

BMJ Best Practice

Meduloblastoma

Direto ao local de atendimento



Última atualização: Jan 24, 2025

Índice

Visão geral	3
Resumo	3
Definição	3
Teoria	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	6
Caso clínico	6
Diagnóstico	8
Abordagem	8
História e exame físico	12
Fatores de risco	13
Investigações	14
Diagnósticos diferenciais	19
Critérios	20
Tratamento	22
Abordagem	22
Visão geral do algoritmo de tratamento	25
Algoritmo de tratamento	26
Novidades	33
Discussões com os pacientes	33
Acompanhamento	34
Monitoramento	34
Complicações	35
Prognóstico	36
Diretrizes	38
Diretrizes diagnósticas	38
Diretrizes de tratamento	38
Referências	40
Imagens	50
Aviso legal	52

Resumo

O meduloblastoma é um tumor cerebral maligno invasivo que surge no cerebelo.

É o tumor cerebral maligno mais comum na infância.

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 e espinhal são usadas para diagnosticar a condição.

O tratamento é cirúrgico, geralmente com derivação do líquido cefalorraquidiano, seguido por radioterapia e/ou quimioterapia.

Definição

O meduloblastoma é um tumor cerebral maligno invasivo que surge mais comumente no vérmis cerebelar adjacente ao teto do quarto ventrículo. Também pode ocorrer nos hemisférios laterais do cerebelo ou surgir das células progenitoras do tronco encefálico dorsal/lábio rômbo inferior. 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, este tópico não abordará meduloblastomas em adultos, embora o manejo seja semelhante em adultos e crianças.

Epidemiologia

Meduloblastoma é o tumor cerebral maligno mais comum na infância. Nos EUA, há uma incidência anual média de 0.41 por 100,000 em crianças ≤ 19 anos de idade.[5] A idade do diagnóstico é maior nas faixas etárias de 1-4 e 5-9, com uma incidência anual média de 0.59 por 100,000 e 0.63 por 100,000 respectivamente. A incidência anual média diminui na faixa etária de 10-14 (0.33 por 100,000) e na faixa etária de 15-19 (0.16 por 100,000).[5] A incidência geral parece ter permanecido estável ao longo dos anos.[6] [7]

Entre 2001 e 2010, na Grã-Bretanha (Inglaterra, Escócia e País de Gales), houve 4166 tumores do sistema nervoso central registrados entre crianças < 15 anos. Tumores embrionários representaram 17% desses tumores, dos quais 73% eram meduloblastomas.[8] Há uma leve predominância masculina; a incidência na Grã-Bretanha entre homens foi relatada em 0.51 por 100,000 e 0.30 por 100,000 nas mulheres.[5]

Há alguns relatos de meduloblastoma familiar em gêmeos monozigóticos.[9] [10] 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.[11] [12]

Etiologia

Os fatores etiológicos são desconhecidos; no entanto, foram relatadas associações com as seguintes síndromes familiares hereditárias:[13] [14] [15]

- Ataxia-telangiectasia
- Síndrome de Rubinstein-Taybi
- Síndrome de Gorlin (síndrome do carcinoma basocelular nevíde [SCBCN])
- Síndrome de Turcot
- Síndrome de Lynch/deficiência constitucional de reparo de erro de pareamento (DCREP)
- Síndrome de Li-Fraumeni (mutação das linhas germinativas TP53)
- Outras mutações das linhas germinativas: BRCA2, PALB2, GPR161, ELP1, CREBBP e EP300.

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. 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 heterogêneo de doenças com diferentes características demográficas, clínicas e moleculares, e tem sido categorizado em quatro grupos moleculares: wntless (WNT), sonic hedgehog (SHH), e dois grupos adicionais chamados grupo 3 e 4.[1] [2][3] [16] [17] 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) e deleções do cromossomo 17p estão associadas a um desfecho desfavorável.[18] [19] [20]

Subtipos classificados molecularmente[1] [2] [3][16] [17]

- 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.[21] A expressão do receptor de neurotrofina 3 TrkC parece se correlacionar a um prognóstico favorável.[22] Esses tumores raramente apresentam metástase no diagnóstico. Molecularmente, eles têm perda de 6q e mutações do CTNNB1 e pode haver, ocasionalmente, superexpressão do MYC. O subconjunto WNT é observado principalmente 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.[23]

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 predominantemente 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, letargia, comprometimento da superversão 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.[24] 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] [3]

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.

Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) dos tumores do sistema nervoso central (2021)[4]

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

Meduloblastoma, molecularmente 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.

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 com instabilidade.

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

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 na fossa posterior. Isso é mais comum no quarto ventrículo e no vermis cerebelar, e menos frequente em isolamento dentro dos hemisférios laterais do cerebelo, ou invadindo o aspecto dorsal do tronco encefálico e se projetando para fora no quarto ventrículo e cerebelo.[25] [26] [27] [28] [29] [30] [31] 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/cuidadores 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, letargia, 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.[24] 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 ressonância nuclear magnética (RNM) do cérebro é o exame preferido.[3][25] A TC é útil para avaliação rápida em caso agudo, ou se a RNM não estiver disponível/for contraindicada; 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 ser obtida com urgência. A vantagem da RNM em relação à TC é que ela proporciona uma melhor visualização anatômica do cérebro e não envolve exposição à radiação.[32] A TC não é adequada para o estadiamento de tumores.

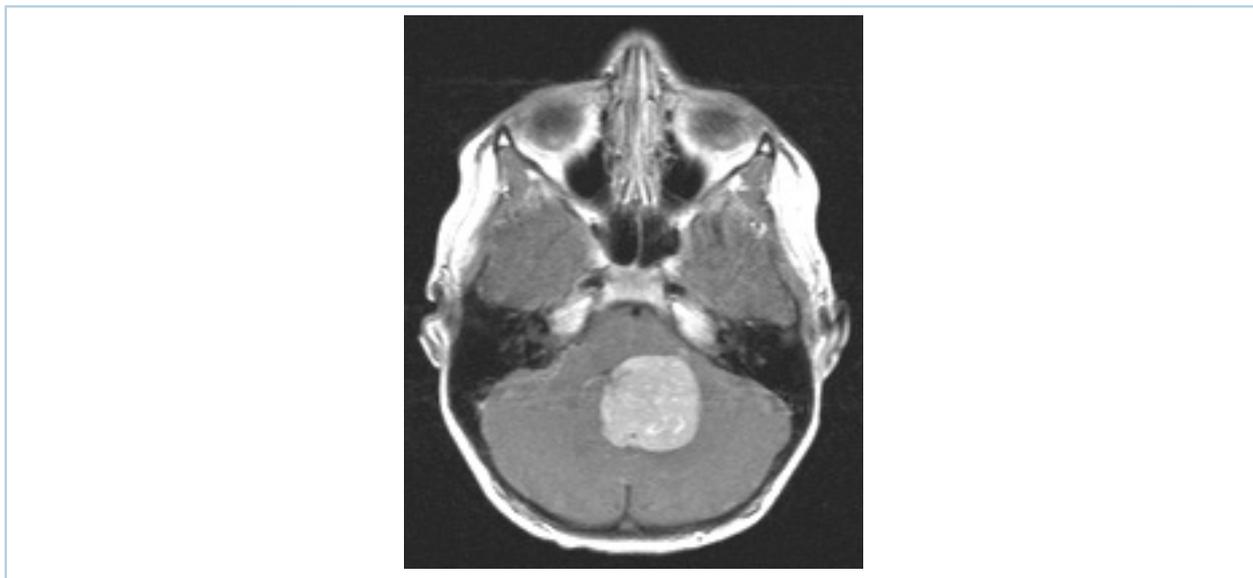
A TC ou RNM cranioencefálica devem ser solicitadas para:[24]

- Pacientes com cefaleias matinais, cefaleias intermitentes que aumentam em frequência ou intensidade, ou cefaleias diárias persistentes com duração >1 semana
- Crianças com aumento do perímetro cefálico ou fontanela abaulada
- Pacientes com comprometimento da supravisão do olhar
- Náuseas e vômitos persistentes inexplicáveis
- Pacientes atáxicos ou piora da coordenação e equilíbrio.

É obrigatória uma avaliação com RNM sem contraste e com contraste do cérebro e do neuroeixo.[3] A RNM do cérebro pode ser complementada por técnicas avançadas de neuroimagem, como perfusão por RM, espectroscopia por RM, e tomografia por emissão de pósitrons (PET), para aumentar a capacidade diagnóstica, diferenciar neoplasias ativas e orientar a biópsia.

