

ARTIGO REVISÃO

Influência do esquema de radioterapia fracionada no retratamento da dor óssea metastática: uma revisão sistemática

Influence of the fractured radiotherapy regimen in the retreatment of metastatic bone pain: a systematic review

**Marcos Vinícius Costa Carvalho¹, Sammy Rossignoli Marques Moallem¹,
Clarissa Maria Ferreira Trzesniak², Gerson Hiroshi Yoshinari Junior²**

¹ Acadêmico do 6º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá

² Professores da Faculdade de Medicina de Itajubá

Contato:

Marcos Vinícius Costa Carvalho¹

marcoscarvalho2905@gmail.com

Influência do esquema de radioterapia fracionada no retratamento da dor óssea metastática: uma revisão sistemática

Resumo

A radioterapia externa fornece excelente tratamento paliativo para a dor óssea metastática localizada. A taxa de retratamento com radioterapia, independentemente do nível inicial da dor, é maior em pacientes que fazem o tratamento com dose única em relação àqueles que recebem esquemas de múltiplas doses. Porém, o que ainda permanece obscuro é qual dentre as múltiplas doses obtém-se melhor resultado. Foi realizada uma revisão sistemática observando que o benefício máximo no alívio da dor após múltiplas frações foi obtido em média de 6 semanas. Concluiu-se ainda que os trabalhos existentes não são capazes de fornecer as informações suficientes para esclarecer se há diferença nas taxas de retratamento entre os esquemas de radioterapia multifracionados mais utilizados no controle da dor óssea metastática devido a heterogeneidade dos dados apresentados, tornando inviável a elaboração de uma metanálise. Dessa forma estudos prospectivos são necessários e oportunos para elucidar essa questão.

Palavras-chave: Osso e Ossos; Metástase Neoplásica; Radioterapia

Influence of the fractured radiotherapy regimen in the retreatment of metastatic bone pain: a systematic review

Abstract

External radiotherapy provides excellent palliative treatment for localized metastatic bone pain. The rate of retreatment with radiotherapy, regardless of the initial level of pain, is greater in patients taking single-dose treatment than those receiving multiple-dose regimens. However, what remains unclear is which of the multiple doses gives the best result. A systematic review was carried out observing that the maximum benefit in pain relief after multiple fractions was obtained in an average of 6 weeks. It was also concluded that the existing studies are not able to provide enough information to clarify if there is a difference in the retreatment rates among the most commonly

used multifract radiotherapy regimens used to control metastatic bone pain due to the heterogeneity of the presented data, making it impossible to elaborate of a meta-analysis. Thus prospective studies are necessary and timely to elucidate this issue.

Keywords: *Bone and Bones; Neoplasm Metastasis; Radiotherapy*

Introdução

A dor óssea metastática é um problema que interfere diretamente na qualidade de vida do paciente com câncer. O tratamento de metástases ósseas é principalmente paliativo. Seus objetivos são aliviar a dor, prevenir o desenvolvimento de fraturas patológicas e melhorar a mobilidade e função. A radioterapia externa além de promover a diminuição ou controle local da destruição óssea, fornece excelente tratamento paliativo para a dor óssea metastática localizada ¹⁻³. Uma explicação pode ser que o alívio da dor é devido à morte de células hospedeiras radiosensíveis, possivelmente células da série de macrófagos, que liberam mediadores químicos da dor, incluindo prostaglandina E- 2 ⁴. Isso aparece como a especulação plausível como morte celular tumoral para explicar o alívio da dor durável após radioterapia baixa dose.

Essa dor pode ser de origem inflamatória ou neurogênica, e inclui a liberação de mediadores hiperalgésicos. Podem ser citadas endotelinas, histamina, prostaglandinas, bradicinina e substância P, que aumentam a excitabilidade das terminações nervosas. Em outra parte, a dor reflete as modificações na cinética dos canais iônicos, principalmente o canal de sódio voltagem dependente e receptores vanilóides (TRPV1), que possuem importante papel no desenvolvimento e manutenção da dor no câncer ósseo ⁵. A dor pode ser grave o bastante para limitar atividades normais e/ou requerer uso regular de analgésicos.

