

Quimioterapia de primeira linha

Francisco Hlder Cavalcante Flix e Juvenia Bezerra Fontenele

Abstract

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 reao carboplatina. No estudo fase II do The Hospital for Sick Children, a vimblastina foi eficaz em induzir remisso parcial ou completa em 36% de 51 pacientes com gliomas de baixo grau recorrentes ou progressivos, aps esquemas prvios de quimioterapia e/ou radioterapia [1, 2]. 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) [3]. O protocolo original tratou os pacientes por 70 semanas. Nesta adaptao, os pacientes soro tratados por 1 ano (53 semanas), sendo opcional a prorrogao at completar 70 semanas de tratamento.

Elegvel: astrocitoma de baixo grau (pilocico, difuso, outros), oligodendroglioma, ganglioglioma, tumores mistos (oligoastrocitomas, outros), tumores de vias pticas/hipotlamo (imagem tpica, mesmo sem bipsia). Incluir tumores focais de tronco, excluir DIPG, ou tumores difusos de linha mdia H3K27M+. Pacientes com reao ou contraindicao ao uso de carboplatina; doena recorrente aps prvio tratamento com

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

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

Verso Junho/2019

quimioterapia e/ou radioterapia. Alternativa como primeira linha de tratamento. NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: a conduta expectante uma opo, uma vez que, via de regra, o crescimento destes tumores lento e sua progresso demora anos, ou mesmo dcadas. Pacientes de maior risco, como aqueles com leses de vias pticas ou hipotlamo, sndrome dienceflica ou com leses de crescimento rpido devem ser tratados sem grande demora. Se possvel, uma nova resseco cirrgica deve ser avaliada. 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 a RT local. Pacientes com astrocitomas difusos tm maior risco de transformao maligna aps RT.

Nome: _____

Peso: _____ **Estatura:** _____

1.1 Quimioterapia adjuvante: 53 semanas ou 1 ano

S1	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
S2	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S3	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S4	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S5	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
S6	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S7	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S8	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S9	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
S10	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S11	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S12	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S13	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:

S14	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S15	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S16	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S17	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	TGO:
S18	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S19	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S20	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S21	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	TGO:
S22	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S23	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S24	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S25	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):	TGO:
S26	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Realizar imagem (RM) - no interromper protocolo aguardando resultado			
S27	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S28	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

S29	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
S30	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S31	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S32	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S33	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
S34	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S35	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S36	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S37	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:
S38	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S39	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Realizar imagem (RM) - no interromper protocolo aguardando resultado			
S40	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S41	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	Pla(> 10 ⁵):	TGO:

S42	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S43	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S44	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S45	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
S46	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S47	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S48	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S49	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
S50	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S51	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S52	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S53	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:

Final de Protocolo

1.2 Sequência opcional - semanas 54 a 70

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

S54	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
S55	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S56	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S4	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S57	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
S58	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S59	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S60	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S61	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
S62	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S63	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S64	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S65	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:

S66	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S67	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S68	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
S69	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 ³):	PlaQ(> 10 ⁵):	TGO:
S70	Vimblastina 6,0mg/m ² EV em bolo (max 10mg)	Administrado: () Sim () No Data:	Rubrica

Final de Protocolo
Solicitar imagem (RNM)

1.3 Modificaes de dose:

O protocolo original requeria uma dose semanal de vimblastina, com uma tolerncia de dois dias a mais ou a menos. Atrasos frequentes ou muito maiores que isso podem reduzir de forma imprevisvel a eficcia 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 neutrfilos for $< 750/mm^3$, porm $\geq 500/mm^3$, reduzir dose para $5mg/m^2$ ou 80% da dose se $SC < 0,6m^2$. Se a contagem de neutrfilos for $< 500/mm^3$, interromper at subir para $\geq 750/mm^2$. Se toxicidade hematolgica recorrente, reduzir dose para $4mg/m^2$ ou 67% da dose se $SC < 0,6m^2$. No protocolo original, no foram permitidos fatores de crescimento.

