



PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa: Ensaio Fase IIa (prova de conceito) de Ácido Valpróico com Quimioterapia e Radioterapia para Pacientes com Glioma Intrínseco Difuso de Ponte na Infância e Adolescência - VALQUIRIA

Informações Preliminares

Responsável Principal

| | |
|--------------------------|---|
| CPF: 37089587304 | Nome: Francisco Helder Cavalcante Felix |
| Telefone: (85) 3226-8398 | E-mail: heldercfelix@gmail.com |

Instituição Proponente

| | |
|-------|--|
| CNPJ: | Nome da Instituição: Hospital Infantil Albert Sabin - CE |
|-------|--|

É um estudo internacional? Não

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Clínico

Título Público da Pesquisa: Ensaio Clínico de Ácido Valpróico com Quimioterapia e Radioterapia para Pacientes com Glioma Intrínseco Difuso de Ponte na Infância e Adolescência - VALQUIRIA

Acrônimo do Título Público: VALQUIRIA

Expansão do Acrônimo do Público: Ácido Valpróico com Quimioterapia e Radioterapia para Pacientes com Glioma Intrínseco Difuso

Acrônimo: VALQUIRIA

Expansão do Ácido Valpróico com Quimioterapia e Radioterapia para Pacientes com Glioma Intrínseco Difuso de Ponte na

Contato Público

| CPF | Nome | Telefone | E-mail |
|-------------|-----------------------------------|----------------|------------------------|
| 37089587304 | Francisco Helder Cavalcante Felix | (85) 3226-8398 | heldercfelix@gmail.com |

Contato Francisco Helder Cavalcante Felix

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Estudo: Intervenção/Experimental

Condições de saúde ou problemas**Condição de saúde ou Problema**

Neoplasias do tronco encefálico

Descritores Gerais para as Condições de

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

| Código CID | Descrição CID |
|------------|-----------------|
| C71.7 | Tronco cerebral |

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

| Código DECS | Descrição DECS |
|-------------|---------------------------------|
| D020295 | Neoplasias do tronco encefálico |

Descritores Específicos para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

| Código CID | Descrição CID |
|------------|-----------------|
| C71.7 | Tronco cerebral |

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

| Código DECS | Descrição DECS |
|-------------|---------------------------------|
| D020295 | Neoplasias do tronco encefálico |

Tipo de Intervenção: Único

Natureza da Intervenção

- Fármaco/Medicamento/Vacina

Descritores da Intervenção

Descritores da Intervenção

Intervenções

Tratamento com ácido valpróico oral, associado à radioquimioterapia

Lista de CID

| Código CID | Descrição CID |
|------------|---------------------------------------|
| Z51.1 | Sessão de quimioterapia por neoplasia |
| Z51.0 | Sessão de radioterapia |

Lista de DECS

| Código DECS | Descrição DECS |
|-------------|-------------------------|
| D017024 | Quimioterapia adjuvante |
| D020266 | Radioterapia conformal |

Fase

- Fase 2

Desenho:

O desenho do estudo é unicêntrico, aberto, não randomizado, não controlado e prospectivo. O principal objetivo do estudo é a avaliação da eficácia de um esquema de tratamento (prova de conceito). Um desenho experimental de um estágio, adaptado daquele de Simon, 2001 será utilizado, devido à expectativa de uma grande diferença entre o grupo experimental e o controle histórico. O manual para o desenho de ensaios clínicos fase II em oncologia, desenvolvido pela Clinical Trials Research Unit da University of Leeds [Brown, 2010] foi utilizado para escolher o desenho experimental mais adequado.

Apoio Financeiro

| CNPJ | Nome | E-mail | Telefone | Tipo |
|------|------|--------|----------|-----------------------|
| | | | | Financiamento Próprio |

Palavra Chave**Palavra-chave**

Neoplasias do tronco cerebral

Repressão epigenética

| |
|-------------------------|
| Quimioterapia adjuvante |
| Radioterapia conformal |
| Ácido valpróico |

Detalhamento do Estudo

Resumo:

O tratamento de pacientes pediátricos com gliomas intrínsecos difusos da ponte (DIPG) ainda associa-se com resultados insatisfatórios. Praticamente não existem pacientes com esta doença com sobrevivência prolongada. O ácido valpróico (valproato de sódio - VPA) é utilizado para o tratamento de convulsões em pacientes com tumores cerebrais. Comparamos a sobrevida dos pacientes tratados com valproato com um controle histórico não tratado. Comparando a sobrevida global e livre de eventos em pacientes com DIPG, encontramos uma diferença estatisticamente significativa em favor daqueles que fizeram a profilaxia com VPA. Esse resultado positivo nos levou a planejar um ensaio clínico prospectivo avaliando a sobrevida de pacientes com DIPG tratados com VPA associado à radioterapia e quimioterapia, comparando com um grupo controle histórico tratado com radioquimioterapia apenas. O objetivo principal é avaliar a sobrevida global em 12 e 24 meses de pacientes com diagnóstico de glioma pontino intrínseco difuso tratados com uma combinação de radioquimioterapia e ácido valpróico. Os objetivos secundários são 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 histórico do nosso serviço, tratados com radioterapia e com uma combinação de tratamento adjuvante diferente do tratamento deste estudo, além de comparar a curva de SG e SLP dos pacientes com as curvas de sobrevida dos pacientes descritos num ensaio clínico realizado com crianças brasileiras portadoras de DIPG. Além destes, estão previstas avaliações de resposta radiológica, qualidade de vida e toxicidade. A pesquisa será desenvolvida no Hospital Infantil Albert Sabin e em seu anexo Centro Pediátrico do Câncer, incluindo pacientes de 0-18 anos, diagnosticados com DIPG. Usando as informações prévias disponíveis, o número mínimo necessário de pacientes para o grupo experimental (num desenho 1:2) será de 16 pacientes. Espera-se que sejam necessários 2 anos para recrutar esta amostra.