Sabe-se, através de estudos realizados na Holanda ⁶ e no Reino Unido ⁷, que a taxa de retratamento com radioterapia, independentemente do nível inicial da dor, é maior em pacientes que fazem o tratamento com dose única em relação aos pacientes que recebem o esquema de múltiplas doses. O que ainda não está claro é se há diferença nas taxas de retratamento entre os esquemas de múltiplas doses. Já existe uma metanálise mostrando não haver diferença na relação entre a dose e a taxa de

resposta no controle da dor entre os diversos esquemas de múltiplas frações⁸. Porém, a relação entre estes esquemas utilizados e o tempo necessário até a falha do tratamento mantém-se desconhecido. Tal informação faz-se importante em um cenário que haja influência do esquema de tratamento fracionado na taxa de reirradiação: pacientes com melhor prognóstico poderiam se beneficiar de um tratamento protraído, enquanto que pacientes com pior prognóstico beneficiar-se-iam de tratamentos mais curtos.

Para o avanço do conhecimento científico, faz-se necessário o acúmulo sistemático das informações obtidas. Nesse sentido, é fundamental estabelecer procedimentos confiáveis que orientem a síntese de estudos produzidos em uma determinada área de pesquisa⁹. A revisão sistemática da literatura permite chegar a resultados muito seguros, pois abrange toda a literatura existente dentro dos critérios estabelecidos pelos autores, fazendo análise crítica dos resultados obtidos. O objetivo da síntese de pesquisa é concentrar em um só trabalho resultados de vários outros e definir o atual *status* do conhecimento sobre um determinado problema de pesquisa, tornando desnecessária a consulta a fontes mais antigas.

O objetivo deste revisão sistemática foi estimar, através dos artigos disponíveis na literatura, se há diferença nas taxas de falha e de retratamento entre os esquemas de radioterapia multifracionados mais utilizados no controle da dor óssea metastática

Métodos

Para conduzir a revisão, foram escolhidos os estágios criados por Cooper⁹, para a elaboração de revisões sistemáticas e metanálise. Consistem no desenvolvimento de sete estágios que foram rigorosamente seguidos para a validação e relevância do estudo¹⁰. Esses estágios seguem descritos a seguir:

- 1) Identificação e formulação do problema de pesquisa: É a descrição detalhada do problema de pesquisa. Nesta parte, foi identificado como as variáveis utilizadas pela literatura foram operacionalizadas.

- 2) Coleta da literatura: A totalidade dos trabalhos foi considerada como população de interesse. A pesquisa pelos artigos foi feita pela plataforma *PubMed (Medline)*, realizado em junho de 2018, como limite de tempo artigos publicados entre junho de 1998 a junho de 2018. Foram utilizadas seguintes palavras chave: *bone, metastasis e radiotherapy*. Foram apenas incluídos ensaios clínicos randomizados, que estivessem em língua inglesa e com o texto completo publicado em periódico, contendo pacientes com diagnóstico de metástase óssea, dados referentes ao desfecho do tratamento de radioterapia paliativa em esquema de múltiplas doses e aprovação em comitê de ética.

Foram encontrados por meio da busca 156 artigos. A demais, por meio da busca manual das referências dos artigos obtidos, foi adicionado um trabalho que não havia sido previamente contemplado pela busca. Para a seleção dos artigos, foram excluídos os que não respeitavam os critérios de inclusão acima descritos, que continham concomitante ao tema tratamento com quimioterapia adjuvante, e que apresentavam dados referentes a metástases complicadas. Durante a análise dos estudos, foi observado que cinco deles utilizavam a mesma amostra, sendo incluído o mais abrangente (*Figura 1*).

