

Tumores cerebrais na infância e adolescência

Francisco Hlder Cavalcante Flix e Juvenia Bezerra Fontenele

Abstract 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. Já na Europa, entre 1988 – 1997, a incidência reportada foi de 2,99 por 10^5 . Esta incidência é mais alta do que a usualmente reportada no Brasil, onde relatos indicam entre 1,8 – 2,2 casos por 10^5 . 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 estatística do mundo desenvolvido ocidental. 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 diferentes.

1 Histórico

O renomado oncologista Siddharta Mukherjee denominou o câncer de "O Imperador de Todas as Maldições" (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

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

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

a organizar-se o campo da oncologia. Os primeiros registros sobre cncer so atribudos a Imotep (2655-2600 a.C.), o qual viveu a quase 5 mil anos atrs, na terceira dinastia do Egito. No papiro de Edwin Smith (1832-1906), o mais antigo registro escrito relacionado Imotep, a palavra "crebro" mencionada num contexto mdico pela primeira vez que se tem notcia (Feldman, 1999). O conceito do cncer como processo patolgico deriva das escolas hipocrticas antigas. "Cncer" vem do termo grego carcinos ($\kappa\alpha\rho\kappa\iota\nu\omicron\zeta$, "karkinos"), o qual significa "caranguejo" e era usado na medicina correspondendo a vrios tipos de leses tumorais e lceras crnicas (Goodrich, 2013). O enciclopedista mdico 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 referncia ao estudo dos tumores e criou a teoria humoral, popular por muitos sculos depois dele (Galeno, 1854-1856). Na baixa idade mdia, a medicina foi dominada pelos autores rabes e o Cnone de Avicena (980-1037) tinha detalhadas descries sobre o comportamento dos tumores malignos, incluindo sua invasividade local, destruio tecidual, perda de funes afetadas e, finalmente, disseminao distante com a morte como consequncia (Avicena, 1973). Durante todo este longo perodo, no existe meno cirurgia como tratamento de tumores cerebrais. O tratamento clnico, por sua vez, seguia as recomendaes da teoria humoral de Galeno, com purgativos e sangria. Antes disso, na antiguidade clssica, as escolas hipocrticas usavam medicina herbria para mitigar os sintomas e trazer conforto para os pacientes. Nenhuma mudana significativa ocorreu at a Renascena, quando o conhecimento anatmico e a fisiologia comearam a ser revolucionados.

No antes dos sculos 18 e 19, surgiram descries mais precisas acerca de tumores cerebrais. A partir deste perodo, 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 cncer e seu tratamento como ns o conhecemos hoje surgiu (Goodrich, 2013). Com o advento do conhecimento sobre a localizao de funes e leses neurolgicas, neurologistas como Gowers (1845-1915) puderam guiar cirurgias como Horsley (1857-1916) a realizar as primeiras cirurgias neurooncolgicas bem sucedidas, inaugurando o que se tornaria, no sculo 20, a moderna neurooncologia (Gowers, 1888). Digno de nota 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).

2 Tumores cerebrais peditricos

Os tumores cerebrais so um grupo heterogneo de doenas neoplsicas de comportamento varivel, com as caractersticas comuns de relativa raridade, elevada morbidade e elevada mortalidade. Dentre as neoplasias infantis, no entanto, constituem (como um grupo) o primeiro tumor slido e a segunda neoplasia maligna mais frequente nas crianas, atrs apenas das leucemias, perfazendo em torno de 20% das neoplasias peditricas. A sua incidncia varia de acordo com a regio 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 América, 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 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, não é apropriado falar em tumores cerebrais infantis, sem separar as diversas entidades patológicas entre si, as quais têm incidência, tratamento e prognóstico muito diferentes.

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, vêm 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 consegue ser adequadamente tratada e alcançar 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].