1.4 Avaliao de resposta:

Uma ressonncia magntica (RM) realizada com at 1 mls de antecedncia foi exigida para iniciar o protocolo original. As imagens subsequentes foram realizadas nas semanas 26, 39, 52 e 70 aps o incio do protocolo. Todas as imagens de RM devem incluir obrigatoriamente as seqncias T1, T2, FLAIR e T1 com contraste. O critrio de resposta da OMS deve ser utilizado conforme descrito anteriormente.

1.5 Avaliao 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.

ATENEO: o objetivo deste protocolo ADIAR O USO DA RT (se no tiver sido feita) at a criana atingir uma idade onde os efeitos adversos da radiao sejam reduzidos, ou controlar doena recidivada aps a RT. A principal resposta deste protocolo ESTABILIZAO DA DOENA. Logo, inadequado iniciar este esquema de QT em crianas em regime de internao prolongada, dependentes de cuidados hospitalares, visando "melhorar" sua condio clnica. Igualmente, inadequado iniciar este protocolo em crianas com risco de complicaes graves, como naquelas que tm sequelas importantes e muito limitantes.

2 Meduloblastoma - Risco padro – Adaptado dos ensaios CCG-9961 e ACNS0331

Racional: no estudo CCG-9961 do COG, a adio de QT permitiu a reduo da dose da RT para o neuro-eixo para 2340 cGY, com *boost* para o stio tumoral completando 54 Gy de dose total[4]. O COG testou recentemente uma nova reduo da RT, com o ensaio fase III ACNS0331, o qual foi interrompido precocemente devido a excesso de recidivas no grupo experimental. Dessa forma, a recomendao de manter a dose atual de RT para meduloblastomas de risco padro.[5] O COG fez modificaes na manuteno do protocolo. Utilizamos o esquema de QT segundo o brao controle do ensaio ACNS0331, derivado do CCG-9961.

Elegvel: apenas meduloblastoma (fossa posterior), com menos de 1,5cm² de tumor residual (RNM de controle at 21 dias ps-op, preferido 72h aps); sem metstases (RNM de neuro-eixo e PL/MO); excluir tumores com anaplasia ou positivos para N-MYC/C-MYC. Tratamento precisa iniciar at 31 dias aps cirurgia. Excluir pacientes com menos de 3 anos. NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

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

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

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 × 10 ²):		Plaq (> 7,5 × 10 ⁴):		
	BD(_i 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 × 10 ²):		PlaQ (> 7,5 × 10 ⁴):		
	BT(_i 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 × 10 ²):		Pla _q (> 7,5 × 10 ⁴):		
	BT(_i 1,9mg/dl):		BD(< 1,5mg/dl):		

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

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

SEMANA 7				
Dia	Dose RT		Data	Quimioterapia
	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(_j 1,9mg/dl):		BD($< 1,5$ mg/dl):	

Intervalo de 28 dias

**Mximo de 8 doses de VCR, mximo de 20 dias recebendo RT cranioespinal,
mximo de 51 dias de RT no total**

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 () No	
D72	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
Exames	Neut($> 10^3$):		Plaq($> 10^5$):	
	ClearCreat ($> 75\%$) basal:			
D78	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
D85	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	

Intervalo de 28 dias

CICLO B				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D113	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
D114	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
Exames	Neut($> 10^3$):		Plaq($> 10^5$):	
	ClearCreat ($> 75\%$) basal:			
D120	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	

Intervalo de 21 dias

CICLO A				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D141	Cisplatina 75 mg/m ² EV em 6h		() Sim () No	
D142	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
Exames	Neut(> 10 ³):		Plaq(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D148	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
D155	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	

Intervalo de 28 dias

CICLO B				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D183	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
D184	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
Exames	Neut(> 10 ³):		Plaq(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D190	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	

Intervalo de 21 dias

CICLO A				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D211	Cisplatina 75 mg/m ² EV em 6h		() Sim () No	
D212	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
Exames	Neut(> 10 ³):		Plaq(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D218	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
D225	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	