- 3) Coleta de informações de cada estudo: Foram feitas por dois pesquisadores independentes (autores MC e SM), que analisaram e avaliaram os artigos que posteriormente foram confrontados, com o objetivo de criar uma base de dados. Foram coletados dados socio-demográficos, clínicos e características de tratamento para melhor caracterização da amostra de cada trabalho, a fim de avaliar a homogeneidade entre os mesmos.
- 4) Avaliação da qualidade dos estudos: Avaliar a qualidade dos desenhos de pesquisa foi absolutamente importante, por evitar incluir um estudo com pretensões generalizadas que tenha utilizado uma amostra reduzida, entre outros problemas ¹⁰.
- 5) Análise e síntese dos resultados do estudo: Para garantir a validade dos resultados encontrados, foram os seguintes três pressupostos: os achados individuais de pesquisa agregados de forma cumulativa analisaram a mesma questão de pesquisa; os testes individuais acumulados foram independentes; e os pesquisadores acreditam que os resultados de cada estudo são válidos ⁹.
- 6) Interpretação dos dados coletados: Uma análise dos dados obtidos no estágio anterior foi elaborada. Foi discutido como os resultados observados se

relacionam com a produção teórica, sobre o assunto. Igualmente foram expostos os problemas enfrentados durante a execução do desenho de pesquisa. O intuito inicial do presente trabalho era realizar uma revisão sistemática juntamente com metanálise, comparando-se os diversos esquemas de múltiplas frações utilizados para o tratamento paliativo das metástases ósseas em radioterapia, bem como suas respostas em relação ao controle da dor. Porém, como foi verificada falta de homogeneidade entre os estudos, a análise estatística se tornou inviável.

- 7) Apresentação dos resultados de pesquisa: Após a elaboração dos seis passos descritos acima, foi feita a apresentação sistemática dos resultados encontrados e compilados nesse documento.