Introdução:

O tratamento de pacientes pediátricos com gliomas intrínsecos difusos da ponte (DIPG) ainda associa-se com resultados insatisfatórios. Apesar de um esforço considerável em pesquisa clínica voltada para estes pacientes, os resultados permanecem como eram anos atrás [Jenkin, 1987]. Tipicamente, menos de 5% dos pacientes com esta doença sobrevivem além de 2 anos após o diagnóstico. Praticamente não existem pacientes com esta doença com sobrevivência prolongada. [Hargrave, 2006]. O ácido valpróico (valproato de sódio - VPA) é utilizado para o tratamento de convulsões em pacientes com tumores cerebrais [Wells, 2012]. Em contraste com os fármacos ou drogas anti-epilépticas (DAE) que podem modificar o metabolismo hepático de drogas por indução de enzimas hepáticas, como o fenobarbital e fenitoína, ele é uma droga anti-epiléptica não indutora enzimática (DAENI) e tem pouca interação com a quimioterapia. A Profilaxia anti-convulsivante em pacientes com tumores cerebrais tem sido controversa [Wells, 2012]. No entanto, uma recente metanálise concluiu que a evidência é neutra em relação a isso e a decisão de iniciar um medicamento antiepiléptico para profilaxia de crises em pacientes pediátricos com tumor cerebral é em última análise, guiada pela avaliação criteriosa de fatores de risco individuais [Tremont-Lukats, 2008]. Devido a particularidades locais de nossos pacientes, nós escolhemos realizar o tratamento profilático com DAE para pacientes com tumor cerebral [Felix, 2011], a partir de 2007. O ácido valpróico foi escolhido por ser uma DAENI. Após o início da profilaxia observou-se uma tendência de melhor sobrevida em um subconjunto de nossos pacientes. A fim de estudar a possível influência do valproato na sobrevivência de pacientes pediátricos com tumor cerebral em nosso centro iniciamos um estudo observacional retrospectivo, com o grupo de pacientes diagnosticado entre 2000 e 2010. Comparamos a sobrevida dos pacientes tratados com valproato com um controle histórico não tratado. Comparando a sobrevida global e livre de eventos em pacientes com DIPG, encontramos uma diferença estatisticamente significativa em favor daqueles que fizeram a profilaxia com VPA. Usando um modelo de tempo de falha acelerado (accelerated failure time), determinamos uma diferença estatisticamente significativa entre a sobrevida livre de progressão do grupo tratado e o controle histórico (medianas 9,5 e 6,5 meses, respectivamente; razão de chance igual a 0,54 com IC95% de 0,33 a 0,87; p0,05). A sobrevida global também mostrou uma diferença estatisticamente significativa (medianas 13,4 e 7,8 meses; razão de chance igual a 0,6 com IC95% de 0,37 a 0,99; p0,05). Estes resultados foram aceitos para publicação [Félix, 2013a]. Esse resultado positivo nos levou a planejar um ensaio clínico prospectivo avaliando a sobrevida de pacientes com DIPG tratados com VPA associado à radioterapia e quimioterapia, comparando com um grupo controle histórico tratado com radioquimioterapia apenas. Se a influência do valproato na sobrevida destes pacientes for confirmada, será a primeira vez em 40 anos que um tratamento farmacológico demonstra eficácia no tratamento de pacientes com DIPG. as investigacionais tem sido desapontadora. Em ensaios relatados, o tempo médio de progressão variou de 5 a 8,8 meses, sem uma tendência clara para a melhoria ao longo do tempo, e a sobrevida global (SG) variou de 7 a 16 meses (8 a 11 meses avaliando apenas os estudos para os quais critérios clínicos e radiológicos de elegibilidade foram especificados) [Hargrave, 2006]. Nenhuma quimioterapia tem se mostrado eficaz em pacientes com DIPG e não existe um tratamento recomendado para este grupo de pacientes além de radioterapia com intenção paliativa [Chassot, 2012]. Nossa hipótese é que a profilaxia de convulsões com ácido valpróico poderia ter sido pelo menos parcialmente responsável pelo efeito observado de prolongamento da sobrevida. Adultos e crianças com tumor cerebral que receberam o tratamento padrão e usaram valproato como anticonvulsivante mostraram melhor resposta ou sobrevivência em outros estudos [Oberndofer, 2005; Masoudi, 2008]. Ainda não está claro se o valproato tem uma atividade antitumoral intrínseca [Oberndofer, 2005]. Ele poderia inibir enzimas hepáticas microssomais, levando a maiores concentrações plasmáticas de agentes quimioterápicos [Oberndofer, 2005], mas esse efeito muitas vezes precisa de doses elevadas e é improvável que tenha impacto clínico. Recentemente, a administração de valproato em crianças com tumor cerebral previamente tratadas mostrou ser segura [Wolff, 2008]. O ácido valpróico possui propriedades moduladoras epigenéticas através da inibição das enzimas histona deacetilases (HDAC). Bloqueando a deacetilação de histonas leva ao silenciamento de um grande número de genes celulares. Dados pré-clínicos e clínicos tem demonstrado que o valproato inibe o crescimento de tumores e tem atividade contra um número variado de modelos animais de tumores e cânceres humanos [Santini, 2007]. Propriedades anti-angiogênicas, secundárias às suas propriedades inibidoras de HDAC podem ser um dos mecanismos da ação antiproliferativa in vivo de valproato em modelos de tumores em animais [Michaelis, 2004]. Numa publicação recente, Weller et al reavaliaram os dados do ensaio clínico EORTC/NCIC de temozolomida para pacientes com glioblastoma. Eles mostraram que os doentes tratados com temozolomida e radioterapia, bem como com o ácido valpróico, tiveram uma significativa vantagem de sobrevivência [Weller, 2011]. Um outro estudo retrospectivo de um único centro e meta-análise de dados publicados também confirmou uma vantagem de sobrevivência estatisticamente significativa em pacientes com glioblastoma recentemente diagnosticado tratados com valproato [Guthrie, 2012]. Em contraste, recentemente publicamos evidência que mostra a falha do valproato em aumentar a sobrevivência em crianças com tumores cerebrais malignos [Felix, 2013b]. Em nossa avaliação retrospectiva, a SLP e a SG foram maiores no grupo que recebeu VPA. Estes resultados foram comparados com um teste paramétrico univariado. Os testes não paramétricos, tais como o teste de log-rank, são populares para avaliar dados com censura, porque não é preciso fazer suposições sobre a distribuição estatística do resultado. Em contraste, quando se utiliza um teste paramétrico, deve-se supor que o resultado segue uma distribuição conhecida. No entanto, é preciso ter certeza sobre este pressuposto. A premissa subjacente para o modelo de tempo de falha acelerado (AFT) é que o efeito das covariáveis é multiplicativa (proporcional) com respeito ao tempo de sobrevivência. O factor multiplicativo é conhecido como fator de aceleração, e é o ponto mais importante da estimativa do modelo, equivalendo à razão de risco em modelos não-paramétricos [Kleinbaum, 2005]. A escolha de desfechos para a avaliação da eficácia terapêutica em tumores cerebrais muitas vezes dá origem a controvérsia. Como regra de ouro, em estudos de terapia com intenção curativa a sobrevida global é o padrão principal. Em estudos de tratamentos paliativos, o objetivo é prolongar a SG, mantendo ou melhorando a qualidade de vida. No entanto, na avaliação inicial de medicamentos para o tratamento de tumores cerebrais, os desfechos substitutos (surrogate end-points) têm sido utilizados com frequência cada vez maior. O uso de desfechos substitutos bem

