

# Quimioterapia alternativa (substituídos por atualizações)

Francisco Hlder Cavalcante Flix e Juvenia Bezerra Fontenele

## Abstract

### 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.[1] Dois esquemas foram comparados: o TPCV, mais antigo, e carboplatina-vincristina. Embora o esquema TPCV tenha mostrado resultados algo superiores (no estatisticamente significantes), o segundo esquema ainda é 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+. NO 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

---

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

Versão Outubro/2017

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 Induo: 10 semanas***

Exames:	Neut( $> 1,5 \times 10^3$ ):	PlaQ( $> 10^5$ ):	TGO:
<b>D1</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D8</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D15</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D22</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
Exames:	Neut( $> 1,5 \times 10^3$ ):	PlaQ( $> 10^5$ ):	TGO:
<b>D29</b>	Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D36</b>	Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica

<b>D43</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	PlaQ(> 10 <sup>5</sup> ):	TGO:
<b>D50</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D57</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D64</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica

**Intervalo de 21 dias.**

### ***1.2 Manutenção: 48 semanas (08 blocos de 6 semanas)***

<b>D85</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D92</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	PlaQ(> 10 <sup>5</sup> ):	TGO:
<b>D99</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D106</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica

**Intervalo de 21 dias.**

Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

<b>D127</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D134</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	PlaQ(> 10 <sup>5</sup> ):	TGO:
<b>D141</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D148</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica

**Intervalo de 21 dias.**

<b>D169</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D176</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	PlaQ(> 10 <sup>5</sup> ):	TGO:
<b>D183</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D190</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica

**Intervalo de 21 dias.**

<b>D211</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D218</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	PlaQ(> 10 <sup>5</sup> ):	TGO:
<b>D225</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D232</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica

**Intervalo de 21 dias.**

<b>D253</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D260</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	PlaQ(> 10 <sup>5</sup> ):	TGO:
<b>D267</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D274</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica

**Intervalo de 21 dias.**

Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

<b>D295</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D302</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	PlaQ(> 10 <sup>5</sup> ):	TGO:
<b>D309</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D316</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica

**Intervalo de 21 dias.**

<b>D337</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D344</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	PlaQ(> 10 <sup>5</sup> ):	TGO:
<b>D351</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D358</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica

**Intervalo de 21 dias.**

<b>D379</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D386</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
Exames:	Neut(> 1,5 × 10 <sup>3</sup> ):	Plaquetas(> 10 <sup>5</sup> ):	TGO:
<b>D393</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup> Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica
<b>D400</b>	Carboplatina 175mg/m <sup>2</sup>	Administrado: ( ) Sim ( ) No Data:	Rubrica

***Final de Protocolo***  
**Solicitar imagem (RNM)**

### ***1.3 Modificações de dose:***

Iniciar a manutenção se Neut  $\geq 1000/\text{mm}^3$  e Plaquetas  $\geq 100 \text{ mil}/\text{mm}^3$ . Adiar ciclo 1 semana se Neut  $< 500/\text{mm}^3$  ou Plaquetas  $< 50 \text{ mil}/\text{mm}^3$ . Qualquer paciente com febre ou neutropenia e/ou infecção localizada terá 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 p, leio), 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 a 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.





## 2 Glioma de alto grau – Adaptado do ensaio ACNS0126

**Racional:** no estudo do COG, a temozolomida (TMZ) não mostrou aumento de sobrevivência em relação ao controle histórico (CCG-945), porém proposta como alternativa principal por suas vantagens [2]. 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:** extenso da ressecção cirúrgica (RNM de controle a 21 dias ps-op, preferido 72h aps); não necessário pesquisar metástases de rotina (RNM de neuro-eixo e PL/MO). Tratamento precisa iniciar a 42 dias aps cirurgia. Inclui glioblastoma multiforme, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, gliossarcoma. 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 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 RT craniana. Os pacientes com mais de 3 anos têm um prognóstico insatisfatório e sobrevivência mediana de pouco mais de 12 meses.

Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

### 2.1 Indução: 6 semanas (radioquimioterapia)

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

**Intervalo de 28 dias.**

**2.2 Manutenção: 10 ciclos**

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**Intervalo de 14 dias.**

Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**Intervalo de 14 dias.**

Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**Intervalo de 14 dias.**

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

**FIM DE PROTOCOLO**

### 2.3 Modificaes de dose:

Se atraso maior que 7 dias por toxicidade, reduzir os ciclos subsequentes para 150 mg/m<sup>2</sup>/dia

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

**APRESENTAÇÃO 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 no comparativo com número limitado de pacientes. Dessa forma, inadequado iniciar este protocolo em crianças com risco de complicações graves, como naquelas que têm sequelas importantes e muito limitantes.





### 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 [3]. 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:** extenso da ressecção cirúrgica (RNM de controle 24-48h ps-op, máximo 72h aps); citologia do LCR 10-14 dias ps-op. Iniciar 2 semanas aps a cirurgia. Inclui glioblastoma multiforme, astrocitoma anapláico, oligodendroglioma anapláico, gliossarcoma. Pacientes com mais de 3 anos de idade. Somente iniciar o protocolo aps 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 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: \_\_\_\_\_

#### 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 ps-RT:** sonolência, fadiga e alterações do EEG podem ocorrer semanas a meses aps 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/m<sup>2</sup>, máximo 2mg, até iniciar RT.

PEV						
Dia	Data		Leuco	Pla <sup>q</sup>	Administrado	Rubrica
1		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia	> 2000	> 10 <sup>5</sup>	( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
2		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
3		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
4		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
5		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	

Vincristina semanal					
<b>Dia</b>	<b>Data</b>			Administrado	Rubrica
<b>12</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
<b>19</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
<b>26</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

PEIV						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
35		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia	> 2000	> 10 <sup>5</sup>	( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
		Ifosfamida 1500 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
36		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
		Ifosfamida 1500 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
37		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
		Ifosfamida 1500 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
38		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Ifosfamida 1500 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
39		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Ifosfamida 1500 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	

**RNM aps radioquimioterapia: considerar segunda cirurgia.**  
**Intervalo de 28 dias**

Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

**3.2 Manutenção: 08 ciclos**

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
<b>63</b>		Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 11 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 20 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 10 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
<b>70</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
<b>77</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

**Intervalo de 21 dias**

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
<b>98</b>		Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 11 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 20 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 10 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
<b>105</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
<b>112</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

**Intervalo de 21 dias**

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
133		Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 11 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 20 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 10 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
140		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
147		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

### Intervalo de 21 dias

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
168		Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 11 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 20 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 10 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
175		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
182		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

### Intervalo de 21 dias

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
203		Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 11 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 20 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 10 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
210		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
217		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

### Intervalo de 21 dias

Vincristina semanal					
<b>Dia</b>	Data			Administrado	Rubrica
<b>238</b>		Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 11 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 20 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 10 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
<b>245</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
<b>252</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

**Intervalo de 21 dias**

Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
273		Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 11 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 20 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 10 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
280		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
287		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

**Intervalo de 21 dias**

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
308		Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 11 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 20 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 10 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
315		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
322		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

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

**ATENÇÃO:** este protocolo mostrou eficácia em um ensaio fase II no comparativo com número limitado de pacientes. Dessa forma, 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 progresso, 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/m<sup>2</sup>/dia cada 8h.

**Profilaxia de *P. 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  $> 20 \text{ mil/mm}^3$
3. Transfundir hemoglobina para manter igual ou acima de  $10 \text{ mg/dl}$
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 $< 100 \text{ mil/mm}^3$	Iniciar radioquimioterapia concomitante
Leucócitos: $1500 - 2000/\text{mm}^3$ e/ou Plaquetas: $50 - 100 \text{ mil/mm}^3$	100% da dose de radioterapia 66% da dose de quimioterapia
Leucócitos: $1000 - 1500/\text{mm}^3$ e/ou Plaquetas: $30 - 50 \text{ mil/mm}^3$	100% da dose de radioterapia Adiar a quimioterapia 1 semana
Leucócitos: $< 1000/\text{mm}^3$ e/ou Plaquetas: $< 30 \text{ mil/mm}^3$	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 $0,1 \text{ g/kg}$ cada 12h profilática

**Antes do segundo bloco (PEIV):**

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



**Reao ao etoposido:** Na reao aguda: interromper a infuso, administrar anti-histamnics e corticoides, re-iniciar infuso na metade da velocidade. Antes da prxima dose: anti-histamnics e corticoides pr-quimioterapia e metade da velocidade de infuso.