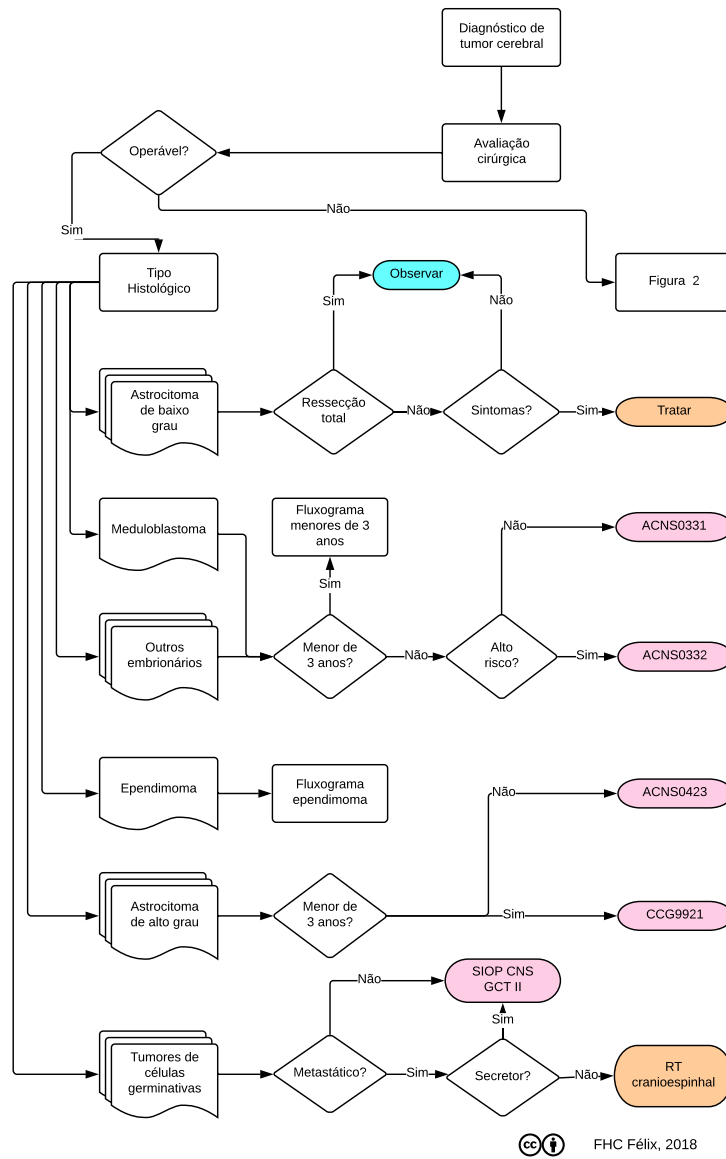
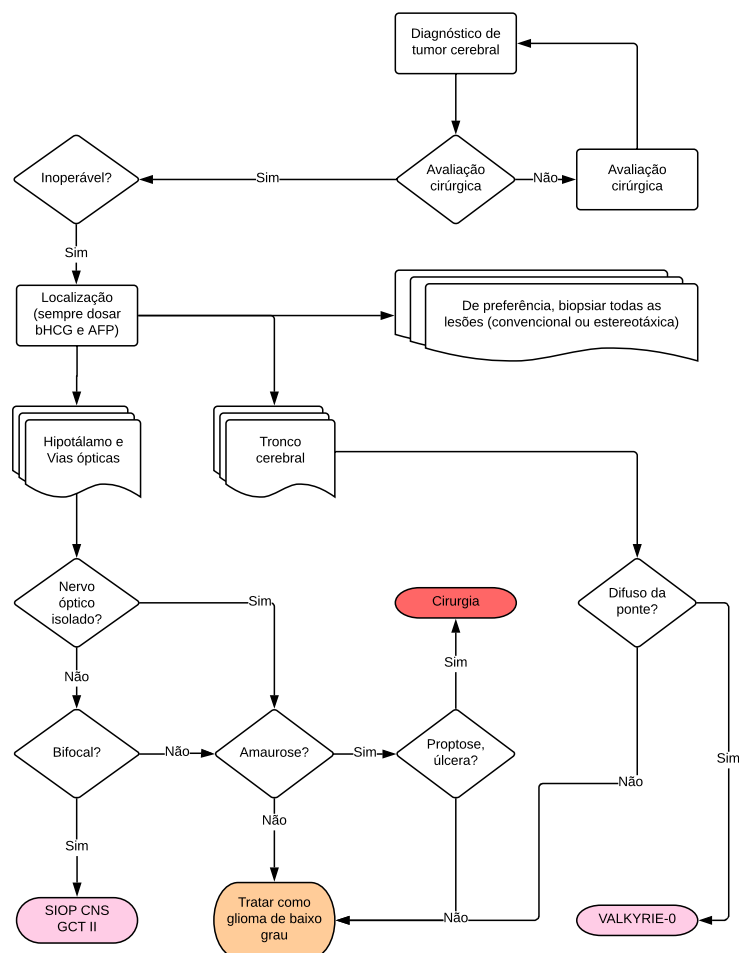


