

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 3,1 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 infância, 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 significativamente 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). Nesta revisão integrativa, focalizamos as diversas modalidades de tratamento para os pacientes

pediátricos com tumores cerebrais, examinando a evidência atual a fim de delinear linhas de tratamento e levantar questões importantes que ainda precisam ser equacionadas.

Metodologia

Uma busca foi realizada no PubMed com os termos “low grade glioma”, “medulloblastoma”, “high-grade glioma”, “brainstem tumor”, “combined treatment” e os filtros “all children” e “clinical trial”. O número total de entradas conseguidas com esta estratégia foi de 271 publicações. Foram excluídas aquelas sobre adultos ou outras patologias e também aqueles com mais de 2 décadas e incluídos preferencialmente os ensaios clínicos fase 1, 2 e 3 e as revisões sistemáticas. Os trabalhos foram revisados 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).

Resultados

Foram selecionados 114 trabalhos publicados entre 1993 e 2012, sendo 20 deles ensaios clínicos controlados e randomizados e o restante ensaios clínicos não controlados ou séries de casos. Nenhuma revisão sistemática foi encontrada. 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. Do total, 51 trabalhos foram sobre meduloblastomas, 42 sobre tumores de tronco cerebral, 23 sobre gliomas de alto grau e 18 sobre gliomas de baixo grau (alguns trabalhos incluem mais de um tipo tumoral). Detalhando subgrupos dentro deste total, encontramos 48 trabalhos com o termo “cirurgia”, 89 com o termo “radioterapia” e 108 com o termo “quimioterapia”.

Discussão

Com a estratégia de busca selecionada, conseguimos um número expressivo de publicações, representativas dos principais avanços que ocorreram no tratamento dos tumores cerebrais pediátricos nos últimos 20 anos. Nesta discussão, apresentamos os resultados no contexto do tratamento dos 4 grupos mais comuns de pacientes pediátricos com tumores cerebrais que necessitam de terapia, em geral multimodalidade: gliomas de baixo grau, meduloblastomas, gliomas de alto grau e tumores de tronco cerebral. Textos de referência são citados para contextualizar a revisão e os principais resultados dos ensaios clínicos oriundos da pesquisa bibliográfica são citados com seu nível de evidência.

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 ICC3) (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 ($< 1,5 \text{ cm}^3$) e 16% tinha doença residual significativa ($> 1,5 \text{ cm}^3$). 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 significativa 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); procarbazona, 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 significativa num teste de log-rank, mas mostrou-se significativa 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 significativa 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.

Tratamento de Meduloblastomas

O meduloblastoma é provavelmente o mais bem estudado tumor cerebral pediátrico, incluindo desde modelos animais de patogênese, testes pré-clínicos e clínicos de drogas e ensaios clínicos em grandes grupos de crianças.

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

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 Information System project. Eur J Cancer 42:2064–2080. doi: [10.1016/j.ejca.2006.05.009](https://doi.org/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>

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Canene 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 treatment strategy for children and adolescent with low grade glioma 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

Diagnóstico	Recomendação	Histopatológico	OMS	Estadiamento	Ref	EFS/OS
Glioma de baixo grau, até 5 anos	Carboplatina e vincristina ou TPCV	Astrocitoma, oligodendroglioma, ganglioglioma, outros.	I e II	Recorrente após ressecção prévia. Não ressecável ou biopsiado, progressivo.	Ater, 2012 (COG-A9952)	39/86 52/87
Glioma de baixo grau, a partir de 10 anos	RT	O mesmo acima.	I e II	O mesmo acima.	Merchant, 2009	87/98
Glioma de vias ópticas ou hipotálamo	Carboplatina e vincristina ou TPCV	Não biopsiado, imagem típica em RNM.	-	Sem tratamento prévio, menores de 10 anos (maiores indicar RT), com progressão radiológica e/ou perda visual documentada (campimetria). NF1 contra-indica RT.	Ater, 2012 (COG-A9952)	69/98
Glioma de alto grau, totalmente ressecado, maior que 3 anos	HIT-GBM-C	Astrocitoma, oligodendroglioma, glioblastoma, gliosarcoma, outros.	III e IV	Ausência completa de tumor avaliado pela área captante de contraste em RNM até 72h após a cirurgia.	Wolff, 2010	48/63
Glioma de alto grau, ressecção incompleta, maior que 3 anos	CCG-945 ou ACNS0126	O mesmo acima.	III e IV	Tumor residual avaliado pela área captante na RNM até 72h após a cirurgia.	Finlay, 1995 Pollack, 2003 Cohen, 2011	33/36 (-/11) ^a 11/22
Meduloblastoma, risco standard, maior que 3 anos	CCG-9961	Meduloblastoma	IV	Menos que 1,5 cm de tumor medido pela área captante de contraste em RNM até 72h após a cirurgia. Sem disseminação (M0 de Chang).	Packer, 2006	81/86
Meduloblastoma, alto risco, maior que 3 anos	CCG-99071	Meduloblastoma	IV	Tumor residual medido pela área captante na RNM até 72h após a cirurgia. Disseminação distante (M + de Chang).	Jakacki, 2007	66/81 ^b