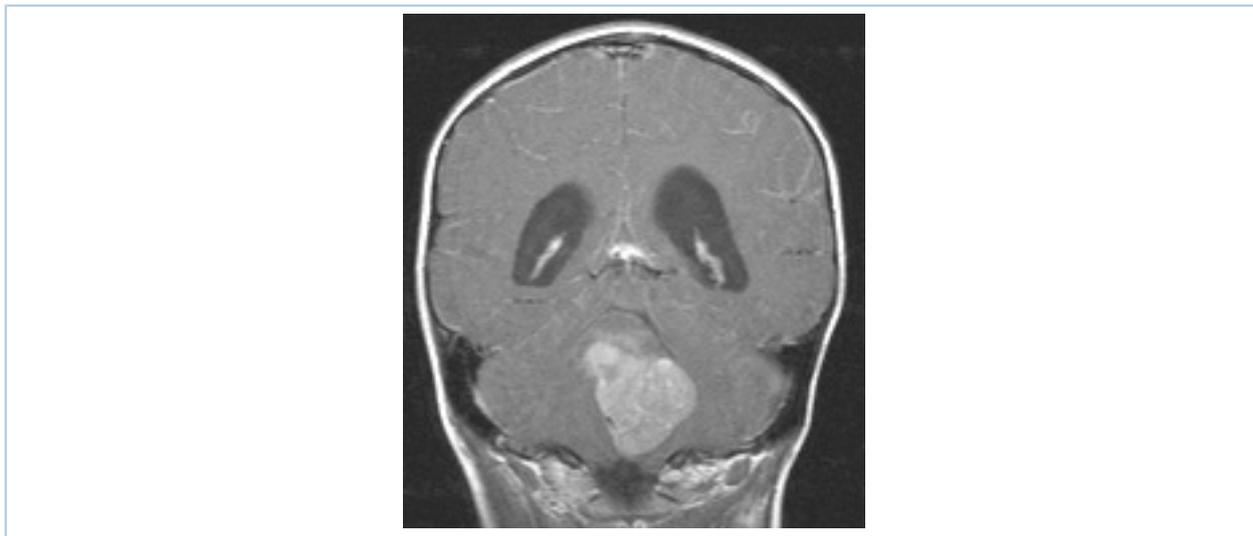
O líquido cefalorraquidiano (LCR) deve ser examinado para células tumorais para todos os pacientes após a recuperação da cirurgia, mesmo que a RNM do cérebro e da coluna vertebral não mostre evidências de tumor metastático.[33] O LCR coletado por punção lombar pelo menos 10 dias após a cirurgia mostrou ser mais confiável que o LCR ventricular para fins de estadiamento.[3][25][34]

A RNM pós-operatória é essencial para avaliar a extensão da ressecção e deve ser realizada até 72 horas após a ressecção do tumor, idealmente nas primeiras 24 horas, uma vez que, depois, as mudanças pós-operatórias dificultam a interpretação da doença residual.[3] Caso ela não possa ser realizada dentro desse período, a RNM só deverá ser realizada após, pelo menos, 10 dias da cirurgia.



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



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



RNM: visão sagital, ponderada em T1 com gadolínio, mostrando várias metástases em gota, com forte realce pelo contraste, de um meduloblastoma posterior do quarto ventrículo

Do acervo de Peter B. Storm; usado com permissão

Patologia

O tumor deve ser removido cirurgicamente em todos os pacientes para obter diagnóstico e prognóstico baseados na subclasse histológica.[3][25] O diagnóstico baseia-se na revisão pelo patologista do espécime macroscópico, dos achados microscópicos e da coloração imuno-histoquímica.[4] A análise pode incluir sequenciamento de próxima geração de exoma total/DNA do genoma, sequenciamento de RNA e metilação de DNA. Uma amostra de sangue do paciente para o sequenciamento de linha germinativa correspondente também deve ser obtida e analisada em conjunto com a amostra tumoral.

História e exame físico

Principais fatores diagnósticos

cefaleia (comuns)

- Normalmente é pior pela manhã e melhora durante o dia (sinal de hipertensão intracraniana).[24]
- Muitas vezes, é aliviada pelos vômitos.

náuseas e vômitos (comuns)

- Normalmente é pior pela manhã e melhora durante o dia (sinal de hipertensão intracraniana).[24]
- Os vômitos ocorrem na ausência de febre e de outros sinais de infecção e, muitas vezes, melhoram a cefaleia.[24]

Outros fatores diagnósticos

alterações comportamentais (comuns)

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

diplopia (comuns)

- Deve-se à paresia do sexto nervo craniano.

oftalmoplegias (comuns)

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

fontanela anterior abaulada (comuns)

- Comum em crianças <2 anos de idade.
- Sinal de hipertensão intracraniana decorrente de hidrocefalia em um lactente ou tumor se ele tiver >6 meses.[24]

papiledema (comuns)

- Secundário à hipertensão intracraniana.

nistagmo (incomuns)

- Muitas vezes ocorre tardiamente na apresentação ou não ocorre.

inclinação da cabeça (incomuns)

- Geralmente, ocorre tardiamente na apresentação ou não ocorre.

ataxia (incomuns)

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

dismetria (incomuns)

- Geralmente, ocorre tardiamente na apresentação ou não ocorre.

letargia (incomuns)

- Devido à hidrocefalia obstrutiva. Geralmente, ocorre tardiamente na apresentação ou não ocorre.

Fatores de risco

Fracos

idade entre 1 e 9 anos

- A idade de pico da apresentação é entre 1 e 9 anos de idade; no entanto, pode ocorrer em qualquer idade.[\[5\]](#)

sexo masculino

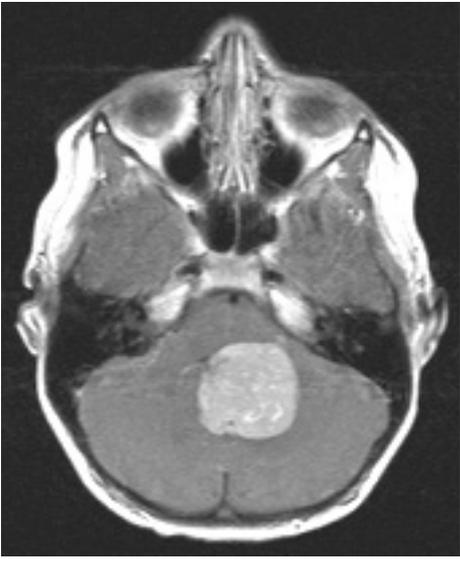
- Há uma pequena predominância masculina.[\[5\]](#)

síndromes familiares hereditárias associadas

- Há associações relatadas com as seguintes doenças: ataxia-telangiectasia, síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome de Gorlin (síndrome do carcinoma basocelular nevóide), síndrome de Turcot, síndrome de Lynch/deficiência constitucional de reparo de erro de pareamento, síndrome de Li-Fraumeni (mutação das linhas germinativas TP53) e outras mutações das linhas germinativas (BRCA2, PALB2, GPR161, ELP1, CREBBP e EP300).[\[13\]](#) [\[14\]](#) [\[15\]](#)

Investigações

Primeiro exame a ser solicitado

Exame	Resultado
<p>ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica</p> <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. A RNM é realizada com e sem gadolínio.[3] [35] Solicitar exame para: pacientes com cefaleia matinal, cefaleias intermitentes que aumentam em frequência ou intensidade, ou cefaleias diárias persistentes com duração de >1 semana; lactentes com aumento do perímetro cefálico ou com fontanela abaulada; pacientes com comprometimento da superversão do olhar e pacientes atáxicos.[24] A vantagem da RNM em relação à TC é que ela proporciona uma melhor visualização anatômica do cérebro e não envolve exposição à radiação.[32] <div data-bbox="228 788 1053 1352" style="text-align: center;">  </div> <p><i>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</i> <i>Do acervo de Peter B. Storm; usado com permissão</i></p>	<p>hemisfério cerebelar lateral ou massa no quarto ventrículo surgindo do vérmis cerebelar ou tronco encefálico dorsal com realce após o gadolínio; hidrocefalia obstrutiva</p>