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 () No	
D254	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
Exames	Neut(> 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):		
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D260	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	

Intervalo de 21 dias

CICLO A				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D281	Cisplatina 75 mg/m ² EV em 6h		() Sim () No	
D282	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
Exames	Neut(> 10 ³):	Plaq(> 10 ⁵):		
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D288	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
D295	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	

Intervalo de 28 dias

CICLO B				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D323	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
D324	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
Exames	Neut (> 10 ³):	Plaq (> 10 ⁵):		
	ClearCreat Neut (> 7,5 × 10 ²):			
D330	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	

FIM DE PROTOCOLO

2.3 Modificaes de dose:

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

Toxicidade grau 3-4 pela VCR, suspender dose seguinte. Reiniciar com dose normal. Recorrncia: reduzir dose. Se ocorrer reduo de 20dB ou mais em frequncias auditivas baixas (500-2000Hz), reduzir CDDP em 50%. Se ocorrer reduo de 30dB na faixa de 4000-8000 Hz), reduzir CDDP em 50%. Ototoxicidade grau IV: interromper CDDP at nvel de leso retornar ao grau II.

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

ATENEO: o objetivo deste protocolo REDUZIR A DOSE DA RT PARA O NEUROEIXO, visando reduzir os efeitos adversos da radiao, sem aumentar a taxa de recidiva. Logo, inadequado iniciar este esquema de QT em crianas com risco de complicaes graves, como naquelas que tm sequelas importantes e muito limitantes.

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 at tornar desnecessria a RT. Essa tem sido a principal estratgia de tratamento na maioria dos ensaios clnicos em crianas com esse perfil[6]. Pacientes com sPNET e ATRT tm prognstico bem inferior que os outros.

Elegvel: gliomas de alto grau, ependimoma, tumores embrionrios, tumores de clulas germinativas. Independente se metstase. Estadiamento: citologia LCR e imagem do neuro-eixo (RNM) para ependimomas e tumores embrionrios (meduloblastoma, PNET, ATRT, pineoblastoma, outros); marcadores para TCG. NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: no existe tratamento padro para crianas menores de 3 anos com tumores cerebrais malignos. Os pacientes com resseco incompleta tm um prognstico insatisfatrio e sobrevida livre de progresso prolongada reduzida.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

3.1 Induo: 5 ciclos (VCEC)

Ciclo 1						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
1		Vincristina 0,05 mg/kg	$> 10^3/mm^3$	$> 10^5/mm^3$	() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
		Cisplatina 3,5mg/kg			() Sim () No	
2		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () No	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
3		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () No	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
4-13		G-CSF 5 μ g/kg/dia			() Sim () No	

Dia	Data		Administrado	Rubrica
8		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia	() Sim () No	
15		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia	() Sim () No	

Ciclo 2						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
22		Vincristina 0,05 mg/kg	$> 10^3/mm^3$	$> 10^5/mm^3$	() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
		Cisplatina 3,5mg/kg			() Sim () No	
23		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () No	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
24		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () No	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
25-34		G-CSF 5 μ g/kg/dia			() Sim () No	

Dia	Data		Administrado	Rubrica
29		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia	() Sim () No	
36		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia	() Sim () No	

Ciclo 3						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
43		Vincristina 0,05 mg/kg	$> 10^3/mm^3$	$> 10^5/mm^3$	() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
		Cisplatina 3,5mg/kg			() Sim () No	
44		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () No	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1 e 5h$			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
45		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () No	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1 e 5h$			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
46-55		G-CSF 5 μ g/kg/dia			() Sim () No	

Dia	Data		Administrado	Rubrica
50		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia	() Sim () No	
57		Vincristina 1,5 mg/m ² /dia	() Sim () No	

Ciclo 4						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
64		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
		Cisplatina 3,5mg/kg			() Sim () No	
65		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () No	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1 e 5h$			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
66		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () No	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1 e 5h$			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
67-76		G-CSF 5 μ g/kg/dia			() Sim () No	

Ciclo 5						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
85		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
		Cisplatina 3,5mg/kg			() Sim () No	
86		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () No	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1 e 5h$			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
87		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () No	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1 e 5h$			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
88-97		G-CSF 5 μ g/kg/dia			() Sim () No	

REAVALIAR

Menos de 36 meses de idade ao terminar induo: Sem doena residual ir para manuteno. Doena residual: considerar *second look surgery*.