Diagnóstico	Recomendação	Histopatológico	OMS	Estadiamento	Ref	EFS/OS
Tumores malignos até 3 anos	CCG-9921	Meduloblastoma, PNET, Ependimoma, Glioma de alto grau, TCG.	II,III e IV	Independente de estadiamento.	Geyer, 2005	27/43
Tumores pontinos difusos	RT QT não validada ACNS0126 HIT-GBM-C/D	Sem histologia, T2/FLAIR com alargamento difuso em >50% da ponte, sem captação de contraste.	-	Independente de estadiamento.	Hargrave, 2006 Wolff, 2010 Cohen, 2011	-/5-23 Med: 5-8/8-11 ^c
Ependimoma localizado, maior que 3 anos	RT local	Ependimoma	I,II e III	Ressecção total, subtotal ou parcial. Sem disseminação (M0 de Chang).	Merchant, 2009	69/81
Ependimoma metastático, maior que 3 anos	RT cranio-espinhal	Ependimoma	I,II e III	Ressecção total, subtotal ou parcial. Com disseminação (M+ de Chang).	Zacharoulis, 2008	29/43
Tumor de Células Germinativas (TCG), maior que 3 anos	CNS-GCT-92 SIOP	TCG	IV	Germinoma puro ou secretor/ não germinomatoso, doença residual ou não, disseminado ou não.	Bouffet, 1999	96/98 -/75 ^d
Glioma de baixo grau recorrente após QT	Vimblastina semanal	Astrocitoma, oligodendroglioma, oligoastrocitoma, ganglioglioma, outros.	I e II	Recorrente/ progressivo após tratamento anterior (QT e ou RT).	Bouffet, 2007	-/-
Tumores malignos recorrentes	Temozolomida	Meduloblastoma, PNET, Glioma de alto grau.	II,III e IV	Recorrente após tratamento prévio com QT e/ou RT.	Nicholson, 2007	-/-
Ependimoma recorrente	RT cranio-espinhal	Ependimoma	I,II e III	Recorrente após tratamento prévio com QT e/ou RT.	Bouffet, 2012	-/81 ^e

Diagnóstico	Recomendação	Histopatológico	OMS	Estadiamento	Ref	EFS/OS
PNET	RT seguida de HDCT/AHSCR	sPNET, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, meduloepitelioma, ependimoblastoma, ETANTR	IV	Ressecção total, subtotal ou parcial. Disseminação ou não (Chang).	Chimtagupala, 2009	68/73
Pineoblastoma	RT+QT (vários) HIT-SKK92 CCG-921	Pineoblastoma	IV	Ressecção total, subtotal ou parcial. Disseminação ou não (Chang).	Tate, 2012 Hinkes, 2007 Jakacki, 1995	-/54 GTR: 84 Outro: 29-54 ^f
ATRT	DFCI 02-294	Tumor teratóide rabdoide atípico	IV	Ressecção total, subtotal ou parcial. Disseminação ou não (Chang).	Chi, 2009	53/70 ^g

Notas:

^a Os resultados publicados em Finlay, 1995 foram revistos após revisão central de histologia, a qual identificou alguns pacientes com glioma de baixo grau. O resultado revisto foi publicado em Pollack, 2003.

^b Os resultados para meduloblastoma de alto risco são de sobrevida em 4 anos.

^c Os resultados para tumores pontinos difusos são de sobrevida em 2 anos e mediana de sobrevida livre de eventos e global (em meses). Os ensaios ACNS0126, HIT-GBM-C e HIT-GBM-D incluíram pacientes com tumores pontinos difusos.

