

**SBOC**

SOCIEDADE  
BRASILEIRA  
DE ONCOLOGIA  
CLÍNICA

DIRETRIZES DE  
TRATAMENTOS  
ONCOLÓGICOS

2026

TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

# SISTEMA NERVOSO CENTRAL: TUMORES RAROS



## Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de tumores raros do sistema nervoso central. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

### AUTORES

#### Coordenação

Comitê de Tumores do Sistema Nervoso Central SBOC

Dra. Camilla Akemi Felizardo Yamada

Dr. Flávio Silva Brandão

Dr. Gustavo Duarte Ramos Matos

Dr. Roberto Abramoff

Dra. Thamires Oliveira Silva

Dr. Victor Gondim

Dra. Clarissa Baldotto

*Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Sistema nervoso central: tumores raros". DATA DE PUBLICAÇÃO 25/05/2026 PRESIDENTE Dra. Clarissa Baldotto PRESIDENTE ELEITO Dr. Fábio Franke PRESIDENTE DE HONRA Dra. Angélica Nogueira DIRETORIA Dr. André Sasse, Dra. Daniele Assad, Dra. Danielle Laperche, Dr. Helano Carioca, Dra. Marcela Crosara, Dr. Max Senna Mano, Dr. Rodrigo Guedes, Dr. Romualdo Barroso, Dr. William William CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dra. Ana Amélia Viana e Dr. José Aurílio Rocha ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) PROJETO GRÁFICO Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) CONTATO SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 - São Paulo/SP TELEFONES (11) 3179.0090, (11) 3192.9284*

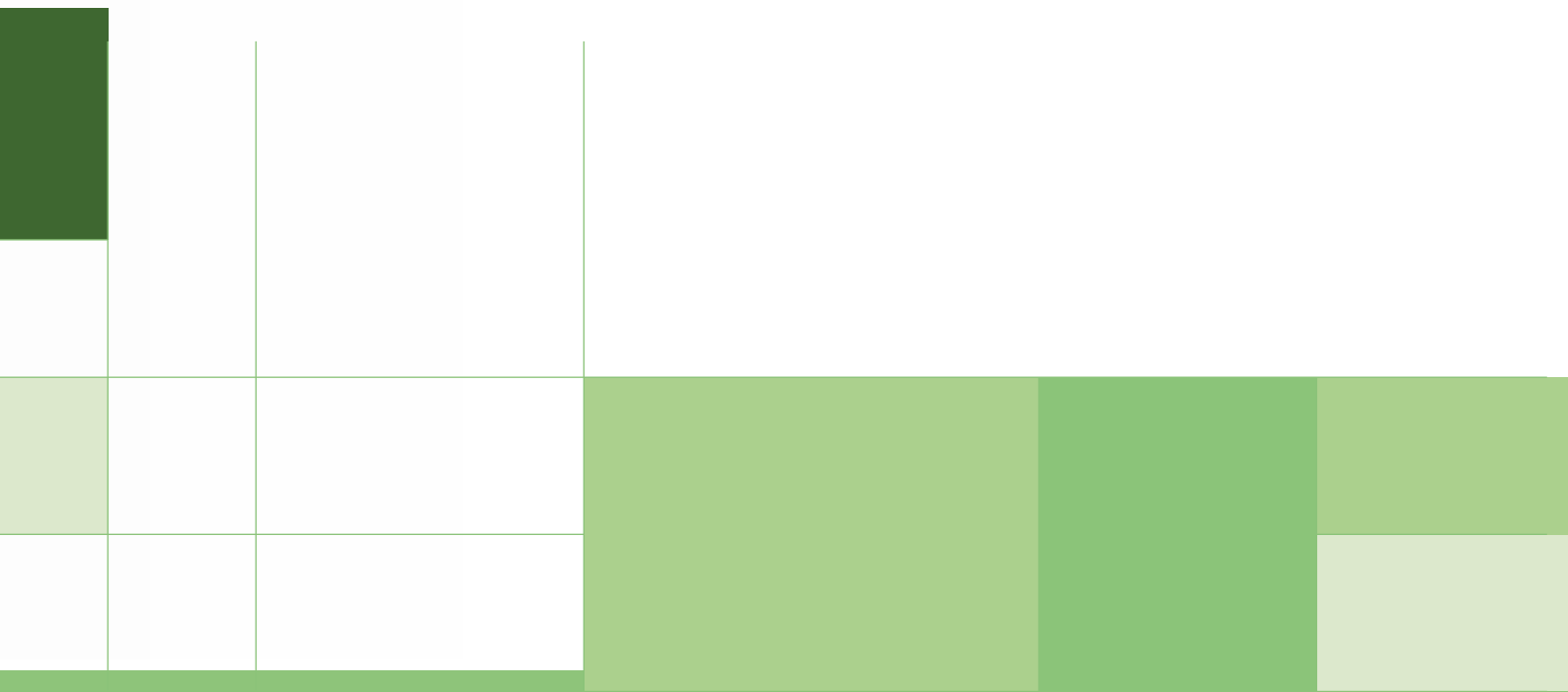
## Neste capítulo

---

<b>CRANIOFARINGIOMA</b>	<b>4</b>
<b>MENINGIOMA</b> (GRAUS 1, 2 E 3)	<b>14</b>
<b>NEUROFIBROMATOSE TIPO 1</b>	<b>26</b>
<b>ADENOMAS HIPOFISÁRIOS</b> (TUMORES NEUROENDÓCRINOS DE HIPÓFISE - PITNET)	<b>40</b>
<b>HEMANGIOBLASTOMA</b>	<b>48</b>
<b>EPENDIMOMA</b>	<b>58</b>
<b>MEDULOBLASTOMA</b>	<b>68</b>

SISTEMA NERVOSO CENTRAL: TUMORES RAROS

# CRANIOFARINGIOMA



## Lista de abreviaturas

---

ACTH	<i>Adrenocorticotropic Hormone</i> (Hormônio Adrenocorticotrófico)
AE1/AE3	Anticorpos citoqueratínicos de baixo e alto peso molecular ( <i>Anti-Cytokeratin AE1/AE3</i> )
<i>BRAF</i>	Gene <i>BRAF</i>
CTNNB1	<i>Catenin Beta 1</i> (Catenina Beta 1)
FR	Força de recomendação
FSH	<i>Follicle-Stimulating Hormone</i> (Hormônio Folículo-Estimulante)
LH	<i>Luteinizing Hormone</i> (Hormônio Luteinizante)
NE	Nível de evidência
OMS	Organização Mundial de Saúde
RM	Ressonância magnética
RT	Radioterapia
TSH	<i>Thyroid-Stimulating Hormone</i> (Hormônio Estimulante da Tireoide)