Mais de 36 meses de idade ao terminar a induo: Sem doena residual, nem metstase manuteno. Doena residual/metstase RT antes da manuteno. Reiniciar QT 4 semanas aps o fim da RT e completar a manuteno.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

3.2 Manutenção: 08 ciclos

Ciclo 1						
Dia	Data		Leuco	Pla	Administrado	Rubrica
1		Carboplatina 10 mg/kg	> 10 ³	> 10 ⁵	() Sim () No	
		Vincristina 0,05 mg/kg			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
2		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
8		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	
15		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	
22		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	

Dia	Data		Leuco	Pla	Administrado	Rubrica
29		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () No	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
30		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	

Ciclo 2						
Dia	Data		Leuco	Pla	Administrado	Rubrica
50		Carboplatina 10 mg/kg	> 10 ³	> 10 ⁵	() Sim () No	
		Vincristina 0,05 mg/kg			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
51		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
57		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	
64		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	
71		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
78		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () No	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
79		Etoposido 1,5 mg/kg/dia)			() Sim () No	

Ciclo 3

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
99		Carboplatina 10 mg/kg	$> 10^3$	$> 10^5$	() Sim () No	
		Vincristina 0,05 mg/kg			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
100		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
106		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	
113		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	
120		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
127		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () No	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
128		Etoposido 1,5 mg/kg/dia)			() Sim () No	

Ciclo 4

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
148		Carboplatina 10 mg/kg	$> 10^3$	$> 10^5$	() Sim () No	
		Vincristina 0,05 mg/kg			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
149		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
155		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	
162		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	
169		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
176		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () No	
		MESNA 55 mg/kg/dia \times 0,1 e 5h			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
177		Etoposido 1,5 mg/kg/dia)			() Sim () No	

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

Ciclo 5						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
197		Carboplatina 10 mg/kg	> 10 ³	> 10 ⁵	() Sim () No	
		Vincristina 0,05 mg/kg			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
198		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
204		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	
211		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	
218		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
225		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () No	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
226		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	

Ciclo 6						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
246		Carboplatina 10 mg/kg	> 10 ³	> 10 ⁵	() Sim () No	
		Vincristina 0,05 mg/kg			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
247		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
253		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	
260		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	
267		Vincristina 0,05 mg/kg		() Sim () No	

Dia	Data	Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
274	Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No () Sim () No () Sim () No	
275	Etoposido 1,5 mg/kg/dia)			() Sim () No	

Ciclo 7

Dia	Data	Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
295	Carboplatina 10 mg/kg Vincristina 0,05 mg/kg Etoposido 1,5 mg/kg/dia	$> 10^3$	$> 10^5$	() Sim () No () Sim () No () Sim () No	
296	Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	

Dia	Data	Administrado	Rubrica
302	Vincristina 0,05 mg/kg	() Sim () No	
309	Vincristina 0,05 mg/kg	() Sim () No	
316	Vincristina 0,05 mg/kg	() Sim () No	

Dia	Data	Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
323	Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No () Sim () No () Sim () No	
324	Etoposido 1,5 mg/kg/dia)			() Sim () No	

Ciclo 8

Dia	Data	Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
344	Carboplatina 10 mg/kg Vincristina 0,05 mg/kg Etoposido 1,5 mg/kg/dia	$> 10^3$	$> 10^5$	() Sim () No () Sim () No () Sim () No	
345	Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	

Dia	Data	Administrado	Rubrica
351	Vincristina 0,05 mg/kg	() Sim () No	
358	Vincristina 0,05 mg/kg	() Sim () No	
365	Vincristina 0,05 mg/kg	() Sim () No	