estabelecidos mostra benefícios clínicos e acelera o esforço de desenvolvimento de medicamentos [Brandes, 2012]. A sobrevida livre de progressão (SLP) é um desfecho substituto popular, validado para ensaios de fase II de gliomas de alto grau. A SLP é difícil de avaliar em pacientes com DIPG, mas a sua utilidade como desfecho substituto foi demonstrada [Hargrave, 2008]. A progressão é definida por diferentes critérios em diferentes ensaios clínicos de doentes com DIPG [Hargrave, 2006], e isto pode modificar os resultados. A fim de evitar confusão com pseudoprogreda, pseudoprogreda, e porque as avaliações radiológicas são difíceis em pacientes com DIPG, temos usado uma definição de progressão clínico-radiológica. A evolução clínica é registrada como um evento, mas a progressão radiológica é registrado como evento somente se correlacionada com piora clínica. Além disso, a deterioração clínica devido a causas reversíveis (por exemplo, hidrocefalia), não é registrada como evento. O Children's Oncology Group (COG), grupo cooperativo que reúne América do Norte, Austrália e Nova Zelândia, realizou um ensaio fase I de VPA em crianças com tumores cerebrais. A administração crônica oral de 10-20mg/kg/dia de valproato para crianças pode alcançar concentrações plasmáticas terapêuticas sustentadas [Su, 2011]. Currently, clinical trials are investigating the use of valproic acid alone or associated with oral chemotherapy for children with brain tumors (NCT01861990, NCT00879437, NCT00107458, NCT00513162). They use different doses and administration schemes. Entre setembro de 2002 e novembro de 2013, 57 pacientes foram diagnosticados com DIPG em nosso centro hospitalar. A mediana de sobrevida global (10 meses, IC95% 7,3-13,8) e livre de progressão (7 meses, IC95% 6,2-9,5) de todo o grupo estão dentro dos valores encontrados na literatura científica. Destes pacientes, 42 fizeram radioterapia (SG = 12 m e SLP = 9 m), enquanto 53 receberam quimioterapia (SG = 10 m e SLP = 7 m). Do total, 40 pacientes receberam ácido valpróico profilático desde o diagnóstico (SG = 12 m e SLP = 9 m). Uma comparação univariada (teste de log-rank) mostrou que tanto a radioterapia (pelo menos 40 Gy) quanto a quimioterapia correlacionaram-se com maior SG e SLP (p 0,001). Já a profilaxia com VPA correlacionou-se com melhor SLP (p 0,001) e uma SG algo melhor (p 0,05). Três protocolos de quimioterapia foram utilizados para tratar os pacientes com DIPG. Um protocolo com doses semanais de carboplatina e vincristina, adaptado do protocolo A9952 do COG [Ater, 2012] para tratamento de glioma de baixo grau (37 pacientes), um protocolo de temozolomida em ciclos mensais após a RT [Cohen, 2011], adaptado do ensaio ACNS0126 (4 pacientes) e um protocolo com ciclos de cisplatina, vincristina, ifosfamida e etoposídeo durante a RT e manutenção com prednisona, adaptado do HIT-GBM-C/D [Wolff, 2010a; Wolff, 2011] (12 pacientes). Embora o número de pacientes tratados com o segundo esquema tenha sido muito pequeno, prejudicando o poder estatístico de qualquer comparação, foi possível identificar uma grande vantagem de sobrevida nos pacientes que utilizaram o HIT adaptado (SG em 12 meses de 86%, contra 37% dos outros pacientes combinados, p0,005, figura 1). Ajustando um modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, tanto a radioterapia (HR = 0,1; IC95% = 0,04-0,3; p0,001) quanto a quimioterapia adaptada do HIT (HR = 0,05; IC95% = 0,006-0,36; p0,005) mostraram prolongar a SG.

Hipótese:

O resultado dos protocolos HIT-GBM-C e HIT-GBM-D, do Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (Sociedade de Oncologia e Hematologia Pediátrica - GPOH), grupo cooperativo de língua germânica, não foi diferente da literatura internacional sobre DIPG. Os 37 pacientes com tumores pontinos recrutados no HIT-GBM-C tiveram mediana de SG de 13,6 meses (IC95% 10-16,7) e mediana de SLP de 5 meses (IC95% 3-6,4). No protocolo HIT-GBM-C, os pacientes receberiam valproato após o final da radioquimioterapia, porém não durante [Wolff, 2010a]. No entanto, a maioria dos pacientes (27 de 37) não chegou ao fim do protocolo, devido à progressão da doença. Já no piloto do HIT-GBM-D, 7 de 30 pacientes tinham tumores pontinos, e estes tiveram uma SLP algo superior (7 meses), porém ainda dentro dos relatos da literatura [Wolff, 2011]. Nosso relato aceito para publicação, que incluiu 13 pacientes com DIPG tratados com o esquema do COG e VPA, mostrou SG (13,4 meses) e SLP (9,5 meses) superiores [Felix, 2013a]. Este resultado e a inesperadamente boa sobrevida dos pacientes tratados com o esquema HIT e VPA concomitante nos levam a crer que a adição de VPA durante a radioquimioterapia foi a responsável pelo aumento da sobrevida dos pacientes. A fim de testar esta hipótese, idealizamos um ensaio clínico aberto, não controlado, utilizando a combinação entre a radioquimioterapia adaptada a partir do protocolo HIT-GBM-D e ácido valpróico oral.