# Introdução

O craniofaringioma é um tumor epitelial benigno (OMS grau 1), raro, de crescimento lento, originado de remanescentes da bolsa de Rathke. Embora apresente distribuição bimodal, com pico pediátrico, cerca de 30–40% dos casos ocorrem em adultos, geralmente entre a quarta e sexta décadas de vida. Em adultos, a apresentação clínica tende a ser mais insidiosa, frequentemente relacionada à compressão de estruturas hipotalâmico-hipofisárias.<sup>1,2</sup>

## Estadiamento

Não existe um sistema de estadiamento TNM formal. A doença é classificada com base em critérios anatômicos, histológicos e de extensão local, que orientam prognóstico e tratamento:<sup>1,2</sup>

### Localização:

- intraselar, supraselar ou combinada

### Relação com o hipotálamo (classificações de Puget ou semelhantes):<sup>1,3</sup>

- **Grau 0:** sem envolvimento hipotalâmico;
- **Grau 1:** deslocamento hipotalâmico;
- **Grau 2:** invasão hipotalâmica.

### Histologia:

- Tipo adamantóide;
- Tipo papilífero (predominante em adultos).

Esses fatores são mais relevantes clinicamente do que um estadiamento clássico.

# Avaliação inicial

## História clínica

A anamnese deve ser detalhada, com atenção especial a sintomas de evolução lenta:

- Cefaleia crônica e progressiva;<sup>1</sup>
- Alterações visuais (redução da acuidade, hemianopsia bitemporal);
- Sintomas endócrinos: fadiga, ganho de peso, hipogonadismo, disfunção tireoidiana, poliúria/polidipsia;
- Alterações cognitivas e comportamentais (especialmente quando há envolvimento hipotalâmico).

Exame físico:

- Avaliação neurológica completa;
- Exame oftalmológico com campimetria;
- Avaliação clínica endócrina (sinais de hipopituitarismo).

## Exames de imagem

Ressonância magnética (RM) de encéfalo com contraste: exame de escolha;<sup>1,4</sup>

- Lesão sólida-cística, frequentemente heterogênea;
- Componentes císticos hiperintensos em T1 (conteúdo rico em colesterol);
- Avaliação crítica da relação com quiasma óptico, hipófise e hipotálamo.

Tomografia computadorizada: útil para detectar calcificações (mais comuns no subtipo adamantinomatose).

## Exames laboratoriais

A avaliação hormonal é mandatória, tanto no diagnóstico quanto no seguimento:

- Eixo corticotrófico (ACTH, cortisol basal);
- Eixo tireotrófico (TSH, T4 livre);
- Eixo gonadotrófico (LH, FSH, testosterona/estradiol);
- Prolactina;
- Avaliação do metabolismo hídrico (sódio sérico, osmolaridade plasmática e urinária).<sup>1</sup>

## Anatomia patológica

### Análise morfológica

#### Adamantinomatoide:

- Arquitetura em ninhos epiteliais;
- Presença de *wet keratin*;
- Calcificações frequentes.

#### Papilífero:

- Epitélio escamoso bem diferenciado;
- Estruturas papilares fibrovasculares;
- Ausência de calcificações e *wet keratin*.

## Imuno-histoquímica

A imuno-histoquímica auxilia no diagnóstico diferencial:

Citoqueratinas (AE1/AE3): positivas;

$\beta$ -catenina:

- Nuclear no subtipo adamantinomatóide;
- Membranosa no papilífero.

Ki-67: geralmente baixo, mas pode ter valor prognóstico em recorrência.

## Análise molecular

- Mutação BRAF V600E: característica do craniofaringioma papilífero;<sup>1,2</sup>
- Mutação CTNNB1 ( $\beta$ -catenina): típica do subtipo adamantinomatoide;
- Essas alterações têm impacto terapêutico direto, sobretudo no adulto.

## Tratamento

### Cirurgia NE MODERADO/FR FORTE

Objetivo:

- ressecção máxima segura, evitando morbidade hipotalâmica significativa,<sup>1-3</sup>

Abordagens:

- transcraniana ou endoscópica endonasal;

Ressecção subtotal associada à RT é estratégia comum em adultos;

Em casos com invasão hipotalâmica, recomenda-se ressecção subtotal seguida de RT adjuvante, em vez de ressecção radical.<sup>1,3</sup>

#### Considerações e bases científicas para recomendações

Estudos retrospectivos e metanálises indicam que a ressecção total, embora associada a menor taxa de recorrência radiológica, resulta em maior incidência de disfunção hipotalâmica, déficits cognitivos e dependência hormonal permanente. Por outro lado, a estratégia de ressecção subtotal seguida de radioterapia adjuvante apresenta taxas comparáveis de controle local, com menor morbidade funcional.

**Recomendação:** A cirurgia deve buscar ressecção máxima segura. Em casos com invasão hipotalâmica, recomenda-se evitar ressecções radicais em favor de estratégias combinadas.

### Radioterapia NE MODERADO/FR FORTE

Radioterapia conformada;

Radiocirurgia estereotáxica (casos selecionados);

Protonterapia (quando disponível).<sup>3,5</sup>

#### Considerações e bases científicas para recomendações

Evidências observacionais mostram que a RT adjuvante após ressecção subtotal reduz significativamente o risco de recorrência local. Técnicas modernas conformadas e estereotáxicas permitem melhor preservação de tecidos adjacentes, reduzindo toxicidade tardia. Não há evidência de superioridade clara entre modalidades, devendo a escolha considerar disponibilidade e anatomia tumoral.<sup>3,5</sup>

**Recomendação:** Radioterapia deve ser considerada padrão após ressecção incompleta ou em recorrência, preferencialmente com técnicas conformadas.

## Terapias sistêmicas e alvo-moleculares

Em craniofaringiomas papilíferos com mutação *BRAF V600E*, a terapia alvo com inibidores de BRAF, isolados ou associados a inibidores de MEK, deve ser considerada em doença recorrente, progressiva ou como estratégia neoadjuvante [NE MODERADO/FR FORTE](#).<sup>5-8</sup>

A indicação de terapia alvo-molecular deve ser discutida em contexto multidisciplinar [NE BAIXO/FR FORTE](#).