Exame	Resultado
<div data-bbox="411 190 874 712" data-label="Image"> </div> <p data-bbox="363 734 927 875"><i>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</i> <i>Do acervo de Peter B. Storm; usado com permissão</i></p> <ul data-bbox="204 880 1054 1003" style="list-style-type: none"> • A RNM do cérebro pode ser complementada por técnicas avançadas de neuroimagem, como perfusão por RM, espectroscopia por RM, e PET, para aumentar a capacidade diagnóstica, diferenciar neoplasias ativas e orientar a biópsia. 	
<p data-bbox="165 1059 735 1093">tomografia computadorizada (TC) cerebral</p> <ul data-bbox="204 1104 1054 1451" style="list-style-type: none"> • A TC é útil para avaliação rápida em caso agudo, ou se a RNM não estiver disponível/for contraindicada.[3] As vantagens da TC em relação à RNM são que ela é mais rápida, não requer sedação e é mais fácil de ser obtida com urgência. A TC não é adequada para o estadiamento de tumores. • Solicitar exame para: pacientes com cefaleia matinal, cefaleias intermitentes que aumentam em frequência ou intensidade, ou cefaleias diárias persistentes com duração de >1 semana; lactentes com aumento do perímetro cefálico ou com fontanela abaulada; pacientes com comprometimento da supravisão do olhar; pacientes atáxicos.[24] 	<p data-bbox="1070 1059 1406 1373">hemisfério cerebelar lateral ou massa no quarto ventrículo surgindo do vérmis cerebelar ou tronco encefálico dorsal com realce após o gadolínio; hiperdenso, raramente calcificado; hidrocefalia obstrutiva</p>
<p data-bbox="165 1473 304 1507">histologia</p> <ul data-bbox="204 1518 1054 1993" 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. • Imunocoloração adicional pode ser útil para a caracterização molecular inicial. • Em consulta com a patologia, a análise molecular do tumor deve ser realizada para fins de diagnóstico, subagrupamento molecular e classificação de risco. A análise pode incluir sequenciamento de próxima geração de exoma total/DNA do genoma, sequenciamento de RNA e metilação de DNA. Uma amostra de sangue do paciente para o sequenciamento de linha germinativa correspondente também deve ser obtida e analisada em conjunto com a amostra tumoral. O teste de linha germinativa pode identificar predisposição subjacente 	<p data-bbox="1070 1473 1428 2011">variável dependendo do subtipo; o meduloblastoma clássico tem aparência típica com células pequenas monótonas, atipia, roseta de Homer Wright; a imuno-histoquímica mostrará positividade para INI-1 (gene supressor do tumor) e glicoproteína sinaptofisina, reatividade variável para GFAP, EMA e citoqueratina; meduloblastoma ativado por wingless (WNT) será positivo pra betacatenina</p>

Exame	Resultado
de linha germinativa ao câncer, o que pode ter impacto no tratamento e no prognóstico.	nuclear , geralmente com YAP1 positivo; meduloblastoma ativado por sonic hedgehog (SHH) será positivo para GAB1 e YAP1, com coloração de betacatenina citoplasmática; meduloblastoma não WNT/não SHH será negativo para os três marcadores
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.[3] 	possível evidência de metástases leptomenígeas

Exame	Resultado
 <p><i>RNM: visão sagital, ponderada em T1 com gadolínio, mostrando várias metástases em gota, com forte realce pelo contraste, de um meduloblastoma posterior do quarto ventrículo Do acervo de Peter B. Storm; usado com permissão</i></p>	
<p>punção lombar</p> <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 10 dias após a cirurgia mostrou ser mais confiável que o LCR ventricular para fins de estadiamento.[3] [25][34] Todos os pacientes devem fazer punção lombar, mesmo na ausência de tumor metastático na RNM do cérebro e da coluna vertebral.[33] 	<p>células malignas se disseminadas para o LCR</p>
<p>ressonância nuclear magnética (RNM) pós-operatória</p> <ul style="list-style-type: none"> A RNM pós-operatória é essencial para avaliar a extensão da ressecção e deve ser realizada até 72 horas após a ressecção do tumor, idealmente em até 24 horas, uma vez que, depois, as mudanças pós-operatórias dificultam a interpretação da doença residual.[3] Caso ela não possa ser realizada dentro desse período, 	<p>possível doença residual</p>

Exame	Resultado
a RNM só deverá ser realizada após, pelo menos, 10 dias da cirurgia.	

Diagnósticos diferenciais

Condição	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.[32] A biópsia da lesão confirma o diagnóstico.
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.[32] Cístico com nódulo realçado.[32] 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.[32] 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

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
		neuroimagem, mas pode apagar o ventrículo, uma distinção importante.[32] • A biópsia da lesão confirma o diagnóstico.
Tumor teratoide/rabdoide atípico	• Muito difícil de distinguir do meduloblastoma. Apresenta-se de forma semelhante, com sinais e sintomas de hidrocefalia obstrutiva.	• Origina-se no vermis cerebelar, cresce dentro e preenche o quarto ventrículo na neuroimagem.[32] • 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.

Critérios

Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) dos tumores do sistema nervoso central (2021)[4]

O diagnóstico baseia-se na revisão pelo patologista do espécime macroscópico, dos achados microscópicos e da coloração imuno-histoquímica.[4] Em casos raros em que a histopatologia não é claramente diagnóstica, o sequenciamento do DNA/RNA do tumor e a análise de metilação de DNA podem ser usadas para confirmar o diagnóstico e classificar o subgrupo molecular do tumor e o risco clínico.[36]

Classificação de Chang modificada[37] [38]

Não mais usado isoladamente, mas, particularmente, o estágio M pode ajudar a embasar as decisões de tratamento e o prognóstico quando considerado juntamente com outros fatores, inclusive a idade do paciente, integralidade da ressecção, subtipo histológico e marcadores genéticos.[39]

Tumor primário

- TX - Tumor primário não pode ser avaliado
- T0 - Nenhuma evidência de tumor primário
- T1 - <3 cm de diâmetro
- T2 - ≥3 cm sem evidência de extensão
- T3a - >3 cm com extensão no aqueduto de Sylvius ou forame de Luschka
- T3b - >3 cm com disseminação para o tronco encefálico
- T4 - >3 cm com extensão além do aqueduto de Sylvius ou forame magno.

Metástases à distância

- M0 - Sem disseminação
- M1 - Células tumorais microscópicas presentes no líquido cefalorraquidiano (LCR)

- M2 - Acometimento nodular macroscópico intracraniano além do sítio do tumor primário (cerebelo, espaço subaracnoide cerebral ou no terceiro ou quarto ventrículos)
- M3 - Acometimento nodular macroscópico no espaço subaracnoide espinhal M4 Metástase fora do eixo cerebroespinal.
- M4 - Metástase fora do eixo cerebroespinal.

Classificação clínica de meduloblastoma

Tumor de risco médio

- ≥ 3 anos de idade sem evidências de disseminação metastática e apresentar $\leq 1.5 \text{ cm}^2$ (área transversal máxima) de doença residual após a cirurgia e sem fatores de risco altos histológicos ou moleculares (abaixo).[3] [40]

Tumor de risco elevado

- ≥ 3 anos de idade com evidências de disseminação do LCR (M1-M3) e/ou aqueles com ressecção menos completa ($\geq 1.5 \text{ cm}^2$) ou < 3 anos de idade no diagnóstico.[40]
- Histologia anaplásica difusa/de grandes células (não está claro se isso isoladamente é uma característica de alto risco).
- O tumor apresenta amplificação de MYC ou MYCN ou mutação TP53.[3]

Abordagem

A abordagem gradual ao manejo é estadiar a doença e tratá-la com cirurgia, radiação e quimioterapia.[3] [25] 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 com centro de tumor cerebral pediátrico para tratamento de crianças com meduloblastomas, bem como o acesso a ensaios clínicos moleculares.[3]

O encaminhamento para uma avaliação de predisposição ao câncer é adequado para pacientes com tumores que apresentam características moleculares que sugerem predisposição na linha germinativa para câncer, ou se a história clínica for consistente com uma predisposição hereditária ao câncer.

O encaminhamento para aconselhamento sobre risco de infertilidade/preservação da fertilidade deve ser realizado para pacientes tratados com quimioterapia.

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.[3] [40] 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 irradiação cranioespinal e a quimioterapia são administradas para tratar a doença macro e/ou microscópica residual.

Radioterapia

- O meduloblastoma é um tumor radiosensível, e a irradiação cranioespinal é considerada o melhor tratamento adjuvante para a doença.[41]
- 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 as vantagens e desvantagens desta abordagem, inclusive a menor taxa de cura sem radioterapia adjuvante, sejam discutidas cuidadosamente com os pais/cuidadores do paciente.
- Se a radioterapia for usada como parte do esquema de tratamento, a terapia com prótons deve ser considerada para possível preservação do tecido, se disponível em tempo hábil.[3] 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.[42]
- A radioterapia deve ser iniciada de 31 a 42 dias após a cirurgia (31 a 35 dias é preferencial e até 42 dias é aceitável).[3]

- O reestadiamento e/ou planejamento de RNMs são recomendados se o intervalo desde o exame de imagem anterior tiver sido >3 semanas antes do início da radioterapia ou quimioterapia.[3]

Quimioterapia

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

Alto risco versus risco médio

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, alterações moleculares tumorais e idade do paciente, que dita o tratamento pós-cirúrgico.