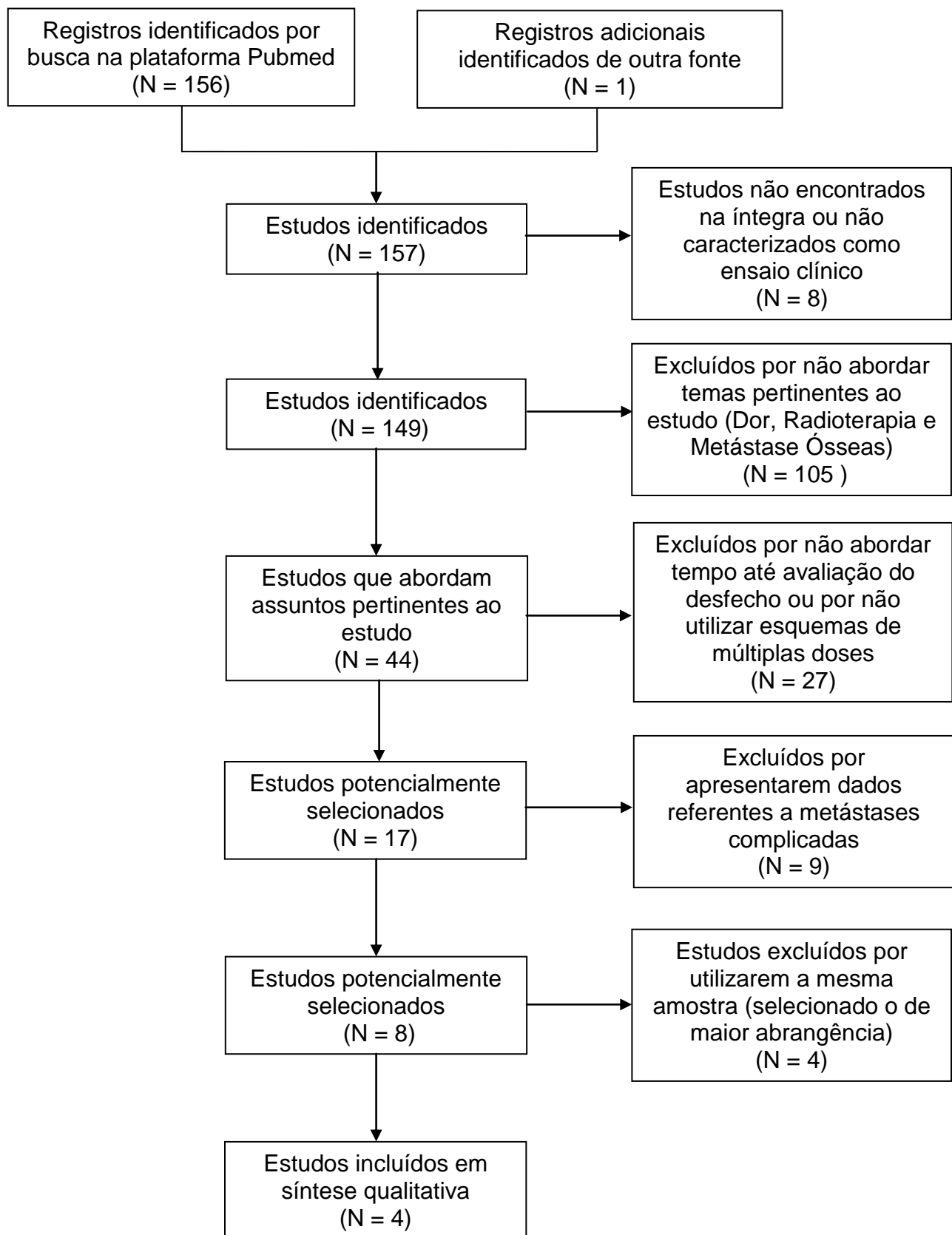


Figura 1. Fluxograma representando seleção de estudos para a presente revisão sistemática.

Resultados

Combinando-se todos os métodos de busca, foram identificados quatro artigos que preenchiam os critérios de inclusão. No fluxograma da **Figura 1**, foram esquematizados seis grandes grupos de estudos que não compreendiam os preceitos pertinentes à pesquisa. Cada grupo engloba fatores congruentes, que apontaram determinado estudo como não abrangendo aos temas propostos, ou que não continham os dados referente à análise.

Prosseguindo à análise dos trabalhos, dois autores independentes (MC e SM) fizeram a leitura dos textos em busca dos dados pertinentes à pesquisa. Dos 149 estudos identificados, 105 não abordavam os temas propostos. Nesse grande grupo, foram excluídos os artigos que não continham informações sobre dor óssea metastática, que não continham tratamento radioterápico para essa dor ou que continham associação entre quimioterapia e radioterapia concomitantes.

Dos 44 estudos restantes, 27 não faziam referência aos dados necessários para análise. Esses estudos muitas vezes não descreviam o desfecho do tratamento de dor do paciente, não medindo o tempo até a irradiação ou não descrevendo a eficiência do tratamento via radioterapia. Foram igualmente excluídos estudos que continham todos os dados; porém, apenas referentes ao tratamento de uma única fração de radioterapia, visto que o intuito do presente trabalho foi comparar a diferença no tempo de resposta do tratamento de diferentes esquemas multifracionados.

Revisões sistemáticas mais antigas mostraram taxa de respostas equivalentes entre terapias de fração única comparado a múltiplas frações para pacientes com metástases ósseas não complicadas ¹¹. O tratamento da dor óssea na metástase complicada exige outras abordagens terapêuticas que não fazem parte do presente estudo. Como exemplo, citam-se a ressecção cirúrgica descompressiva e a radioterapia pós-operatória ¹². Portanto, os nove estudos que continham essa abordagem foram retirados da análise final.

Dos oito artigos pré-selecionados ^{6,7,13-18}, cinco ^{6,15-18} fizeram uso da mesma amostra para chegar em seus resultados. Selecionou-se, então, o que continha a maior amostra, devido ao maior peso e à relevância histórica.

