CENTRO PEDIÁTRICO DO CÂNCER

CPC

PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA

NEURO-ONCOLOGIA

VERSÃO 0.1

**CPC PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA 2014 – NEURO-ONCOLOGIA**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| INTRODUÇÃO | |  |
|  | Por quê criar um compêndio de protocolos de quimioterapia |  |
|  | A neuro-oncologia pediátrica no HIAS |  |
|  | Protocolos baseados em evidência |  |
|  | Tratamento fora dos protocolos estabelecidos |  |
|  | Ensaios Clínicos |  |
|  | Ajuste de doses |  |
| GLIOMAS DE BAIXO GRAU | |  |
|  | COG A-9952 |  |
|  | Vimblastina semanal |  |
|  | Temozolomida |  |
| MEDULOBLASTOMAS | | |
|  | CCG-9961 |  |
|  | COG A-99701 |  |
| EPENDIMOMAS | | |
|  | ACNS0121 |  |
| TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS | | |
|  | SIOP CGT96 |  |
| GLIOMAS DE ALTO GRAU E DIPG | |  |
|  | ACNS0126 |  |
|  | HIT-GBM-D |  |
| LACTENTES E CRIANÇAS ATÉ 3 ANOS | |  |
|  | CCG-9921 |  |
| OUTROS PROTOCOLOS | |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| PACIENTES EM SITUAÇÕES FORA DE PROTOCOLO (OFF-PROTOCOL) | |  |
|  | Status ECOG 3-4 |  |
|  | Meduloblastomas – atraso RT |  |
| ENSAIOS CLÍNICOS | |  |
|  | VALQUIRIA |  |
|  |  |  |

**Introdução**

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 100000 pessoas-ano entre 2004-2008 (CBTRUS, 2012). Já na Europa, entre 1988-1997, a incidência reportada foi de 2,99 por 100000 (Peris-Bonet, 2006). Esta incidência é mais alta do que a usualmente reportada na Ásia, onde relatos indicam entre 1,8-2,2 casos por 100000 (Wong, 2005). No Brasil, o primeiro relato do Registro de Câncer de Base Populacional indicou uma incidência de 0,9 a 3,2 por 100000, semelhante à estatística do mundo desenvolvido ocidental (Camargo, 2009). Fortaleza teve uma das menores incidências relatadas, 1,3 casos por 100000, o que pode indicar subdiagnóstico. Hoje em dia, no entanto, já não é apropriado falar em “tumores cerebrais” infantis, sem separar as diversas entidades patológicas entre si, as quais têm incidência, tratamento e prognóstico muito díspares.

Os tumores cerebrais mais frequentes em crianças são os astrocitomas pilocíticos, tumores de comportamento incerto, ora classificados como benignos, ora como malignos. Eles representam em torno de 18% dos tumores cerebrais infantis. Em seguida, vem os tumores embrionários, a maior parte dos quais meduloblastomas, os tumores malignos mais comuns da infància, que representam em torno de 15% dos diagnósticos de tumor cerebral em crianças (CBTRUS, 2012). 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 (Gan & Haas-Kogan, 2010). 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 (Partap & Fisher, 2010). 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 significantemente nas últimas décadas. Dos anos 80 até hoje, o conhecimento sobre o papel das várias modalidades de terapia (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) ficou mais claro e programas terapêuticos específicos para cada tipo de doença puderam ser desenvolvidos. Hoje em dia, a maioria das crianças com um diagnóstico de tumor cerebral conseguirá ser adequadamente tratada e alcançará sobrevida prolongada. O manejo dos efeitos colaterais a longo prazo da terapia e das sequelas da doença são as principais preocupações na neuro-oncologia pediátrica moderna (Merchant, 2010). 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 (de Araujo, 2011).

Os protocolos listados foram avaliados e qualificados segundo a nova classificação de níveis de evidência da OCEBM (OCEBM, 2011). A partir desta classificação, foram selecionados os tratamentos com maior qualidade de evidência, os quais podem ser recomendados rotineiramente. Lacunas no conhecimento atual foram listadas (não exaustivamente). De acordo com a classificação 2011 da OCEBM, os ensaios controlados e randomizados são considerados evidência de nível 2, enquanto os estudos não controlados e séries de casos (equivalentes) são considerados evidência de nível 4 (tratamento). Nenhum trabalho com nível 3 de evidência (controlados, porém não randomizados) foi encontrado. Alguns ensaios foram desenhados para obter informações sobre história natural da doença. Grandes coortes para estudo de prognóstico (inception cohort) são consideradas nível 2 de evidência, enquanto coortes de qualidade menor ou grupos controle de ensaios randomizados são nível 3.

**Referências**

CBTRUS (2012). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008 (March 23, 2012 Revision). Source: Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL. website: [www.cbtrus.org](http://www.cbtrus.org)

Peris-Bonet R, Martínez-García C, Lacour B, Petrovich S, Giner- Ripoll B, Navajas A, Steliarova-Foucher E (2006) Childhood central nervous system tumors–incidence and survival in Europe (1978–1997): report from Automated Childhood Cancer Infor- mation System project. Eur J Cancer 42:2064–2080. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.009

Wong TT, Ho DM, Chang KP, et al. Primary pediatric brain tumors: statistics of Taipei VGH, Taiwan (1975-2004). Cancer. 2005;104:2156–2167.

Camargo B, Santos MO, Rebelo MS, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. Int J Cancer. 2009;126: 715–720.