## 4 Ependimoma no metastático – Adaptado dos ensaios ACNS0121 e ACNS0831

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

**Estrato 1:** Pacientes com ependimomas clássicos supratentoriais com resseco microscopicamente completa.

**Estrato 2:** Pacientes com resseco parcial.

**Estrato 3:** Pacientes com resseco total macroscópico ou subtotal (até 5 mm de tumor residual).

**Estrato 4:** Pacientes com ependimomas anaplásicos supratentoriais com resseco total ou infratentoriais (qualquer histologia) com resseco 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 resseco, 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, 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 ps-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 [5].

**Eligível:** Estadiamento pré-tratamento: mais de 0,5cm de tumor residual (RNM de controle até 21 dias ps-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. 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.

Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

**4.1 Induo: 2 ciclos (pr-radioterapia)**

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
1		Carboplatina 375 mg/m <sup>2</sup> /dia	> 10 <sup>3</sup>	> 10 <sup>5</sup>	( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Ciclofosfamida 1000 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		MESNA 200 mg/m <sup>2</sup> × 0,1, 5h			( ) Sim ( ) No	
2		Ciclofosfamida 1000 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		MESNA 200 mg/m <sup>2</sup> × 0,1, 5h			( ) Sim ( ) No	
3-12		G-CSF 5µg/ml			( ) Sim ( ) No	

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

**Intervalo de 14 dias**

Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
21		Carboplatina 375 mg/m <sup>2</sup> /dia	> 10 <sup>3</sup>	> 10 <sup>5</sup>	( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
22		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
23		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	

Dia	Data			Administrado	Rubrica
28		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

**Reavaliar com imagem Re-operao se possvel**

***Encaminhar para Radioterapia***

## 4.2 Manuteno: 04 ciclos (VCEC)

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

Ciclo 1						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
1		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia	> 10 <sup>3</sup>	> 10 <sup>5</sup>	( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
		Cisplatina 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
2		Ciclofosfamida 1000 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		MESNA 200 mg/m <sup>2</sup> × 0,1,5h			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
3		Ciclofosfamida 1000 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		MESNA 200 mg/m <sup>2</sup> × 0,1,5h			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
4-13		G-CSF 5µg/ml			( ) Sim ( ) No	

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

Ciclo 2						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
22		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia	> 10 <sup>3</sup>	> 10 <sup>5</sup>	( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
		Cisplatina 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
23		Ciclofosfamida 1000 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		MESNA 200 mg/m <sup>2</sup> × 0, 1, 5h			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
24		Ciclofosfamida 1000 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		MESNA 200 mg/m <sup>2</sup> × 0, 1, 5h			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
25-34		G-CSF 5µg/ml			( ) Sim ( ) No	

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

Ciclo 3						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
43		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia	> 10 <sup>3</sup>	> 10 <sup>5</sup>	( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
		Cisplatina 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
44		Ciclofosfamida 1000 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		MESNA 200 mg/m <sup>2</sup> × 0, 1, 5h			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
45		Ciclofosfamida 1000 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		MESNA 200 mg/m <sup>2</sup> × 0, 1, 5h			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
46-55		G-CSF 5µg/ml			( ) Sim ( ) No	

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

Ciclo 4						
Dia	Data		Leuco	Pla	Administrado	Rubrica
64		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)	> 10 <sup>3</sup>	> 10 <sup>5</sup>	( ) Sim ( ) No	
		Cisplatina 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
65		Ciclofosfamida 1000 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		MESNA 200 mg/m <sup>2</sup> × 0, 1, 5h			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
66		Ciclofosfamida 1000 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		MESNA 200 mg/m <sup>2</sup> × 0, 1, 5h			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
67-76		G-CSF 5µg/ml			( ) Sim ( ) No	

#### Final de Protocolo

### 4.3 Modificaes de dose:

Adiar se L < 1000/mm<sup>3</sup> ou P < 100000/mm<sup>3</sup>. 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/m<sup>2</sup>; 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 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 leso retornar ao grau II.