Os pacientes de alto risco têm <3 anos de idade, doença metastática na apresentação ou têm pelo menos 1.5 cm² (área transversal máxima) de tumor residual após a cirurgia, têm histologia anaplásica difusa/de células grandes (não está claro se isso por si só é uma característica de alto risco) ou o tumor abriga mutação em TP53 ou amplificação dos oncogenes MYC ou MYCN.[3] Basta apenas um desses fatores para colocar o paciente nesta categoria. Os tumores do grupo 3 com amplificação de MYC são considerados de risco muito alto, enquanto tumores wingless sem características de alto risco são considerados de baixo risco.

Os pacientes de risco médio têm ≥3 anos de idade, tumor residual <1.5 cm² e/ou doença não metastática com base na RNM cranioencefálica e de coluna vertebral com e sem gadolínio e punção lombar negativa, bem como sem histologia ou alterações moleculares de tumor de alto risco.[3]

Pacientes com <3 anos de idade

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

Tentativas de atrasar ou evitar a irradiação cranioespinhal (ao substituir a radiação focal em lactentes) pode resultar em desfechos variáveis, com uma taxa maior de recidiva relatada em subgrupos específicos de tumor.[43]

A quimioterapia com combinações de cisplatina (ou carboplatina), lomustina, vincristina, etoposídeo, ciclofosfamida e procarbazina foram usadas. 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%.[44] [45] [46]

Parece haver uma clara influência da histologia na sobrevida para crianças muito pequenas com meduloblastoma, e pacientes com histologia desmoplásica apresentam desfechos melhores.[43] [47] [48]

Alguns estudos sugeriram que a sobrevida pode aumentar por meio da intensificação da terapia com alta dose de metotrexato, metotrexato intraventricular e/ou pela adição de quimioterapia em altas doses com resgate de célula-tronco.[47] [49] [50] 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 irradiação 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. Entretanto, pacientes de risco médio recebem uma dose menor de irradiação cranioespinhal do que pacientes de alto risco.

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

Também foram utilizadas diversas combinações de cisplatina (ou carboplatina), lomustina, vincristina, etoposídeo e ciclofosfamida.[3] 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 com o uso de radioterapia acelerada hiperfracionada têm sido relatados em pacientes com doença metastática.[51] [52]

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 algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Aguda (Resumo)	
idade <3 anos	
	<p>1a. cirurgia ± derivação</p> <p>associado a quimioterapia</p>
≥3 anos de idade	
<p>■ risco médio</p>	<p>1a. cirurgia ± derivação</p> <p>associado a irradiação cranioespinal ou quimioterapia</p> <p>associado a quimioterapia adjuvante/de manutenção</p>
<p>■ alto risco</p>	<p>1a. cirurgia ± derivação</p> <p>associado a irradiação cranioespinal e/ou quimioterapia</p> <p>associado a quimioterapia sistêmica adjuvante/de manutenção</p>

Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Aguda

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.[3] 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.[3] [40]

» 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.

associado a quimioterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no 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. Combinações de cisplatina (ou carboplatina), lomustina, vincristina, etoposídeo, ciclofosfamida e procarbazina foram usadas.[3]

» 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.[47] [48]

» Alguns estudos revelam um otimismo de que a sobrevida pode aumentar por meio da intensificação da terapia com alta dose de metotrexato, metotrexato intraventricular e/ou

Aguda

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.[47] [49] [50]

» Consulte o protocolo de especialista local para opções de esquemas e diretrizes de dosagem.

≥3 anos de idade

■ risco médio

1a. cirurgia ± derivação

» O risco médio nessa faixa etária inclui pacientes com <1.5 cm² de tumor residual após a cirurgia e/ou aqueles com doença não metastática com base na RNM cranioencefálica e de coluna vertebral com e sem gadolínio e punção lombar negativa, bem como sem histologia ou características moleculares de tumor de alto risco.[3]

» Cirurgia é realizada em todos os pacientes para remover o máximo possível de tumor com segurança e obter o diagnóstico patológico.[3] [25] 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.[3] [40]

» 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.

associado a irradiação cranioespinal ou quimioterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A irradiação cranioespinal ou uma abordagem com quimioterapia isolada pode ser usada em pacientes com risco médio e idade ≥3 anos de idade.

» A irradiação cranioespinal, com uma dose de reforço no sítio da doença (fossa posterior/leito tumoral), é administrada para tratar doença macro e/ou microscópica residual em pacientes com doença de risco baixo

Aguda

e médio.[3] A radioterapia de prótons deve ser considerada para possível preservação do tecido, se disponível em tempo hábil. A radioterapia deve ser iniciada de 31 a 42 dias após a cirurgia (31 a 35 dias é preferencial e até 42 dias é aceitável).[3] O reestadiamento e/ou planejamento de RNMs são recomendados se o intervalo desde o exame de imagem anterior tiver sido >3 semanas antes do início da radioterapia.[3]

» 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 irradiação cranioespinhal (ao substituir a radiação focal em lactentes) pode resultar em uma taxa maior de recidiva.[43] Técnicas de radioterapia com prótons ou fótonspoupadores de tecido devem ser usadas de acordo com as diretrizes da NCCN.[3]

» Muitas instituições consideram uma abordagem com quimioterapia isolada para crianças de 3 a 6 anos de idade, uma vez que os efeitos neurocognitivos nessa faixa etária continuam bastante profundos. É importante que as vantagens e desvantagens desta abordagem, inclusive a menor taxa de cura sem radioterapia adjuvante, sejam discutidas cuidadosamente com os pais/cuidadores do paciente. O equilíbrio entre cura e qualidade de vida dos sobreviventes deve ser levado em consideração. Consulte o protocolo de especialista local para opções de esquemas e diretrizes de dosagem.

associado a quimioterapia adjuvante/de manutenção

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A quimioterapia adjuvante/de manutenção é usada para tratar doença macro e/ou microscópica residual. O esquema quimioterápico só deve ser considerado em consulta com um neuro-oncologista pediátrico. Combinações de cisplatina (ou carboplatina), lomustina, vincristina, etoposídeo, ciclofosfamida e procarbazina foram usadas.[3]

» 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.

Aguda

■ alto risco

1a.

» 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.[11] [53] [54] [55]

» Consulte o protocolo de especialista local para opções de esquemas e diretrizes de dosagem.

cirurgia ± derivação

» Alto risco nessa faixa etária inclui pacientes com doença metastática na apresentação e/ou que tenham pelo menos 1.5 cm² (área transversal máxima) de tumor residual após a cirurgia, tenham histologia anaplásica difusa/de células grandes (não está claro se isso por si só é uma característica de alto risco) ou o tumor abriga mutação em TP53 ou amplificação dos oncogenes MYC ou MYCN.[3]

» Cirurgia é realizada em todos os pacientes para remover o máximo possível de tumor com segurança e obter o diagnóstico patológico.[3] [25] 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.[3] [40] No entanto, estudos sugerem que a cirurgia mais agressiva pode levar a mais complicações, e que um atraso após a cirurgia para iniciar a radioterapia pode afetar a sobrevida.[56] [57]

» 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.

associado a irradiação cranioespinal e/ou quimioterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A irradiação cranioespinal com ou sem quimioterapia, ou uma abordagem com quimioterapia isolada pode ser usada em pacientes de alto risco com idade ≥3 anos.

» A irradiação cranioespinal, com uma dose de reforço no sítio da doença (fossa posterior/leito tumoral), é administrada para tratar doença macro e/ou microscópica residual em pacientes com doença de alto risco. A quimioterapia

Aguda

concomitante com carboplatina antes de cada fração de radiação é recomendada apenas para tumores do grupo 3 com MYC amplificado de risco muito alto, de acordo com as diretrizes da NCCN.[3] A radioterapia de prótons deve ser considerada para possível preservação do tecido, se disponível em tempo hábil. A radioterapia deve ser iniciada de 31 a 42 dias após a cirurgia (31 a 35 dias é preferencial e até 42 dias é aceitável).[3] O reestadiamento e/ou planejamento de RNMs são recomendados se o intervalo desde o exame de imagem anterior tiver sido >3 semanas antes do início da radioterapia.

