

BMJ Best Practice

Meduloblastoma

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	6
Prevenção	8
Rastreamento	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	14
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	18
Opções de tratamento	19
Novidades	24
Acompanhamento	25
Recomendações	25
Complicações	25
Prognóstico	26
Diretrizes	28
Diretrizes de diagnóstico	28
Diretrizes de tratamento	28
Referências	29
Imagens	35
Aviso legal	39

Resumo

- ◇ Tumor cerebral maligno invasivo que surge no vermis cerebelar.
- ◇ O tumor cerebral maligno mais comum em crianças.
- ◇ Em decorrência do efeito de massa do tumor ou da hidrocefalia obstrutiva, os sintomas incluem cefaleias matinais, náuseas, vômitos, diplopia (manifestação de paralisia do sexto nervo) e ataxia. Os vômitos normalmente aliviam a cefaleia.
- ◇ A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética cranioencefálica são usadas para diagnosticar a condição.
- ◇ O tratamento é cirúrgico, geralmente com derivação do líquido cefalorraquidiano, seguido por quimioterapia e/ou radioterapia.

Definição

Tumor cerebral maligno invasivo que surge no vermis cerebelar. A grande maioria dos meduloblastomas surge esporadicamente nas primeiras duas décadas de vida. Como ele é na grande maioria das vezes um tumor da infância, esta monografia não irá lidar com meduloblastomas em adultos, embora o manejo seja semelhante em adultos e crianças.

Epidemiologia

O meduloblastoma é o tumor cerebral maligno mais comum da infância e representa 15% a 20% de todos os tumores cerebrais e 30% a 40% de todos os tumores da fossa posterior nessa faixa etária, com uma incidência de cerca de 6 casos por milhão da população por ano nos EUA. As taxas de incidência padronizadas em todo o mundo são de 5.5 casos por milhão de crianças ao ano em meninos e 3.4 por milhão de crianças ao ano em meninas.^[4] Estudos conduzidos na Dinamarca e na Inglaterra sugerem que a incidência está diminuindo,^{[5] [6] [7]} embora os dados do programa Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) sugiram um aumento na incidência.^[8] Os picos de idade para a apresentação estão entre 3 e 8 anos.^[9] Há uma leve predominância masculina (1:5:1) e existem alguns relatos de meduloblastomas familiares em gêmeos.^[9] Meduloblastomas têm uma propensão acentuada de se espalhar pelas vias do líquido cefalorraquidiano, com evidências de tal disseminação metastática ocorrendo entre 11% e 43% dos casos no diagnóstico.^{[10] [11]} O sistema Chang é usado para classificar a doença metastática.^[12]

Etiologia

Os fatores etiológicos são desconhecidos; no entanto, foram relatadas associações com as seguintes síndromes familiares hereditárias:^{[13] [14]}

- Ataxia-telangiectasia
- Síndrome de Rubinstein-Taybi
- Síndrome de Gorlin
- Síndrome de Turcot
- Síndrome de Li-Fraumeni.

Fisiopatologia

O meduloblastoma se refere a um tumor de células neuroepiteliais primitivas do cerebelo. Esses tumores correspondem ao grau IV da Organização Mundial da Saúde (OMS). O meduloblastoma pode ser categorizado como desmoplásico, clássico, de células grandes, anaplásico e variantes com nodularidade extensa, com diferenciação miogênica e melanocítica. Há algumas evidências de que crianças com as variantes de células grandes e anaplásicas difusas têm um prognóstico pior.

O perfil da expressão gênica demonstrou que meduloblastoma é um grupo de doenças, e tem sido categorizado em quatro grupos moleculares: wingless (WNT), sonic hedgehog (SHH), e dois grupos adicionais chamados grupo 3 e 4.^{[15] [16]} Pacientes cujos tumores mostram ativação da via WNT geralmente têm um prognóstico excelente, ao passo que pacientes com tumores de ativação via SHH costumam ter um prognóstico intermediário. O desfecho para os demais pacientes é menos favorável que para os pacientes com ativação da via WNT.

As mutações em casos de meduloblastoma são observadas de maneira específica do subtipo, com mutações do CTNNB1 observadas no subtipo WNT e com mutações do PTCH1, SMO e SUFU observadas no subtipo SHH. O significado do prognóstico de mutações recorrentes está alinhado rigorosamente com o do subtipo molecular com o qual está associado. Há fortes evidências de que a amplificação do oncogene MYC (n-myc ou c-myc)[17] [18] e deleções do cromossomo 17p[19] estão associadas a um desfecho desfavorável.

Subtipos classificados molecularmente[1] [2] [15] [16]

- Subtipo 1: o meduloblastoma WNT apresenta ativação da via Wnt/Wg e está associado a um comportamento clínico distintamente favorável. O nível de betacatenina (um marcador da ativação da via Wnt/Wg) é um marcador independente de desfecho favorável, conforme observado em vários estudos baseados em ensaios clínicos.[20] A expressão do receptor de neurotrofina 3 TrkC parece se correlacionar a um prognóstico favorável.[21] Esses tumores raramente apresentam metástase no diagnóstico. Geneticamente, eles têm perda de 6q e mutações do CTNNB1 e pode haver ocasionalmente superexpressão do MYC. O subconjunto WNT é observado primariamente em crianças mais velhas, adolescentes e adultos e não demonstra predominância masculina.
- Subtipo 2: meduloblastomas SHH são caracterizados por deleções do cromossomo 9q; histologia desmoplásica/nodular; e mutações nos genes de via SHH, incluindo PTCH1, PTCH2, SMO, SUFU, e GLI2. Tumores de subtipo 2 são observados principalmente em crianças menores de 3 anos. O prognóstico para pacientes com meduloblastoma SHH parece ser afetado negativamente por outras alterações genéticas moleculares, como perda do cromossomo 17p, ganho do cromossomo 3q, cromotripse, amplificação do p53, mutação do TP53 e o achado de histologia anaplásica/de células grandes. O desfecho em pacientes com meduloblastoma SHH é relativamente favorável, especialmente em crianças com menos de 3 anos e adultos.
- Subtipo 3 (grupo 3): a histologia dos tumores de subtipo 3 é clássica ou anaplásica/de células grandes e eles frequentemente apresentam metástase no momento do diagnóstico. Uma variedade de mutações diferentes foi observada nesses tumores, incluindo a presença de i17q e, mais caracteristicamente, amplificação de MYC. Tumores de subtipo 3 ocorrem durante a infância e podem ocorrer em lactentes. Homens apresentam predominância em relação a mulheres em uma razão 2:1. Os pacientes com amplificação de MYC ou superexpressão de MYC apresentam um prognóstico desfavorável. Esse prognóstico é especialmente ruim em crianças com menos de 4 anos no momento do diagnóstico.
- Subtipo 4 (grupo 4): tumores de subtipo 4 são tumores clássicos ou anaplásicos/de células grandes. A metástase no diagnóstico é comum, porém não tão frequente como nos tumores de subtipo 3. Esses tumores apresentam uma amplificação de CDK6 e MYCN e também podem ter uma anormalidade de i17q. Tumores de subtipo 4 ocorrem durante a primeira infância e podem ocorrer na fase adulta. Eles são predominantes em homens. O prognóstico é melhor que em tumores de subtipo 3, mas não tão bom quanto no subtipo 1. O prognóstico em pacientes do subtipo 4 é afetado por fatores adicionais como a presença de doença metastática e perda de cromossomo 17p.

A subdivisão adicional dentro dos subgrupos com base em características moleculares é mais provável no futuro, embora não haja consenso quanto a uma classificação alternativa atualmente. Além disso, o maior desafio é a tradução desses dados moleculares em técnicas facilitadas para patologistas que possam ser aplicadas universalmente.

O meduloblastoma surge do vermis cerebelar e preenche o quarto ventrículo, bloqueando o fluxo do líquido cefalorraquidiano. O resultado é um aumento da pressão intracraniana decorrente de hidrocefalia obstrutiva que causa cefaleia, náuseas, comprometimento da supravisão do olhar, vômitos que muitas

vezes aliviam a cefaleia e a paralisia do sexto nervo craniano (por exemplo, comprometimento do olhar horizontal e diplopia). Em crianças, a hidrocefalia pode causar o rápido crescimento do perímetro cefálico e uma fontanela anterior abaulada.[22] Outros sintomas resultam do efeito de massa exercido no cerebelo e incluem ataxia de tronco e apendicular, nistagmo, marcha de base ampla e inclinação da cabeça.