Ao final da busca os dados foram extraídos e representados **Tabela 1**. Em seu corpo consta os dados demográficos de idade e sexo, dose, esquema de radioterapia utilizados e o desfecho no tratamento do controle paliativo da dor.

Tabela 1. Caracterização clínica e sociodemográfica das amostras

Primeiro autor, ano	N (M/F)	Idade, anos média (+ DP)	Dose e fracionamento	Tempo de avaliação do desfecho	Desfecho medido
W. E. Hamouda, 2007	52 (29/23)	62 (+/-11,1)	40 Gy (2Gy/20f)	8 semanas	Taxa de resposta no controle da dor (88,5%)
Vassilis Kouloulis, 2003	24 (0/24)	54,7	30 Gy (3Gy/10 f)	2 anos	Resposta no controle da dor (87,9)
Elsbeth Steenland, 1999	578 (317/261)	32 - 89	24 Gy (4Gy/6f)	1 ano	Resposta completa (33%)
J. R. Yarnold, 1999	370	66 (30-88) Mediana	20 Gy (4Gy/5f)	6 meses	Taxa sem retratamento (90%)

N, número de pacientes; M, masculino; F, feminino; DP, desvio padrão; Gy, grey (dose de radiação); f, frações

Um dos estudos ¹³ avaliou 52 pacientes que receberam a dose de 40Gy em 20 frações (2Gy x 20f). O benefício máximo de alívio da dor foi atingido 8 semanas após início do tratamento em 46 pacientes (88,5%), e alívio completo da dor em 25 pacientes (48,1%). A resposta (alívio da dor) foi definida como redução >50% na pontuação da dor comparado com o marcador inicial em Escala Análoga Visual (EAV) graduada de 0 (sem dor) a 10 (pior dor que se possa imaginar). No estudo, a resposta completa (RC) foi definida como realização de ponto 0 em EAV. A duração do alívio da dor foi definida como o tempo desde a data de resposta à data da progressão da dor.

Em outra pesquisa ¹⁴, realizada com 24 pacientes mulheres que receberam a dose de 30Gy em 10 frações (3Gy x 10f), utilizaram-se escalas de dor óssea que eram calculadas multiplicando a intensidade da dor (0-3) pela frequência da dor (0-3). O estado de desempenho em mulheres que receberam tratamento foi avaliado usando

a escala *Estern Cooperative Oncology Group* (ECOG). A avaliação da Qualidade de Vida (QV) era obrigatória no julgamento e foi realizada utilizando-se o questionário do Núcleo de Qualidade de Vida (QLQ-C30) da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC). As pacientes completaram o questionário no início do estudo e 6 meses mais tarde. Os escores de dor e o estado de desempenho do ECOG diminuíram significativamente ao longo do tempo de tratamento, ou seja, entre a linha de base e a sexta sessão. Além disso, a dor diminuiu a pontuação de 5,8 pontos e o estado ECOG diminuiu de 2,4 pontos.

Em 1999 ⁶, uma investigação foi conduzida com 578 pacientes que receberam a dose de 24Gy em 6 frações (4Gy x 6f). A sobrevida média dos pacientes que recebiam essa fração era de 28 semanas. A redução da dor foi observada mais evidentemente nas primeiras 4-6 semanas após randomização. O tempo necessário para retratamento nesse grupo foi em média 23 semanas, em que a pontuação de dor nesse período esteve em torno de 7,52. A dor neste caso também foi medida através de um questionário graduado de 0 (sem dor) a 10 (pior dor que se possa imaginar). A RC foi definida como realização de 0 ou 1 ponto ou consumo independente de analgésico.