» 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 irradiação cranioespinhal (ao substituir a radiação focal em lactentes) pode resultar em uma taxa maior de recidiva.[43] Técnicas de radioterapia de prótons ou fótons com preservação de tecido devem ser usadas de acordo com as diretrizes atuais da NCCN.[3] Os ensaios clínicos atuais estão investigando se doses mais baixas de irradiação cranioespinhal para o tratamento de tumores wingless (WNT) de baixo risco podem manter bons desfechos de sobrevida enquanto diminuem a toxicidade da irradiação cranioespinhal. Em um estudo para pacientes com tumores WNT, omitir a radioterapia e usar apenas uma abordagem de quimioterapia não conseguiu controlar a doença.[58]

» Muitas instituições 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 as vantagens e desvantagens desta abordagem, inclusive a menor taxa de cura sem radioterapia adjuvante, sejam discutidas cuidadosamente com os pais/cuidadores do paciente. O equilíbrio entre cura e qualidade de vida dos sobreviventes deve ser levado em consideração. Consulte o protocolo de especialista local para opções de esquemas e diretrizes de dosagem.

» 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

Aguda

significativa se, após a cirurgia, os pacientes receberam quimioterapia antes ou depois da radioterapia.[59]

» As estratégias a serem consideradas nesse cenário incluem: radioterapia acelerada hiperfracionada seguida por quimioterapia; esquema de Saint Jude de radioterapia uma vez ao dia seguida por quimioterapia; ou quimiorradioterapia concomitante com carboplatina, que mostrou melhora na sobrevida em um estudo de fase 2.[21] [52] [57] O subsequente estudo randomizado de fase 3 do Children's Oncology Group com carboplatina durante a irradiação cranioespinal para pacientes de alto risco mostrou melhora na sobrevida livre de eventos em 19% em 5 anos para crianças com meduloblastoma do grupo 3 de alto risco.[60] Portanto, a carboplatina concomitante com a irradiação cranioespinal para o tratamento de tumores do grupo 3 com MYC amplificado de risco muito alto é recomendada pelas diretrizes atuais da NCCN.[3] No Reino Unido, o uso da estratégia de Milan de quimioterapia de indução seguida por radioterapia acelerada hiperfracionada e quimioterapia de alta dose com resposta direta foi interrompida em julho de 2014 por neurotoxicidade inesperada e taxas de sobrevida menores do que as esperadas observadas em uma auditoria nacional.[51] [61] No entanto, um relatório subsequente do desfecho de longo prazo dessa estratégia indicou melhora na sobrevida livre de eventos e na sobrevida global em relação aos desfechos relatados anteriormente em todos os subgrupos moleculares (os tumores Sonic Hedgehog com mutação em TP53 tiveram o desfecho mais desfavorável entre todos os grupos).[62]

associado a quimioterapia sistêmica adjuvante/de manutenção

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A quimioterapia adjuvante/de manutenção é usada para tratar doença macro e/ou microscópica residual. O esquema quimioterápico só deve ser considerado em consulta com um neuro-oncologista pediátrico. Combinações de cisplatina (ou carboplatina), lomustina, vincristina, etoposídeo, ciclofosfamida e procarbazina foram usadas.[3]

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

Aguda

acadêmico, bem como o acesso a ensaios clínicos.

» Consulte o protocolo de especialista local para opções de esquemas e diretrizes de dosagem.

Novidades

Silmitasertib

A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA concedeu a designação de doença pediátrica rara e a designação de tramitação rápida ("fast track") para o silmitasertibe no tratamento do meduloblastoma Sonic Hedgehog (SHH) recorrente. O silmitasertibe é um inibidor de proteína quinase da caseína quinase 2.[63] Um ensaio clínico nos EUA para avaliar a segurança e a tolerabilidade deste medicamento em pacientes com meduloblastoma refratário está em andamento.

Tratamento personalizado

Estudos estão começando a utilizar o perfil biológico tumoral para classificar pacientes de acordo com os critérios de risco.[64] [65] [66] [67] Terapias novas e específicas para personalizar o tratamento e reduzir a toxicidade têm sido de grande interesse desde que foram identificados os quatro maiores subgrupos moleculares de meduloblastoma, 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.[68] É necessário muito mais trabalho antes que aplicações clínicas de base ampla possam ser feitas em relação ao tratamento de meduloblastomas.[69] [70]

Terapia de prótons com escaneamento ativo (pencil beam)

A terapia de prótons com escaneamento ativo (pencil beam), um tipo mais avançado de terapia de prótons, demonstrou bom controle de tumores e baixas taxas de toxicidade entre crianças/adolescentes com tumores cerebrais.[71] [72]

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 sobrevivência. Até o momento, apenas a carboplatina concomitante com irradiação cranioespinhal para meduloblastoma de alto risco do grupo 3 demonstrou ser de benefício clínico significativo.[60]

Imunoterapia

Vários ensaios clínicos que investigam a segurança e a eficácia da imunoterapia para meduloblastoma recorrente estão em andamento, incluindo imunoterapia contra vírus oncolíticos, inibidor de checkpoint imunológico e outras terapias imunomoduladoras, vacina ou terapia com RNA, e terapia com células T do receptor quimérico do antígeno (CAR) e outras terapias celulares.

Discussões com os pacientes

Os pacientes e familiares/cuidadores devem receber informações sobre as opções de tratamento, os possíveis efeitos do tumor e dos tratamentos (por exemplo, problemas comportamentais e de comunicação) e o prognóstico. Isso deve ser feito de maneira cuidadosa, tendo-se em mente que cada paciente/família/cuidador terá uma postura diferente em relação à quantidade de informações desejada e ao momento em que deseja recebê-las.[90] [91]

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

Monitoramento

Monitoramento

Após a conclusão de toda a terapia planejada, todos os pacientes devem ser submetidos a uma anamnese e exame físico, uma ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica e um hemograma completo a cada 3-4 meses por 2 anos, depois a cada 6 meses por 3 anos e, posteriormente, conforme indicação clínica.[3] Pacientes de risco baixo e médio também devem ser submetidos a uma RNM da coluna vertebral e punção lombar para citologia do líquido cefalorraquidiano (LCR) a cada 6 meses por 2 anos e, posteriormente, conforme indicação clínica.[3] Pacientes de alto risco devem ser submetidos a uma RNM da coluna vertebral a cada 3-4 meses por 2 anos, depois anualmente por 3 anos e, posteriormente, conforme indicação clínica, e punção lombar para citologia do LCR a cada 3-4 meses por 2 anos e, posteriormente, conforme indicação clínica.[3] Todos os pacientes também precisam de monitoramento de longo prazo por uma clínica de "sobrevivência ao câncer", em busca de toxicidades tardias relacionadas à terapia, bem como de neoplasias malignas secundárias relacionadas à radioterapia. Esses estudos de acompanhamento incluem avaliação endócrina, audiometria, exames de pele e oftalmológicos anualmente por 5 anos e testes neurocognitivos em 1, 3 e 5 anos após a terapia.[3]

Complicações

Complicações	Período de ocorrência	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 irradiação, ao campo e à dose da irradiação.[88]</p> <p>Mesmo em crianças mais velhas, foram relatados déficits de atenção, de memória, do processamento visuoespacial e de outras funções cognitivas.[89]</p> <p>Recomenda-se o encaminhamento para testagem neurocognitiva formal a todos os sobreviventes que receberam irradiação craniana.</p>		
endocrinopatias	longo prazo	alta
<p>O eixo hipotálamo-hipofisário está no campo de irradiação 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 irradiação no eixo hipotálamo-hipofisário.</p> <p>Pode haver a necessidade de encaminhamento a um endocrinologista para reposição hormonal.</p> <p>Para obter mais informações, consulte Deficiência de hormônio do crescimento em crianças .</p>		
tumores secundários	longo prazo	baixa
<p>A irradiação 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 irradiação pode causar danos aos pequenos vasos sanguíneos intracranianos.</p>		