Classificação

Classificação molecular de meduloblastoma[1] [2]

O meduloblastoma tem sido classificado em 4 subgrupos moleculares usando uma variedade de abordagens e plataformas genômicas diferentes incluindo perfil de expressão gênica, perfil de microRNA e metilação por microarranjos (arrays):

- Subtipo 1 - meduloblastoma wingless (WNT)
- Subtipo 2 - meduloblastoma sonic hedgehog (SHH)
- Subtipo 3 - meduloblastoma grupo 3
- Subtipo 4 - meduloblastoma grupo 4.

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) dos tumores do sistema nervoso central (2016)[3]

A classificação atualizada da OMS inclui subgrupos definidos geneticamente e histologicamente, como segue:

Meduloblastoma, geneticamente definido

- Meduloblastoma, ativado por WNT
- Meduloblastoma, ativado por SHH e com TP53 mutante
- Meduloblastoma, ativado por SHH e do tipo selvagem de TP-53
- Meduloblastoma, não-WNT/não-SHH
 - Meduloblastoma, grupo 3
 - Meduloblastoma, grupo 4.

Meduloblastoma, histologicamente definido

- Meduloblastoma, clássico
- Meduloblastoma, desmoplástico/nodular
- Meduloblastoma com nodularidade extensa
- Meduloblastoma, de células grandes/anaplásico.

Meduloblastoma sem outra especificação.

Classificação clínica de meduloblastoma

Tumor com risco padrão

- ≥ 3 anos de idade sem evidência de disseminação metastática e apresentar $\leq 1.5 \text{ cm}^2$ (área transversal máxima) de doença residual após a cirurgia.

Tumor de risco elevado

- ≥ 3 anos de idade com evidência de disseminação do líquido cefalorraquidiano (M1-M3) e/ou aqueles com ressecção menos completa ($\geq 1.5 \text{ cm}^2$) ou < 3 anos de idade no diagnóstico.

Rastreamento

Não há rastreamento de rotina, exceto para gêmeos idênticos, o que também é controverso.^[7]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um menino de 6 anos de idade se apresenta com 3 a 4 semanas de cefaleias matinais e vômitos intermitentes sem febre. As cefaleias melhoram ao longo do dia. Nos 2 últimos dias, as cefaleias têm durado mais e os vômitos estão mais frequentes, mas, após vomitar, as cefaleias melhoram bastante. As cefaleias não estão localizadas em um dos lados. No dia da consulta, os pais observaram que ele estava andando como um "marinheiro bêbado".

Outras apresentações

A hidrocefalia obstrutiva também pode resultar em paralisia do sexto nervo craniano (por exemplo, diplopia, comprometimento do olhar horizontal). As crianças podem apresentar aumento do perímetro cefálico e fontanela abaulada. Outros efeitos cerebelares incluem nistagmo e inclinação da cabeça. Os pacientes com doença metastática na medula espinhal podem apresentar dorsalgia, fraqueza e/ou disfunção intestinal ou vesical.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico baseia-se classicamente em sinais e sintomas de hidrocefalia obstrutiva e, menos frequentemente, em disfunção cerebelar, na presença de uma massa captada por contraste no quarto ventrículo.^{[23] [24] [25] [26] [27] [28] [29]} Os sintomas podem estar presentes por semanas ou até meses antes do diagnóstico.

História

Como crianças muito pequenas podem não conseguir expressar como se sentem, muitas vezes os pais terão que descrever as mudanças de comportamento da criança (por exemplo, irritabilidade, diminuição da interação social). A hidrocefalia obstrutiva causada pelo tumor resulta em cefaleia, náuseas e vômitos e está presente em >80% dos pacientes na apresentação. Classicamente, a cefaleia e os vômitos ocorrem pela manhã e melhoram durante o dia, embora os sintomas possam ocorrer a qualquer momento do dia. Os vômitos ocorrem na ausência de febre e de outros sinais de infecção e, muitas vezes, melhoram a cefaleia.^[22] Os pacientes também podem reportar distúrbios visuais, mais comumente diplopia. Os que possuem doença metastática na medula espinhal podem apresentar dorsalgia, fraqueza e/ou disfunção intestinal ou vesical.

Exame físico

Muitas vezes, o exame físico é normal. No caso da presença de sinais, geralmente eles estão relacionados com a hidrocefalia obstrutiva (por exemplo, comprometimento do olhar horizontal ou diplopia devidos à paralisia do sexto nervo, papiledema) em vez do tumor em si (por exemplo, ataxia, nistagmo, inclinação da cabeça, dismetria). Crianças com <18 meses de idade podem apresentar um rápido aumento do perímetro cefálico ou fontanela anterior abaulada. Os pacientes que apresentam somente neuropatias cranianas raramente têm meduloblastoma, sendo maior a probabilidade de apresentarem um glioma de tronco encefálico.

Investigações

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica são consideradas os primeiros exames a serem solicitados para confirmar o diagnóstico. A TC é útil como rastreamento rápido; no entanto, a RNM é o teste padrão ouro para o diagnóstico do tumor e avaliação das metástases cerebrais ou espinhais associadas. A vantagem da TC em relação à RNM é que ela é mais rápida, não requer sedação e é mais fácil de se obter com urgência. A vantagem da RNM em relação à TC é que ela irá proporcionar uma melhor visualização do cérebro e não envolve exposição à radiação.[30]

A TC ou RNM cranioencefálica devem ser solicitadas para:[22]

- Pacientes com cefaleias matinais, cefaleias intermitentes ou cefaleias com duração >1 semana
- Crianças com aumento do perímetro cefálico ou fontanela abaulada
- Pacientes com comprometimento da supravisão do olhar
- Pacientes atáxicos.

É obrigatória uma avaliação com RNM sem contraste e com contraste do cérebro e do neuroeixo.

O líquido cefalorraquidiano (LCR) deve ser examinado quanto a células tumorais após a recuperação da cirurgia. O LCR coletado por punção lombar pelo menos 15 dias após a cirurgia mostrou ser mais confiável que o LCR ventricular para fins de estadiamento.[31] Todos os pacientes devem se submeter a uma punção lombar, independentemente da idade e do que for mostrado na RNM.

A RNM pós-operatória é essencial para avaliar a extensão da ressecção e deve ser realizada até 48 horas após a ressecção do tumor, uma vez que, depois, as mudanças pós-operatórias dificultam a interpretação da doença residual. Caso ela não possa ser realizada dentro desse período, a RNM não deverá ser realizada por pelo menos 10 dias após a cirurgia.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

Patologia

O tumor deve ser removido cirurgicamente em todos os pacientes para obter diagnóstico e prognóstico baseados na subclasse histológica. O diagnóstico baseia-se na revisão pelo patologista do espécime macroscópico, dos achados microscópicos e da coloração imuno-histoquímica.[3]

Fatores de risco

Fracos

idade entre 3 e 8 anos

- A idade de pico da apresentação é entre 3 e 8 anos de idade; no entanto, pode ocorrer em qualquer idade.[9]

sexo masculino

- Há uma pequena predominância masculina (1:5:1).[9]

síndromes familiares hereditárias associadas

- Foram relatadas associações com as seguintes doenças: ataxia-telangiectasia, síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de Gorlin, síndrome de Turcot e síndrome de Li-Fraumeni.[13] [14]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

cefaleia (comum)

- É pior pela manhã e melhora durante o dia (sinal de hipertensão intracraniana).[22]
- Muitas vezes, é aliviada pelos vômitos.

náuseas e vômitos (comum)

- É pior pela manhã e melhora durante o dia (sinal de hipertensão intracraniana).[22]
- Os vômitos ocorrem na ausência de febre e de outros sinais de infecção e, muitas vezes, melhoram a cefaleia.[22]

Outros fatores de diagnóstico

alterações comportamentais (comum)