#### Pacientes com superfcie corprea menor ou igual a 0,45m<sup>2</sup>:

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

**ATENEO:** este protocolo mostrou eficcia discutvel em um ensaio fase III. Dessa forma, inadecuado iniciar este protocolo em crianas com risco de complicaes graves, como naquelas que tm sequelas importantes e muito limitantes.

## 5 VALQUIRIA (VALPROATO, QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA - protocolo experimental cancelado)

**Racional:** O tratamento de pacientes pedtricos com gliomas intrnsecos difusos da ponte (DIPG) ainda associa-se com resultados insatisfatrios. Praticamente no existem pacientes com esta doena com sobrevivncia prolongada. O cido valprico (valproato de sdio - VPA) utilizado para o tratamento de convulses em pacientes com tumores cerebrais. Comparamos a sobrevida dos pacientes tratados com valproato com um controle histrico no tratado. Comparando a sobrevida global e livre de eventos em pacientes com DIPG, encontramos uma diferena estatisticamente significativa em favor daqueles que fizeram a profilaxia com VPA. Esse resultado positivo nos levou a planejar um ensaio clnico prospectivo avaliando a sobrevida de pacientes com DIPG tratados com VPA associado radioterapia e quimioterapia, comparando com um grupo controle histrico tratado com radioquimioterapia apenas. O objetivo principal avaliar a sobrevida global (SG) em 12 e 24 meses de pacientes com diagnstico de glioma intrnseco difuso da ponte tratados com uma combinao de radioquimioterapia e cido valprico. Os objetivos secundrios so 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 histrico do nosso servio, tratados com radioterapia e com uma combinao de tratamento adjuvante diferente do tratamento deste estudo, alm de comparar a curva de SG e SLP dos pacientes com as curvas de sobrevida dos pacientes descritos num ensaio clnico realizado com crianas brasileiras portadoras de DIPG. Alm destes, esto previstas avaliaes de resposta radiolgica, qualidade de vida e toxicidade. A pesquisa ser desenvolvida no Hospital Infantil Albert Sabin e em seu anexo Centro Peditrico do Cncer, incluindo pacientes de 0-18 anos, diagnosticados com DIPG. Usando as informaes prvias disponveis, o nmero mnimo necessrio de pacientes para o grupo experimental (num desenho 1:2) ser de 16 pacientes. Espera-se que sejam necessrios 2 anos para recrutar esta amostra.

### **Elegvel:**

Critrios de incluso.

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

B. Ausncia de sangramento cerebral agudo. Inclui hematoma subdural, sangramento intra-parenquimatoso e subaracnideo.

C. Ausncia de tratamento anterior por quimioterapia ou radioterapia.

Critrios de excluso.

A. Hstria de trauma craniano recente.

B. Coma com sinais de herniao.

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

D. Uso anterior recente de cido valprico.

E. Uso de outras drogas anticonvulsivantes.

**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.

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



Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

## 5.1 *Resumo do tratamento:*

### 5.1.1 Droga oral:

cido valprico (valproato de sódio, ácido 2-propilpentânico, 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.//

### 5.1.2 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 [6].//

### 5.1.3 Radioquimioterapia simultânea:

Resumo geral: a radioterapia fracionada convencional deve iniciar em 14 dias após o diagnóstico radiológico. Simultaneamente 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.

## 5.2 *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 ps-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	Pla <sup>q</sup>	Administrado	Rubrica
1		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia	> 2000	> 10 <sup>5</sup>	( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
2		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
3		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
4		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
5		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	

Vincristina semanal					
<b>Dia</b>	<b>Data</b>			Administrado	Rubrica
<b>12</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
<b>19</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
<b>26</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

PEIV						
Dia	Data		Leuco	Plaq	Administrado	Rubrica
35		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia	> 2000	> 10 <sup>5</sup>	( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
		Ifosfamida 1500 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
36		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
		Ifosfamida 1500 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
37		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> /dia)			( ) Sim ( ) No	
		Ifosfamida 1500 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
38		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Ifosfamida 1500 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
39		Cisplatina 20 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Ifosfamida 1500 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia			( ) Sim ( ) No	