Gan, G. & Haas-Kogan, D. Low-Grade Gliomas, *in* Gupta, N., Banerjee, A., Haas-Kogan, D [Editors]. Pediatric CNS Tumors, Pediatric Oncology [Series], 2010, Springer Berlin Heidelberg, pages 1-35

Partap, S. & Fisher, PG. Embryonal Tumors, *in* Gupta, N., Banerjee, A., Haas-Kogan, D [Editors]. Pediatric CNS Tumors, Pediatric Oncology [Series], 2010, Springer Berlin Heidelberg, pages 89-114

Merchant TE, Pollack IF, Loeffler JS. Brain tumors across the age spectrum: biology, therapy, and late effects. Semin Radiat Oncol. 2010;20(1):58-66.

de Araujo OL, da Trindade KM, Trompieri NM, Fontenele JB, Felix FH. Analysis of survival and prognostic factors of pediatric patients with brain tumor. J Pediatr (Rio J). 2011;87(5):425-32

Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaastch P. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. Cancer, 2005; 103:1457-1467.

OCEBM Levels of Evidence Working Group\*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

**Por quê criar um compêndio de protocolos de quimioterapia?**

O Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) é uma instituição hospitalar da administração direta da saúde da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, habilitado como unidade de assistência de alta complexidade em neurologia/neurocirurgia, UNACON exclusiva de oncologia pediátrica, UTI pediátrica nível II e hospital de ensino, nível de atenção de alta complexidade, atendendo pelo SUS (fonte: CNES – cnes.datasus.gov.br). O Centro Pediátrico do Câncer é o anexo do HIAS onde o tratamento oncológico clínico é realizado, contando ainda com equipe multiprofissional de atenção às crianças com câncer. Tem 22 leitos de internação em enfermaria (2 isolamentos), 06 leitos de UTIP, e 05 consultórios para atendimento ambulatorial. O ambulatório e a enfermaria contam com material para atendimento às urgências e emergências, incluindo carrinho de emergência completo com drogas e equipamento para reanimação. O CPC conta com plantão médico 24h por dia.

O HIAS-CPC é referência estadual para o tratamento de crianças com tumores cerebrais, servindo uma população de 8,8 milhões de habitantes (um e meio milhão de crianças e jovens até 18 anos) (Anuário estatístico do Ceará, 2013). A incidência ajustada para a idade de tumores cerebrais pediátricos no Ceará foi estimada em 1,3 casos por 100 mil, entre 1998 e 2002 (INCA, 2008). Seu papel é fundamental para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de centenas de crianças com câncer, incluindo tumores cerebrais. O HIAS-CPC recebeu cerca de 35 novos pacientes com tumores cerebrais ao ano entre 2007 e 2013 (um total de 250). Isto indica que a esmagadora maioria das crianças com esta doença no estado do Ceará são tratadas no HIAS-CPC.

Dessa forma, torna-se imprescindível que a qualidade da atenção à saúde dispensada a estes pequenos pacientes em nosso serviço hospitalar seja continuamente revisada, avaliada e padronizada.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA; 2008.

**Tratamento de Gliomas de Baixo Grau**

Esse grupo inclui os astrocitomas, oligodendrogliomas, gangliogliomas e tumores gliais mistos ou variantes (grupos IIIa, b e d da ICCC3) (Steliarova-Foucher, 2005). A denominação de baixo grau refere-se à classificação da OMS para tumores do sistema nervoso central, a qual divide as neoplasias em 4 grupos, baseada em critérios histológicos. A classificação da OMS para tumores do sistema nervoso central constitui uma “escala de malignidade”, mais do que um esquema de estadiamento convencional (Louis, 2007). Os tumores classificados como Grau I ou II são coletivamente denominados tumores de baixo grau de malignidade, enquanto aqueles classificados como Grau III ou IV são designados tumores de alto grau de malignidade. Os tumores de baixo grau são comumente tratados apenas cirurgicamente, com elevados índices de cura e sobrevida prolongada. Tumores astrocíticos e oligodendrogliais de baixo grau têm bom prognóstico associado à ressecção cirúrgica como única terapia. Todavia, a possibilidade de ressecção cirúrgica completa varia muito de acordo com o sítio tumoral (Wisoff, 2011).

Gliomas cerebelares são passíveis de ressecção completa em 60-70% dos casos, a maioria são astrocitomas pilocíticos (grau I) e seu comportamento é praticamente benigno (Gan & Haas-Kogan, 2010). A recidiva após ressecção e a progressão para tumores de maior grau de malignidade são muito raras. Mesmo tumores incompletamente ressecados mostram uma baixa propensão a progredir. A sobrevida livre de progressão em 5 anos após a cirurgia é de 84-91%. A sobrevida livre de progressão em 5 anos em pacientes com doença residual é de 54-63% (Wisoff, 2011). Gliomas da via óptica e hipotálamo (e demais tumores diencefálicos ou da linha média) são lesões difusas, infiltrativas, em sua maioria astrocitomas de baixo grau (pilocítico ou difuso), com maior chance de disseminação e metástase no neuro-eixo, com maior incidência em pacientes com neurofibromatose tipo 1. Devido a sua natureza infiltrativa e ao risco de sequelas visuais e neuro-endócrinas, a ressecção cirúrgica não é realizada na maioria dos casos e a biópsia somente está indicada nos casos de imagem atípica. A maioria dos pacientes é tratada com base apenas em imagens sugestivas. Apesar de sua histologia, têm um prognóstico mais reservado do que os pacientes com lesões cerebelares (Gan & Haas-Kogan, 2010). A sobrevida livre de progressão em 5 anos é de 47% (Wisoff, 2011). Oligodendrogliomas, tumores mistos e variantes de tumores astrocíticos são raros em crianças (1% ou menos de todos os tumores cerebrais). São tumores da substância branca supratentorial, infiltrativos, e o controle cirúrgico é curativo na maioria. Terapia adjuvante não está bem definida para estes tumores (Gan & Haas-Kogan, 2010). A sobrevida livre de progressão em 5 anos é de 67% (Wisoff, 2011).