### Considerações e bases científicas para recomendações

Ensaio clínico pequenos, estudos de fase II e séries de casos demonstraram respostas radiológicas expressivas ao bloqueio da via BRAF/MEK em craniofaringiomas papilíferos, incluindo redução volumétrica rápida e sustentada. Em alguns casos, o uso neoadjuvante permitiu cirurgias menos extensas ou adiamento da RT.

**Recomendação:** Em tumores papilíferos BRAF-mutados, a terapia alvo deve ser considerada em doença recorrente, progressiva ou como estratégia neoadjuvante, após discussão multidisciplinar.

## Conduta na recorrência e progressão

Nova cirurgia, se tecnicamente viável;

RT (se não realizada previamente);

Terapia alvo-molecular em tumores *BRAF*-mutados;

Manejo multidisciplinar é essencial.<sup>1-9</sup>

### Considerações e bases científicas para recomendações

A recorrência é comum, mesmo após tratamento inicial agressivo. Evidências sugerem que abordagens sequenciais, com alternância entre cirurgia, RT e terapias alvo, oferecem melhor controle cumulativo com menor toxicidade do que reintervenções radicais repetidas.

**Recomendação:** O manejo da recorrência deve ser individualizado, considerando tratamentos prévios, perfil molecular e estado funcional do paciente.<sup>1-9</sup>

## Considerações finais

O manejo do craniofaringioma em adultos deve se basear em evidências que priorizam controle tumoral duradouro com preservação funcional. A integração entre cirurgia conservadora, radioterapia moderna e terapias alvo-moleculares representa o paradigma atual, reforçando o papel do oncologista clínico como coordenador do cuidado multidisciplinar.

## Seguimento

O seguimento deve incluir RM seriada, avaliação endocrinológica contínua e monitorização oftalmológica e neurocognitiva.

### Considerações e bases científicas para recomendações

Estudos de longo prazo mostram que complicações endócrinas, metabólicas e cognitivas podem surgir anos após o tratamento inicial, independentemente do controle tumoral. O seguimento multidisciplinar contínuo está associado a melhor manejo dessas sequelas e melhora da qualidade de vida.

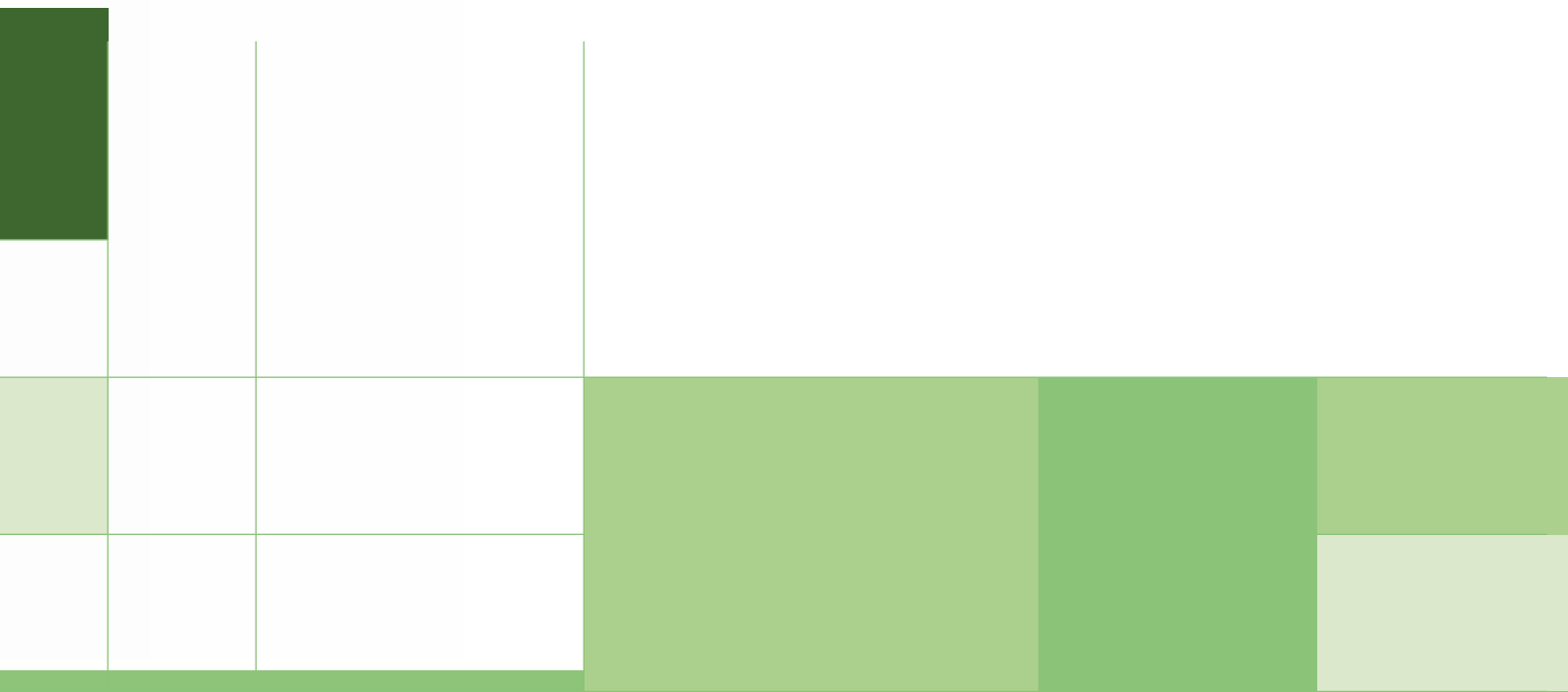
Recomendação: O seguimento deve ser prolongado e multidisciplinar, com vigilância por imagem e avaliação clínica periódica.<sup>1,8</sup>

## Referências

1. Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barbera JP, Puget S. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):75.
2. Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, Dias-Santagata D, et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet*. 2014;46(2):161–165. DOI:10.1038/ng.2868.
3. Apps JR, Gill C, Sheybani A, et al. Contemporary biological insights and clinical management of craniopharyngiomas. *Neurosurg Focus*. 2023;41(6):E2.
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 5th ed. Lyon: IARC-WHO Classification of Tumours; 2021.
5. Masson-Côta L, Hashizume R, et al. Adult craniopharyngioma tumors: long-term outcomes in the contemporary era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(2):546–552.
6. Brastianos PK, Santagata S, et al. BRAF–MEK inhibition in papillary craniopharyngioma. *N Engl J Med*. 2023;388:1923–1934.
7. Calvanese F, Cusimano V, et al. Neoadjuvant B-RAF and MEK inhibitor targeted therapy in papillary craniopharyngioma. *Front Endocrinol*. 2022;13:882381.
8. Roque A, et al. BRAF-V600E mutant papillary craniopharyngioma: molecular pathology and clinical implications. *Clin Cancer Insights*. 2017.174(4):R139–R144.
9. Cuny T, et al. Diagnosis and management of craniopharyngioma in adults. *Ann Endocrinol*. 2025;86(1):101631.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL: TUMORES RAROS