Objetivo Primário:

Avaliar a sobrevida global em 12 e 24 meses de pacientes com diagnóstico de glioma pontino intrínseco difuso tratados com uma combinação de radioquimioterapia e ácido valpróico.

Objetivo Secundário:

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 histórico do nosso serviço, tratados com radioterapia e com uma combinação de tratamento adjuvante diferente do tratamento deste estudo. Comparar a curva de SG e SLP dos pacientes com as curvas de sobrevida dos pacientes descritos num ensaio clínico realizado com crianças brasileiras portadoras de DIPG [Broniscer, 2000]. Avaliar a resposta radiológica 2 meses após a radioterapia destes pacientes. Avaliar a sobrevida livre de progressão em 6 meses destes pacientes. Avaliar a qualidade de vida ao final do tratamento da doença. Avaliar a toxicidade do tratamento, de acordo com os critérios comuns de toxicidade [Saad, 2002].

Metodologia Proposta:

Os participantes serão informados sobre o protocolo de estudo e esclarecidos sobre o objetivo do trabalho. Todos os responsáveis legais dos indivíduos envolvidos no estudo assinarão Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para sua participação na pesquisa. Será respeitada a autonomia do participante da pesquisa, garantia do seu anonimato, assegurando sua privacidade quanto a dados confidenciais, como rege Resolução CNS nº 466/12 e a Norma Operacional 001/2013 do Conselho Nacional de Saúde. Para sua realização, o estudo será submetido à apreciação e aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HIAS. O pesquisador responsável pelas avaliações será devidamente treinado e capacitado para realização das avaliações. Após este treinamento, será iniciado o recrutamento da amostra, com identificação dos pacientes admitidos. Serão realizadas avaliações sócio-demográfica e clínica, para verificação dos dados sócio-demográficos e do nível de comprometimento neurológico dos participantes. Posteriormente, os sujeitos inseridos no estudo serão submetidos à intervenção terapêutica. Intervenção: Droga oral: ácido valpróico (valproato de sódio, ácido 2-propilpentanoico, ATC N03AG01, CAS 99-66-1, fármaco com efeito GABAérgico indireto usado como anti-epiléptico (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. Protocolo de quimioterapia: adaptado do HIT-GBM-D do GPOH. Os instrumentos e avaliações a serem utilizados compreendem: Avaliação Sócio-demográfica: Será aplicada aos participantes uma ficha padrão contendo questões relacionadas às características sócio-demográficas, como escolaridade, nível sócio-econômico, idade, sexo, raça, estado civil, dentre outras, obtidas através de entrevista estruturada, baseada no protocolo da Organização Mundial de Saúde (OMS) (ANEXO). Avaliação Clínica Inicial: Os pacientes serão submetidos a uma avaliação inicial através da Pediatric Quality of Life™ (PedsQL™) Brain Tumor Module. A utilização e validação lingüística desse instrumento é controlada pela Mapi Research Institute. Dados complementares serão somados a esta avaliação clínica, como escala modificada de Lansky (LPPS), para pacientes até 16 anos, ou de Karnofsky [Lansky, 1987], para pacientes mais velhos, escala de coma de Glasgow pediátrica (GCS) ou de Ramsay [Nassar, 2008], bem como resultados de exames diagnósticos e fatores de risco presentes (monitorização da pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corpórea, outros). O diagnóstico da patologia será feito através de avaliação da imagem de ressonância nuclear magnética. Os critérios para diagnóstico são: tumor centrado na ponte, extensão tumoral maior que 50% da área transversal da ponte, e ausência de captação intensa de contraste (captação anelar é permitida). Avaliação Clínica Sequencial: Os pacientes serão submetidos a uma avaliação neurológica posterior através da escala LPPS ou Karnofsky, a cada 30 dias após o início do tratamento. A pontuação da escala PedsQL™ e FMH será obtida 6, 12 e 24 meses após o diagnóstico. Avaliação por Imagem: imagens por ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio contrastadas serão realizadas na entrada do estudo (diagnóstico), e a cada 2 meses após o diagnóstico. As imagens serão armazenadas em formato eletrônico (DICOM). Avaliação laboratorial: exames laboratoriais (hemograma, glicemia, eletrólitos, função renal, hepática, coagulograma) serão realizados na admissão do paciente no estudo e a critério.

Critério de Inclusão:
A. Pacientes entre 0 e 18 anos que receberam diagnóstico de DIPG comprovado por imagem. B. Ausência de sangramento cerebral agudo. Inclui hematoma subdural, sangramento intraparenquimatoso e subaracnóideo. C. Ausência de tratamento anterior por quimioterapia ou radioterapia.

Critério de Exclusão:
A. História de trauma craniano recente. B. Coma com sinais de herniação. C. Coagulopatia (plaquetas 50000/mm3, INR>1,8). D. Uso anterior recente de ácido valpróico. E. Uso de outras drogas anti-convulsivantes.

Riscos:
Riscos inerentes ao tratamento radioquimioterápico incluem, mas não se limitam a toxicidade renal, hepática, hematológica, infecções, sangramento, perda auditiva, náuseas, vômitos, queda de cabelos e dermatite. Riscos do tratamento com ácido valpróico incluem, mas não se limitam a toxicidade hepática, plaquetopenia, leucopenia, sonolência, sangramento cerebral.

Benefícios:
Como exposto acima, espera-se uma grande vantagem de sobrevida neste grupo de pacientes que, de outra maneira, tem prognóstico muito ruim.