O papel da cirurgia no controle dos gliomas de baixo grau está bem estabelecido. O estudo prospectivo multi-institucional do Children’s Oncology Group (COG) CCG9891 avaliou uma coorte de 518 pacientes diagnosticados com tumores de origem glial, tratados inicialmente com ressecção cirúrgica. Ocorreu revisão central da histologia de todos os casos incluídos. Do total, 64% dos pacientes não tinha evidência de doença residual após a cirurgia, 20% tinha doença residual limitada (< 1,5 cm3) e 16% tinha doença residual significante (> 1,5 cm3). A maioria dos pacientes (76%) tinha astrocitoma pilocítico, 6% astrocitoma difuso, 8% ganglioglioma e 10% oligodendroglioma, tumores mistos ou variantes. A maioria dos pacientes (73%) tinha 5 anos ou mais. A maioria (57%) tinha tumores cerebelares, 24% de hemisférios cerebrais, 14% da linha média e 4% das vias ópticas ou hipotálamo. A sobrevida livre de progressão em 5 anos de toda a coorte foi de 80%, sendo 84 a 91% para tumores cerebelares, 78% para hemisférios cerebrais, 65% para a linha média e 47% para vias ópticas ou hipotálamo (p<0,001) (nível 2). A sobrevida livre de progressão em 5 anos foi de 83% para astrocitomas pilocíticos, 88% para gangliogliomas, 66% para astrocitomas difusos e 67% para outros tumores (p=0,64) (nível 2). Finalmente, a ressecção cirúrgica completa foi o fator isolado de maior impacto na progressão nesta coorte, 94% dos pacientes com ressecção completa estavam livres de progressão após 5 anos, enquanto 59% dos pacientes com doença residual limitada e 53% dos pacientes com doença residual significante alcançaram sobrevida livre de progressão prolongada (p<0,01) (nível 2). A conclusão é de que a ressecção completa deve ser tentada sempre que possível (ou seja, desde que não acarrete comprometimento funcional) para os pacientes pediátricos com gliomas de baixo grau (nível 4). Além disso, o fato de que mais de 50% dos pacientes com doença residual não progrediram em 5 anos indica que as intervenções terapêuticas adjuvantes devem ser postergadas até que ocorra progressão objetiva da doença. No entanto, apesar de sua histologia aparentemente benigna, 44% dos pacientes progrediram mesmo com doença residual muito limitada, o que indica a necessidade de monitorização dos pacientes com ressecção incompleta, independente da quantidade de tumor residual (nível 2) (Wisoff, 2011).

Fica evidente que um número significativo de pacientes pediátricos com gliomas de baixo grau sofre recidiva após controle cirúrgico ou não pode ter seu tumor ressecado. Nestes casos, indica-se terapia adjuvante com a intenção de evitar a progressão da doença. Vários estudos exploraram a contribuição da radioterapia e quimioterapia no tratamento de gliomas de baixo grau progressivos. Um ensaio fase II não controlado estudou 78 crianças com gliomas de baixo grau tratadas com radioterapia conformacional. Os pacientes tinham astrocitoma pilocítico (n=50), tumores de via óptica ou hipotálamo sem biópsia (n=13), astrocitoma difuso (n=4), ganglioglioma (n=3) e oligodendroglioma, tumores mistos ou variantes (n=8). A maioria dos tumores localizava-se no diencéfalo (47), 17 no cerebelo e 3 nos hemisférios cerebrais. Treze pacientes tinham NF-1, 25 receberam QT previamente e 65 sofreram cirurgia (biópsia ou ressecção incompleta). O tratamento foi indicado nos pacientes sintomáticos na avaliação inicial ou com evidência radiológica de progressão ou, ainda, com uma lesão residual numa área de risco para progressão. Dentre os pacientes cujo tratamento primário foi radioterapia, mais da metade iniciou o tratamento em menos de 90 dias após o diagnóstico. A sobrevida livre de progressão em 5 anos do grupo foi de 87%. Treze pacientes apresentaram progressão com uma mediana de tempo de 83 meses. Quatro pacientes apresentaram falha terapêutica, desenvolvendo doença metastática. Não ocorreu diferença digna de nota entre os tipos histológicos (nível 2). Nenhum dos pacientes com NF-1 teve progressão ou malignização. Um paciente da série desenvolveu um glioma de alto grau na região do campo de irradiação, 78 meses após o tratamento. A incidência cumulativa de vasculopatia na série foi de cerca de 5% em 7 anos e o principal fator de risco para esta complicação foi a idade menor que 5 anos (nível 2) (Merchant, 2009a). Em relação aos efeitos cognitivos, um declínio de 10 pontos de QI foi estimado para crianças com 5 anos de idade ao tratamento, 5 anos após a radioterapia. O risco cumulativo de desenvolver insuficiência tireoidiana foi de 64% e de deficiência de GH foi de 49%, em 10 anos. A incidência cumulativa de déficit auditivo foi de cerca de 6% em 10 anos. A presença de NF-1 foi um fator de risco para vasculopatia e déficit cognitivo (nível 2) (Merchant, 2009b). Em conclusão, esta série mostrou inequivocamente que a radioterapia pode controlar adequadamente os gliomas de baixo grau pediátricos não controlados cirurgicamente, com uma elevada proporção de pacientes tendo sobrevida prolongada sem progressão (nível 4). No entanto, isso ocorre às custas de frequentes efeitos colaterais, provavelmente permanentes. A radioterapia para gliomas de baixo grau deve ser evitada em pacientes com menos de 5 anos, devido ao risco de vasculopatia (nível 2). Apesar do risco cumulativo de déficit auditivo ser baixo e do fato do declínio cognitivo ser menor com o avançar da idade, adiar a radioterapia o quanto for possível parece razoável.