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
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 em cinco anos para pacientes de risco médio é de aproximadamente 71% a 83%, mas apenas de 50% a 66% para pacientes de alto risco.[21] [60] [73] [74] [75] [76] [77] A redução do volume de reforço de radiação em pacientes de risco médio foi considerada segura e não comprometeu a sobrevida, mas a redução da dose de irradiação cranioespinhal em pacientes com doença de risco médio resultou em desfechos inferiores, possivelmente de forma dependente do subgrupo, mas foi associada a melhores desfechos neurocognitivos.[77] Foi relatada uma melhora de 19% na sobrevida livre de eventos em 5 anos para pacientes do grupo 3 de alto risco em um estudo randomizado de fase 3 que adicionou carboplatina concomitantemente com irradiação cranioespinhal.[60] Um estudo que analisou os desfechos de longo prazo de 1311 sobreviventes de meduloblastoma, que foram tratados entre 1970 e 1999, mostrou que as mudanças no tratamento reduziram a mortalidade tardia por todas as causas e a mortalidade relacionada à recorrência, mas aumentaram o risco de neoplasias subsequentes (malignas ou benignas; não incluindo recorrência do meduloblastoma original).[78] 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.[44] [45] [46] 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.[47] [49] [50] Um estudo relatou um benefício em comparação com dados históricos com a adição de alta dose de metotrexato sistêmico à quimioterapia de indução antes da quimioterapia em altas doses com resgate de células-tronco em bebês de alto risco. O estudo documentou uma sobrevida global em 5 anos de 100% em pacientes com tumores do tipo Sonic Hedgehog (SHH), com ou sem doença metastática, e uma sobrevida global de 80% em pacientes com tumores do grupo 3.[79]

Fatores de prognóstico

Os fatores de prognóstico desfavorável incluem idade <3 anos, presença de metástases e, pelo menos, 1.5 cm² de tumor residual após a cirurgia.[80] A histologia anaplásica difusa/de células grandes representa uma característica de alto risco, embora ainda não esteja claro se isso por si só, na ausência de alterações moleculares concomitantes de alto risco, permanece como prognóstico.[80] Há fortes evidências de que a amplificação dos oncogenes MYC ou MYCN e deleções do cromossomo 17p estão associadas a um desfecho desfavorável.[18] [19] [20] Os tumores do tipo SHH que apresentam mutações em TP53 também apresentam um prognóstico desfavorável e são considerados de alto risco.[81] [82] A amplificação de Gli2 ou a perda do cromossomo 14q também podem ser alterações moleculares de alto risco em tumores do tipo SHH.[81] A ativação da via Wnt/Wg, conforme demonstrado pelo nível de betacatenina nuclear em tumores wntless, está associada a um comportamento clínico distintamente favorável.[21] [83] 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.[84]

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.[85] [86] [87] Alguns pacientes com recidiva não disseminada podem ser salvos com uma terapia multimodal, incluindo cirurgia e nova irradiação focal ou irradiação cranioespinhal, se não tiver sido administrada anteriormente ou se tiver decorrido mais de 2 anos desde o tratamento inicial com irradiação cranioespinhal.

Diretrizes diagnósticas

Reino Unido

Suspected cancer: recognition and referral (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2025

Brain tumours (primary) and brain metastases in adults (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng99>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2021

The brain pathways guideline: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour (<https://www.headsmart.org.uk/clinical/clinical-guideline>)

Publicado por: Children's Brain Tumour Research Centre

Última publicação: 2017

Diretrizes de tratamento

Reino Unido

Brain tumours (primary) and brain metastases in adults (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng99>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2021

Europa

SNO and EANO practice guideline update: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors (<https://www.eano.eu/publications/eano-guidelines>)

Publicado por: Society for Neuro-Oncology; European Association of Neuro-Oncology

Última publicação: 2021

Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO clinical practice guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up (<https://www.eano.eu/publications/eano-guidelines>)

Publicado por: European Association of Neuro-Oncology; European Society for Medical Oncology

Última publicação: 2020

EANO-EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma (<https://www.eano.eu/publications/eano-guidelines>)

Publicado por: European Association of Neuro-Oncology; European Rare Cancer Network

Última publicação: 2019

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: pediatric central nervous system cancers (https://www.nccn.org/guidelines/category_1)

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação: 2024

Principais artigos

- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: pediatric central nervous system cancers [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nccn.org/guidelines/category_1\)](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231-51. [Texto completo \(https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/23/8/1231/6311214?login=false\)](https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/23/8/1231/6311214?login=false) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34185076?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34185076?tool=bestpractice.bmj.com)
- Franceschi E, Hofer S, Brandes AA, et al. EANO-EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma. *Lancet Oncol.* 2019 Dec;20(12):e715-28. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31797797?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31797797?tool=bestpractice.bmj.com)

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 \(https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00401-011-0922-z\)](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00401-011-0922-z) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22134537?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22134537?tool=bestpractice.bmj.com)
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 \(http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2009.27.4324\)](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2009.27.4324) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823417?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823417?tool=bestpractice.bmj.com)
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: pediatric central nervous system cancers [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nccn.org/guidelines/category_1\)](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231-51. [Texto completo \(https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/23/8/1231/6311214?login=false\)](https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/23/8/1231/6311214?login=false) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34185076?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34185076?tool=bestpractice.bmj.com)
5. Ostrom QT, Price M, Ryan K, et al. CBTRUS statistical report: pediatric brain tumor foundation childhood and adolescent primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol.* 2022 Sep 6;24(suppl 3):iii1-38. [Texto completo \(https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9447434\)](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9447434) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36066969?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36066969?tool=bestpractice.bmj.com)

6. Partap S, Curran EK, Propp JM, et al. Medulloblastoma incidence has not changed over time: a CBTRUS study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Dec;31(12):970-1. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19887963?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19887963?tool=bestpractice.bmj.com)
7. Khanna V, Achey RL, Ostrom QT, et al. Incidence and survival trends for medulloblastomas in the United States from 2001 to 2013. *J Neurooncol*. 2017 Dec;135(3):433-41. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28828582?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28828582?tool=bestpractice.bmj.com)
8. Stiller CA, Bayne AM, Chakrabarty A, et al. Incidence of childhood CNS tumours in Britain and variation in rates by definition of malignant behaviour: population-based study. *BMC Cancer*. 2019 Feb 11;19(1):139. [Texto completo \(https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6371471\)](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6371471) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30744596?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30744596?tool=bestpractice.bmj.com)
9. Chidambaram B, Santhosh V, Shankar SK. Identical twins with medulloblastoma occurring in infancy. *Childs Nerv Syst*. 1998 Sep;14(9):421-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808250?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808250?tool=bestpractice.bmj.com)
10. Scheurlen W, Sörensen N, Roggendorf W, et al. Molecular analysis of medulloblastomas occurring simultaneously in monozygotic twins. *Eur J Pediatr*. 1996 Oct;155(10):880-4. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8891558?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8891558?tool=bestpractice.bmj.com)
11. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7623725?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7623725?tool=bestpractice.bmj.com)
12. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7108593?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7108593?tool=bestpractice.bmj.com)
13. Miller RW, Rubinstein JH. Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet*. 1995 Mar 13;56(1):112-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7747773?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7747773?tool=bestpractice.bmj.com)
14. Neblett CR, Waltz TA, Anderson DE. Neurological involvement in the nevoid basal carcinoma syndrome. *J Neurosurg*. 1971 Nov;35(5):577-84. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5000945?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5000945?tool=bestpractice.bmj.com)
15. Carta R, Del Baldo G, Miele E, et al. Cancer predisposition syndromes and medulloblastoma in the molecular era. *Front Oncol*. 2020 Oct 29;10:566822. [Texto completo \(https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7658916\)](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7658916) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33194646?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33194646?tool=bestpractice.bmj.com)
16. Schroeder K, Gururangan S. Molecular variants and mutations in medulloblastoma. *Pharmgenomics Pers Med*. 2014 Feb 4;7:43-51. [Texto completo \(https://www.dovepress.com/molecular-variants-and-mutations-in-medulloblastoma-peer-reviewed-fulltext-article-PGPM\)](https://www.dovepress.com/molecular-variants-and-mutations-in-medulloblastoma-peer-reviewed-fulltext-article-PGPM) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24523595?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24523595?tool=bestpractice.bmj.com)
17. 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 \(https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00401-012-0958-8\)](https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00401-012-0958-8) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358457?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358457?tool=bestpractice.bmj.com)

18. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489822?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489822?tool=bestpractice.bmj.com)
19. 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 \(http://clincancerres.aacrjournals.org/content/10/16/5482.long\)](http://clincancerres.aacrjournals.org/content/10/16/5482.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15328187?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15328187?tool=bestpractice.bmj.com)
20. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8523074?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8523074?tool=bestpractice.bmj.com)
21. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17012043?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17012043?tool=bestpractice.bmj.com)
22. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694553?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694553?tool=bestpractice.bmj.com)
23. Sharma T, Schwalbe EC, Williamson D, et al. Second-generation molecular subgrouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes. *Acta Neuropathol.* 2019 Aug;138(2):309-26. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6660496\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6660496) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31076851?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31076851?tool=bestpractice.bmj.com)
24. Choux M, Lena G, Alfonsi S, et al. Medulloblastoma [in French]. *Neurochirurgie.* 1982;28(suppl 1):1-229. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7110502?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7110502?tool=bestpractice.bmj.com)
25. Franceschi E, Hofer S, Brandes AA, et al. EANO-EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma. *Lancet Oncol.* 2019 Dec;20(12):e715-28. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31797797?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31797797?tool=bestpractice.bmj.com)
26. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5471923?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5471923?tool=bestpractice.bmj.com)
27. 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.

28. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8301321?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8301321?tool=bestpractice.bmj.com)
29. Packer RJ, Cogen P, Vezina G, et al. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro Oncol.* 1999 Jul;1(3):232-50. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11550316?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11550316?tool=bestpractice.bmj.com)
30. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2010773?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2010773?tool=bestpractice.bmj.com)
31. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10584843?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10584843?tool=bestpractice.bmj.com)
32. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9427429?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9427429?tool=bestpractice.bmj.com)
33. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9716623?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9716623?tool=bestpractice.bmj.com)
34. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561221?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561221?tool=bestpractice.bmj.com)
35. 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 \(https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/MR-Brain.pdf\)](https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/MR-Brain.pdf)
36. White CL, Kinross KM, Moore MK, et al. Implementation of DNA methylation array profiling in pediatric central nervous system tumors: the AIM BRAIN project: an Australian and New Zealand children's haematology/oncology group study. *J Mol Diagn.* 2023 Oct;25(10):709-28. [Texto completo \(https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525-1578\(23\)00157-5\)](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525-1578(23)00157-5) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37517472?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37517472?tool=bestpractice.bmj.com)
37. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4983156?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4983156?tool=bestpractice.bmj.com)
38. Harisiadis L, Chang CH. Medulloblastoma in children: a correlation between staging and results of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1977 Sep-Oct;2(9-10):833-41. [Texto completo \(https://www.redjournal.org/article/0360-3016\(77\)90181-X/pdf\)](https://www.redjournal.org/article/0360-3016(77)90181-X/pdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/597384?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/597384?tool=bestpractice.bmj.com)

39. Bartlett F, Kortmann R, Saran F. Medulloblastoma. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2013 Jan;25(1):36-45. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245832?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245832?tool=bestpractice.bmj.com)
40. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8869053?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8869053?tool=bestpractice.bmj.com)
41. Padovani L, Horan G, Ajithkumar T. Radiotherapy advances in paediatric medulloblastoma treatment. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2019 Mar;31(3):171-81. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30655168?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30655168?tool=bestpractice.bmj.com)
42. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14967427?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14967427?tool=bestpractice.bmj.com)
43. 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 \(http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2010.34.4341\)](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2010.34.4341) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851568?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851568?tool=bestpractice.bmj.com)
44. 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 \(http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2005.09.095\)](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2005.09.095) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16234523?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16234523?tool=bestpractice.bmj.com)
45. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11554387?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11554387?tool=bestpractice.bmj.com)
46. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054568?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054568?tool=bestpractice.bmj.com)
47. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758008?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758008?tool=bestpractice.bmj.com)
48. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17388946?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17388946?tool=bestpractice.bmj.com)
49. 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 \(http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2004.12.126\)](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2004.12.126) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611503?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611503?tool=bestpractice.bmj.com)

50. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066462?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066462?tool=bestpractice.bmj.com)
51. 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 \(http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2008.18.4176\)](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2008.18.4176) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075266?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075266?tool=bestpractice.bmj.com)
52. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630538?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630538?tool=bestpractice.bmj.com)
53. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10661332?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10661332?tool=bestpractice.bmj.com)
54. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001263?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001263?tool=bestpractice.bmj.com)
55. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250820?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250820?tool=bestpractice.bmj.com)
56. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647172?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647172?tool=bestpractice.bmj.com)
57. 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 \(http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2011.40.2792\)](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2011.40.2792) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665539?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665539?tool=bestpractice.bmj.com)
58. Cohen KJ, Munjapara V, Aguilera D, et al. A pilot study omitting radiation in the treatment of children with newly diagnosed wnt-activated medulloblastoma. *Clin Cancer Res*. 2023 Dec 15;29(24):5031-7. [Texto completo \(https://aacrjournals.org/clincancerres/article/29/24/5031/731675/A-Pilot-Study-Omitting-Radiation-in-the-Treatment\)](https://aacrjournals.org/clincancerres/article/29/24/5031/731675/A-Pilot-Study-Omitting-Radiation-in-the-Treatment) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37498309?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37498309?tool=bestpractice.bmj.com)

59. 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 \(http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2012.43.9984\)](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2012.43.9984) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23857975?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23857975?tool=bestpractice.bmj.com)
60. Leary SES, Packer RJ, Li Y, et al. Efficacy of carboplatin and isotretinoin in children with high-risk medulloblastoma: a randomized clinical trial from the children's oncology group. *JAMA Oncol*. 2021 Sep 1;7(9):1313-21. [Texto completo \(https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8299367\)](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8299367) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34292305?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34292305?tool=bestpractice.bmj.com)
61. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26274622?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26274622?tool=bestpractice.bmj.com)
62. Massimino M, Barretta F, Dossena C, et al. Long-term outcome of the Milano-hyperfractionated accelerated radiotherapy strategy for high-risk medulloblastoma, including the impact of molecular subtype. *Neuro Oncol*. 2025 Jan 12;27(1):209-18. [Texto completo \(https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11726337\)](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11726337) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39331528?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39331528?tool=bestpractice.bmj.com)
63. Marschke RF, Borad MJ, McFarland RW, et al. Findings from the phase I clinical trials of CX-4945, an orally available inhibitor of CK2. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):3087.
64. Juraschka K, Taylor MD. Medulloblastoma in the age of molecular subgroups: a review. *J Neurosurg Pediatr*. 2019 Oct 1;24(4):353-63. [Texto completo \(https://thejns.org/pediatrics/view/journals/j-neurosurg-pediatr/24/4/article-p353.xml?tab_body=fulltext\)](https://thejns.org/pediatrics/view/journals/j-neurosurg-pediatr/24/4/article-p353.xml?tab_body=fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31574483?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31574483?tool=bestpractice.bmj.com)
65. Menyhárt O, Giangaspero F, Győrffy B. Molecular markers and potential therapeutic targets in non-WNT/non-SHH (group 3 and group 4) medulloblastomas. *J Hematol Oncol*. 2019 Mar 15;12(1):29. [Texto completo \(https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-019-0712-y\)](https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-019-0712-y) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30876441?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30876441?tool=bestpractice.bmj.com)
66. El Doussouki M, Gajjar A, Chamdine O. Molecular genetics of medulloblastoma in children: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. 25 Jan 2019 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fnl-2018-0030\)](https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fnl-2018-0030)
67. Iv M, Zhou M, Shpanskaya K, et al. MR imaging-based radiomic signatures of distinct molecular subgroups of medulloblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 Jan;40(1):154-61. [Texto completo \(http://www.ajnr.org/content/40/1/154.long\)](http://www.ajnr.org/content/40/1/154.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30523141?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30523141?tool=bestpractice.bmj.com)
68. 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 \(https://www.pnas.org/content/109/20/7859.long\)](https://www.pnas.org/content/109/20/7859.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22550175?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22550175?tool=bestpractice.bmj.com)

69. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389035?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389035?tool=bestpractice.bmj.com)
70. Samkari A, White JC, Packer RJ. Medulloblastoma: toward biologically based management. *Semin Pediatr Neurol.* 2015 Mar;22(1):6-13. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25976255?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25976255?tool=bestpractice.bmj.com)
71. Vázquez M, Bachmann N, Pica A, et al. Early outcome after craniospinal irradiation with pencil beam scanning proton therapy for children, adolescents and young adults with brain tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2023 Feb;70(2):e30087. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36377685?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36377685?tool=bestpractice.bmj.com)
72. Tran S, Lim PS, Bojaxhiu B, et al. Clinical outcomes and quality of life in children and adolescents with primary brain tumors treated with pencil beam scanning proton therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2020 Dec;67(12):e28465. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32902137?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32902137?tool=bestpractice.bmj.com)
73. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071274?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071274?tool=bestpractice.bmj.com)
74. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561268?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561268?tool=bestpractice.bmj.com)
75. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7931615?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7931615?tool=bestpractice.bmj.com)
76. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413699?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413699?tool=bestpractice.bmj.com)
77. Michalski JM, Janss AJ, Vezina LG, et al. Children's oncology group phase III trial of reduced-dose and reduced-volume radiotherapy with chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2021 Aug 20;39(24):2685-97. [Texto completo \(https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8376317\)](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8376317) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34110925?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34110925?tool=bestpractice.bmj.com)
78. Salloum R, Chen Y, Yasui Y, et al. Late morbidity and mortality among medulloblastoma survivors diagnosed across three decades: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2019 Mar 20;37(9):731-40. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00969?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00969?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30730781?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30730781?tool=bestpractice.bmj.com)