- Como crianças muito pequenas podem não conseguir expressar como se sentem, muitas vezes os pais terão que descrever as mudanças de comportamento da criança (por exemplo, irritabilidade, diminuição da interação social).

diplopia (comum)

- Deve-se à paresia do sexto nervo craniano.

oftalmoplegias (comum)

- Pode ocorrer dificuldade no olhar lateral por paresia unilateral ou bilateral do sexto nervo craniano.

fontanela anterior abaulada (comum)

- Comum em crianças <2 anos de idade.
- Sinal de hipertensão intracraniana decorrente de hidrocefalia em um lactente ou tumor se ele tiver >6 meses.[22]

papiledema (comum)

- Secundário à hipertensão intracraniana.

nistagmo (incomum)

- Muitas vezes ocorre tardiamente na apresentação ou não ocorre.

inclinação da cabeça (incomum)

- Geralmente, ocorre tardiamente na apresentação ou não ocorre.

ataxia (incomum)

- Inclui dificuldade de equilíbrio ou falta de coordenação com as mãos.
- Geralmente, ocorre tardiamente na apresentação ou não ocorre.

dismetria (incomum)

- Geralmente, ocorre tardiamente na apresentação ou não ocorre.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> • A RNM é o exame mais específico e sensível para a avaliação do tumor e das metástases cerebrais e espinhais associadas. [Fig-1] • [Fig-2] • A RNM é realizada com e sem gadolínio.[32] • Solicitar exame para: pacientes com cefaleia matinal, cefaleias intermitentes ou cefaleias com duração de >1 semana; lactentes com aumento do perímetro cefálico ou com fontanela abaulada; pacientes com comprometimento da supravisão do olhar e pacientes atáxicos.[22] • A vantagem da RNM em relação à tomografia computadorizada (TC) é que ela irá fornecer uma melhor visualização do cérebro e não envolve exposição à radiação.[30] 	massa no quarto ventrículo surgindo do vermis com realce após o gadolínio; hidrocefalia obstrutiva
tomografia computadorizada (TC) cerebral <ul style="list-style-type: none"> • A TC é útil como um rastreamento rápido. A vantagem da TC em relação à RNM é que ela é mais rápida, não requer sedação e é mais fácil de se obter com urgência. • Solicitar exame para: pacientes com cefaleia matinal, cefaleias intermitentes ou cefaleias com duração de >1 semana; lactentes com aumento do perímetro cefálico ou com fontanela abaulada; pacientes com comprometimento da supravisão do olhar; pacientes atáxicos.[22] 	massa no quarto ventrículo; hiperdensa, raramente calcificada; hidrocefalia obstrutiva
histologia <ul style="list-style-type: none"> • Observa-se atipia celular variável, variando de células pequenas com mitoses raras a atipia extrema, com células mitoticamente ativas. • A roseta de Homer Wright é um grupo esférico de células tumorais escuras ao redor de uma área central, pálida e eosinofílica que contém neurofibrilas, mas não contém lúmen. 	variável de acordo com o subtipo; o meduloblastoma clássico tem uma aparência típica, com pequenas células monótonas, atipia, roseta de Homer Wright; a imuno-histoquímica irá mostrar positividade para INI-1 (gene supressor tumoral)
RNM da coluna cervical, torácica e lombar <ul style="list-style-type: none"> • É obrigatória uma avaliação com RNM sem contraste e com contraste do cérebro e do neuroeixo. [Fig-3] 	possível evidência de metástases leptomeningeas

Exame	Resultado
punção lombar <ul style="list-style-type: none"> O líquido cefalorraquidiano (LCR) deve ser examinado quanto a células tumorais após a recuperação da cirurgia. O LCR coletado por punção lombar pelo menos 15 dias após a cirurgia mostrou ser mais confiável que o LCR ventricular para fins de estadiamento.[31] Todos os pacientes devem se submeter a uma punção lombar, independentemente da idade e do que for mostrado na RNM. Pode ou não haver a presença de células malignas no LCR.[33] [34] 	células malignas

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ressonância nuclear magnética (RNM) pós-operatória <ul style="list-style-type: none"> A RNM pós-operatória é essencial para avaliar a extensão da ressecção e deve ser realizada até 48 horas após a ressecção do tumor, uma vez que, depois, as mudanças pós-operatórias dificultam a interpretação da doença residual. Caso ela não possa ser realizada dentro desse período, a RNM não deverá ser realizada por pelo menos 10 dias após a cirurgia. 	possível doença residual

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Enxaqueca	<ul style="list-style-type: none"> História familiar de enxaqueca. Pode haver a presença de aura. As cefaleias não ocorrem diariamente e não pioram pela manhã. 	<ul style="list-style-type: none"> A neuroimagem do cérebro será normal.
Infecção viral	<ul style="list-style-type: none"> Contato com doente em casa ou na escola. Associado a febre, mialgias, artralgias, diarreia ou rinorreia. Vômitos não apenas pela manhã; os sintomas não melhoram após os vômitos. 	<ul style="list-style-type: none"> O exame de sangue mostra contagem leucocitária elevada. A neuroimagem do cérebro será normal.
Ependimoma	<ul style="list-style-type: none"> A ataxia é mais comum. 	<ul style="list-style-type: none"> Tumor na região do forame de Luschka na ressonância nuclear magnética (RNM). Calcificações na tomografia computadorizada (TC) cranioencefálica.[30] A biópsia da lesão confirma o diagnóstico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Astrocitoma pilocítico juvenil	<ul style="list-style-type: none"> • Apresenta-se de forma semelhante, com sinais e sintomas de hidrocefalia obstrutiva. 	<ul style="list-style-type: none"> • Origina-se no hemisfério cerebelar e não cresce dentro, nem preenche, o quarto ventrículo na neuroimagem, mas pode apagar o ventrículo, uma distinção importante.[30] • Cístico com nódulo realçado.[30] • A biópsia da lesão confirma o diagnóstico.
Astrocitoma fibrilar	<ul style="list-style-type: none"> • Apresenta-se de forma semelhante, com sinais e sintomas de hidrocefalia obstrutiva. 	<ul style="list-style-type: none"> • Origina-se no hemisfério cerebelar e não cresce dentro, nem preenche, o quarto ventrículo na neuroimagem, mas pode apagar o ventrículo, uma distinção importante.[30] • A biópsia da lesão confirma o diagnóstico.
Ganglioglioma	<ul style="list-style-type: none"> • Apresenta-se de forma semelhante, com sinais e sintomas de hidrocefalia obstrutiva. 	<ul style="list-style-type: none"> • Origina-se no hemisfério cerebelar e não cresce dentro, nem preenche, o quarto ventrículo na neuroimagem, mas pode apagar o ventrículo, uma distinção importante.[30] • A biópsia da lesão confirma o diagnóstico.
Tumor teratoide/rabdoide atípico	<ul style="list-style-type: none"> • Muito difícil de distinguir do meduloblastoma. Apresenta-se de forma semelhante, com sinais e sintomas de hidrocefalia obstrutiva. 	<ul style="list-style-type: none"> • Origina-se no vermis cerebelar, cresce dentro e preenche o quarto ventrículo na neuroimagem.[30] • Muito difícil de distinguir do meduloblastoma. • Histologia semelhante à do meduloblastoma; no entanto, a imuno-histoquímica irá mostrar ausência de coloração para o produto do gene supressor tumoral INI-1.[35]

Critérios de diagnóstico

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) dos tumores do sistema nervoso central (2016)[3]

O diagnóstico baseia-se na revisão pelo patologista do espécime macroscópico, dos achados microscópicos e da coloração imuno-histoquímica.[3]

Abordagem passo a passo do tratamento

A abordagem gradual ao manejo é estadiar a doença e tratá-la com cirurgia, radiação e quimioterapia. Todos os pacientes requerem cirurgia; a idade do paciente e o estadiamento determinam o tratamento adicional adequado. Recomenda-se o encaminhamento a um ambiente acadêmico para tratamento de crianças com meduloblastomas, bem como o acesso a ensaios clínicos.