Com o intuito de atrasar o início da radioterapia, vários estudos foram realizados com diferentes esquemas de quimioterapia em crianças com gliomas de baixo grau recorrentes ou progressivos. As combinações mais utilizadas foram: carboplatina e vincristina (Packer, 1997; Gnekow, 2004); procarbazina, tioguanina, lomustina e vincristina (TPCV) (Prados, 1997); cisplatina e etoposido (Massimino, 2002). Packer *et al* trataram 78 pacientes até 15 anos com gliomas de baixo grau confirmados por histologia ou imagem típica, progressivos, reportando 56% de resposta radiológica objetiva e 68% de sobrevida livre de progressão em 3 anos (nível 4). A maioria dos pacientes (n=32) tinha astrocitoma fibrilar (difuso), 17 tinham astrocitoma pilocítico e 26 não tinham histologia. A maioria dos pacientes tinha tumores diencefálicos (n=52), 12 tinham no tronco e 6 em outros locais. Somente pacientes que sofreram ressecção de 50% ou menos das lesões foram admitidos. Não ocorreu revisão central de histologia ou imagens. Este ensaio clínico não avaliou se o esquema conseguia adiar o início da radioterapia, principal motivo do tratamento, devido ao curto tempo de seguimento (Packer, 1997). A carboplatina fora testada pelo Pediatric Oncology Group (POG), em comparação com a iproplatina, num ensaio fase II, randomizado. Um grupo de pacientes pediátricos com tumores cerebrais histologicamente verificados, recorrentes ou progressivos, foi avaliado. O subgrupo de pacientes com astrocitoma de baixo grau (12 pacientes, agregando pacientes de um ensaio não randomizado prévio do POG) não mostrou resposta radiológica objetiva, mas a maioria dos pacientes apresentou estabilização prolongada da doença com a carboplatina, o que motivou os pesquisadores a testá-la num grupo maior (Friedman, 1992). O ensaio não randomizado HIT-LGG 1996, do grupo de pediatria oncológica dos países de língua alemã (GPOH) utilizou um esquema de carboplatina e vincristina diferente daquele do COG. Um relato do subgrupo com gliomas hipotalâmico-quiasmáticos que recebeu quimioterapia (n=123) mostrou sobrevida livre de progressão de 61% em 5 anos (Gnekow, 2004) (nível 4). Os resultados completos do ensaio ainda não foram publicados, mas foram apresentados na reunião anual da Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique (SIOP) de 2005. A sobrevida livre de eventos em 5 anos relatada foi de 43% para o grupo tratado com quimioterapia (Gnekow, 2005). Com o intuito de tentar melhorar estes resultados, a SIOP e o GPOH iniciaram conjuntamente o ensaio SIOP-LGG 2004, o qual terminou de cadastrar pacientes em 2012. Este ensaio randomizado compara carboplatina e vincristina com carboplatina, vincristina e etoposide (Gnekow, 2012). Em 2002, um grupo italiano relatou um grupo de 34 crianças com gliomas de baixo grau não ressecáveis, a maior parte hipotalâmico-quiasmáticos (n=29), tratadas com cisplatina e etoposide. Eles mostraram uma sobrevida livre de progressão de 78% em 3 anos, com 11 pacientes obtendo remissão parcial e 1 completa (nível 4). No entanto, uma quantidade significativa de pacientes apresentou toxicidade auditiva, um efeito colateral conhecido da cisplatina (Massimino, 2002).

Prados *et al* trataram 42 crianças até 18 anos com gliomas de baixo grau histologicamente confirmados (exceto tumores de diencéfalo em pacientes com NF-1 ou de vias ópticas), com doença progressiva. A sobrevida livre de progressão foi de 45% em 3 anos, com mediana de 2,5 anos para progressão (nível 4). A maioria dos pacientes tinha astrocitoma pilocítico (n=23), 11 tinham astrocitoma (sem outra especificação), 6 não tinham histologia e 2 tinham oligodendroglioma ou ganglioglioma. A maioria dos pacientes tinham tumores hipotalâmicos ou quiasmáticos (n=33), 4 talâmicos e 5 em outras localizações. A maioria dos pacientes sofreu ressecção parcial ou subtotal. Este esquema foi derivado de experimentos pré-clínicos que mostraram que a combinação das drogas utilizadas tinha efeitos sinérgicos nas células neoplásicas (Prados, 1992). Apesar da aparente superioridade da combinação carboplatina e vincristina, os ensaios tinham grandes diferenças entre si quanto aos diagnósticos histológicos e topográficos dos pacientes, além de diferenças na terapia prévia. Para definir qual o melhor dentre os dois esquemas, um ensaio fase III randomizado foi levado a cabo pelo COG e seus resultados publicados recentemente (Ater, 2012). O estudo avaliou 274 pacientes com 10 anos ou menos, com gliomas de baixo grau e com doença residual (mais de 5% da lesão inicial ou 1,5 cm2) ou progressiva. Ocorreu revisão central das imagens e da patologia. Pacientes com tumores hipotalâmico-quiasmáticos foram incluídos com base nas imagens. A sobrevida livre de progressão em 5 anos foi de 45% para todo o grupo, sendo de 39% para o esquema carboplatina-vincristina e 52% para o esquema TPCV. Esta diferença não foi significante num teste de log-rank, mas mostrou-se significante num modelo de sobrevida com fração de cura (cure rate model), onde parte desta diferença deveu-se a pacientes com sobrevida prolongada (p<0,05) (nível 2). O ensaio encontrou dois preditores independentes da sobrevida livre de eventos: idade (menor risco entre 1 e 5 anos e doença residual (menor risco se <3 cm2) (nível 2).