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
372		Ciclofosfamida 55 mg/kg/dia			() Sim () No	
		MESNA 55 mg/kg/dia $\times 0,1$ e 5h			() Sim () No	
		Etoposido 1,5 mg/kg/dia			() Sim () No	
373		Etoposido 1,5 mg/kg/dia)			() Sim () No	

***Reavaliar com imagem Re-operao se possvel
Encaminhar para Radioterapia
Final de Protocolo***

3.3 Modificaes de dose:

Adiar se $L \geq 1000/\text{mm}^3$ ou $P \geq 100000/\text{mm}^3$. 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. Recorrncia: reduzir dose. Bilirrubina total de 1,5-1,9 mg/dl, reduzir VCR para 1,0 mg/m²; se bilirrubina $\geq 1,9$ mg/dl, suspender uma dose de VCR.

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

Se o clearance de creatinina $\geq 50\%$ 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 reduo de 20dB ou mais em freqncias auditivas baixas (500-2000Hz), reduzir carboplatina em 50%. Se ocorrer reduo de 30dB na faixa de 4000-8000 Hz, reduzir carboplatina em 50%. Ototoxicidade grau IV: interromper carboplatina at nvel de lesio retornar ao grau II.

ATENEO: objetivo deste protocolo ADIAR O USO DA RT at a criana atingir uma idade onde os efeitos adversos da radiao sejam tolerveis (3 anos). Dessa forma, inadequado iniciar este protocolo em crianas com risco de complicaes graves, como naquelas que tm sequelas importantes e muito limitantes.

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 [7]:

Estratificação 1: Pacientes com ependimomas clássicos supratentoriais com resseco microscopicamente completa.

Estratificação 2: Pacientes com resseco parcial.

Estratificação 3: Pacientes com resseco total macroscópico ou subtotal (at 5 mm de tumor residual).

Estratificação 4: Pacientes com ependimomas anapláxicos supratentoriais com resseco total ou infratentoriais (qualquer histologia) com resseco total.