Por fim, Yarnold e colegas ⁷, avaliaram 370 pacientes que receberam a dose de 20Gy em 5 frações (4Gy x 5f). O benefício máximo para o alívio da dor foi obtido em torno de 8 semanas. A avaliação da dor foi feita através de um questionário aplicado no período de 12 meses, que incluiu também um plano corporal em que o paciente marcava a área da dor, utilizando uma escala de intensidade graduada de 0 a 4 pontos. Neste estudo, foi ainda relatado o uso da dose de 30Gy em 10 frações (3Gy x 10f). Porém, foi utilizado em apenas 2% da amostra, sendo então desconsiderado.

Discussão

O presente estudo oferece uma importante análise e comparação de trabalhos anteriores. Foram avaliadas pesquisas que tratavam pacientes com metástases ósseas dolorosas utilizando múltiplas frações de radioterapia, e o benefício máximo ou o tempo de falha desses esquemas com relação à dor. Importante notar que o benefício máximo de resposta da dor após múltiplas frações de radioterapia foi em média de 6 semanas, e observou-se menor tempo de resposta inicial quanto maior fosse a dose da fração de radioterapia aplicada.

Em análise dos dados coletados, observou-se grande heterogeneidade entre os esquemas de radioterapia utilizados pelos estudos, além de notável diferença na forma como esses dados foram avaliados e apresentados. Para o melhor de nosso conhecimento, no momento não há um padrão de avaliação da dor do paciente. Cada uma das investigações que compuseram esta revisão utilizaram formas específicas e regionais para obter esses dados, seja por avaliação entre o tempo até a necessidade de novo tratamento (tempo até a falha), de tabelas de avaliação da QV ou benefício máximo do tratamento proposto. Também houve heterogeneidade entre as escalas numéricas de dor utilizadas pelos diferentes trabalhos, o que dificulta a realização de um comparativo. Frente a tal cenário, houve grande divisão das amostras dos estudos em diversos braços de esquemas radioterápicos, cada qual com uma quantidade de pacientes reduzida e formas de avaliação diferentes. Portanto, a elaboração de uma metanálise se tornou inviável. Faz-se necessário a aplicação de padrões para novos ensaios clínicos que tratem de radioterapia paliativa em metástases ósseas com o uso de consensos internacionais ¹⁹, permitindo que os dados convirjam em futuros comparativos.

Adicionalmente à grande heterogeneidade entre os artigos, é importante ressaltar outra limitação do presente trabalho. Dos 157 artigos originais encontrados na busca, não foi possível obter acesso ao texto completo de cinco ²⁰⁻²⁴. Foram apenas lidos seus resumos durante a análise prévia. Como tentativa de se acessar tais pesquisas, os autores foram contatados via *e-mail* ou então foi solicitado às revistas vinculadas à publicação o contato desses pesquisadores. No entanto, não se obteve resposta. Em um segundo momento, tentou-se a localização dos artigos

através da plataforma da Biblioteca Virtual de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil, também culminando em insucesso.

Conclusão

Após ampla busca e realização da revisão sistemática, concluiu-se que os trabalhos existentes ainda não são capazes de fornecer as informações suficientes para esclarecer se há diferença nas taxas de retratamento entre os esquemas de radioterapia multifracionados mais utilizados no controle da dor óssea metastática. Dessa forma, futuros estudos prospectivos são necessários e oportunos para elucidar essa questão. Igualmente, há a necessidade de ampla utilização dos consensos internacionais na forma de avaliação do paciente com dor entre os diversos estudos sobre tratamento radioterápico nas metástases ósseas, a fim de tornar os dados passíveis de comparação.