Cirurgia

A cirurgia é realizada em todos os pacientes para se obter um diagnóstico patológico e remover o máximo possível de tumor com segurança. O objetivo é remover completamente o tumor, com alguns estudos mostrando que doença residual de pelo menos 1.5 cm² (área transversal máxima) após a cirurgia está associada a um desfecho adverso.[36] O alívio da obstrução ventricular por meio da ressecção do tumor pode ou não aliviar a hidrocefalia. É necessário que o monitoramento pós-operatório do paciente seja precoce e rigoroso para determinar se é preciso realizar drenagem do líquido cefalorraquidiano (LCR) por derivação ou terceiro ventriculostomia.

Radioterapia e quimioterapia: considerações gerais

A radioterapia e a quimioterapia cranioespinhal são administradas para tratar a doença macro e/ou microscópica residual.

Radioterapia

- O meduloblastoma é um tumor radiosensível, e a radioterapia cranioespinhal é considerada o melhor tratamento adjuvante para a doença.[37]
- No entanto, ela apresenta efeitos adversos graves no desenvolvimento neurocognitivo de crianças pequenas; quanto menor a criança, maiores são os efeitos deletérios. Crianças com <3 anos de idade não devem ser submetidas à radioterapia de cérebro total.
- Muitas instituições também consideram uma abordagem somente com quimioterapia para crianças de 3 a 6 anos de idade, uma vez que os efeitos neurocognitivos nessa faixa etária continuam bastante profundos. É importante que os prós e contras desta abordagem, incluindo a menor taxa de cura sem radioterapia adjuvante, sejam discutidos cuidadosamente com os pais do paciente.
- Se a radioterapia for usada como parte do esquema de tratamento, ela geralmente é iniciada 4 a 6 semanas após a cirurgia em pacientes mais velhos.

Quimioterapia

- O meduloblastoma é quimiossensível.
- O esquema adequado deve ser estabelecido individualmente para cada paciente, levando em conta outros fatores prognósticos.
- Dependendo do esquema utilizado, a quimioterapia é iniciada durante ou após a radioterapia.

Alto risco versus risco padrão

Após a cirurgia, os pacientes são estadiados totalmente com ressonância nuclear magnética (RNM) pós-operatória e análise do LCR, e divididos em categorias de risco com base em status metastático, histologia e idade do paciente, que dita o tratamento pós-cirúrgico.

Pacientes de alto risco têm <3 anos de idade, doença metastática na apresentação ou pelo menos 1.5 cm² (área transversal máxima) de tumor residual após a cirurgia, apresentam histologia de células grandes e anaplásicas, ou amplificação dos oncogenes MYC ou n-myc. Basta apenas um desses fatores para colocar o paciente nesta categoria.

Os pacientes com risco padrão têm ≥3 anos de idade, tumor residual <1.5 cm² e/ou doença não metastática baseada na RNM cranioencefálica e de coluna com e sem gadolínio e punção lombar negativa.

Pacientes com <3 anos de idade

Todos os pacientes com <3 anos de idade são considerados de alto risco. A radioterapia cranioespinhal é contraindicada em vista dos efeitos adversos graves no desenvolvimento neurocognitivo.

Tentativas de atrasar ou evitar a radiação cranioespinhal (ao substituir a radiação focal em lactentes) pode resultar em desfechos variáveis, com uma taxa maior de recidiva relatada.[38]

É realizada quimioterapia com combinações de cisplatina, lomustina, vincristina, etoposídeo, ciclofosfamida, carboplatina e procarbazina. Existem diversos esquemas publicados; no entanto, as amostras de tamanho pequeno e a heterogeneidade nos métodos, na população estudada e no uso da radioterapia em uma proporção dos pacientes em alguns estudos impedem a comparação entre os ensaios clínicos publicados. Dados históricos sugerem uma sobrevida livre de eventos de 5 anos na faixa de 20% a 40%.[39] [40] [41]

Parece haver uma clara influência da histologia na sobrevida para crianças muito pequenas com meduloblastoma, e pacientes com histologia desmoplásica apresentam desfechos melhores.[38] [42] [43]

Alguns estudos sugeriram que a sobrevida pode aumentar por meio da intensificação da terapia com metotrexato, metotrexato intraventricular e/ou pela adição de quimioterapia em altas doses com resgate de célula-tronco.[42] [44] [45] No entanto, esses ensaios devem ser interpretados cuidadosamente: o tamanho das amostras é pequeno, o intervalo do acompanhamento é curto, e (em alguns casos) a população do estudo sofreu um desvio devido ao número mais elevado que o esperado de pessoas com características de prognóstico favorável.

Pacientes com ≥3 anos de idade

A quimioterapia e a radioterapia cranioespinhal são indicadas em todos os pacientes para tratar a doença macro e/ou microscópica residual.

Todos os pacientes recebem uma dose de reforço de radioterapia mais elevada para toda a fossa posterior ou o campo envolvido. No entanto, os pacientes de risco padrão recebem uma dose inferior de radiação cranioespinhal que os pacientes de alto risco.

Embora o uso da radiação cranioespinhal em crianças de 3 a 6 anos de idade possa ser considerado um cuidado padrão, uma abordagem somente com quimioterapia é considerada por muitas instituições, já que os efeitos neurocognitivos nessa faixa etária são bastante profundos. É importante que os prós e contras desta abordagem, incluindo a menor taxa de cura sem radioterapia adjuvante, sejam discutidos cuidadosamente com os pais do paciente. O equilíbrio entre cura e qualidade de vida dos sobreviventes deve ser levado em consideração. A abordagem do tratamento nesses pacientes deve levar em conta a opinião dos pais sobre a questão.

Também foram utilizadas diversas combinações de cisplatina, lomustina, vincristina, etoposídeo e ciclofosfamida. Dependendo do esquema utilizado, a quimioterapia é iniciada durante ou após a radioterapia.

Cronogramas modificados de radioterapia de fracionamento, como radiação duas vezes ao dia, teoricamente podem aumentar a dose para o tumor. Resultados animadores usando radioterapia acelerada hiperfracionada foram relatados em pacientes com doença metastática.[46] [47]

O esquema exato para uma abordagem somente com quimioterapia deve ser discutido com um neuro-oncologista pediátrico e respeitando as diretrizes nacionais e internacionais e os ensaios clínicos.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
idade <3 anos		
	1a	cirurgia ± derivação
	mais	quimioterapia
≥3 anos de idade		
<div> <div></div> <div>risco padrão</div> </div> <div> <div></div> <div>alto risco</div> </div>	1a	cirurgia ± derivação
	mais	radioterapia cranioespinhal
	mais	quimioterapia
	1a	cirurgia ± derivação
	mais	radioterapia cranioespinhal
	mais	quimioterapia

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

idade <3 anos

1a cirurgia ± derivação

» Cirurgia é realizada em todos os pacientes para remover o máximo possível de tumor com segurança e obter o diagnóstico patológico. O objetivo é remover completamente o tumor, com alguns estudos mostrando que doença residual de pelo menos 1.5 cm² (área transversal máxima) após a cirurgia está associada a um desfecho adverso.[36]

» O alívio da obstrução ventricular por meio da ressecção do tumor pode ou não aliviar a hidrocefalia. É necessário que o monitoramento pós-operatório do paciente seja precoce e rigoroso para determinar se é preciso realizar drenagem do líquido cefalorraquidiano (LCR) por derivação ou terceiro ventriculostomia.

mais quimioterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A quimioterapia isolada é usada para tratar a doença macro e/ou microscópica residual. O esquema quimioterápico só deve ser considerado em consulta com um neuro-oncologista pediátrico. São usadas combinações de cisplatina, lomustina, vincristina, etoposídeo, ciclofosfamida, carboplatina e procarbazina.

» O esquema adequado deve ser estabelecido individualmente para cada paciente, levando em conta outros fatores prognósticos. Recomenda-se o encaminhamento a um ambiente acadêmico, bem como o acesso a ensaios clínicos.