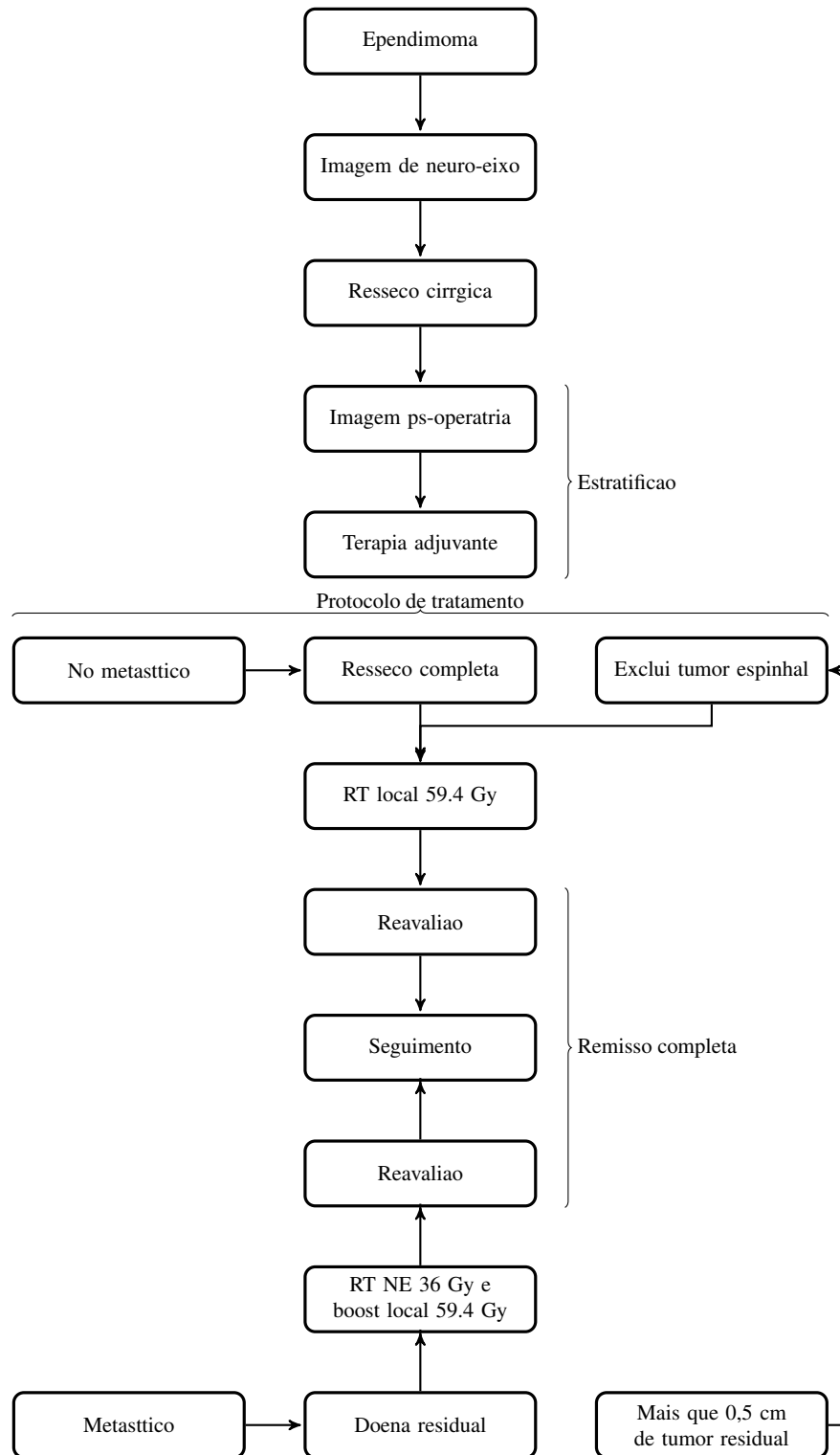
Dados combinados da literatura [8] confirmam o impacto da resseco tumoral e da radioterapia no tratamento do ependimoma, mas relativizam a importância do grau da OMS. Os resultados dos estudos do SIOP parecem indicar uma pequena influência da anaplasia no prognóstico, porém eles não levaram em conta os novos dados moleculares [9]. Até o momento, não existem dados comprovando a eficácia do uso rotineiro de QT adjuvante pr ou ps-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 resseco mais ampla possível e RT logo em seguida, idealmente a 30 dias depois. Da mesma forma, os dados combinados da literatura sugerem que a dose de RT deve ser idealmente no menor que 59,4 Gy em crianças maiores que 3 anos [10]. Um consenso de conduta clínica baseado nas novas informações moleculares sugere o seguinte para pacientes com ependimoma intracraniano [10]:

- 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 resseco segura para o paciente, seguida de RT focal.

Elegível: Estadiamento pré-tratamento: at 0,5cm de tumor residual (RNM de controle a 21 dias ps-op, preferido 72h após); sem metástases (RNM de neuro-eixo e PL/MO). Tratamento precisa iniciar a 56 dias após cirurgia. Apenas EPENDIMOMA (excluindo espinhal). Pacientes com mais de 3 anos de idade. **NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS.**

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



5 Tumores embrionrios – Adaptado dos ensaios COG-A99701 e ACNS0332

Racional: no estudo piloto do COG[11], a QT durante a RT possibilitou a melhora da sobrevida de pacientes com tumor residual ou metstase. O COG est testando agora essa estratgia no ensaio fase III ACNS0332. Resultados preliminares para tumores embrionrios supratentoriais mostraram que a adio de carboplatina durante a RT no modificou a sobrevida, no podendo ser recomendada para este subgrupo de pacientes.[12] No existe tratamento quimioterapico padro para estes pacientes, porm os resultados do COG so os melhores publicados at o momento. Reforo deve ser feito tambm sobre as metstases espinhais, at 45Gy dose total acima do cone medular e 50,4 Gy abaixo dele. Reavaliar com imagens 4 semanas aps terminar RT.