Metodologia de Análise de Dados:
Definições: Evento: a recaída, a progressão do tumor, óbito do paciente e segunda neoplasia são resumidos no presente protocolo, como "Evento". A sobrevida global (SG): tempo desde o diagnóstico até a morte. Não vai ser distinguido entre a morte devido à progressão do tumor ou por toxicidade. A interrupção do tratamento fora das diretrizes do tratamento será censurada na data da interrupção. Sobrevida livre de progressão (SLP): tempo entre diagnóstico e a morte ou progressão ou recaída. Sobrevida livre de eventos (SLE): tempo entre o diagnóstico e um evento: a morte, a recidiva, a progressão ou malignidade secundária. O tamanho dos tumores: o tamanho do tumor deve ser estimado como o produto de dois diâmetros (critério bidimensional da OMS). Diferentemente dos critérios de McDonalds, que utilizam a área captante de contraste para medir as dimensões tumorais, utilizaremos as medidas da área de alteração de sinal em T2/FLAIR. Uma vez que a captação de contraste nos DIPG é irregular, quando existe, ela não pode ser usada como base de cálculo da resposta ao tratamento. Usaremos, assim, critérios semelhantes aos do grupo RANO para gliomas de baixo grau [Van den Bent, 2011]. RC = resposta completa = desaparecimento total do tumor mensurável em T2/FLAIR, ou redução do tumor mensurável a um tumor não mensurável, mas ainda com alteração de sinal em T2/FLAIR. RP = resposta parcial = após o tratamento, permanência de área mensurável << com menos de 50% do tamanho inicial, estimada pelo critério bidimensional. DE = doença estável = redução menor que 50%, ou aumento de até 25%, do tamanho mensurável do tumor. DP = doença progressiva = aumento maior que 25% no tamanho mensurável do tumor ou surgimento de novas lesões (metástases). Resposta: A resposta da radioquimioterapia simultânea será verificada por meio de imagens de ressonância magnética. Resposta significa todo o comportamento do tumor que é melhor do que DP. Avaliação: Objetivo principal, pergunta de partida: a resposta à pergunta de partida será avaliada ao final do período de observação. O recrutamento está previsto para durar 2 anos, com mais 2 anos de follow-up ou observação. A avaliação ocorrerá, assim, 4 anos após a abertura do protocolo. Não haverá análise interina para a pergunta de partida. Objetivos secundários: a resposta às perguntas secundárias serão avaliadas 2 meses após o fim da radioterapia (resposta radiológica), 6 meses após o início do tratamento (SLP) e ao fim do tratamento (qualidade de vida e toxicidade). Modificações do projeto: O desenho deste estudo pode ser alterado, se necessário, no caso de novas informações importantes. Modificações do protocolo serão feitas somente na forma de alterações por escrito e com a aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa institucional. Se uma adaptação do desenho experimental for necessária as respectivas mudanças de momentos de avaliação, número de análises secundárias, tamanho amostral máximo, além do orçamento serão feitas de acordo com o método de desenho flexível ótimo condicional [Brannath, 2006]. Variáveis quantitativas serão resumidas através de média e desvio padrão da média, além de mediana e quartis inferior e superior para a idade e as estimativas de tempo de sobrevida. Variáveis qualitativas serão resumidas através de frequências. As tabulações e análises serão realizadas eletronicamente através dos programas Excel 2011 para Mac OS X (Microsoft, 2000-2011) e R 2.X (R Development Core Team, 2012). As curvas de sobrevida serão criadas a partir de estimativas de Kaplan-Meier pelo método de Kalbfleisch e Prentice. As comparações serão feitas por regressão pelo modelo de riscos proporcionais de Cox, usando a abordagem de Andersen e Gill. O tamanho da amostra não depende da pergunta de partida, mas para responder às questões secundárias, foi necessário calcular um número de pacientes a serem recrutados. Usando os dados históricos como grupo piloto, razão de chance de 0,05, beta 80% e alfa 0,5%, o número é de 16 ptes.

Desfecho Primário:
A distribuição da curva de sobrevida dos pacientes tratados com radioquimioterapia, de acordo com o descrito neste projeto, associada a ácido valpróico.

Desfecho Secundário:
As medianas de sobrevida comparadas com aquelas observadas no grupo original que usou um protocolo de radioquimioterapia semelhante (HIT-GBM-D). Comparação desta curva de sobrevida com aquela do grupo histórico de pacientes com o mesmo diagnóstico tratados na mesma instituição, e com aquela dos pacientes com o mesmo diagnóstico tratados em um ensaio clínico nacional já publicado. Resposta radiológica dos pacientes 2 meses após o fim da radioterapia. Sobrevida livre de progressão 6 meses após o início do tratamento. Qualidade de vida dos pacientes após o fim do tratamento. Incidência de toxicidade grave neste tratamento.

Tamanho da Amostra no Brasil: 16

| Países de Recrutamento | | |
|--------------------------|--------|---------------------------------|
| País de Origem do Estudo | País | Nº de participantes da pesquisa |
| Sim | BRASIL | 16 |

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim

Detalhamento:

Os dados coletados para dois outros projetos anteriores, "PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES PEDIÁTRICOS COM TUMOR CEREBRAL TRATADOS NO SERVIÇO DE ONCO-HEMATOLOGIA DO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN ENTRE 2000 A 2006", e "AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DE TUMORES CEREBRAIS PEDIÁTRICOS NO HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN ENTRE 2007-2010", serão utilizados como fonte das informações retrospectivas. Além disso, novos dados serão coletados acerca dos pacientes diagnosticados e tratados entre 2011 e 2013, a fim de completar o período de avaliação retrospectiva. A coleta de dados seguirá as linhas gerais explicitadas nos projetos citados, porém será criado um banco de dados digital, integrado à um formulário eletrônico para coleta e armazenamento de dados. A plataforma do Google Drive (Google, 2013) e seus recursos serão utilizados. Dessa forma, serão incluídos na avaliação retrospectiva todos os pacientes diagnosticados entre 2000 e 2013, um período de 14 anos. Como já relatado acima, neste período, 57 pacientes foram diagnosticados com DIPG. Destes, 31 pacientes foram tratados com radioterapia e algum outro esquema de tratamento diferente do HIT (figura 2). Estes pacientes serão os incluídos no grupo histórico comparativo.

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

16

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

| ID Grupo | Nº de Indivíduos | Intervenções a serem realizadas |
|---------------|------------------|--|
| Grupo tratado | 16 | Ácido valpróico associado à radioquimioterapia |

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Propõe dispensa do TCLE?