O resultado deste ensaio deve ser encarado com senso crítico. Apesar de ambos os regimes terapêuticos aparentemente terem conseguido adiar a progressão nos pacientes estudados, a comparação com o subgrupo com doença residual significante do CCG9891 indica que deve-se ter cautela na indicação de tratamentos adjuvantes. Pacientes com tumor residual maior que 1,5 cm2 e menor que 3,0 cm2 serão melhor seguidos com conduta expectante? Para pacientes com mais de 5 anos e mais de 3,0 cm2 de tumor residual, deve-se indicar radioterapia precocemente? A quimioterapia tem papel restrito aos pacientes menores de 5 anos com progressão documentada e naqueles com gliomas hipotalâmico-quiasmáticos? A ausência de ensaios comparativos entre as abordagens terapêuticas e de ensaios com controles não tratados impede a resposta destas questões com certeza. A conclusão sobre a terapia dos gliomas de baixo grau é de que, hoje em dia, temos evidência de relativa boa qualidade documentando a história natural deste grupo de tumores, mas a ausência de adequados estudos controlados e randomizados ainda suscita dúvidas quanto à melhor conduta em cada situação. A partir dos dados que temos até o momento, um esquema racional de tratamento para gliomas de baixo grau pediátricos inclui a melhor ressecção cirúrgica possível (mantendo ao máximo a função), seguimento de perto de todos os pacientes com doença residual (independente da quantidade), aguardar a progressão para indicar terapia adjuvante (mesmo quando doença residual), evitar radioterapia em menores de 5 anos e portadores de NF-1 através do uso de quimioterapia (TPCV um pouco superior a carboplatina-vincristina) e tratar com radioterapia lesões progressivas após cirurgia e/ou quimioterapia. Infelizmente, mesmo com essa abordagem baseada em evidência, uma quantidade significativa de pacientes terá doença progressiva apesar da melhor terapia, mostrando que a idéia geral de que os gliomas de baixo grau pediátricos são “benignos” deve ser revista e que ainda é necessário definir subgrupos de risco.

**Referências**

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Canenee WK. (Ed.) WHO classification of tumors of the central nervous system. IARC. Lyon, 2007.

Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, Sposto R, Burger PC, Yates AJ, Holmes EJ, Kun LE. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group. Neurosurgery. 2011; 68(6):1548-54

Merchant TE, Kun LE, Wu S, Xiong X, Sanford RA, Boop FA. Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric low-grade glioma. J Clin Oncol. 2009a;27(22):3598-604.

Merchant TE, Conklin HM, Wu S, Lustig RH, Xiong X. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. J Clin Oncol. 2009b;27(22):3691-7.

Packer RJ, Ater J, Allen J, Phillips P, Geyer R, Nicholson HS, Jakacki R, Kurczynski E, Needle M, Finlay J, Reaman G, Boyett JM. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. J Neurosurg. 1997; 86(5):747-54

Prados MD, Edwards MS, Rabbitt J, Lamborn K, Davis RL, Levin VA. Treatment of pediatric low-grade gliomas with a nitrosourea-based multiagent chemotherapy regimen. J Neurooncol. 1997; 32(3):235-41.

Massimino M, Spreafico F, Cefalo G, Riccardi R, Tesoro-Tess JD, Gandola L, Riva D, Ruggiero A, Valentini L, Mazza E, Genitori L, Di Rocco C, Navarria P, Casanova M, Ferrari A, Luksch R, Terenziani M, Balestrini MR, Colosimo C, Fossati-Bellani F. High response rate to cisplatin/etoposide regimen in childhood low-grade glioma. J Clin Oncol. 2002;20(20):4209-16

Gnekow AK, Kortmann RD, Pietsch T, Emser A. Low grade chiasmatic-hypothalamic glioma-carboplatin and vincristin chemotherapy effectively defers radiotherapy within a comprehensive treatment strategy -- report from the multicenter treatment study for children and adolescents with a low grade glioma -- HIT-LGG 1996 -- of the Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH). Klin Padiatr. 2004;216(6):331-42

Friedman HS, Krischer JP, Burger P, Oakes WJ, Hockenberger B, Weiner MD, Falletta JM, Norris D, Ragab AH, Mahoney DH Jr, et al. Treatment of children with progressive or recurrent brain tumors with carboplatin or iproplatin: a Pediatric Oncology Group randomized phase II study. J Clin Oncol. 1992;10(2):249-56

Gnekow A, Scheiderbauer J, Pietsch T, et al. HIT-LGG 1996 – Success of a countrywide, comprehensive treament strategy for children and adolescent with low grade gliom of all histologies and locations. Pediatr Blood Cancer 2005;45:465.

Gnekow AK, Falkenstein F, Walker D, Perilongo G, Picton S, Grill J, Kortmann RD, Stokland T, van Meeteren AS, Slavc I, Faldum A, de Salvo GL. SIOP-LGG 2004 - Cohort description of a comprehensive treatment strategy for low grade glioma in children and adolescents including a randomised chemotherapy trial and a radiotherapy trial. Neuro-Oncology 14:i74, 2012



PRONT:

Versão: julho/2014

**GLIOMA DE BAIXO GRAU – adaptado do 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. Dois esquemas foram comparados: o TPCV, mais antigo, e carboplatina-vincristina. Embora o esquema TPCV tenha mostrado resultados algo superiores (não estatisticamente significantes), o segundo esquema ainda é o preferido pelo menor risco de efeitos a longo prazo.