# MENINGIOMA (GRAUS 1, 2 E 3)



## Lista de abreviaturas

---

AKT1	<i>Serine/Threonine Kinase 1</i>
BAP1	<i>BRCA1-Associated Protein 1</i>
CDKN2A	<i>Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A</i>
CDKN2B	<i>Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2B</i>
CGA	Campo de grande aumento
DWI	<i>Diffusion-Weighted Imaging</i> (Imagem ponderada em difusão)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>Epithelial Membrane Antigen</i> (Antígeno epitelial de membrana)
GFAP	<i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i> (Proteína glial fibrilar ácida)
H3K27me3	Trimetilação da lisina 27 na subunidade proteica da histona H3
KLF4	<i>Kruppel-Like Factor 4</i>
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i>
NF2	<i>Neurofibromin 2</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
RM	Ressonância magnética
RP	Receptor de progesterona
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SMARCE1	<i>SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily E, member 1</i>
SMO	<i>Smoothened</i>
SRS	<i>Stereotactic Radiosurgery</i> (Radiocirurgia estereotática)
SRT	<i>Stereotactic Radiation Therapy</i> (Radioterapia estereotática)
SSTR	<i>Somatostatin Receptor</i> (Receptor de somatostatina)
SSTR2A	<i>Somatostatin Receptor type 2A</i> (Receptor de Somatostatina tipo 2A)
TC	Tomografia computadorizada
TRAF7	<i>TNF Receptor-Associated Factor 7</i>

## Estadiamento

Para o diagnóstico de meningioma não se aplica o estadiamento baseado no tamanho do tumor, LFN e presença de metástases (TNM).

O meningioma é classificado segundo a atualização da OMS 2021 em:<sup>1</sup>

Grau	Grau 1 (Benigno)	Grau 2	Grau 3
<b>Prevalência</b>	~85-95%	~5-10%	~1-5%
<b>Critérios Diagnóstico</b>	< 4 figuras de mitose em 10 CGA consecutivos	4 a 19 figuras de mitose em 10 consecutivos CGA a cada 0,16 mm <sup>2</sup> (pelo menos 2,5/mm <sup>2</sup> ) ou Invasão cerebral inequívoca (não apenas disseminação perivascular ou indentação do parênquima cerebral sem violação da pia-máter) ou Subtipo morfológico específico (cordoide ou células claras) ou Pelo menos 3 dos seguintes: 1. Aumento da celularidade 2. Células pequenas com elevada relação núcleo: citoplasma 3. Nucleotídeos proeminentes 4. Padrão de crescimento sólido em lençóis, difuso e sem arquitetura definida 5. Focos de necrose espontânea (não iatrogênica)	≥ 20 figuras de mitose em 10 consecutivos CGA a cada 0,16 mm <sup>2</sup> (pelo menos 12,5/mm <sup>2</sup> ) ou Anaplasia franca (sarcoma, carcinoma ou melanoma-like) ou Histologia papilífera/rabdoide
<b>Subtipos histológicos</b>	Meningotelial Fibroso (Fibroblástico) Transicional (Misto) Psamomatoso Angiomatoso Microcístico Secretor Rico em linfócitos e plasmócitos Metaplásico	Atípico Cordoide Células Claras	Anaplásico Papilífero Rabdoide
<b>Perfil Molecular</b>	<i>AKT1</i> (/ <i>TRAF7</i> ), <i>SMO</i> (meningotelial), <i>NF2 del 22q</i> (fibroblástico, transicional, psamomatoso), <i>KLF4/TRAF7</i> (secretor), <i>NF2</i> ganho 5 (metaplásico, microcístico, angiomatoso)	<i>NF2 del 1p</i> ou <i>del 22q</i> (atípico)  <i>NF2 del 2p</i> (cordoide), <i>SMARCE1</i> (células claras)	Mutação do promotor <i>TERT</i> ou Deleção homozigótica de <i>CDKN2A</i> e/ou <i>CDKN2B</i> são definidoras de Grau 3  <i>BAP1</i> (rabdoide)  <i>PBRM1</i> (papilífero)

Adaptado de: Front Oncol 2023 Aug 22;13:11378492 e Neuro Oncol 2021 Nov 2;23(11):1821-1834.<sup>3</sup>

# Avaliação inicial

## História clínica e exame físico

A avaliação neurológica deve ser detalhada. Sugerimos a utilização da escala NANO (Neurologic Assessment in Neuro Oncology);<sup>4</sup>

Deve-se avaliar a presença de déficits focais, crises convulsivas, sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, o uso de anticonvulsivantes, a história de reações alérgicas, as comorbidades, os medicamentos de uso contínuo, a *performance status* (KPS/ECOG) e a cognição.

## Exames de Imagem

A TC e a RM do crânio com contraste constituem os principais métodos para diagnóstico, estadiamento, monitoramento e avaliação de resposta ao tratamento dos meningiomas. A TC é particularmente útil para identificar efeitos crônicos do crescimento tumoral lento, incluindo remodelamento ósseo, hiperostose adjacente e calcificações intratumorais. Já a RM é o exame de escolha para caracterização tumoral, tipicamente demonstrando lesão extra-axial baseada na dura-máter, isointensa e com realce intenso e homogêneo pelo contraste. Cerca de 10–15% dos meningiomas podem apresentar padrões atípicos, simulando metástases ou gliomas de alto grau.<sup>5</sup> Portanto, sequências como a perfusão e a difusão (DWI) podem auxiliar na predição de grau e agressividade tumoral e, a espectrometria, embora não seja obrigatória, também pode contribuir para o diagnóstico.