» Parece haver uma clara influência da histologia na sobrevida para crianças muito pequenas com meduloblastoma, e pacientes com histologia desmoplásica apresentam desfechos melhores.[42] [43]

» Alguns estudos revelam um otimismo de que a sobrevida pode aumentar por meio da intensificação da terapia com metotrexato, metotrexato intraventricular e/ou pela adição de quimioterapia em altas doses com resgate

Agudo

de célula-tronco. Deve-se tomar cuidado ao interpretar esses estudos, pois o tamanho das amostras é pequeno, o intervalo do acompanhamento é curto e (em alguns casos) a população do estudo sofreu um desvio devido ao número mais elevado que o esperado de pessoas com características de prognóstico favorável.[42] [44] [45]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

≥3 anos de idade

■ risco padrão

1a cirurgia ± derivação

» O risco padrão nesta faixa etária inclui pacientes com <1.5 cm² de tumor residual após a cirurgia, e/ou aqueles com doença não metastática baseada em ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica e de coluna com e sem gadolínio e punção lombar negativa.

» Cirurgia é realizada em todos os pacientes para remover o máximo possível de tumor com segurança e obter o diagnóstico patológico. O objetivo é remover completamente o tumor, com alguns estudos mostrando que doença residual de pelo menos 1.5 cm² (área transversal máxima) após a cirurgia está associada a um desfecho adverso.[36]

» O alívio da obstrução ventricular por meio da ressecção do tumor pode ou não aliviar a hidrocefalia. É necessário que o monitoramento pós-operatório do paciente seja precoce e rigoroso para determinar se é preciso realizar drenagem do líquido cefalorraquidiano (LCR) por derivação ou terceiro ventriculostomia.

mais radioterapia cranioespinal

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia cranioespinal, com reforço da dose no local da doença (fossa posterior/leito tumoral), é administrada para tratar a doença macro e/ou microscópica residual. Geralmente, ela começa 4 a 6 semanas após a cirurgia.

» A radioterapia apresenta efeitos adversos graves no desenvolvimento neurocognitivo de crianças pequenas; quanto menor a criança, maiores são os efeitos deletérios. Tentativas de evitar a radiação cranioespinal (ao substituir a radiação focal em lactentes) pode resultar em uma taxa maior de recidiva.[38]

Agudo

» Muitas instituições também consideram uma abordagem somente com quimioterapia para crianças de 3 a 6 anos de idade, uma vez que os efeitos neurocognitivos nessa faixa etária continuam bastante profundos. É importante que os prós e contras desta abordagem, incluindo a menor taxa de cura sem radioterapia adjuvante, sejam discutidos cuidadosamente com os pais do paciente. O equilíbrio entre cura e qualidade de vida dos sobreviventes deve ser levado em consideração.

» Utiliza-se uma baixa dose de radioterapia cranioespinhal (por exemplo, em torno de 24 Gy) em pacientes com risco padrão.

mais quimioterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A quimioterapia é utilizada para tratar a doença macro e/ou microscópica residual. O esquema quimioterápico só deve ser considerado em consulta com um neuro-oncologista pediátrico. São usadas combinações de cisplatina, lomustina, vincristina, etoposídeo, ciclofosfamida, carboplatina e procarbazona.

» O esquema adequado deve ser estabelecido individualmente para cada paciente, levando em conta outros fatores prognósticos. Recomenda-se o encaminhamento a um ambiente acadêmico, bem como o acesso a ensaios clínicos.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

» A quimioterapia pré-irradiação não demonstrou aumentar a sobrevida em comparação com tratamento com radioterapia e quimioterapia subsequente. Em alguns estudos prospectivos, a quimioterapia pré-irradiação tem sido relacionada a uma taxa de sobrevida mais desfavorável.^{[10] [48] [49] [50]}

■ alto risco

1a cirurgia ± derivação

» Os pacientes de alto risco nessa faixa etária incluem doença metastática na apresentação e/ou quem apresenta pelo menos 1.5 cm² (área transversal máxima) de tumor residual após a cirurgia, histologia de células grandes ou anaplásicas, ou amplificação dos oncogenes MYC ou n-myc.

» Cirurgia é realizada em todos os pacientes para remover o máximo possível de tumor com

Agudo

segurança e obter o diagnóstico patológico. O objetivo é remover completamente o tumor, com alguns estudos mostrando que doença residual de pelo menos 1.5 cm² (área transversal máxima) após a cirurgia está associada a um desfecho adverso.[36] No entanto, estudos sugerem que a cirurgia mais agressiva pode levar a mais complicações,[51] e que um atraso após a cirurgia para iniciar a radioterapia pode afetar a sobrevida.[52]

» O alívio da obstrução ventricular por meio da ressecção do tumor pode ou não aliviar a hidrocefalia. É necessário que o monitoramento pós-operatório do paciente seja precoce e rigoroso para determinar se é preciso realizar drenagem do líquido cefalorraquidiano (LCR) por derivação ou terceiro ventriculostomia.

mais radioterapia cranioespinhal

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia cranioespinhal, com reforço da dose no local da doença (fossa posterior/leito tumoral), é administrada para tratar a doença macro e/ou microscópica residual. Geralmente, ela começa 4 a 6 semanas após a cirurgia.

» A radioterapia apresenta efeitos adversos graves no desenvolvimento neurocognitivo de crianças pequenas; quanto menor a criança, maiores são os efeitos deletérios. Tentativas de evitar a radiação cranioespinhal (ao substituir a radiação focal em lactentes) pode resultar em uma taxa maior de recidiva.[38]

» Muitas instituições também consideram uma abordagem somente com quimioterapia para crianças de 3 a 6 anos de idade, uma vez que os efeitos neurocognitivos nessa faixa etária continuam bastante profundos. É importante que os prós e contras desta abordagem, incluindo a menor taxa de cura sem radioterapia adjuvante, sejam discutidos cuidadosamente com os pais do paciente. O equilíbrio entre cura e qualidade de vida dos sobreviventes deve ser levado em consideração.

» Utilizam-se doses de cerca de 36 Gy em pacientes de alto risco.

» O melhor esquema de tratamento para pacientes de alto risco não é claro. Há controvérsia sobre se a radioterapia ou a quimioterapia devem ser administradas primeiro após a operação. Um estudo sugere que a sobrevida não difere de forma

Agudo

significativa se, após a cirurgia, os pacientes receberam quimioterapia antes ou depois da radioterapia.[53]

» As estratégias a serem consideradas nesse quadro incluem: radioterapia acelerada hiperfracionada seguida de quimioterapia:[47] esquema de Saint Jude de radioterapia uma vez ao dia seguido de quimioterapia:[20] ou quimio-radioterapia concomitantemente com carboplatina, que demonstrou melhora na sobrevida em um estudo de fase 2.[52] No Reino Unido, o uso da estratégia de Milan de quimioterapia de indução seguido por radioterapia acelerada hiperfracionada e quimioterapia de alta dose com resposta direta.[46] foi interrompida em 2014 por neurotoxicidade inesperada e taxas de sobrevida menores do que a esperada vistas em uma auditoria nacional.[54]

» Consultar o protocolo de especialista local para ver as diretrizes.

mais quimioterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A quimioterapia é utilizada para tratar a doença macro e/ou microscópica residual. O esquema quimioterápico só deve ser considerado em consulta com um neuro-oncologista pediátrico. São usadas combinações de cisplatina, lomustina, vincristina, etoposídeo, ciclofosfamida, carboplatina e procarbazina.

» O esquema adequado deve ser estabelecido individualmente para cada paciente, levando em conta outros fatores prognósticos. Recomenda-se o encaminhamento a um ambiente acadêmico, bem como o acesso a ensaios clínicos.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Novidades

VAL-083

A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA concedeu a designação de medicamento órfão ao VAL-083 no tratamento de meduloblastoma. O VAL-083 é um quimioterápico "de primeira classe". A pesquisa pré-clínica demonstrou que o VAL-083 é ativo contra células de meduloblastoma com características de sonic hedgehog (SHH) de difícil tratamento e mutações do p53; e o VAL-083 em combinação com temozolomida inibe completamente a autorrenovação de células-tronco de câncer no cérebro em crianças. O VAL-083 recebeu anteriormente uma designação de medicamento órfão para o glioblastoma nos EUA e na Europa.