**RNM aps radioquimioterapia: considerar segunda cirurgia.**  
**Intervalo de 28 dias**

Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

**5.3 Manutenção: 08 ciclos**

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
<b>63</b>		Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 11 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 20 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 10 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
<b>70</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
<b>77</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

**Intervalo de 21 dias**

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
<b>98</b>		Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 11 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 20 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 10 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
<b>105</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
<b>112</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

**Intervalo de 21 dias**

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
133		Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 11 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 20 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 10 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
140		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
147		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

**Intervalo de 21 dias**

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
168		Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 11 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 20 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 10 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
175		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
182		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

**Intervalo de 21 dias**

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
203		Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 11 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 20 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 10 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
210		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
217		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

**Intervalo de 21 dias**

Vincristina semanal					
<b>Dia</b>	Data			Administrado	Rubrica
<b>238</b>		Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 11 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 20 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 10 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
<b>245</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
<b>252</b>		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

**Intervalo de 21 dias**

Nome: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
273		Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 11 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 20 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 10 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
280		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
287		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

**Intervalo de 21 dias**

Vincristina semanal					
Dia	Data			Administrado	Rubrica
308		Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> /dia por 11 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 20 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Prednisona 10 mg/m <sup>2</sup> /dia por 3 dias		( ) Sim ( ) No	
		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
315		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	
322		Vincristina 1,5 mg/m <sup>2</sup> /dia		( ) Sim ( ) No	

**FIM DE PROTOCOLO****5.4 Modificaes de dose:**

**ATENEO:** este protocolo off-label (no padronizado) e no tem eficcia comprovada quando comparado com tratamento padro sem QT. Dessa forma, inadequado iniciar este protocolo em crianas com risco de complicaes graves, como naquelas que tm sequelas importantes e muito limitantes.

**Avaliao:** imagem a cada 3 ciclos (3 meses), se progresso, interromper protocolo. RNM aps fim do protocolo (30 semanas): considerar segunda cirurgia.

**Evitar dexametasona** durante a radioquimioterapia. Se necessario, na fase de RT apenas (entre PEV e PEIV), usar 1 mg/m<sup>2</sup>/dia cada 8h.

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

**Ajustes de dose:**

Durante a radioterapia:

1. No interromper por alteraes do hemograma
2. Transfundir plaquetas para manter > 20 mil/m<sup>3</sup>

3. Transfundir hemoglobina para manter igual ou acima de 10 mg/dl
4. Tratar leucopenia com G-CSF
5. Interromper radioterapia apenasse sintomas clínicos ameaadores
6. No deixar de fazer as doses de vincristina do D12, 19 e 26

**Crítérios de controle para radioquimioterapia (PEV):**

<b>Crítérios</b>	<b>Recomendaes de tratamento</b>
Leuccitos $> 2000/\text{mm}^3$ e Plaquetas $< 100 \text{ mil}/\text{mm}^3$	Iniciar radioquimioterapia concomitante
Leuccitos: $1500 - 2000/\text{mm}^3$ e/ou Plaquetas: $50 - 100 \text{ mil}/\text{mm}^3$	100% da dose de radioterapia 66% da dose de quimioterapia
Leuccitos: $1000 - 1500/\text{mm}^3$ e/ou Plaquetas: $30 - 50 \text{ mil}/\text{mm}^3$	100% da dose de radioterapia Adiar a quimioterapia 1 semana
Leuccitos: $< 1000/\text{mm}^3$ 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):**

<b>Crítérios</b>	<b>Recomendaes de tratamento</b>
Leuccitos $> 2000/\text{mm}^3$ e Plaquetas $> 100 \text{ mil}/\text{mm}^3$	Iniciar radioquimioterapia concomitante
Leuccitos: $1500 - 2000/\text{mm}^3$ e/ou Plaquetas: $50 - 100 \text{ mil}/\text{mm}^3$	100% da dose de cisplatina 50% da dose de etoposídeo/ifosfamida
Perda de áudio 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 áudio 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
Hematria	Sem ifosfamida

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



## References

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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\*Physics*, 93(3), 2015.
5. 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 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.
6. 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.