A angiografia cerebral pode ser indicada em casos selecionados para planejamento cirúrgico, dada a hipervascularização e o risco de sangramento intraoperatório.<sup>3,5</sup> Embora, a embolização pré-operatória não seja recomendada rotineiramente na prática atual e tenha sido associada ao aumento do risco de complicações cardiovasculares pós-operatórias.<sup>6</sup>

Os meningiomas superexpressam receptores de somatostatina (SSTRs), o que permite sua visualização por meio de ligantes de SSTR radiomarcados com gálio-68. Diversos ligantes de SSTR estão disponíveis para uso clínico rotineiro, incluindo Ga-68 DOTA-Tyr3-octreotídeo (DOTATOC) e o Ga-68 DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotato (DOTATATE). As indicações mais comuns para o uso de PET com esses ligantes incluem o auxílio no diagnóstico diferencial, a delimitação da extensão do meningioma para planejamento terapêutico e o diagnóstico de recidiva da doença.

## Exames Laboratoriais

Hemograma completo;  
Coagulograma;  
Bioquímica (eletrólitos, função renal e hepática).

## Anatomia Patológica

### Análise morfológica:

- Atividade mitótica;
- Necrose (padrão e extensão);
- Celularidade;
- Relação núcleo: citoplasma;
- Nucleotídeos;
- Arquitetura;
- Anaplasia;
- Tipo celular (células claras, cordoide, papilífero e rabdoide);
- Invasão cerebral.

### Análise imuno-histoquímica (IHQ):

O diagnóstico de meningioma é primariamente morfológico e não exige obrigatoriamente a realização de IHQ. No entanto, esta pode ser considerada auxiliar, sendo indicada para confirmar casos duvidosos, diferenciar meningioma de outros tumores durais ou mimetizadores e apoiar a subclassificação em situações específicas.

EMA positivo apoia a origem meningotelial. RP é frequentemente positivo e está associado ao baixo grau. SSTR2A fortemente positivo é um marcador sensível para meningioma. Vimentina positiva suporta o fenótipo mesenquimal. GFAP geralmente é negativo e exclui tumores de origem glial. STAT6 negativo exclui tumor fibroso solitário; e SOX10/Melan-A negativos exclui tumores melanocíticos.<sup>3</sup>

### Análise molecular

Diversos biomarcadores moleculares estão associados a classificação e graduação dos meningiomas, incluindo: *SMARCE1* (subtipo de células claras), *BAP1* (subtipos rabdoide e papilífero), *KLF4/TRAF7* (subtipo secretor), mutações do promotor *TERT* e/ou deleção homocigótica de *CDKN2A/B* (grau 3), perda da expressão nuclear de *H3K27me3* (prognóstico desfavorável), e, o perfil de metilação, pode ajudar a definir subtipos prognósticos.<sup>3</sup>

Teste molecular amplo com finalidade terapêutica não é recomendado rotineiramente no diagnóstico inicial, sendo mais relevante em doença recorrente ou refratária, quando opções cirúrgicas e radioterápicas foram esgotadas e há consideração de terapias experimentais ou ensaios clínicos [NE BAIXO/FR FRACA](#).<sup>7</sup>

A testagem molecular do promotor *TERT* e de *CDKN2A/B* tem valor prognóstico e impacto na graduação dos meningiomas segundo os critérios da OMS,<sup>1-3</sup> e devem ser testados quando disponíveis.<sup>7</sup>

## Tratamento

Meningiomas incidentais em pacientes assintomáticos frequentemente apresentam crescimento lento, podendo ser manejados com observação clínica e imagem seriada. Em casos selecionados, a conduta expectante é apropriada até evidência de progressão tumoral significativa ou surgimento de sintomas. Contudo, devido à imprevisibilidade do padrão de crescimento individual, o seguimento radiológico periódico é mandatório.

A abordagem multidisciplinar é extremamente necessária, uma vez que os princípios fundamentais da cirurgia do meningioma são a ressecção máxima segura com baixa morbidade e preservação da função neurológica em indivíduos aptos à cirurgia.

## Tratamento inicial

### Tumores ≤ 3 cm e assintomáticos

- Observação [NE MODERADO/FR FORTE](#).

### Tumores > 3 cm ou sintomáticos ou múltiplos ou fatores de risco como proximidade com o nervo óptico

**Tumores ressecáveis:** Ressecção cirúrgica máxima segura [NE ALTO/FR FORTE](#).

O manejo pós-operatório depende do grau, extensão da ressecção e sintomas:

- Grau 1: observação. Considerar RT adjuvante para pacientes sintomáticos [NE BAIXO/FR FRACA](#);
- Grau 2 com ressecção completa: considerar RT adjuvante;
- Grau 2 com ressecção incompleta: RT adjuvante ou observação em casos selecionados (*performance status* comprometido, por exemplo) [NE MODERADO/FR FORTE](#);
- Grau 3: RT adjuvante [NE MODERADO/FR FORTE](#).

Nota: Recomenda-se que a RT adjuvante seja discutida de forma multidisciplinar, levando-se em consideração além dos elementos previamente citados, fatores como idade, *performance status*, comorbidades, preferências individuais, características tumorais (tamanho, grau, taxa de crescimento, localização), potenciais consequências neurológicas se não tratado, presença e gravidade dos sintomas e potenciais efeitos adversos do tratamento.

**Tumores irressecáveis:** RT exclusiva [NE MODERADO/FR FORTE](#).

- Grau 1: RT 54 Gy/30 frações ou 50-50,4 Gy/30 frações se proximidade com estruturas críticas; ou quando apropriado: SRS 12-16 Gy/ 1 fração ou SRT hipofracionada 25-30 Gy/ 5 frações se proximidade com estruturas críticas;
- Grau 2: RT 54-60 Gy/ 30 frações. Se ressecção subtotal ou recidiva, recomenda-se doses mais altas (59,4-60 Gy);
- Grau 3: RT 54-60 Gy/ 30 frações. Doses mais altas (66-70 Gy) podem ser necessárias para melhor controle local.

Considerar estudo clínico se elegível a RT e/ou terapia sistêmica.

## Considerações e bases científicas para recomendações

### Cirurgia

O manejo dos meningiomas baseia-se em fatores do paciente (idade, *performance status* e comorbidades) e em características tumorais e terapêuticas (sintomatologia, ressecabilidade e objetivos cirúrgicos). Em casos sintomáticos e cirurgicamente acessíveis, a ressecção é geralmente indicada para alívio dos sintomas e déficits neurológicos.