**Elegível:** pacientes com menos de 12 anos ou 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.

**Nome:**

**INDUÇÃO**

|  |
| --- |
| **Semana 0** |
| D1 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
| SCAN |  | TGO=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ TGP=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |
| --- |
| **Semana 1** |
| D8 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 2** |
| D15 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 3** |
| D22 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 4** |
| D29 | VCR | 1,5mg/m2 |  |

|  |
| --- |
| **Semana 5** |
| D36 | VCR | 1,5mg/m2 |  |

|  |
| --- |
| **Semana 6** |
| D43 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 7** |
| D50 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 8** |
| D57 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 9** |
| D64 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

**MANUTENÇÃO**

Solicitar imagem (RNM)

**Iniciar a manutenção com neutrófilos > 1500/mm3 e plaquetas > 100000/mm3**

|  |
| --- |
| **Semana 12** |
| D85 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>1500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>100000) |
|  |  | TGO=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ TGP=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |
| --- |
| **Semana 13** |
| D92 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 14** |
| D99 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 15** |
| D106 | Carboplatina | 175mg/m2 |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 18** |
| D127 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  | TGO=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ TGP=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |
| --- |
| **Semana 19** |
| D134 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 20** |
| D141 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 21** |
| D148 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
|  |  | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

**Solicitar imagem (RNM)**

|  |
| --- |
| **Semana 24** |
| D169 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
| SCAN |  | TGO=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ TGP=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |
| --- |
| **Semana 25** |
| D176 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 26** |
| D183 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 27** |
| D190 | Carboplatina | 175mg/m2 |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 30** |
| D211 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  | TGO=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ TGP=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |
| --- |
| **Semana 31** |
| D218 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 32** |
| D225 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 33** |
| D232 | Carboplatina | 175mg/m2 |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 36** |
| D253 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
| SCAN |  | TGO=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ TGP=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |
| --- |
| **Semana 37** |
| D260 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 38** |
| D267 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 39** |
| D274 | Carboplatina | 175mg/m2 |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 42** |
| D295 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  | TGO=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ TGP=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |
| --- |
| **Semana 43** |
| D302 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 44** |
| D309 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 45** |
| D316 | Carboplatina | 175mg/m2 |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**Solicitar imagem (RNM)**

|  |
| --- |
| **Semana 48** |
| D337 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
| SCAN |  | TGO=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ TGP=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |
| --- |
| **Semana 49** |
| D344 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 50** |
| D351 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 51** |
| D358 | Carboplatina | 175mg/m2 |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 54** |
| D379 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  | TGO=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ TGP=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |
| --- |
| **Semana 55** |
| D386 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 56** |
| D393 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 57** |
| D400 | Carboplatina | 175mg/m2 |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 60** |
| D421 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
| SCAN |  | TGO=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ TGP=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |
| --- |
| **Semana 61** |
| D428 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 62** |
| D435 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 63** |
| D442 | Carboplatina | 175mg/m2 |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 66** |
| D463 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  | TGO=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ TGP=\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

|  |
| --- |
| **Semana 67** |
| D470 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 68** |
| D477 | Carboplatina | 175mg/m2 | Neut=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>500) |
| VCR | 1,5mg/m2 | Plaq=\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>50000) |
|  |  |  |

|  |
| --- |
| **Semana 69** |
| D484 | Carboplatina | 175mg/m2 |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

### Final de Protocolo

**Solicitar imagem (RNM)**

NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS

**GLIOMA DE BAIXO GRAU COM REAÇÃO OU CONTRA-INDICAÇÃO AO USO DA CARBOPLATINA**

**GLIOMA DE BAIXO GRAU RECORRENTE APÓS TRATAMENTO**

**Racional:** num estudo piloto de 2003, o grupo de Eric Bouffet mostrou a viabilidade e boa resposta do uso de vimblastina semanal em pacientes com reação à carboplatina. No estudo fase II do The Hospital for Sick Children, a vimblastina foi eficaz em induzir remissão parcial ou completa em 36% de 51 pacientes com gliomas de baixo grau recorrentes ou progressivos, após esquemas prévios de quimioterapia e/ou radioterapia (Lafay-Cousin et al, 2003; Bouffet et al, 2012).

**Elegível:** astrocitoma de baixo grau (pilocítico, difuso, outros), oligodendroglioma, ganglioglioma, tumores mistos (oligoastrocitomas, outros), tumores de vias ópticas/hipotálamo (imagem típica, mesmo sem biópsia). Incluir tumores focais de tronco, excluir DIPG. Pacientes com reação ou contraindicação ao uso de carboplatina; doença recorrente após prévios tratamentos com quimioterapia e/ou radioterapia.

**Nome:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 1** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg)  Menores de 1 ano ou < 10kg: 0,2 mg/kg | Neut: \_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>750/mm3) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 2** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 3** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 4** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 5** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg)  Menores de 1 ano ou < 10kg: 0,2 mg/kg | Neut: \_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>750/mm3) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 6** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 7** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 8** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 9** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) | Neut: \_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>750/mm3) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 10** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 11** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 12** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 13** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg)  Menores de 1 ano ou < 10kg: 0,2 mg/kg | Neut: \_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>750/mm3) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 14** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 15** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 16** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 17** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) | Neut: \_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>750/mm3) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 18** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 19** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 20** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg)  Menores de 1 ano ou < 10kg: 0,2 mg/kg |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 21** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) | Neut: \_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>750/mm3) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 22** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 23** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 24** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 25** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) | Neut: \_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>750/mm3) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 26** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 27** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 28** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg)  Menores de 1 ano ou < 10kg: 0,2 mg/kg |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 29** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) | Neut: \_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>750/mm3) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 30** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 31** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 32** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 33** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) | Neut: \_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>750/mm3) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 34** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 35** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg)  Menores de 1 ano ou < 10kg: 0,2 mg/kg |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 36** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 37** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) | Neut: \_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>750/mm3) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 38** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 39** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 40** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 41** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) | Neut: \_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>750/mm3) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 42** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 43** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg)  Menores de 1 ano ou < 10kg: 0,2 mg/kg |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 44** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 45** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 46** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) | Neut: \_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>750/mm3) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 47** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 48** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 49** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) | Neut: \_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>750/mm3) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 50** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 51** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Semana 52** | | |
|  | **Vimblastina 6mg/m2** EV em bolus (máx 10mg) | Neut: \_\_\_\_\_\_\_\_\_ (>750/mm3) |