Referências

1. Janjan NA. Radiation for bone metastases. *Cancer*. 15 de outubro de 1997;80(S8):1628–45.
2. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for painful bone metastases: A systematic review. *Clin Oncol*. 1º de janeiro de 1997;9(3):150–4.
3. Tordiglione M, Luraghi R, Antognoni P. [Role of palliative and symptomatic radiotherapy in bone metastasis]. *Radiol Med (Torino)*. maio de 1999;97(5):372–7.
4. Bennett A. The role of biochemical mediators in peripheral nociception and bone pain. *Cancer Surv*. 1988;7(1):55–67.
5. Minson FP, Garcia JB, Oliveira JO, Siqueira JT, Jales JH, editores. II Consenso Nacional de Dor Oncológica. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Junior; 2011. Tratamento não farmacológico da dor oncológica; p. 145
6. Steenland E, Leer J, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone

- metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol*. 1º de agosto de 1999;52(2):101–9.
7. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. agosto de 1999;52(2):111–21.
 8. Wu JS-Y, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1º de março de 2003;55(3):594–605.
 9. Cooper HM. *Research Synthesis and Meta-Analysis: A Step-by-Step Approach*. 5 edition. Los Angeles: SAGE Publications, Inc; 2016. 384 p.
 10. Figueiredo D, Paranhos R, Alexandre da Silva J, Rocha E, Priscila Alves D. O que é, para que serve e como se faz uma meta-análise? *Teor E Pesqui*. 1º de janeiro de 2014;23:205–28.
 11. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. março de 2012;24(2):112–24.
 12. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 20 de agosto de 2005;366(9486):643–8.
 13. Hamouda WE, Roshdy W, Teema M. Single versus conventional fractionated radiotherapy in the palliation of painful bone metastases. *Gulf J Oncolog*. janeiro de 2007;1(1):35–41.
 14. Kouloulias V, Matsopoulos G, Kouvaris J, Dardoufas C, Bottomley A, Varela M, et al. Radiotherapy in conjunction with intravenous infusion of 180 mg of disodium pamidronate in management of osteolytic metastases from breast cancer: clinical evaluation, biochemical markers, quality of life, and monitoring of recalcification using assessments of gray-level histogram in plain radiographs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1º de setembro de 2003;57(1):143–57.
 15. Meeuse JJ, van der Linden YM, van Tienhoven G, Gans ROB, Leer JWH, Reyners AKL, et al. Efficacy of radiotherapy for painful bone metastases during the last 12 weeks of life: results from the Dutch Bone Metastasis Study. *Cancer*. 1º de junho de 2010;116(11):2716–25.
 16. van der Linden YM, Steenland E, van Houwelingen HC, Post WJ, Oei B, Marijnen CAM, et al. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. março de 2006;78(3):245–53.

17. van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, Martijn H, van Houwelingen H, Marijnen CAM, et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1º de junho de 2004;59(2):528–37.
18. van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SPDS, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JWH, et al. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. outubro de 2003;69(1):21–31.
19. Chow E, Wu JSY, Hoskin P, Coia LR, Bentzen SM, Blitzer PH. International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Radiother Oncol*. 1º de setembro de 2002;64(3):275–80.
20. Tunn UW, Stenzl A, Schultze-Seemann W, Strauss A, Kindler M, Miller K, et al. Positive effects of zoledronate on skeletal-related events in patients with renal cell cancer and bone metastases. *Can J Urol*. junho de 2012;19(3):6261–7.
21. Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M, Chan KW, Sailer SL, Dickman PS, et al. High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1º de junho de 2001;19(11):2812–20.
22. Cardoso F, Ferreira Filho AF, Crown J, Dolci S, Paesmans M, Riva A, et al. Doxorubicin followed by docetaxel versus docetaxel followed by doxorubicin in the adjuvant treatment of node positive breast cancer: results of a feasibility study. *Anticancer Res*. fevereiro de 2001;21(1B):789–95.
23. Genre D, Viens P, Gravis G, Bertucci F, Cowen D, Novakovitch G, et al. Outpatient sequential high dose alkylating with stem cell support for patients with advanced breast cancer: a phase I-II study. *Anticancer Res*. junho de 2000;20(3B):2033–40.
24. Craft A, Cotterill S, Malcolm A, Spooner D, Grimer R, Souhami R, et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. novembro de 1998;16(11):3628–33.