A ressecção cirúrgica completa pode ser curativa e representa o tratamento de escolha quando viável. O grau tumoral e a extensão da ressecção influenciam significativamente o risco de recorrência. Em uma coorte de 581 pacientes, a SLP em 10 anos foi de 75% após ressecção total e 39% após ressecção subtotal.<sup>8</sup>

As taxas de recorrência precoce para meningiomas graus 1, 2 e 3 variam de 1%–16%, 20%–41% e 56%–63%, respectivamente.<sup>9-11</sup> A classificação de Simpson, que estratifica a extensão da ressecção tumoral e de sua inserção dural (graus 1 a 5), apresenta correlação consistente com o risco de recorrência local e permanece amplamente utilizada desde sua proposição em 1957.<sup>12</sup>

### Radioterapia

A RT após ressecção subtotal do meningioma demonstrou proporcionar sobrevida causa específica em 15 anos comparável à ressecção completa (86% *versus* 88%, respectivamente), em comparação a 51% após ressecção subtotal isolada ( $p=0,0003$ ).<sup>13</sup>

Em pacientes com meningiomas grau 1, a RT após ressecção subtotal reduziu o risco de progressão em comparação à ressecção incompleta isolada, com SLP 91% e 38% em 5 anos ( $p=0,0005$ ), respectivamente, no entanto sem impacto na sobrevida global.<sup>14</sup>

Diante do alto risco de recorrência em meningiomas de alto grau, mesmo após ressecção total,<sup>15</sup> a RT em altas doses ( $> 54$  Gy) constituiu-se o padrão pós-operatório, visando melhor controle local.<sup>16</sup> Dados do estudo de fase II RTOG 0539 indicam que pacientes de alto risco tratados com IMRT (60 Gy/30 frações) alcançaram SLP em 3 anos de 58,8%. Contudo, como o estudo agrupou casos novos e recorrentes, o papel ideal da RT adjuvante após ressecção cirúrgica completa em meningiomas grau 2 recém-diagnosticados permanece controverso.<sup>17</sup>

Estudos retrospectivos e não randomizados demonstram altas taxas de controle local e desfechos favoráveis de sobrevida, especialmente em meningiomas grau 1, consolidando a SRS como opção terapêutica em primeira ou segunda linha para tumores  $<3,5$  cm.<sup>18-22</sup> A dose ideal permanece não plenamente estabelecida, e a SRS pode ser considerada em casos selecionados de meningiomas grau 2, particularmente na doença recorrente.<sup>23-24</sup>

A função do nervo craniano é uma grande preocupação na terapia de meningiomas da base do crânio, portanto, o conceito de tratamento combinado usando cirurgia subtotal e SRS é cada vez mais utilizado, particularmente em tumores periópticos.<sup>3</sup>

## Recorrência/progressão

Nova ressecção cirúrgica (preferível, se factível) **NE MODERADO/FR FORTE**. Deve-se realizar RM crânio 48h após a cirurgia. Considerar tratamento adjuvante em protocolo de estudo clínico ou RT adjuvante (se previamente não irradiado) ou considerar re-irradiação. A re-irradiação deve ser considerada em casos selecionados de meningioma G2 pequenos passíveis de radiocirurgia (SRS 16-20 Gy em fração única ou SRT hipofracionada 27.5-30 Gy em 5 frações se proximidade com estruturas nobres) **NE BAIXO/FR FRACA**

Se nova ressecção cirúrgica não é possível:

RT (preferível, se factível) **NE MODERADO/FR FORTE**;

Terapia sistêmica paliativa, quando a RT não é factível:

- Sunitinibe **NE BAIXO/FR FRACA**;<sup>25</sup>
  - Bevacizumabe **NE MUITO BAIXO/FR FRACA**;<sup>26-27</sup>
  - Bevacizumabe + everolimo **NE BAIXO/FR FRACA**;<sup>28</sup>
  - Análogo de somatostatina **NE MUITO BAIXO/FR FRACA**;<sup>29</sup>
  - Análogo de somatostatina + everolimo **NE BAIXO/FR FRACA**.<sup>30</sup>
- Até o momento, não há terapia sistêmica com indicação em bula brasileira aprovada para meningioma, e portanto, o uso dessas terapias é considerado off label. Além disso, esses tratamentos não foram incorporados ao SUS e não foram incluídos no Rol da ANS.

Observação, quando tratamento clínico não é indicado.



### Considerações e bases científicas para recomendações

#### Terapias sistêmicas

Devido à raridade de pacientes candidatos a tratamento sistêmico, ensaios clínicos randomizados de grande porte são escassos. Estimativas históricas indicam taxas de SLP em 6 meses variando de 0% a 29%.<sup>31</sup>

Um ensaio clínico prospectivo, multicêntrico, não randomizado, de fase II, avaliando a segurança e eficácia do sunitinibe em 36 pacientes pré-tratados com meningioma refratário mostrou SLP em 6 meses de 42%, com SLP mediana de 5,2 meses e SG mediana de 24,6 meses.<sup>25</sup> No entanto, as toxicidades foram consideráveis, com 60% dos pacientes apresentando toxicidade maior ou igual a grau 3.

Dados retrospectivos apoiam o uso de bevacizumabe para pacientes com meningioma recorrente, especialmente para pacientes com sintomas causados por radionecrose, e demonstram SLP em 6 meses de 43,8% com bevacizumabe em monoterapia para paciente com recorrência após cirurgia e para meningioma graus 2 e 3 refratários à radiação.<sup>26-27</sup>

Em um ensaio de fase II, avaliando a eficácia e segurança do bevacizumabe combinado com everolimo para meningioma recorrente (N = 17), foi relatada doença estável em 88% dos pacientes, sem relatos de respostas completas ou parciais. As medianas de SLP e SG foram de 22,0 meses e 23,8 meses, respectivamente.<sup>28</sup>

## Seguimento

Na ausência de dados, não existe um consenso claro de como deve ser o seguimento clínico e radiológico.

Sugestão baseado no *guideline* da EANO 2021:<sup>3</sup>

- Grau 1: RM de crânio a cada 12 meses por 5 anos. Após 5 anos realizar a cada 2 anos;
- Grau 2: RM de crânio a cada 6 meses por 5 anos. Após 5 anos, realizar anualmente;
- Grau 3: RM de crânio a cada 3-6 meses e sempre que clinicamente indicado.

Monitoramento clínico neurológico e funcional.