Não

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não

Cronograma de Execução

| Identificação da Etapa | Início (DD/MM/AAAA) | Término (DD/MM/AAAA) |
|--|---------------------|----------------------|
| Submissão do Estudo à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa do HIAS | 28/03/2014 | 30/04/2014 |
| Planejamento | 01/04/2014 | 30/04/2014 |
| Impressão e editoração dos instrumentos de coleta de dados | 01/04/2014 | 30/04/2014 |
| Recrutamento dos pacientes | 01/05/2014 | 29/04/2016 |
| Follow-up | 02/05/2016 | 29/12/2017 |
| Coleta de Dados | 01/05/2014 | 29/12/2017 |
| Análise de Dados | 01/01/2016 | 29/12/2017 |
| Apresentação dos resultados (tese, monografia, publicação, etc) | 01/09/2016 | 29/12/2017 |

Orçamento Financeiro

| Identificação de Orçamento | Tipo | Valor em Reais (R\$) |
|---|---------|----------------------|
| Estetoscópio e tensiômetro - 02 | Capital | R\$ 260,00 |
| Termômetros digitais - 08 | Capital | R\$ 30,00 |
| Exames laboratoriais (p/ paciente) - 16 | Custeio | R\$ 5.399,00 |
| Instrumentos PedsQL - 01 | Custeio | R\$ 3.170,00 |
| Ressonância nuclear magnética | Custeio | R\$ 72.000,00 |
| Ácido Valpróico 250mg/5ml - frasco com 100ml - 520 | Custeio | R\$ 6.760,00 |
| Ultrabook 13", Intel i5 dual core 1,3GHz, 256 Gb flash, 4Gb RAM | Capital | R\$ 5.399,00 |
| Tablets 7,9", com res 2048x1536, chipset A7, com 4G, 64 Gb - 02 | Capital | R\$ 2.998,00 |
| Impressora jato de tinta portátil | Capital | R\$ 1.700,00 |
| Máquina fotográfica 15 megapixels | Capital | R\$ 1.000,00 |
| Total em R\$ | | R\$ 98.716,00 |

| | | |
|--|---------|----------------|
| Papel 75g/m 500 folhas - 10 | Custeio | R\$ 250,00 |
| Papel fotográfico para impressora jato de tinta tamanho A4 50 folhas | Custeio | R\$ 100,00 |
| Cartuchos de tinta para impressora jato de tinta (colorido + preto) - 04 | Custeio | R\$ 600,00 |
| Prancheta, crachás de identificação, canetas, lápis, pastas para papel, organizadores, arquivos para os documentos, outros materiais de escritório | Custeio | R\$ 400,00 |
| Total em R\$ | | R\$ 100.066,00 |

Outras informações, justificativas ou considerações a critério do pesquisador:

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 [Wolff, 2010c]. Radioquimioterapia simultânea. Resumo geral: a radioterapia fracionada convencional deve iniciar em 14 dias até no máximo quatro semanas após o diagnóstico radiológico. Simultaneamente à radioterapia convencional dois ciclos de quimioterapia são administrados. Se existir atraso no início da irradiação, vincristina semanal (1,5 mg/m², 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. Ciclo 1 : PEV (dia 1-5) Cisplatina (CDDP), perfusão durante 1 hora, 20 mg/m²/dia, nos dias D1-5. Etoposido (VP16), infusão em 2 h ou mais, 100 mg/m²/dia, nos dias D1-3. Vincristina (VCR), injeção IV, 1,5 mg/m² (máximo de 2 mg), dia D5. Intervalo: Vincristina semanal durante a irradiação até o 2º ciclo: injeção IV de 1,5 mg/m² (max. 2 mg), nos dias D12, 19, 26, (33). Ciclo 2: PEIV (Inicia sete dias antes de terminar a radioterapia) Ifosfamida (IFO), perfusão durante 1 hora, 1,5 g/m²/dia, dias D1-5. Cisplatina (CDDP), infusão por 1h, 20 mg/m²/dia, dias D1-5. Etoposido (VP16), infusão em 2 h ou mais, 100 mg/m²/dia, nos dias D1-3. Vincristina (VCR), injeção IV, 1,5 mg/m² (máximo de 2 mg), dia D5. Para evitar a interação entre a cisplatina e o mesna, o segundo ciclo deve começar com cisplatina e continuar com etoposido. Isto deve maximizar o intervalo entre a infusão de cisplatina, e a infusão de ifosfamida e o primeiro bolus de mesna. Dois outros bolus de mesna seguem-se após 4 e 8 horas. A cisplatina é administrada com uma dose de 20 mg/m² em combinação com manitol para forçar a diurese como uma infusão ao longo de uma hora. Durante toda a quimioterapia, é recomendado cotrimoxazol como profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Antes de iniciar a radioquimioterapia: somente iniciar se preencher os critérios especificados. Crises epiléticas durante a semana anterior ao início do protocolo: iniciar a radioterapia, cisplatina, etoposido e terapia antiepilética; adiar a vincristina por uma semana. Em caso de constipação grave, adiar vincristina até defecação. Nesse caso, administrar lactulose 0,1 g/kg, duas vezes por dia, por via oral, como profilaxia para toda a quimioterapia, enquanto a vincristina é administrada. Durante a radioterapia: Sem interrupção devido a contagem de hemoglobina ou de plaquetas. Mantenha plaquetas acima de 20 000/ℓ. Manter hemoglobina acima de 10 mg/dl. Em caso de leucopenia: administrar G-CSF. Interrupção de radioterapia só em caso de sintomas graves. Antes do 2º ciclo (PEIV): somente iniciar se preencher os critérios. Etoposido - conduta na hipersensibilidade: Na situação de emergência aguda, pare a infusão. Tratamento como uma reação alérgica (anti-histamínicos + glicocorticóides) Depois, reiniciar a infusão com metade da velocidade de infusão e observar com cautela. Antes da dose seguinte, administrar anti-histamínicos e infundir com a metade da velocidade. Se as reações alérgicas continuarem, suspender o etoposido. Consolidação. Antes de iniciar a consolidação, um exame de RNM deve ser feito e o FMH (questionário de estado de Saúde) deve ser preenchido, a fim de obter informações sobre o estado do tumor e a resposta após radioquimioterapia simultânea. A quimioterapia de consolidação será iniciada 4 semanas após o fim da irradiação e segue a estrutura geral do protocolo clássico do estudo CCG 934: oito ciclos com vincristina e prednisona, com um intervalo de seis semanas. No HIT-GBM-D, estes ciclos incluíam CCNU. Devido à toxicidade desta droga, ela foi retirada do esquema no presente projeto. As doses são: Vincristina: 1,5 mg/m² IV (dose máxima, 2mg) dias 1, 8 e 15 do ciclo (atenção: nunca administrar VCR intratecal ou intraventricular!) Prednisona: 40 mg/m² VO dias 1 a 11, 10 mg/m² VO, dias 12 a 14 e 5 mg/m² VO, dias 15 a 17 do ciclo. Cuidados de suporte: Antiemético: ondansetrona ou um agente antiemético comparável. Lactulose no caso de obstipação Glicosúria pela fita uma vez por dia durante o tempo de administração da prednisona. Orientações para começar a quimioterapia de consolidação: o paciente deve estar com bom estado geral, sem febre, leucócitos > 2000/ul, trombócitos > 80000/ul, sem glicosúria, TGO (AST) e TGP (ALT) abaixo do dobro do limite superior. Modificações de dosagem para novos ciclos: Polineuropatia Grau III ou IV: parar a vincristina até melhora, reiniciar com 50% da dose. Para a continuação do tratamento, adaptar dosagem para a tolerância individual. Trombocitopenia: se as contagens de plaquetas não aumentou suficientemente até o início do novo ciclo, este deve ser adiado uma semana. Leucopenia: Se a contagem de leucócitos não alcança 2000/ℓ, adiar o ciclo seguinte por uma semana. Glicosúria com Poliúria: reduzir a prednisona em 20% a cada dois dias até resolução. Radioterapia: seguindo as especificações do HIT-GBM-D. Todos os pacientes que tenham completado o seu terceiro ano de vida (após o terceiro aniversário) devem receber irradiação local. É administrada como radioterapia externa em um esquema de fracionamento padrão. Doses e fracionamento: 5 frações por semana com 1,8 Gy até um total de 54 Gy. A dose cumulativa planejada será administrada ao longo de seis a sete semanas. A determinação do volume alvo será baseada no diagnóstico por imagem pré-operatório (tomografia computadorizada - TC ou ressonância magnética - RNM). Imagens de TC contrastadas ou RNM ponderadas em T1 em planos axiais serão usadas como base para determinação do volume alvo. Um sistema de planejamento tridimensional por computador será usado para determinação exata deste. O volume alvo clínico inclui a área tumoral e margem de segurança. O volume de planejamento será de 5 a 10 mm maior do que o volume alvo clínico. Órgãos de risco (tronco cerebral, quiasma, glândula pituitária, nervos ópticos, ambos os ouvidos internos, tálamo) devem ser delineados e a distribuição de dose deve ser calculada e documentada, incluindo áreas de contato anatômico inicial com disseminação do tumor. O ponto de referência ICRU é no ponto de intersecção dos feixes centrais. A dose no ponto de referência deverá ser normalizada para 100%. A heterogeneidade dentro do volume alvo tem que ser mantida entre 95% e 107%. Doses máxima e mínima, dentro do volume alvo, bem como os pontos quentes (doses máximas de fora do volume alvo), além da dose de radiação de órgãos de risco serão documentados. Para garantir a segmentação exata e reproduzível, o paciente deve estar em decúbito dorsal. A fixação flexível da cabeça é necessária, usando uma máscara facial. Durante a irradiação pode ocorrer síndrome de aumento da pressão intracraniana com dor de cabeça, náusea, vômito. Este pode ser tratado com dexametasona (1 mg/m²/dia, cada 8h). No entanto, durante a radioquimioterapia simultânea, a dexametasona deve ser evitada uma vez que o efeito dos agentes citotóxicos pode ser reduzida [Wolff, 2011]. Uma semana antes da quimioterapia, deve-se tentar substituir os glicocorticóides por antiinflamatórios não esteróides (naproxeno ou ibuprofeno) e agentes antieméticos (ondansetrona). Pacientes que estejam comprovadamente dependentes de glicocorticóide, devem continuar com dexametasona. Várias semanas a meses após o término da irradiação, as crianças podem desenvolver uma síndrome sonolenta, com fadiga e um EEG patológico. Esta síndrome é reversível e desaparece completamente dentro de algumas semanas. Ela não deve resultar em mudanças de terapia. Alopecia no campo de irradiação irá ocorrer dias ou semanas após a irradiação. Isso não é completamente reversível. O risco bem conhecido para a segunda malignidade no campo de radiação parece desprezível, tendo em conta o mau prognóstico da doença. Uma vez por semana, o peso corporal e um hemograma completo devem ser avaliados. A contagem de plaquetas deve ser mantida acima de 20000/ℓ por transfusões de plaquetas. A irradiação não deve ser interrompida por este motivo. A hemoglobina deve ser mantida acima de 10 mg/dl, porque os dados experimentais sugerem fortemente que o efeito da irradiação depende da concentração de oxigênio no tecido e a experiência clínica confirma o efeito reduzido de irradiação nas células tumorais hipóxicas. No caso de leucopenia abaixo de 1500/ℓ e tendendo a diminuir ainda mais, é recomendado o uso de fator estimulador de colônia (G-CSF). No caso de a contagem de leucócitos cair abaixo de 300/ℓ ou o peso do corpo cair em mais de 15% ou más condições clínicas gerais, apesar de cuidados de suporte máximos, a radioterapia deve ser interrompida. No entanto, devem ser envidados todos os esforços para continuar a irradiação, uma vez que é, sem dúvida, o principal componente do tratamento antitumoral.