Elegvel: meduloblastoma (fossa posterior) e PNET, com mais de 1,5cm² de tumor residual (RNM de controle at 21 dias ps-op, preferido 72h aps); e/ou com metstases (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 at 31 dias aps cirurgia. NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: no existe alternativa de QT amplamente aceita para este grupo de pacientes. Invariavelmente, os pacientes com doena metasttica e fatores de risco molecular tm prognstico insatisfatrio, com reduzida sobrevida livre de progresso prolongada.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

5.1 Radioquimioterapia: 7 semanas (43 dias)

No 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 ($> 7,5 \times 10^2$):		PlaQ ($> 7,5 \times 10^4$):		
	BT(_i 1,9mg/dl):		BD($< 1,5$ mg/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 ($> 7,5 \times 10^2$):		PlaQ ($> 7,5 \times 10^4$):		
	BT(_i 1,9mg/dl):		BD($< 1,5$ mg/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):		Pla _q (> 7,5 × 10 ⁴):		
	BT(_i 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 Carboplatina 35mg/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 × 10 ²):		PlaQ (> 7,5 × 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 Carboplatina 35mg/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 × 10 ²):		PlaQ (> 7,5 × 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(_i 1,9mg/dl):		BD($< 1,5$ mg/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(_i 1,9mg/dl):		BD($< 1,5$ mg/dl):		

Intervalo de 42 dias

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

5.2 Manutenção: 06 ciclos

CICLO 1				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D85	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
D86	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
Exames	Neut(> 10 ³):		Plaq(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D92	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	

Intervalo de 21 dias

CICLO 2				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D113	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
D114	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
Exames	Neut(> 10 ³):		Plaq(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D120	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	

Intervalo de 21 dias

CICLO 3				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D141	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
D142	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
Exames	Neut(> 10 ³):		Plaq(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D148	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	

Intervalo de 21 dias

CICLO 4				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D169	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
D170	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
Exames	Neut(> 10 ³):		Plaq(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D176	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	

Intervalo de 21 dias

CICLO 5				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D197	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
D198	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
Exames	Neut(> 10 ³):		Plaq(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%) basal:			
D204	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	

Intervalo de 21 dias

CICLO 6				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D225	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
D226	Ciclofosfamida 1,0 g/m ² EV em 6h		() Sim () No	
	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	
Exames	Neut(> 10 ³):		Plaq(> 10 ⁵):	
	ClearCreat (> 75%):			
D232	Vincristina 1,5 mg/m ² , max 2 mg		() Sim () No	

FIM DE PROTOCOLO

5.3 Modificaes de dose:

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

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

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

6 Glioma de alto grau – Adaptado do ensaio ACNS0423

Racional: no estudo do COG, a temozolomida (TMZ) associada lomustina mostraram superioridade em relao ao controle historico (ACNS0126)[13]. Deve-se levar em conta a disponibilidade e custo do esquema. No foi realizada comparao com os dados do estudo CCG-945.

Elegvel: extenso da resseco cirrgica (RNM de controle at 21 dias ps-op, preferido 72h aps); no necessario pesquisar metstases de rotina (RNM de neuro-eixo e PL/MO). Tratamento precisa iniciar at 42 dias aps cirurgia. Inclui glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplsico, oligodendroglioma anaplsico, gliossarcoma. Pacientes com gliomas difusos de linha mdia H3K27M+ (DIPG) no foram includos neste protocolo, porm mostraram ausncia de resposta a temozolomida durante e aps a radioterapia[14], logo no devem ser includos neste protocolo. Pacientes com mais de 3 anos de idade. Somente iniciar o protocolo aps a assinatura do TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO, conforme acordado. NO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANAS GRAVEMENTE ENFERMAS.

