**Discussão:**

Nesta pequena série retrospectiva, a temozolomida mostrou atividade no controle de tumores cerebrais recorrentes em crianças e adolescentes, tanto de baixo, quanto de alto grau. Dois pacientes com tumores malignos recorrentes apresentaram uma sobrevida global prolongada. A vimblastina mostrou atividade no controle de tumores cerebrais recorrentes em crianças, em especial gliomas de baixo grau e tumores de tronco focais. Uma paciente com ependimoma anaplásico tratada com vimblastina teve uma sobrevida excepcionalmente longa.

Tumores cerebrais recorrentes em crianças e adolescentes constituem um problema de tratamento em todo o mundo. Não existe um esquema de tratamento amplamente aceito e eficaz para estes pacientes.

Meduloblastoma é um tumor embrionário, o tumor maligno do SNC mais comum em crianças e adolescentes. A estratégia atual de tratamento garante uma elevada taxa de sobrevida prolongada em pacientes com meduloblastoma de risco padrão, acima de 70%. No entanto, a sobrevida de pacientes com meduloblastoma recorrente após tratamento com radioquimioterapia é curta, com mediana de 18 meses e sobrevida prolongada de apenas 6%. Nenhuma estratégia de tratamento após a recorrência, incluindo quimioterapia de altas doses e resgate com células progenitoras, logrou êxito no tratamento deste grupo de pacientes (Sabel, 2016).

Gliomas malignos (astrocitoma ou oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma, tumores difusos de linha média) constituem o segundo grupo mais comum de tumores malignos do SNC em crianças e adolescentes. Em contraste com o meduloblastoma e tumores embrionários, seu tratamento continua sendo um desafio e as taxas de sobrevida prolongada não ultrapassam 10-20%. Para pacientes com doença recorrente, além de não existir estratégia de tratamento eficaz, a sobrevida é ainda menor, com uma mediana de 2-3 meses, apenas (Liu, 2017)

Ependimoma é o terceiro tumor mais frequente no SNC de crianças e adolescentes, e a sobrevida livre de progressão a longo prazo é insatisfatória (23-70%). De uma forma geral, um terço de todos os pacientes pediátricos com ependimoma vão apresentar recorrência. Uma série retrospectiva mostrou sobrevida livre de progressão de 21% (mediana 20 meses) em 3 anos para um grupo de pacientes pediátricos com ependimoma recorrente. Apenas uma nova ressecção cirúrgica teve impacto na sobrevida, mas não quimioterapia (várias drogas usadas) ou re-irradiação (Zacharoulis, 2010).

Gliomas focais ou difusos de baixo grau são um grupo heterogêneo de tumores benignos do SNC. Coletivamente, são tão ou mais numerosos em crianças e adolescentes quanto todos os grupos de tumores malignos juntos, constituindo assim, o mais frequente grupo de tumores pediátricos do SNC. Seu prognóstico é bom, com sobrevida global relatada na literatura de até 95%. Em contraste, a sobrevida livre de eventos é bem inferior a isso, devido a elevada propensão de um subgrupo destes tumores de recidivar. O grupo de gliomas focais e difusos de baixo grau com múltiplas recidivas após vários esquemas de tratamento é denominado “multiplamente recorrente” e tem poucas opções de tratamento (Sturm, 2017).

A temozolomida tem sido usada para o tratamento de tumores embrionários recorrentes (Cefalo, 2014) com resposta limitada (sobrevida global de 42% em 6 meses). Também tem sido usada para tratar pacientes com gliomas malignos recorrentes ou progressivos, sozinha ou associada a outras drogas (Warren, 2012), porém com pouca ou nenhuma resposta (sobrevida global em 6 meses menor que 10%). Além disso, ela também já foi usada para tratar pacientes com gliomas focais ou difusos de baixo grau multiplamente recorrentes (Nicholson, 2007), com resultados promissores (mais de 50% dos pacientes com sobrevida igual ou maior que 10 meses).

A vimblastina hoje em dia é usada como primeira escolha de tratamento em pacientes pediátricos com gliomas focais ou difusos de baixo grau na primeira recorrência ou progressão, com o objetivo de evitar a realização de radioterapia (RT) numa idade precoce (Lassaletta, 2016). A principal resposta a este tratamento é a estabilização da doença por períodos prolongados. Se uma nova recorrência ocorre antes do paciente completar idade suficiente para ser encaminhado à RT (entre 8-12 anos), novos esquemas podem ser usados para adiar a irradiação. A vimblastina também já foi testada em pacientes com várias recorrências, com resposta positiva (Lafay-Cousin, 2005; Bouffet, 2012), mantendo grupos pequenos de pacientes sem recorrência por até 70 semanas. Recentemente, a vimblastina semanal foi testada em associação com sirolimo num ensaio fase I em pacientes pediátricos com tumores malignos recorrentes (Morgenstern, 2014) demonstrando resposta clínica associada a seu efeito anti-angiogênico.

