman, Michael B. Harris, Nicole Tedeschi-Blok, Claire Mazewski, Judith 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.
- [64] Graziella Cefalo, Maura Massimino, Antonio Ruggiero, Giuseppe Barone, Vita Ridola, Filippo Spreafico, Paolo Potepan, Massimo E. Abate, Maurizio Mascarin, Maria Luisa Garrè, 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.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] 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):265–269, 1995.
- [69] 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):225–226, 1999.
- [70] 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 Children's Cancer Group report. *Annals of Oncology*, 13(3):460–469, 03 2002.
- [71] 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.
- [72] 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):30–38, 2001.

- [73] 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):126–131, 2018.
- [74] Jiseh Fagundes Loss, Pedro Paulo Albino Santos, Luciane Di Leone, and Algemir 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.
- [75] 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.
- [76] 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):720–728, 2006.
- [77] 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.
- [78] Leon Harisiadis and Chu H Chang. Medulloblastoma in children: A correlation between staging and results of treatment. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 2(9):833 – 841, 1977.
- [79] Audrey E. Evans, R. Derek T. Jenkin, Richard Sposto, 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.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] 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 Mauguén, Alfred Reiter, and Laurence Brugières. 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.
- [84] Laurence Brugières, Helene Pacquement, Marie-Cecile 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.
- [85] T.e. Merchant, A.e. Bendel, N. Sabin, P.c. Burger, S. Wu, and J.m. Boyett. A phase ii trial of conformal radiation therapy for pediatric patients with localized ependymoma, chemotherapy prior to second surgery for incompletely resected ependymoma and observation for completely resected, differentiated, supratentorial ependymoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 93(3), 2015.

- [86] John-Paul Kilday, Massimo Caldarelli, Luca Massimi, Robert Hsin-Hung Chen, Yi Yen Lee, Muh-Lii Liang, Jeanette Parkes, Thuran Naiker, Marie-Lise van Veelen, Erna Michiels, Conor Mallucci, Benedetta Pettorini, Lisethe Meijer, Christian Dorfer, Thomas Czech, Manuel Diezi, Antoinette YN Schouten-van Meeteren, Stefan Holm, Bengt Gustavsson, Martin Benesch, Hermann L Müller, Anika Hoffmann, Stefan Rutkowski, Joerg Flitsch, Gabriele Escherich, Michael Grotzer, Helen A Spoudeas, Kristian Azquikina, Michael Capra, Rolando Jiménez-Guerra, Patrick MacDonald, Donna L Johnston, Rina Dvir, Shlomi Constantini, Meng-Fai Kuo, Shih-Hung Yang, and Ute Bartels. Intracystic interferon-alpha in pediatric craniopharyngioma patients: an international multicenter assessment on behalf of SIOPE and ISPN. *Neuro-Oncology*, 19(10):1398–1407, 05 2017.
- [87] Sergio Cavalleiro, Concezzio Di Rocco, Sergio Valenzuela, Patricia A. Dastoli, Gianpiero Tamburrini, Lucca Massimi, Jardel M. Nicacio, Igor V. Faquini, Daniela F. Ierardi, Nasjla S. Silva, Benedetta Ludovica Pettorini, and Silvia R. C. Toledo. Craniopharyngiomas: intratumoral chemotherapy with interferon-alpha: a multicenter preliminary study with 60 cases. *Neurosurgical Focus FOC*, 28(4):E12, 2010.
- [88] Ute Bartels. Intracystic therapies for cystic craniopharyngioma in childhood. *Frontiers in Endocrinology*, 3:39, 2012.
- [89] Eli L. Diamond, Lorenzo Dagna, David M. Hyman, Giulio Cavalli, Filip Janku, Juvianee Estrada-Veras, Marina Ferrarini, Omar Abdel-Wahab, Mark L. Heaney, Paul J. Scheel, Nancy K. Feeley, Elisabetta Ferrero, Kenneth L. McClain, Augusto Vaglio, Thomas Colby, Laurent Arnaud, and Julien Haroche. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of erdheim-chester disease. *Blood*, 124(4):483–492, 2014.
- [90] Julien Haroche and Oussama Abla. Uncommon histiocytic disorders: Rosai–dorfman, juvenile xanthogranuloma, and erdheim–chester disease. *ASH Education Program Book*, 2015(1):571–578, 2015.
- [91] David Neal Franz, Elena Belousova, Steven Sparagana, E Martina Bebin, Michael Frost, Rachel Kuperman, Olaf Witt, Michael H Kohrman, J Robert Flamini, Joyce Y Wu, and et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (exist-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 381(9861):125–132, 2013.
- [92] Jonathan Roth, E. Steve Roach, Ute Bartels, Sergiusz Jóźwiak, Mary Kay Koenig, Howard L. Weiner, David N. Franz, and Henry Z. Wang. Subependymal giant cell astrocytoma: Diagnosis, screening, and treatment. recommendations from the international tuberous sclerosis complex consensus conference 2012. *Pediatric Neurology*, 49(6):439 – 444, 2013.
- [93] Denise M. Adams, Cameron C. Trenor, Adrienne M. Hammill, Alexander A. Vinks, Manish N. Patel, Gulraiz Chaudry, Mary Sue Wentzel, Paula S. Mobberley-Schuman, Lisa M. Campbell, Christine Brookbank, Anita Gupta, Carol Chute, Jennifer Eile, Jesse McKenna, Arnold C. Merrow, Lin Fei, Lindsey Hornung, Michael Seid, A. Roshni Dasgupta, Belinda H. Dickie, Ravindhra G. Elluru, Anne W. Lucky, Brian Weiss, and Richard G. Azizkhan. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics*, 137(2), 2016.
- [94] Daniel A. Morgenstern, Monia Marzouki, Ute Bartels, Meredith S. Irwin, Giselle L.S. Sholler, Janet Gammon, Rosanna Yankanah, Bing Wu, Yvan Samson, and Sylvain Baruchel. Phase i study of vinblastine and sirolimus in pediatric patients with recurrent or refractory solid tumors. *Pediatric Blood & Cancer*, 61(1):128–133, 2014.
- [95] Francisco Felix. Phase IIa (proof of concept) Trial of Valproic Acid with Chemotherapy and Radiotherapy for Patients with Diffuse Intrinsic Pontine Glioma in Childhood and Adolescence - VALQUIRIA, January 2016. Project proposal that was submitted to the Institutional Review Board of Hospital Infantil Albert Sabin and approved in 01/16/2016. Number of approval CAAE 30166714.8.0000.5042.