Fig. 1 Tratamento de crianças com tumores cerebrais, com histologia

Table 1 incidência relativa de grupos histológicos de tumores cerebrais em criança e adolescentes relatada no Brasil. A classificação é de acordo com a Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI), terceira edição [9]. A última coluna mostra dados não publicados de nosso serviço. P = Pinho et al, 2011 [10]; R = Rosemberg et al, 2007 [11]; H = HIAS, não publicado; NI = não informado; PNET = *primitive neuroectodermal tumor* (tumor neuroectodérmico primitivo); DNET = *Dysembryoplastic neuroepithelial tumor* (tumor neuroepitelial displasiótico); DIG/A = *Desmoplastic infantile ganglioglioma/astrocytoma* (ganglioglioma/astrocitoma infantil desmoplásico).

Tipos tumorais (histologia)				P	R	H
Neuroepiteliais	Gliomas	Astrocitomas	Pilóctico	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%
		Pineoblastoma		3,9%	NI	0,4%
		PNET	Supratentorial		2,7%	1,3%
			Outros			0,9%
		Neurais e Glioneurais	Ganglioglioma		NI	4,6%
	Neurocitoma, DNET, DIG/A		3%	0%		
Meninges	Meningiomas			NI	3%	NI
Endócrino	Craniofaringiomas			10,5%	11%	NI
TCG	Tumores de células germinativas			6,1	3,6%	NI



Se não for possível a biópsia das lesões de tronco e do tálamo, solicitar estudos especiais de RNM: perfusão e espectroscopia.

Fig. 2 Tratamento de crianças com tumores cerebrais, sem histologia

3 Qual o objetivo desta obra

O Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) uma instituição da administração direta da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, habilitado como unidade de assistência de alta complexidade em neurologia e neurocirurgia, UNACON exclusiva de oncologia pediátrica, UTI pediátrica nível II e hospital de ensino, nível de atenção de alta complexidade, atendendo pelo SUS [12]. O Centro Pediátrico do Câncer o anexo do HIAS que abriga o tratamento oncológico clínico, contando 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 têm material para atendimento às urgências e emergências, incluindo carrinho de emergência completo com drogas e equipamento para reanimação. A enfermaria do CPC conta com plantão médico 24h por dia.

O HIAS-CPC 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) [13]. 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 [14]. Seu papel 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.

3.1 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) [15, 16]. 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, 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 sistêmicas. 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 [17]. De acordo com a classificação 2011 da OCEBM, os ensaios controlados e randomizados são considerados evidência de nível 2, enquanto os estudos

no controlados e sries de casos (equivalentes) so considerados evidência de nível 4 (tratamento). Nenhum trabalho com nível 3 de evidência (controlados, porm no randomizados) foi encontrado. Alguns ensaios foram desenhados para obter informaes sobre histria natural da doena. Grandes coortes para estudo de prognstico (*inception cohort*) so consideradas nível 2 de evidência, enquanto coortes de qualidade menor ou grupos controle de ensaios randomizados so nível 3.