Nossos resultados não podem ser quantitativamente comparados com a literatura, pois esse não foi o desenho do trabalho e devido à pequena amostra. A vimblastina mostrou atividade especialmente nos pacientes com gliomas focais ou difusos de baixo grau, com uma mediana de sobrevida global de 34 meses, e com uma mediana de sobrevida livre de progressão de 7 meses, comparável com os dados da literatura. O fato de que uma paciente com ependimoma anaplásico recorrente permaneceu viva por 30 meses após o uso da vimblastina semanal é excepcional, pois supera em muito a expectativa de sobrevida de pacientes com este perfil. Embora não seja possível tirar conclusões definitivas, é possível que o efeito anti-angiogênico da vimblastina possa ter determinado essa resposta numa doença conhecida por ser refratária à quimioterapia.

No grupo de pacientes tratados com temozolomida, composto na maioria por pacientes com tumores malignos recorrentes, a sobrevida global foi de 9 meses e a sobrevida livre de progressão foi de 7 meses. Destaque para dois pacientes com doenças muito agressivas que viveram 18 meses após o uso desse esquema. Embora não se possa chegar a conclusões nesse tipo de estudo, aparentemente a resposta de nossos pacientes foi superior àquela reportada na literatura. Como se trata de um conjunto heterogêneo de patologias com múltiplos fatores de confundimento potencialmente envolvidos, não é possível tecer considerações sobre as possíveis causas desta resposta entre nossos pacientes. De uma forma geral, o tratamento de tumores malignos do SNC recorrentes ou progressivos com temozolomida merece uma avaliação clínica mais minuciosa futuramente.

Conclusão: eu ainda não concluí nada, diabo!

Sabel M, Fleischhack G, Tippelt S, Gustafsson G, Doz F, Kortmann R, Massimino M, Navajas A, von Hoff K, Rutkowski S, Warmuth-Metz M, Clifford SC, Pietsch T, Pizer B, Lannering B; SIOP-E Brain Tumour Group. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. J Neurooncol. 2016 Sep;129(3):515-524. doi: 10.1007/s11060-016-2202-1.

Liu KW, Pajtler KW, Worst BC, Pfister SM, Wechsler-Reya RJ. Molecular mechanisms and therapeutic targets in pediatric brain tumors. Sci Signal. 2017 Mar 14;10(470). pii: eaaf7593. doi: 10.1126/scisignal.aaf7593.

Zacharoulis, S., Ashley, S., Moreno, L., Gentet, J. C., Massimino, M., & Frappaz, D. (2010). Treatment and outcome of children with relapsed ependymoma: a multi-institutional retrospective analysis. *Child's Nervous System*, *26*(7), 905-911.

Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. Pediatric Gliomas: Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management. J Clin Oncol. 2017 Jun 22:JCO2017730242. doi: 10.1200/JCO.2017.73.0242.

Cefalo G, Massimino M, Ruggiero A, Barone G, Ridola V, Spreafico F, Potepan P, Abate ME, Mascarin M, Garrè ML, Perilongo G, Madon E, Colosimo C, Riccardi R. Temozolomide is an active agent in children with recurrent medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: an Italian multi-institutional phase II trial. Neuro Oncol. 2014 May;16(5):748-53. doi: 10.1093/neuonc/not320.

Warren KE, Gururangan S, Geyer JR, McLendon RE, Poussaint TY, Wallace D, Balis FM, Berg SL, Packer RJ, Goldman S, Minturn JE, Pollack IF, Boyett JM, Kun LE. A phase II study of O6-benzylguanine and temozolomide in pediatric patients with recurrent or progressive high-grade gliomas and brainstem gliomas: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. J Neurooncol. 2012 Feb;106(3):643-9. doi: 10.1007/s11060-011-0709-z.

Morgenstern DA, Marzouki M, Bartels U, Irwin MS, Sholler GL, Gammon J, Yankanah R, Wu B, Samson Y, Baruchel S. Phase I study of vinblastine and sirolimus in pediatric patients with recurrent or refractory solid tumors. Pediatr Blood Cancer. 2014 Jan;61(1):128-33. doi: 10.1002/pbc.24656.