### Considerações e bases científicas para recomendações

A vigilância deve ser prolongada devido ao risco tardio de recorrência, mas não há consenso se isso se aplica para meningiomas incidentais, pequenos e assintomáticos. Desta maneira, Islim *et al* desenvolveram um modelo prognóstico para personalizar regimes de monitoramento para pacientes com meningiomas assintomáticos incidentais.<sup>32</sup> Ao combinar dados sobre a idade, *performance status*, comorbidades e características de ressonância magnética do meningioma (hiperintensidade do meningioma, edema peritumoral, proximidade com estruturas neurovasculares, tamanho), os pacientes são categorizados como de baixo, médio ou alto risco de crescimento e progressão, e uma estratégia de monitoramento individualizada pode ser desenvolvida e a calculadora está disponível gratuitamente ([www.impact-meningioma.com](http://www.impact-meningioma.com)).<sup>33</sup>

## Referências

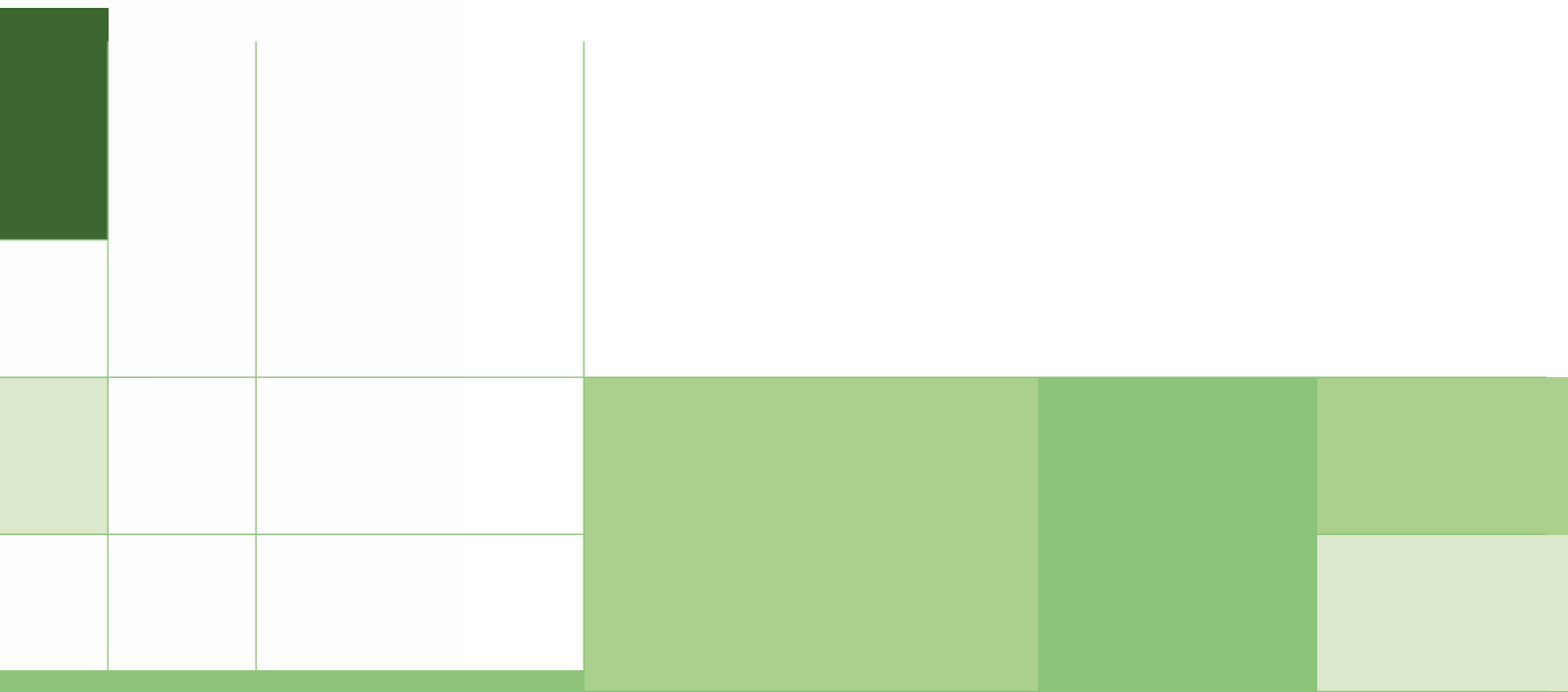
1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231-1251.
2. Yarabarla V, Mylarapu A, Han TJ, et al. Intracranial meningiomas: an update of the 2021 World Health Organization classifications and review of management with a focus on radiation therapy. *Front Oncol.* 2023 Aug 22;13:1137849.
3. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol.* 2021 Nov 2;23(11):1821-1834.
4. Nayak L, DeAngelis LM, Brandes AA, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. *Neuro-Oncology.* 2017 May 1;19(5):625-35.
5. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers. Version 3.2025. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf). Acesso em 25 de janeiro de 2025.
6. Wirsching HG, Richter JK, Sahm F, et al. Post-operative cardiovascular complications and time to recurrence in meningioma patients treated with versus without pre-operative embolization: a retrospective cohort study of 741 patients. *J Neurooncol.* 2018 Dec;140(3):659-667.
7. Sahm F, Bertero L, Brandner S, et al. European Association of Neuro-Oncology guideline on molecular testing of meningiomas for targeted therapy selection. *Neuro Oncol.* 2025 May 15;27(4):869-883.
8. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, et al. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc.* 1998 Oct;73(10):936-42.
9. Mahmood A, Qureshi NH, Malik GM. Intracranial meningiomas: analysis of recurrence after surgical treatment. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;126(2-4):53-8.
10. Mathiesen T, Lindquist C, Kihlström L, et al. Recurrence of cranial base meningiomas. *Neurosurgery.* 1996 Jul;39(1):2-7; discussion 8-9.
11. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, et al. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol.* 1997 Dec;21(12):1455-65.
12. SIMPSON D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1957 Feb;20(1):22-39.