Tratamento personalizado

Estudos estão começando a utilizar o perfil biológico tumoral para classificar pacientes de acordo com os critérios de risco. Terapias novas e específicas para personalizar o tratamento e reduzir a toxicidade têm sido de grande interesse desde que os 4 maiores subgrupos moleculares de meduloblastoma foram identificados, um dos quais é caracterizado pela ativação da via SHH. Dados pré-clínicos sugerem que os inibidores da via SHH podem se tornar opções de tratamento viáveis para pacientes com esse subgrupo de meduloblastoma.^[55] É necessário muito mais trabalho antes que aplicações clínicas de base ampla possam ser feitas em relação ao tratamento de meduloblastomas.^[56] ^[57]

Radioterapia com feixe de prótons

Há um uso cada vez mais elevado de radioterapia por feixes de prótons no tratamento de tumores cerebrais na infância. A natureza física única dos feixes de prótons permite a distribuição de doses extremamente limitadas, que podem ser benéficas em relação a componentes espinhais e da fossa posterior da radioterapia para meduloblastoma, pois reduz o risco de efeitos adversos em longo prazo, particularmente em cânceres secundários da saída da dose de feixe.^[58]

Intensificação da quimioterapia e/ou potencializadores da radiação

Ensaio para pacientes de alto risco incluem intensificação da dose de quimioterapia e/ou uso de potencializadores da radiação na tentativa de melhorar a sobrevida.

Recomendações

Monitoramento

A punção lombar deve ser feita pelo menos 15 dias após a cirurgia, a fim de excluir uma doença disseminada em todos os pacientes. Após completar toda a terapia planejada, uma ressonância nuclear magnética deverá ser realizada a cada 3 meses por um ano, depois a cada 6 meses por 2 anos e depois anualmente. É necessário um monitoramento de longa duração por uma clínica de "sobrevivência ao câncer" em busca de toxicidades relacionadas à terapia, bem como malignidades secundárias relacionadas à radioterapia. A função hormonal deve ser rastreada anualmente em sobreviventes que receberam radiação no eixo hipotálamo-hipofisário.

Instruções ao paciente

Após a cirurgia, os pacientes/pais devem ficar atentos a dorsalgia, que piora à noite, e todos os sinais e sintomas da apresentação original.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pancitopenia induzida por quimioterapia	curto prazo	alta
<p>A quimioterapia mata as células-tronco em desenvolvimento, resultando em pancitopenia.</p> <p>Pode haver a necessidade de transfusão de concentrados de eritrócitos e plaquetas.</p> <p>Os pacientes com febre e neutropenia devem ser hospitalizados e receber antibióticos até recuperarem sua contagem de neutrófilos.</p>		
declínio neurocognitivo pós-irradiação	longo prazo	alta
<p>Ocorre devido aos danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA) no cérebro em desenvolvimento.</p> <p>Inclui declínio do quociente de inteligência (QI) mensurável, que está relacionado à idade no momento da radiação, ao campo e à dose da radiação.^[66]</p> <p>Mesmo em crianças mais velhas, foram relatados deficits de atenção, de memória, do processamento visuoespacial e de outras funções cognitivas.^[9]</p> <p>Recomenda-se o encaminhamento para testagem neurocognitiva formal a todos os sobreviventes que receberam irradiação craniana.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
endocrinopatias	longo prazo	alta
<p>O eixo hipotálamo-hipofisário está no campo de radiação de cérebro total.</p> <p>O hormônio do crescimento é o hormônio mais sensível.</p> <p>A função hormonal deve ser rastreada anualmente em sobreviventes que receberam radiação no eixo hipotálamo-hipofisário.</p> <p>Pode haver a necessidade de encaminhamento a um endocrinologista para reposição hormonal.</p>		
tumores secundários	longo prazo	baixa
<p>A radiação pode causar meningiomas, sarcomas e gliomas malignos.</p> <p>Os agentes alquilantes e o etoposídeo podem causar leucemia.</p>		
acidente vascular cerebral (AVC)	longo prazo	baixa
<p>A radiação pode causar danos aos pequenos vasos sanguíneos intracranianos.</p>		
perda auditiva	variável	alta
<p>A perda aguda é secundária à cisplatina; o audiograma deve ser verificado antes de cada dose de cisplatina, e a dosagem deve ser modificada, caso ocorra um declínio significativo na audição.</p> <p>Deficit tardio secundário à radiação da fossa posterior.</p>		
hidrocefalia	variável	baixa
<p>O alívio da obstrução ventricular por meio da ressecção do tumor pode ou não aliviar a hidrocefalia.</p> <p>Nessas circunstâncias, o manejo do quadro agudo pode exigir a administração de corticosteroides e acetazolamida e/ou manitol.</p> <p>Pode haver a necessidade de colocar uma ventriculostomia antes da ressecção do tumor.</p> <p>É necessário um monitoramento pós-operatório próximo e precoce do paciente para determinar se é preciso realizar drenagem do líquido cefalorraquidiano.</p>		

Prognóstico

Sobrevida

A sobrevida livre de progressão de cinco anos para pacientes de risco padrão é de aproximadamente 79% a 83%,^{[20] [59] [60]} mas de somente 50% para pacientes de alto risco.^{[20] [37] [61] [62]} Para lactentes, os dados históricos sugerem sobrevida livre de progressão de 5 anos na faixa de 20% a 40%; no entanto,

lactentes com subtipo desmoplásico apresentam desfecho claramente melhor.[39] [40] [41] Alguns estudos revelam um otimismo de que a sobrevida em crianças possa melhorar por meio do uso de metotrexato intraventricular ou pela adição de quimioterapia em altas doses com resgate de célula-tronco. Deve-se tomar cuidado ao interpretar esses estudos, pois o tamanho das amostras é pequeno, o intervalo do acompanhamento é curto e (em alguns casos) a população do estudo sofreu um desvio devido ao número mais elevado que o esperado de pessoas com características de prognóstico favorável.[42] [44] [45]

Fatores de prognóstico

Os fatores de prognóstico desfavorável incluem idade <3 anos, presença de metástases[63] e pelo menos 1.5 cm² de tumor residual após a cirurgia. O fenótipo de células grandes representa um tumor de alto risco.[63] Há fortes evidências de que a amplificação do oncogene MYC (n-myc ou c-myc)[17] [18] e deleções do cromossomo 17p[19] estejam associadas a um desfecho desfavorável em alguns estudos. A ativação da via Wnt/Wg, conforme demonstrado pelo nível de betacatenina, parece estar associada a um comportamento clínico distintamente favorável.[20] [64] Não está claro se o tempo até o diagnóstico é um fator prognóstico, embora um estudo tenha sugerido não haver associação significativa entre o intervalo de sintomas pré-diagnóstico e o risco de doença metastática e a sobrevida.[65]

Recorrência

Meduloblastoma recorrente em pacientes que já fizeram radioterapia apresenta um desfecho muito fraco com uma taxa de salvamento <10%, independentemente da modalidade de tratamento utilizada. Esquemas de quimioterapia múltiplos têm sido usados, mas respostas duráveis são raras. Alguns pacientes com recidiva não disseminada podem ser salvos com uma terapia multimodal, incluindo cirurgia e repetição da irradiação focal.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Brain tumours (primary) and brain metastases in adults

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Diretrizes de tratamento

Europa

Brain tumours (primary) and brain metastases in adults

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Improving outcomes for people with brain and other central nervous system tumours

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2006

Improving outcomes in children and young people with cancer

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2005 (re-affirmed 2014)

Artigos principais

- Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012 Apr;123(4):465-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 10;29(11):1408-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. *Med Pediatr Oncol.* 1995 Sep;25(3):166-78. [Resumo](#)
- Kool M, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol.* 2012 Apr;123(4):473-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Pizer B, Clifford S. Medulloblastoma: new insights into biology and treatment. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2008 Oct;93(5):137-44. [Resumo](#)
- Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al. The treatment of malignant brain tumors in infants and very young children: an update of the Pediatric Oncology Group experience. *Neuro Oncol.* 1999 Apr;1(2):152-61. [Resumo](#)
- Grill J, Sainte-Rose C, Jouvét A, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol.* 2005 Aug;6(8):573-80. [Resumo](#)
- Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):978-86. [Resumo](#)
- Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2006 Sep 1;24(25):4202-8. [Resumo](#)

Referências

1. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012 Apr;123(4):465-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 10;29(11):1408-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 May 9;131(6):803-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)