Alternativa: no existe esquema de QT amplamente aceito para tratar crianas com gliomas de alto grau, incluindo gliomas pontinos intrnsecos difusos (DIPG). O tratamento padro RT craniana. Os pacientes com mais de 3 anos tm um prognstico insatisfatrio e sobrevida mediana de pouco mais de 12 meses.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

6.1 Induo: 6 semanas (radioquimioterapia)

Semana	Dose	Data	Neut	Plaq	Administrado	Rubrica
1	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () No	
2	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () No	
3	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () No	
4	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () No	
5	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () No	
6	Temozolomida 90mg/m ² /dia Seg-Sex				() Sim () No	

Intervalo de 28 dias.

6.2 Manutenção: 06 ciclos

CICLO 1				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
	Lomustina 90 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
D4	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
D5	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut (> 7,5 × 10 ²):		Plaq (> 7,5 × 10 ⁴):	TGO:
	Creat(< 1,5 vezes)		BT(< 1,5 vezes):	TGP:

Intervalo de 14 dias.

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

Intervalo de 28 dias.

CICLO 2				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
	Lomustina 90 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
D4	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
D5	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):	TGO:
	Creat($< 1,5$ vezes)		BT($< 1,5$ vezes):	TGP:

Intervalo de 14 dias.

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

Intervalo de 28 dias.

CICLO 3				
Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica
D1	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
	Lomustina 90 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
D4	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
D5	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):	TGO:
	Creat($< 1,5$ vezes)		BT($< 1,5$ vezes):	TGP:

Intervalo de 14 dias.

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

Intervalo de 28 dias.

Nome: _____

Peso: _____ Estatura: _____

CICLO 4

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica		
D1	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No			
	Lomustina 90 mg/m ²		() Sim () No			
D2	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No			
D3	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No			
D4	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No			
D5	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No			
Exames	Neut (> 7,5 × 10 ²):		Plaq (> 7,5 × 10 ⁴):		TGO:	
	Creat(< 1,5 vezes)		BT(< 1,5 vezes):		TGP:	

Intervalo de 14 dias.

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

Intervalo de 28 dias.**CICLO 5**

Dia	Dose	Data	Administrado	Rubrica		
D1	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No			
	Lomustina 90 mg/m ²		() Sim () No			
D2	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No			
D3	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No			
D4	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No			
D5	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No			
Exames	Neut (> 7,5 × 10 ²):		Pla ^q (> 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 () No	
	Lomustina 90 mg/m ²		() Sim () No	
D2	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
D3	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
D4	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
D5	Temozolomida 160 mg/m ²		() Sim () No	
Exames	Neut ($> 7,5 \times 10^2$):		Plaq ($> 7,5 \times 10^4$):	TGO:
	Creat(< 1,5 vezes)		BT(< 1,5 vezes):	TGP:

Intervalo de 14 dias.

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

Intervalo de 28 dias.**6.3 Modificaes de dose:**

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

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

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

APRESENTAES DE LOMUSTINA NO HIAS: cpsulas de 10mg

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

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

References

1. 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.
2. Eric Bouffet, Regina Jakacki, Stewart Goldman, Darren Hargrave, Cynthia Hawkins, Manohar Shroff, Juliette Hukin, Ute Bartels, Nicholas Foreman, Stewart Kellie, Joanne Hilden, Michael Etzl, 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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 childrens cancer group. *Journal of Clinical Oncology*, 23(30):7621–7631, 2005. PMID: 16234523.
7. 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.
8. 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, Suely 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, Lszl Bognr, Almos Klekner, Tibor Hortobgyi, 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 Tuon, Ulrich Schller, 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 Pra-

- dos, 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.
9. Maura Massimino, Rosalba Miceli, Felice Giangaspero, Luna Boschetti, Piergiorgio Modena, Manila Antonelli, Paolo Feroli, Daniele Bertin, Emilia Pecori, Laura Valentini, Veronica Bissoni, Maria Luisa Garr, 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.
 10. Thomas E. Merchant. Current clinical challenges in childhood ependymoma: A focused review. *Journal of Clinical Oncology*, 35(21):2364–2369, 2017. PMID: 28640697.
 11. 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.
 12. 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 childrens oncology group randomized acns0332 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 36(34):3388–3395, 2018.
 13. 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.
 14. 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.