A partir deste mapeamento, foram selecionados os tratamentos com maior qualidade de evidência. Lacunas no conhecimento atual foram listadas (no exaustivamente). Esta evidência foi usada para esboar um plano timo de tratamento para os pacientes. As dvidas em relao a indicao de modalidades especficas de tratamento foram discutidas e possveis implementaes prticas foram sugeridas. O resultado um texto cujo objetivo esclarecer quais as opes de tratamento disponveis, quais so amplamente aceitas como padro, onde existe controvrsia e onde a evidência est faltando para indicar um determinado tratamento. O intuito no ser uma diretriz ou protocolo (vide definies), mas embasar a anlise crtica dos protocolos utilizados no servio do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), para o tratamento de crianas e adolescentes portadores de tumores cerebrais.

3.1.1 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 servio hospitalar para tratar crianas e adolescentes com tumores do sistema nervoso central, atraves de reviso de pronturios. O perodo avaliado foi os ltimos 16 anos. Um total de 262 pacientes foram tratados com quimioterapia antineoplscica citotxica sistmica nesse perodo. Destes, 105 (40%) estavam vivos at a ltima atualizao desta obra. Os protocolos de tratamento clnico usados em nosso servio foram: COG-A9952 [18] (107 pacientes), SOBOPE 1998 (52 pacientes), HIT-GBM-C ou D [19] (22 pacientes), SLAOP 1993 [20] (21 pacientes), ACNS-0126 [21] ou DUMC-1703 (16 pacientes), SIOP CNS GCT I ou II (14 pacientes), CCG-9961 [22] (10 pacientes), CCG-9921 [23] (6 pacientes), COG-A99701 [24] (6 pacientes), outros (5 pacientes).

Nos anexos desta obra, colocamos as fichas de tratamento que so usadas nos pronturios dos pacientes com tumores do sistema nervoso central tratados no HIAS. O tratamento apenas inicia depois que os pais ou responsveis legais so informados sobre a proposta de tratamento e as opes disponveis. 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 disponvel modernamente), quimioterapia de resgate (usados para tratar doenas recorrentes, muitas vezes baseados em evidência mais limitada), quimioterapia neoadjuvante (realizada antes do tratamento cirrgico definitivo) e quimioterapia metronmica (tem efeito anti-angiognico e um esquema de doses pequenas e frequentes, em geral paliativo). Alm disso, acrescentamos mais 3 sees para protocolos alternativos (substitudos por novos esquemas ou abandonados), terapia

biológica, imunoterapia e terapia-alvo (usando anticorpos monoclonais, inibidores de tirosina quinase ou drogas imunomoduladoras), e protocolos experimentais (no usados na rotina de tratamento dos pacientes, apenas ensaios clínicos).

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

References

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 20072011. *Neuro-Oncology*, 16(suppl 4):iv1–iv63, 2014.
2. Rafael Peris-Bonet, Carmen Martnez-Garca, Brigitte Lacour, Svetlana Petrovich, Begoa Giner-Ripoll, Aurora Navajas, and Eva Steliarova-Foucher. Childhood central nervous system tumours incidence and survival in europe (19781997): 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. Eva Steliarova-Foucher, Charles Stiller, Brigitte Lacour, and Peter Kaatsch. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer*, 103(7):1457–1467, 2005.
10. Ricardo Silva Pinho, Solange Andreoni, Nasjla Saba Silva, Andrea Maria Cappellano, Marcelo Rodrigues Masruha, Sergio Cavalheiro, and Luiz Celso Pereira Vilanova. Pediatric central nervous system tumors: a single-center experience from 1989 to 2009. *J Pediatr Hematol Oncol*, 33(8):605–609, Dec 2011.
11. Sergio Rosemberg and Dirce Fujiwara. Epidemiology of pediatric tumors of the nervous system according to the who 2000 classification: a report of 1,195 cases from a single institution. *Childs Nerv Syst*, 21(11):940–944, Nov 2005.
12. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Sade. <http://bit.ly/1rrj62P>, 2014. Acessado: 26-12-2014.
13. Anurio Estatstico do Cear 2013. <http://bit.ly/1wt5ZtA>, 2013. Acessado: 26-12-2014.
14. 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.
15. 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.

16. Dilmeire SantAnna Ramos Vosgerau and Joana Paulin Romanowski. Estudos de reviso: implicaes conceituais e metodolgicas. *Revista Dilog Educacional*, 14(41):165–189, 2014.
17. 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>.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.