4. Alston RD, Newton R, Kelsey A, et al. Childhood medulloblastoma in northwest England 1954 to 1997: incidence and survival. *Dev Med Child Neurol*. 2003 May;45(5):308-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Agerlin N, Gjerris F, Brincker H, et al. Childhood medulloblastoma in Denmark 1960-1984: A population-based retrospective study. *Childs Nerv Syst*. 1999 Jan;15(1):29-36. [Resumo](#)
6. Thorne RN, Pearson AD, Nicoll JA, et al. Decline in incidence of medulloblastoma in children. *Cancer*. 1994 Dec 15;74(12):3240-4. [Resumo](#)
7. Chidambaram B, Santhosh V, Shankar SK. Identical twins with medulloblastoma occurring in infancy. *Childs Nerv Syst*. 1998 Sep;14(9):421-5. [Resumo](#)
8. McNeil DE, Coté TR, Clegg L, et al. Incidence and trends in pediatric malignancies medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: a SEER update. *Surveillance Epidemiology and End Results. Med Pediatr Oncol*. 2002 Sep;39(3):190-4. [Resumo](#)
9. Pizzo P, Poplack D. Tumors of the central nervous system. In: Strother D, Pollack I, Fisher P, et al, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2002.
10. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. *Med Pediatr Oncol*. 1995 Sep;25(3):166-78. [Resumo](#)
11. Allen JC, Epstein F. Medulloblastoma and other primary malignant neuroectodermal tumors of the CNS. The effect of patients' age and extent of disease on prognosis. *J Neurosurg*. 1982 Oct;57(4):446-51. [Resumo](#)
12. Chang CH, Housepian EM, Herbert C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology*. 1969 Dec;93(6):1351-9. [Resumo](#)
13. Miller RW, Rubinstein JH. Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet*. 1995 Mar 13;56(1):112-5. [Resumo](#)
14. Neblett CR, Waltz TA, Anderson DE. Neurological involvement in the nevoid basal carcinoma syndrome. *J Neurosurg*. 1971 Nov;35(5):577-84. [Resumo](#)
15. Schroeder K, Gururangan S. Molecular variants and mutations in medulloblastoma. *Pharmgenomics Pers Med*. 2014 Feb 4;7:43-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Kool M, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol*. 2012 Apr;123(4):473-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Grotzer MA, Hogarty MD, Janss AJ, et al. MYC messenger RNA expression predicts survival outcome in childhood primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Clin Cancer Res*. 2001 Aug;7(8):2425-33. [Resumo](#)

18. Lamont JM, McManamy CS, Pearson AD, et al. Combined histopathological and molecular cytogenetic stratification of medulloblastoma patients. *Clin Cancer Res*. 2004 Aug 15;10(16):5482-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Batra SK, McLendon RE, Koo JS, et al. Prognostic implications of chromosome 17p deletions in human medulloblastomas. *J Neurooncol*. 1995;24(1):39-45. [Resumo](#)
20. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2006 Oct;7(10):813-20. [Resumo](#)
21. Grotzer MA, Janss AJ, Fung K, et al. TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. *J Clin Oncol*. 2000 Mar;18(5):1027-35. [Resumo](#)
22. Choux M, Lena G, Alfonsi S, et al. Medulloblastoma [in French]. *Neurochirurgie*. 1982;28 Suppl 1:1-229. [Resumo](#)
23. Kadin ME, Rubinstein LJ, Nelson JS. Neonatal cerebellar medulloblastoma originating from the fetal external granular layer. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1970 Oct;29(4):583-600. [Resumo](#)
24. Raaf J, Kernohan JW. Relation of abnormal collections of cells in posterior medullary velum of cerebellum to origin of medulloblastoma. *Arch Neurol*. 1944 Sep;52(3):163-9. [Texto completo](#)
25. Yachnis AT, Rorke LB, Trojanowski JQ. Cerebellar dysplasias in humans: development and possible relationship to glial and primitive neuroectodermal tumors of the cerebellar vermis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1994 Jan;53(1):61-71. [Resumo](#)
26. Packer RJ, Cogen P, Vezina G, et al. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro Oncol*. 1999 Jul;1(3):232-50. [Resumo](#)
27. Roberts RO, Lynch CF, Jones MP, et al. Medulloblastoma: a population-based study of 532 cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1991 Mar;50(2):134-44. [Resumo](#)
28. Giangaspero F, Perilongo G, Fondelli MP, et al. Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant with favorable prognosis. *J Neurosurg*. 1999 Dec;91(6):971-7. [Resumo](#)
29. Pizer B, Clifford S. Medulloblastoma: new insights into biology and treatment. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2008 Oct;93(5):137-44. [Resumo](#)
30. Goldstein AM, Yuen J, Tucker MA. Second cancers after medulloblastoma: population-based results from the United States and Sweden. *Cancer Causes Control*. 1997 Nov;8(6):865-71. [Resumo](#)
31. Gajjar A, Fouladi M, Walter AW, et al. Comparison of lumbar and shunt cerebrospinal fluid specimens for cytologic detection of leptomeningeal disease in pediatric patients with brain tumors. *J Clin Oncol*. 1999 Jun;17(6):1825-8. [Resumo](#)

32. American College of Radiology. ACR–ASNR–SPR practice parameter for the performance and interpretation of magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
33. Osborne AG. Diagnostic neuroradiology. St. Louis, MO: Mosby, Inc.; 1994.
34. Marton LJ, Edwards MS, Levin VA, et al. CSF polyamines: a new and important means of monitoring patients with medulloblastoma. Cancer. 1981 Feb 15;47(4):757-60. [Resumo](#)
35. Harrison SK, Ditchfield MR, Waters K. Correlations of MRI and CSF cytology in the diagnosis of medulloblastoma spinal metastases. Pediatr Radiol. 1998 Aug;28(8):571-4. [Resumo](#)
36. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, et al. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. Neurosurgery. 1996 Feb;38(2):265-71. [Resumo](#)
37. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. J Clin Oncol. 1999 Mar;17(3):832-45. [Resumo](#)
38. Ashley DM, Merchant TE, Strother D, et al. Induction chemotherapy and conformal radiation therapy for very young children with nonmetastatic medulloblastoma: Children's Oncology Group study P9934. J Clin Oncol. 2012 Sep 10;30(26):3181-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Geyer JR, Sposto R, Jennings M, et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7621-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al. The treatment of malignant brain tumors in infants and very young children: an update of the Pediatric Oncology Group experience. Neuro Oncol. 1999 Apr;1(2):152-61. [Resumo](#)
41. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvett A, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. Lancet Oncol. 2005 Aug;6(8):573-80. [Resumo](#)
42. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):978-86. [Resumo](#)
43. McManamy CS, Pears J, Weston CL, et al. Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas - defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. Brain Pathol. 2007 Apr;17(2):151-64. [Resumo](#)
44. Chi SN, Gardner SL, Levy AS, et al. Feasibility and response to induction chemotherapy intensified with high-dose methotrexate for young children with newly diagnosed high-risk disseminated medulloblastoma. J Clin Oncol. 2004 Dec 15;22(24):4881-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Sung KW, Yoo KH, Cho EJ, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with newly diagnosed high-risk or relapsed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor. Pediatr Blood Cancer. 2007 Apr;48(4):408-15. [Resumo](#)