79. Lafay-Cousin L, Dufour C. High-dose chemotherapy in children with newly diagnosed medulloblastoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 7;14(3):837. [Texto completo \(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8834150\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8834150) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35159104?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35159104?tool=bestpractice.bmj.com)
80. 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 \(http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2010.30.2299\)](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2010.30.2299) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20940197?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20940197?tool=bestpractice.bmj.com)
81. Lazow MA, Palmer JD, Fouladi M, et al. Medulloblastoma in the modern era: review of contemporary trials, molecular advances, and updates in management. *Neurotherapeutics*. 2022 Oct;19(6):1733-51. [Texto completo \(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9723091\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9723091) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35859223?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35859223?tool=bestpractice.bmj.com)
82. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):821-31. [Texto completo \(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4867119\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4867119) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27040285?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27040285?tool=bestpractice.bmj.com)
83. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258095?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258095?tool=bestpractice.bmj.com)
84. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153558?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153558?tool=bestpractice.bmj.com)
85. O'Halloran K, Phadnis S, Friedman GK, et al. Effective re-induction regimen for children with recurrent medulloblastoma. *Neurooncol Adv*. 2024 May 10;6(1):vdae070. [Texto completo \(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11165644\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11165644) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38863988?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38863988?tool=bestpractice.bmj.com)
86. Peyrl A, Chocholous M, Sabel M, et al. Sustained survival benefit in recurrent medulloblastoma by a metronomic antiangiogenic regimen: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Oncol*. 2023 Dec 1;9(12):1688-95. [Texto completo \(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10603581\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10603581) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37883081?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37883081?tool=bestpractice.bmj.com)
87. Shiba Y, Motomura K, Taniguchi R, et al. Efficacy and safety of bevacizumab, irinotecan, and temozolomide combination for relapsed or refractory pediatric central nervous system embryonal tumor: a single-institution study. *J Neurosurg Pediatr*. 2023 Mar 10:1-9. [Texto completo \(https://thejns.org/pediatrics/view/journals/j-neurosurg-pediatr/31/6/article-p624.xml\)](https://thejns.org/pediatrics/view/journals/j-neurosurg-pediatr/31/6/article-p624.xml) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36905668?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36905668?tool=bestpractice.bmj.com)

88. 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 \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3696394?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3696394?tool=bestpractice.bmj.com)
89. Chevignard M, Câmara-Costa H, Doz F, et al. Core deficits and quality of survival after childhood medulloblastoma: a review. *Neurooncol Pract.* 2017 Jun;4(2):82-97. [Texto completo \(https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6655396\)](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6655396) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31385962?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31385962?tool=bestpractice.bmj.com)
90. Taylor LP, Besbris JM, Graf WD, et al. Clinical guidance in neuropalliative care: an AAN position statement. *Neurology.* 2022 Mar 8;98(10):409-16. [Texto completo \(https://n.neurology.org/content/98/10/409.long\)](https://n.neurology.org/content/98/10/409.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35256519?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35256519?tool=bestpractice.bmj.com)
91. National Institute for Health and Care Excellence. Brain tumours (primary) and brain metastases in over 16s. Jan 2021 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nice.org.uk/guidance/ng99\)](https://www.nice.org.uk/guidance/ng99)

Imagens

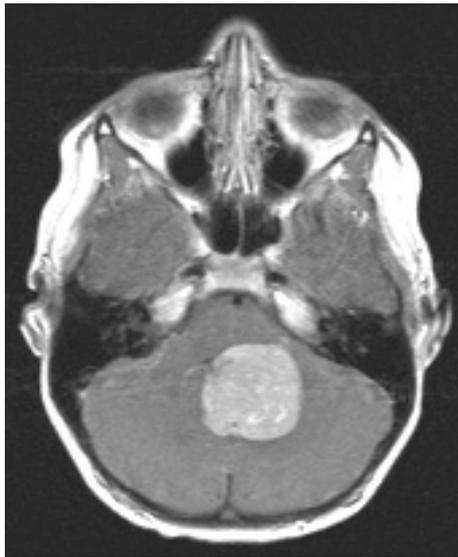


Figura 1: RNM: visão axial do meduloblastoma, ponderada em T1 com gadolínio, mostrando uma lesão sólida e cística, com forte realce pelo contraste, ocupando o quarto ventrículo

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

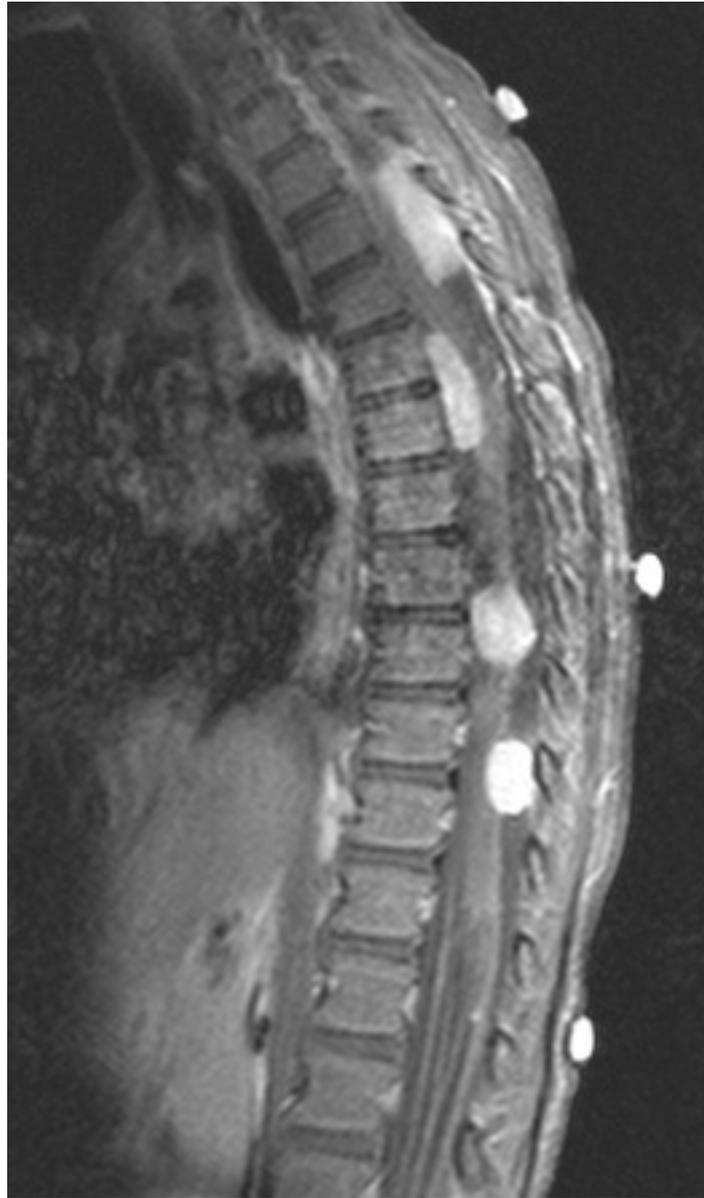


Figura 3: RNM: visão sagital, ponderada em T1 com gadolínio, mostrando várias metástases em gota, com forte realce pelo contraste, de um meduloblastoma posterior do quarto ventrículo

Do acervo de Peter B. Storm; usado com permissão

Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

Fale conosco

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ
BMA House
Tavistock Square
London
WC1H 9JR
UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Tobey J. MacDonald, MD

Professor

Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA

Declarações: TJM declares that he has no competing interests.

// Agradecimentos:

Dr Tobey J. MacDonald would like to gratefully acknowledge Dr Gail Horan, Dr Fiona Harris, Dr Thankamma V. Ajithkumar, 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.

Declarações: GH carries out lectures and paid consultancy work for Janssen, and holds shares in GenesisCare. GH and TVA are authors of references cited in this topic. FH, SV, BP, MJF, PBS, and GGH declare that they have no competing interests.

// Pares revisores:

David Rowed, MD

Division of Neurosurgery

University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Declarações: DR declares that he has no competing interests.

Michael Vloeberghs, MD, PhD

Professor of Paediatric Neurosurgery

Nottingham University Hospital, Nottingham, UK

Declarações: MV declares that he has no competing interests.