***Final de Protocolo***

NÃO INICIAR ESTE PROTOCOLO EM CRIANÇAS GRAVEMENTE ENFERMAS

**GLIOMA DE BAIXO GRAU MULTIPLAMENTE RECORRENTE**

**Pront:**

**Racional:** em 2007, Nicholson et al publicaram um ensaio fase II do COG de pacientes pediátricos com tumores recorrentes tratados com ciclos mensais de temozolomida. A série incluía 113 pacientes com tumores cerebrais, sendo que 22 tinham astrocitomas de baixo grau recorrentes e 8 tinham outros tumors de baixo grau. Neste subgrupo específico, os pacientes mostraram uma sobrevida livre de progressão prolongada, com cerca de 40% dos pacientes mostrando estabilidade de doença.

**Elegibilidade:** pacientes com astrocitoma pilocítico, pilomixóide, difuso (ou fibrilar), oligodendroglioma, ganglioglioma, tumores mistos, tumores de vias ópticas/hipotálamo, tumores focais de tronco. Todos os pacientes devem ter feito, pelo menos, 2 (dois) esquemas de QT previamente (recorrência múltipla).

**Nome:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **DIA** | **MEDICAMENTO** | **OBSERVAÇÃO** |
| D1 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h | Iniciar se:  Neutrófilos > 750/mm3  Plaquetas > 75000/mm3  Creatinina ≤ 1,5 vezes o normal  Bilirrubina ≤ 1,5 vezes o normal  TGO/TGP < 2,5 vezes o normal  **CICLO 1** |
| D2 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D3 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D4 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D5 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |

**QT: hemograma 2 semanas após D1 - \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

***INTERVALO DE 28 DIAS***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **DIA** | **MEDICAMENTO** | **OBSERVAÇÃO** |
| D1 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h | Iniciar se:  Neutrófilos > 750/mm3  Plaquetas > 75000/mm3  Creatinina ≤ 1,5 vezes o normal  Bilirrubina ≤ 1,5 vezes o normal  TGO/TGP < 2,5 vezes o normal  **CICLO 2** |
| D2 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D3 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D4 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D5 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |

**QT: hemograma 2 semanas após D1 - \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

***INTERVALO DE 28 DIAS***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **DIA** | **MEDICAMENTO** | **OBSERVAÇÃO** |
| D1 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h | Iniciar se:  Neutrófilos > 750/mm3  Plaquetas > 75000/mm3  Creatinina ≤ 1,5 vezes o normal  Bilirrubina ≤ 1,5 vezes o normal  TGO/TGP < 2,5 vezes o normal  **CICLO 3** |
| D2 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D3 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D4 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D5 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |

**QT: hemograma 2 semanas após D1 - \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

***INTERVALO DE 28 DIAS***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **DIA** | **MEDICAMENTO** | **OBSERVAÇÃO** |
| D1 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h | Iniciar se:  Neutrófilos > 750/mm3  Plaquetas > 75000/mm3  Creatinina ≤ 1,5 vezes o normal  Bilirrubina ≤ 1,5 vezes o normal  TGO/TGP < 2,5 vezes o normal  **CICLO 4** |
| D2 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D3 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D4 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D5 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |

**QT: hemograma 2 semanas após D1 - \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

***INTERVALO DE 28 DIAS***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **DIA** | **MEDICAMENTO** | **OBSERVAÇÃO** |
| D1 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h | Iniciar se:  Neutrófilos > 750/mm3  Plaquetas > 75000/mm3  Creatinina ≤ 1,5 vezes o normal  Bilirrubina ≤ 1,5 vezes o normal  TGO/TGP < 2,5 vezes o normal  **CICLO 5** |
| D2 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D3 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D4 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D5 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |

**QT: hemograma 2 semanas após D1 - \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

***INTERVALO DE 28 DIAS***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **DIA** | **MEDICAMENTO** | **OBSERVAÇÃO** |
| D1 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h | Iniciar se:  Neutrófilos > 750/mm3  Plaquetas > 75000/mm3  Creatinina ≤ 1,5 vezes o normal  Bilirrubina ≤ 1,5 vezes o normal  TGO/TGP < 2,5 vezes o normal  **CICLO 6** |
| D2 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D3 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D4 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D5 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |

**QT: hemograma 2 semanas após D1 - \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

***INTERVALO DE 28 DIAS***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **DIA** | **MEDICAMENTO** | **OBSERVAÇÃO** |
| D1 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h | Iniciar se:  Neutrófilos > 750/mm3  Plaquetas > 75000/mm3  Creatinina ≤ 1,5 vezes o normal  Bilirrubina ≤ 1,5 vezes o normal  TGO/TGP < 2,5 vezes o normal  **CICLO 7** |
| D2 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D3 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D4 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D5 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |

**QT: hemograma 2 semanas após D1 - \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

***INTERVALO DE 28 DIAS***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **DIA** | **MEDICAMENTO** | **OBSERVAÇÃO** |
| D1 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h | Iniciar se:  Neutrófilos > 750/mm3  Plaquetas > 75000/mm3  Creatinina ≤ 1,5 vezes o normal  Bilirrubina ≤ 1,5 vezes o normal  TGO/TGP < 2,5 vezes o normal  **CICLO 8** |
| D2 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D3 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D4 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D5 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |

**QT: hemograma 2 semanas após D1 - \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

***INTERVALO DE 28 DIAS***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **DIA** | **MEDICAMENTO** | **OBSERVAÇÃO** |
| D1 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h | Iniciar se:  Neutrófilos > 750/mm3  Plaquetas > 75000/mm3  Creatinina ≤ 1,5 vezes o normal  Bilirrubina ≤ 1,5 vezes o normal  TGO/TGP < 2,5 vezes o normal  **CICLO 9** |
| D2 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D3 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D4 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D5 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |

**QT: hemograma 2 semanas após D1 - \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

***INTERVALO DE 28 DIAS***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **DIA** | **MEDICAMENTO** | **OBSERVAÇÃO** |
| D1 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h | Iniciar se:  Neutrófilos > 750/mm3  Plaquetas > 75000/mm3  Creatinina ≤ 1,5 vezes o normal  Bilirrubina ≤ 1,5 vezes o normal  TGO/TGP < 2,5 vezes o normal  **CICLO 10** |
| D2 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D3 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D4 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |
| D5 | **Temozolomida** 200mg/m2/dia  cada 8-24h |

**QT: hemograma 2 semanas após D1 - \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Imagem a cada 3 ciclos (3 meses), se progressão, interromper protocolo.**

**Redução de doses: se atraso maior que 7 dias por toxicidade, reduzir os ciclos subsequentes para 150 mg/m2/dia**

**FIM DE PROTOCOLO**

**APRESENTAÇÕES DE TEMOZOLOMIDA NO HIAS:**

**Cápsulas de 100mg**

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

Tabela de esquema posológico proposto no HIAS (ciclos de 5 dias a cada 28):

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| SC (m2) | Dose (mg) | Dose arredondada (mg) | | Esquema do HIAS | |
| .20-.50 | 6.7 mg/kg/d | 6.7 mg/kg/d | Diluído | |
| .51 | 102 | 100 | 1 cp 100mg/dia D1-5 | |
| .52-.53 | 104-106 | 105 | 1 cp 100mg/dia D1-5 | |
| .54-.56 | 108-112 | 110 | 1 cp 100mg/dia D1-5 | |
| .57-.58 | 114-116 | 115 | 2 cp 100mg/dia D1 e 1cp D2-5 | |
| .59-.61 | 118-122 | 120 | 2 cp 100mg/dia D1 e 1cp D2-5 | |
| .62-.63 | 124-126 | 125 | 2 cp 100mg/dia D1 e 1cp D2-5 | |
| .64-.66 | 128-132 | 130 | 2 cp 100mg/dia D1 e 1cp D2-5 | |
| .67-.68 | 134-136 | 135 | 2 cp 100mg/dia D1-2 e 1cp D3-5 | |
| .69-.71 | 138-142 | 140 | 2 cp 100mg/dia D1-2 e 1cp D3-5 | |
| .72-.73 | 144-146 | 145 | 2 cp 100mg/dia D1-2 e 1cp D3-5 | |
| .74-.76 | 148-152 | 150 | 2 cp 100mg/dia D1-2 e 1cp D3-5 | |
| .77-.78 | 154-156 | 155 | 2 cp 100mg/dia D1-3 e 1cp D4-5 | |
| .79-.81 | 158-162 | 160 | 2 cp 100mg/dia D1-3 e 1cp D4-5 | |
| .82-.83 | 164-166 | 165 | 2 cp 100mg/dia D1-3 e 1cp D4-5 | |
| .84-86 | 168-172 | 170 | 2 cp 100mg/dia D1-3 e 1cp D4-5 | |
| .87-.88 | 174-176 | 175 | 2 cp 100mg/dia D1-4 e 1cp D5 | |
| .89-.91 | 178-182 | 180 | 2 cp 100mg/dia D1-4 e 1cp D5 | |
| .92-.93 | 184-186 | 185 | 2 cp 100mg/dia D1-4 e 1cp D5 | |
| .94-.96 | 188-192 | 190 | 2 cp 100mg/dia D1-4 e 1cp D5 | |
| .97-.98 | 194-196 | 195 | 2 cp 100mg/dia D1-5 | |
| .99-1.0 | 198-200 | 200 | 2 cp 100mg/dia D1-5 | |
| 1.1 | 220 | 220 | 3 cp 100mg/dia D1 e 2cp D2-5 | |
| 1.2 | 240 | 240 | 3 cp 100mg/dia D1-2 e 2cp D3-5 | |
| 1.3 | 260 | 260 | 3 cp 100mg/dia D1-3 e 2cp D4-5 | |
| 1.4 | 280 | 280 | 3 cp 100mg/dia D1-4 e 2cp D5 | |
| 1.5 | 300 | 300 | 3 cp 100mg/dia D1-5 | |
| 1.6 | 320 | 320 | 4 cp 100mg/dia D1 e 3cp D2-5 | |
| 1.7 | 340 | 340 | 4 cp 100mg/dia D1-2 e 3cp D3-5 | |
| 1.8 | 360 | 360 | 4 cp 100mg/dia D1-3 e 3cp D4-5 | |
| 1.9 | 380 | 380 | 4 cp 100mg/dia D1-4 e 3cp D5 | |
| 2.0 | 400 | 400 | 4 cp 100mg/dia D1-5 | |

SE QT PRÉVIA, REDUZIR ESTAS DOSES EM 25% (FAZER 150 mg/m2/dia por 5 dias).

SE TOXICIDADE GRAU 4, AGUARDAR RECUPERAÇÃO E REDUZIR DOSE EM 25%