Bibliografia:

1. Jenkin RD, Boesel C, Ertel I, et al. Brain-stem tumors in childhood: a prospective randomized trial of irradiation with and without adjuvant CCNU, VCR, and prednisone. A report of the Children's Cancer Study Group. J Neurosurg 1987;66(2):227-233. 2. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. Lancet Oncol 2006;7:241-248. 3. Wells EM, Gaillard WD, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors and Epilepsy. Semin Pediatr Neurol 2012; 19(1):3-8. 4. Tremont-Lukats I, Ratilal B, Armstrong T, et al. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. Cochrane Database Syst Rev 2008(2):CD004424. 5. Felix FH, Trompieri NM, de Araujo OL, da Trindade KM, Fontenele JB. Potential role for valproate in the treatment of high-risk brain tumors of childhood-results from a retrospective observational cohort study. Pediatr Hematol Oncol. 2011;28:556-570. 6. Felix FH, de Araujo OL, da Trindade KM, Trompieri NM, Fontenele JB. Retrospective evaluation of the outcomes of children with diffuse intrinsic pontine glioma treated with radiochemotherapy and valproic acid in a single center. J Neurooncol. 2013 doi:10.1007/s11060-013-1280-6 7. Chassot A, Canale S, Varlet P, et al. Radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. J Neurooncol. 2012;106(2):399-407. 8. Oberndorfer S, Piribauer M, Marosi C, et al. P450 enzyme inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. J Neuro-Oncol 2005;72:255-260. 9. Masoudi A, Elope M, Amini E, et al. Influence of valproic acid on outcome of high-grade gliomas in children. Anticancer Res 2008;28(4C):2437-2442. 10. Wolff J, Kramm C, Kortmann R, et al. Valproic acid was well tolerated in heavily pretreated pediatric patients with high-grade glioma. J Neurooncol 2008;90(3):309-314. 11. Santini V, Gozzini A, Ferrari G. Histone deacetylase inhibitors: molecular and biological activity as a premise to clinical application. Curr Drug Metab 2007;8(4):383-393. 12. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. Neurology 2011;77:1156-1164. 13. Guthrie GD, Eljamel S. Impact of particular antiepileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme. J Neurosurg 2012; doi: 10.3171/2012.10.JNS12169 14. Felix FH, de Araujo OL, da Trindade KM, et al. Survival of children with malignant brain tumors receiving valproate: a retrospective study. Childs Nerv Syst. 2013;29(2):195-7. 15. Kleinbaum, D.G. Klein, M. Survival Analysis: A Self-Learning Text. Statistics for Biology and Health, 2005, Springer. 16. Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? Lancet Oncol 2012; 13(9):e375-82. 17. Brandes AA, Franceschi E, Gorlia T, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour Group. Appropriate end-points for right results in the age of antiangiogenic agents: future options for phase II trials in patients with recurrent glioblastoma. Eur J Cancer. 2012;48(6):896-903. 18. Hargrave D, Chuang N, Bouffet E. Conventional MRI cannot predict survival in childhood diffuse intrinsic pontine glioma. J Neurooncol. 2008;86(3):313-9. 19. Su JM, Li XN, Thompson P, et al. Phase 1 study of valproic acid in pediatric patients with refractory solid or CNS tumors: a children's oncology group report. Clin Cancer Res 2011;17(3):589-597. 20. Ater JL, Zhou T, Holmes E, Mazewski CM, Booth TN, Freyer DR, Lazarus KH, Packer RJ, Prados M, Spoto R, Vezina G, Wisoff JH, Pollack IF. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2012;30(21):2641-7. 21. Cohen KJ, Heideman RL, Zhou T, Holmes EJ, Lavey RS, Bouffet E, Pollack IF. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology Group. Neuro Oncol. 2011;13(4):410-6. 22. Wolff JE, Driever PH, Erdlenbruch B, Kortmann RD, Rutkowski S, Pietsch T, Parker C, Metz MW, Gnekow A, Kramm CM. Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. Cancer. 2010;116(3):705-12. 23. Wolff JE, Kortmann RD, Wolff B, Pietsch T, Peters O, Schmid HJ, Rutkowski S, Warmuth-Metz M, Kramm C. High dose methotrexate for pediatric high grade glioma: results of the HIT-GBM-D pilot study. J Neurooncol. 2011;102(3):433-42. 24. Broniscer A, Leite CC, Lanchote VL, Machado TM, Cristófani LM. Radiation therapy and high-dose tamoxifen in the treatment of patients with diffuse brainstem gliomas: results of a Brazilian cooperative study. Brainstem Glioma Cooperative Group. J Clin Oncol. 2000;18(6):1246-53. 25. Saad, Everardo D., et al. "Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos." Rev Bras Cancerol 2002;48(10): 63-96. 26. Gil, AC. Métodos e técnicas de pesquisa social. 6ª Edição, Editora Atlas, 2008. p. 104. 27. Palmer SN, Meeske KA, Katz ER, Burwinkle TM, Varni JW. The PedsQL Brain Tumor Module: initial reliability and validity. Pediatr Blood Cancer. 2007;49(3):287-93. 28. Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. Cancer. 1987;60(7):1651-6 29. Nassar Junior AP, Pires Neto RC, de Figueiredo WB, Park M. Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. Sao Paulo Med J. 2008;126(4):215-9. 30. Wolff JE, Mohiuddin K, Jorch N, Graf N, Wagner S, Vats T, Gnekow A. Measuring performance status in pediatric patients with brain tumors--experience of the HIT-GBM-C protocol. Pediatr Blood Cancer. 2010;55(3):520-4. 31. Wolff, JE. HIT-GBM-D Protocol: Treatment of Children and Adolescents with Diffuse Intrinsic Pontine Glioma and High Grade Glioma (English), 2nd edition, Wolff Publishing, 2010. 32. Brown SR, Brown J, Buyse M, Twelves C, Parmar M, Seymour M and Gregory W. Choosing your phase II trial design: a practical guide for cancer studies, University of Leeds, 2010. 33. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJ, Jaeckle K, Junck L, Armstrong T, Choucair A, Waldman AD, Gorlia T, Chamberlain M, Baumert BG, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Reardon DA, Wen PY, Chang SM, Jacobs AH. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. Lancet Oncol. 2011;12(6):583-93. 34. Brannath W., Bauer P, Posch M. On the efficiency of adaptive designs for flexible interim decisions in clinical trials. J Statistical Planning Inference 2006; 136: 1956-61

Upload de Documentos

Arquivo Anexos:

| Tipo | Arquivo |
|---|--------------------------------|
| Folha de Rosto | scanned_20140328-1306.pdf |
| TCLE - Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | TCLE.pdf |
| Declarações Diversas | scanned_20140328-2023.pdf |
| Projeto Detalhado | Anteprojeto_VALQUIRIA_HIAS.pdf |

Finalizar

Manter sigilo da integra do projeto de pesquisa:

Sim

Prazo: 4 anos