46. Gandola L, Massimino M, Cefalo G, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 1;27(4):566-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Taylor RE, Howman AJ, Wheatley K, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) with maintenance chemotherapy for metastatic (M1-3) medulloblastoma - a safety/feasibility study. *Radiother Oncol*. 2014 Apr;111(1):41-6. [Resumo](#)
48. Kortmann RD, Köhl J, Timmermann B, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jan 15;46(2):269-79. [Resumo](#)
49. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, et al. Impact of radiotherapy parameters on outcome in the International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study of preradiotherapy chemotherapy for M0-M1 medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Mar 15;58(4):1184-93. [Resumo](#)
50. von Hoff K, Hinkes B, Gerber NU, et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91. *Eur J Cancer*. 2009 May;45(7):1209-17. [Resumo](#)
51. Wisoff JH, Boyett JM, Berger MS, et al. Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945. *J Neurosurg*. 1998 Jul;89(1):52-9. [Resumo](#)
52. Jakacki RI, Burger PC, Zhou T, et al. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: a Children's Oncology Group Phase I/II study. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2648-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR, et al. High-risk medulloblastoma: a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). *J Clin Oncol*. 2013 Aug 10;31(23):2936-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Vivekanandan S, Breene R, Ramanujachar R, et al. The UK experience of a treatment strategy for pediatric metastatic medulloblastoma comprising intensive induction chemotherapy, hyperfractionated accelerated radiotherapy and response directed high dose myeloablative chemotherapy or maintenance chemotherapy (Milan strategy). *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Dec;62(12):2132-9. [Resumo](#)
55. Lee MJ, Hatton BA, Villavicencio EH, et al. Hedgehog pathway inhibitor saridegib (IPI-926) increases lifespan in a mouse medulloblastoma model. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012 May 15;109(20):7859-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Gerber NU, Mynarek M, von Hoff K, et al. Recent developments and current concepts in medulloblastoma. *Cancer Treat Rev*. 2014 Apr;40(3):356-65. [Resumo](#)
57. Samkari A, White JC, Packer RJ. Medulloblastoma: toward biologically based management. *Semin Pediatr Neurol*. 2015 Mar;22(1):6-13. [Resumo](#)

58. St. Clair WH, Adams JA, Bues M, et al. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Mar 1;58(3):727-34. [Resumo](#)
59. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol.* 1999 Jul;17(7):2127-36. [Resumo](#)
60. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2006 Sep 1;24(25):4202-8. [Resumo](#)
61. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg.* 1994 Nov;81(5):690-8. [Resumo](#)
62. Miralbell R, Fitzgerald TJ, Laurie F, et al. Radiotherapy in pediatric medulloblastoma: quality assessment of Pediatric Oncology Group Trial 9031. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Apr 1;64(5):1325-30. [Resumo](#)
63. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 20;28(33):4961-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Ellison DW, Onilude OE, Lindsey JC, et al. beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 1;23(31):7951-7. [Resumo](#)
65. Gerber NU, von Hoff K, von Bueren AO, et al. A long duration of the prediagnostic symptomatic interval is not associated with an unfavourable prognosis in childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer.* 2012 Sep;48(13):2028-36. [Resumo](#)
66. Ellenberg L, McComb JG, Siegel SE, et al. Factors affecting intellectual outcome in pediatric brain tumor patients. *Neurosurg.* 1987 Nov;21(5):638-44. [Resumo](#)

Imagens

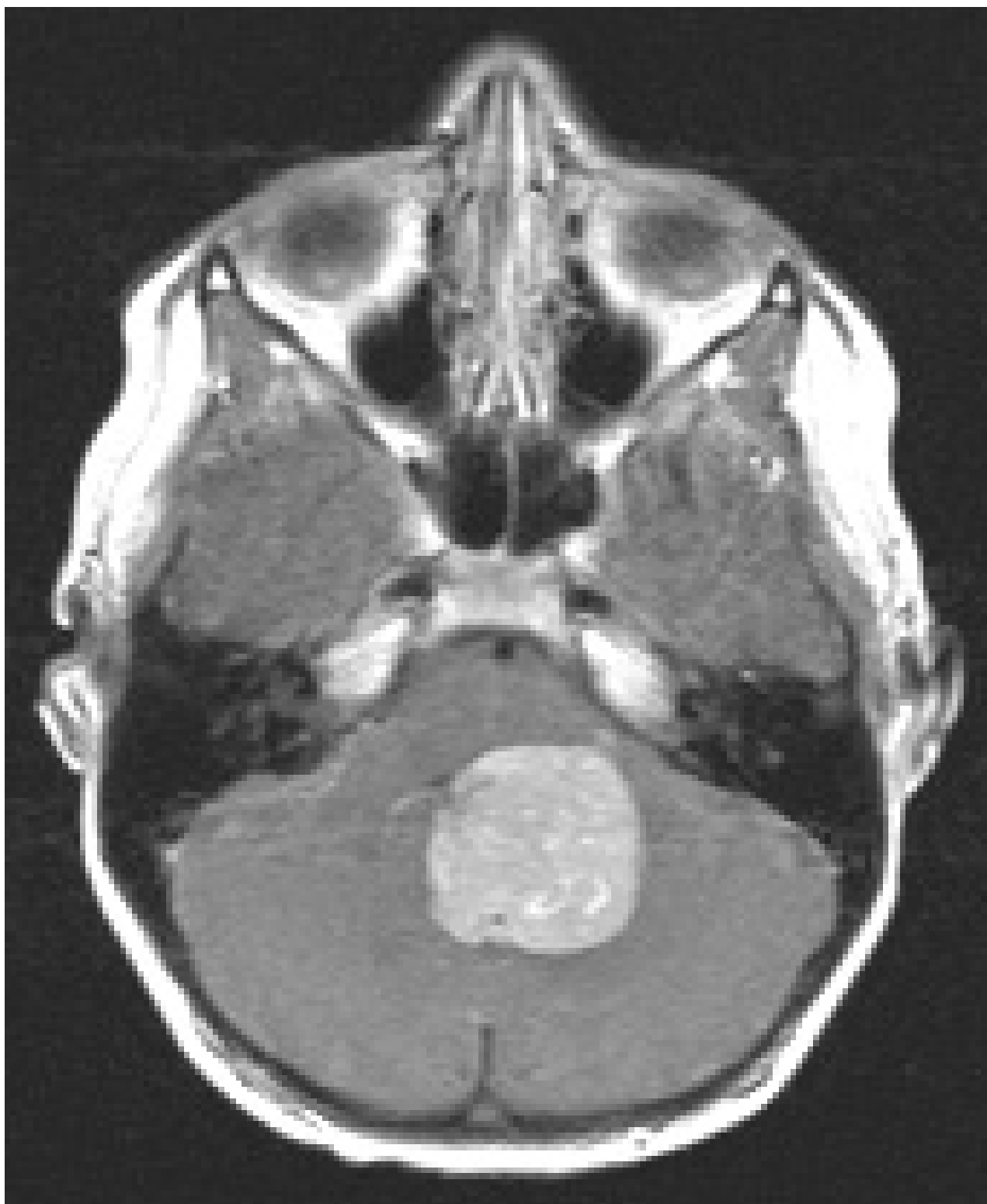


Figura 1: RNM: visão axial do meduloblastoma, ponderada em T1 com gadolínio, mostrando uma lesão sólida e cística, com forte realce pelo contraste, ocupando o quarto ventrículo

Do acervo de Peter B. Storm; usado com permissão



Figura 2: RNM: vista coronal do meduloblastoma, ponderada em T1 com gadolínio, mostrando uma lesão sólida e cística, com forte realce pelo contraste, ocupando o quarto ventrículo; presença de hidrocefalia obstrutiva

Do acervo de Peter B. Storm; usado com permissão



Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Feb 26, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Gail Horan, MB, BCh, BAO, BMed Sci, MRCPI, FRCR

Consultant Clinical Oncologist

Department of Oncology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

DIVULGAÇÕES: GH has done paid consultancy work for Janssen and Bayer, and holds shares in GenesisCare.

Fiona Harris, MBChB, MRCP, FRCR

Consultant Clinical Oncologist

Addenbrookes Hospital, Cambridge, UK

DIVULGAÇÕES: FH declares that she has no competing interests.

Thankamma V. Ajithkumar, MBBS, DMRT, MD, FRCR, FRCPEdin, MBA

Consultant Clinical Oncologist

Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK

DIVULGAÇÕES: TVA declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Gail Horan, Dr Fiona Harris, and Dr Thankamma V. Ajithkumar would like to gratefully acknowledge Dr Sindu Vivekanandan, Dr Barry Pizer, Dr Michael J. Fisher, Dr Phillip B. Storm, and Dr Gregory G. Heuer, the previous contributors to this topic.

DIVULGAÇÕES: SV, BP, MJF, PBS, and GGH declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

David Rowed, MD

Division of Neurosurgery

University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

DIVULGAÇÕES: DR declares that he has no competing interests.

Michael Vloeberghs, MD, PhD

Professor of Paediatric Neurosurgery

Nottingham University Hospital, Nottingham, UK

DIVULGAÇÕES: MV declares that he has no competing interests.