^d Os resultados para tumores de células germinativas são de sobrevida em 3 anos. O primeiro resultado refere-se aos germinomas puros não secretores. O segundo valor corresponde aos pacientes com tumores secretores.

^e Os resultados para ependimoma recorrente são de sobrevida em 3 anos.

^f Pineoblastoma: sobrevida global em 5 anos de toda a coorte, sobrevida dos pacientes que sofreram ressecção total (GTR) e daqueles onde ocorreu ressecção parcial ou subtotal (outro).

^g Os resultados para ATRT são de sobrevida em 2 anos.

Critérios de avaliação pela imagem: RANO (Lutz, 2011 e Van den Bent, 2011)

Resposta	Critérios
Resposta completa	Desaparecimento de qualquer lesão captante (T1), mensurável ou não, por no mínimo 4 semanas. Desaparecimento das lesões em T2/FLAIR para gliomas de baixo grau.
	Área em T2/FLAIR estável ou menor (tumores de alto grau).
	Sem novas lesões captantes. Sem novas lesões em T2/FLAIR, exceto pela RT. Sem captação nova ou aumento da captação de contraste (baixo grau).
	Sem corticosteróides
	Clinicamente estável ou melhorado
Resposta parcial	Redução maior ou igual a 50% comparado à avaliação inicial (soma dos produtos dos diâmetros perpendiculares de todas as lesões captantes mensuráveis) por no mínimo 4 semanas. Redução maior ou igual a 50% nas lesões em T2/FLAIR (gliomas de baixo grau).
	Área em T2/FLAIR estável ou menor (tumores de alto grau).
	Sem novas lesões captantes. Sem novas lesões em T2/FLAIR, exceto pela RT. Sem captação nova ou aumento da captação de contraste (baixo grau).
	Dose de corticóides estável ou reduzida
	Clinicamente estável ou melhorado
Resposta menor (apenas gliomas de baixo grau)	Redução maior que 25% e menor que 50% comparado à avaliação inicial (soma dos produtos dos diâmetros perpendiculares de todas as lesões não captantes mensuráveis em T2/FLAIR) por no mínimo 4 semanas.
	Sem novas lesões em T2/FLAIR, exceto pela RT. Sem captação nova ou aumento da captação de contraste (baixo grau).
	Dose de corticóides estável ou reduzida.
Doença estável	Não se enquadra nas outras respostas
	Clinicamente estável

Resposta	Critérios
Progressão	Aumento de 25% ou mais comparado à última avaliação (ou à melhor resposta)
	Área de T2/FLAIR maior.
	Qualquer lesão captante nova. Surgimento ou aumento de captação de contraste (baixo grau) .
	Piora clínica

Vermelho: referente a tumores de alto grau.

Azul: referente a gliomas de baixo grau.

Modo de avaliação: em pediatria, é preferível a avaliação bidimensional clássica da OMS. No corte onde o tumor aparenta ser maior, os dois maiores diâmetros perpendiculares são medidos.

Incidência dos tumores cerebrais na infância (Pinho, 2011; Rosemberg, 2007 e HIAS):

Neuroepiteliais	Gliomas	Astrocitomas	Pilocítico	37%	18.2%	10,6%
			Difuso		6,2%	7%
			Anaplásico		4,4%	2,2%
		Oligodendrogliomas		NI	0,9%	0,9%
		Ependimomas	Clássico	6,8%	7,4%	7,9%
			Anaplásico			4%
		Glioblastoma multiforme		NI	3,7%	3,5%
	Embrionários	Meduloblastoma	Clássico	13,6%	11,2%	21%
			Desmoplásico			3,5%
			Anaplásico (Grandes Células)			0,4%
		Pineoblastoma		3,9%	NI	0,4%
		PNET	Supratentorial		2,7%	1,3%
			Outros			0,9%
	Neural	Ganglioglioma		NI	4,6%	0,8%
		Outros	Neurocitoma, DNET, ganglioneuroma		3,0%	0
Meninges	Meningioma			NI	3,0%	-
Endócrino	Craniofaringioma			10,5%	11%	-
TCG	Tumores de Células Germinativas			6,1%	3,6%	-

Tumores de vias ópticas e hipotálamo quase sempre não são biopsiados. Na maioria dos casos, são astrocitomas de baixo grau. Tumores intrínsecos difusos da ponte raramente são biopsiados. Quase que invariavelmente são gliomas de alto grau.