- 13.** Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, et al. Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Sep 1;39(2):427-36.
- 14.** Soyuer S, Chang EL, Selek U, et al. Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. *Radiother Oncol.* 2004 Apr;71(1):85-90.
- 15.** Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery.* 2009 Jan;64(1):56-60; discussion 60.
- 16.** Hug EB, Devries A, Thornton AF, et al. Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. *J Neurooncol.* 2000 Jun;48(2):151-60.
- 17.** Rogers CL, Won M, Vogelbaum MA, et al. High-risk Meningioma: Initial Outcomes From NRG Oncology/RTOG 0539. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Mar 15;106(4):790-799.
- 18.** Selch MT, Ahn E, Laskari A, et al. Stereotactic radiotherapy for treatment of cavernous sinus meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 May 1;59(1):101-11.
- 19.** Pollock BE, Stafford SL, Utter A, et al. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Mar 15;55(4):1000-5.
- 20.** Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, et al. Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. *Neurosurgery.* 2008 Jan;62(1):53-8; discussion 58-60.
- 21.** Compter I, Zaugg K, Houben RM, et al. High symptom improvement and local tumor control using stereotactic radiotherapy when given early after diagnosis of meningioma. A multicentre study. *Strahlenther Onkol.* 2012 Oct;188(10):887-93.
- 22.** Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, et al. High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol.* 2001 Aug 1;19(15):3547-53.
- 23.** Kowalchuk RO, Shepard MJ, Sheehan K, et al. Treatment of WHO Grade 2 Meningiomas With Stereotactic Radiosurgery: Identification of an Optimal Group for SRS Using RPA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Jul 1;110(3):804-814.
- 24.** Momin AA, Shao J, Soni P, et al. Outcomes of salvage radiation for recurrent world health organization grade II meningiomas: a retrospective cohort study. *J Neurooncol.* 2021 Apr;152(2):373-382.
- 25.** Kaley TJ, Wen P, Schiff D, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol.* 2015 Jan;17(1):116-21.

- 26.** Lou E, Sumrall AL, Turner S, et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J Neurooncol.* 2012 Aug;109(1):63-70.
- 27.** Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *J Neurooncol.* 2012 Aug;109(1):187-93.
- 28.** Shih KC, Chowdhary S, Rosenblatt P, et al. A phase II trial of bevacizumab and everolimus as treatment for patients with refractory, progressive intracranial meningioma. *J Neurooncol.* 2016 Sep;129(2):281-8.
- 29.** Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE. Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology.* 2007;69:969–973.
- 30.** Graillon T, Sanson M, Campello C, et al. Everolimus and octreotide for patients with recurrent meningioma: Results from the phase II CEVOREM trial. *Clinical Cancer Research.* 2020;26:552–557.
- 31.** Kaley T, Barani I, Chamberlain M, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro Oncol.* 2014 Jun;16(6):829-40.
- 32.** Islim AI, Kolamunnage-Dona R, Mohan M, et al. A prognostic model to personalize monitoring regimes for patients with incidental asymptomatic meningiomas. *Neuro Oncol.* 2020 Feb 20;22(2):278-289.
- 33.** Incidental Meningioma Prognostic Analysis Using Patient Co-Morbidity and MRI Tests (IMPACT tool). Disponível em: <https://www.impact-meningioma.com>.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL: TUMORES RAROS

# NEUROFIBROMATOSE TIPO 1



## Lista de abreviaturas

---

ANNUBP	<i>Atypical Neurofibromatous Neoplasm of Uncertain Biological Potential</i> (Neoplasia neurofibromatosa atípica de potencial biológico incerto)
CPK	Creatinofosfoquinase
ERN-GENTURIS	<i>European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes</i>
GIST	<i>Gastrointestinal Stromal Tumor</i> (Tumor Estromal Gastrointestinal)
GRADE	Sistema de classificação de recomendação, avaliação, desenvolvimento e análise ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
JMML	<i>Juvenile Myelomonocytic Leukemia</i> (Leucemia mielomonocítica juvenil)
MPNST	<i>Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor</i> (Tumor maligno da bainha do nervo periférico)
NF1	Neurofibromatose Tipo 1
PET/CT-FDG	Tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada com fluorodesoxiglicose
RM	Ressonância magnética
SNC	Sistema nervoso central

# Introdução

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no manejo dos tumores do sistema nervoso central associados à Neurofibromatose Tipo 1 (NF1) em adultos. As recomendações seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força de recomendação, conforme o sistema GRADE. O foco central do documento é o neurofibroma plexiforme em adultos com NF1. Outras manifestações tumorais do sistema nervoso central associadas à NF1 são abordadas apenas para contextualização, com recomendação de seguimento conforme diretrizes específicas já estabelecidas.

## Considerações Gerais sobre a Neurofibromatose Tipo 1

A NF1 é uma síndrome genética autossômica dominante, multissistêmica, caracterizada por elevada penetrância e expressiva variabilidade fenotípica, associada ao desenvolvimento de manifestações cutâneas, neurológicas, ósseas e de múltiplos tumores benignos e malignos ao longo da vida.<sup>1</sup>

Entre as manifestações tumorais associadas incluem-se neurofibromas cutâneos e profundos, neurofibromas plexiformes, gliomas do sistema nervoso central, tumores malignos da bainha do nervo periférico (MPNST) e outras neoplasias menos frequentes, com padrão etário e impacto clínico variáveis (Tabela 1).<sup>1</sup>

Os neurofibromas plexiformes representam uma manifestação tumoral frequente e merecem destaque pelo potencial de morbidade clínica e pelas implicações terapêuticas específicas, podendo cursar com dor, comprometimento funcional, compressão de estruturas adjacentes e risco de transformação maligna.<sup>1,2</sup>

## Critérios Diagnósticos da NF1

O diagnóstico da NF1 é predominantemente clínico e baseia-se nos critérios diagnósticos revisados, sendo estabelecido na presença de dois ou mais critérios clínicos ou moleculares, conforme consenso internacional vigente.<sup>1,3</sup>

Os critérios diagnósticos incluem:<sup>1</sup>

- Seis ou mais manchas café-com-leite;
- Efélides axilares ou inguinais;
- Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme;
- Glioma de vias ópticas;
- Dois ou mais nódulos de Lisch ou alterações coroideanas típicas;
- Lesão óssea característica;
- Variante patogênica germinativa no gene NF1;
- Parente de primeiro grau com NF1 confirmada.

## Diagnóstico da NF1

O diagnóstico da NF1 em adultos deve ser realizado por meio de história clínica detalhada e exame físico dirigido. A confirmação molecular, com identificação de variante patogênica germinativa no gene NF1, pode ser utilizada como critério diagnóstico adicional, especialmente em apresentações incompletas ou atípicas.<sup>1</sup>

# Avaliação inicial

## História e exame físico

A avaliação inicial deve incluir história clínica detalhada, com ênfase em dor, crescimento tumoral, déficits neurológicos, sintomas compressivos e impacto funcional, além de exame físico completo, com atenção especial à avaliação neurológica e à inspeção de lesões cutâneas e subcutâneas.

## Exames de imagem

De acordo com as recomendações da ERN-GENTURIS, não é indicada a realização rotineira de exames de imagem em adultos com NF1 assintomáticos, na ausência de sinais ou sintomas sugestivos de complicações tumorais.<sup>2</sup>

A indicação de exames de imagem deve ser orientada pela clínica, sendo a RM o método de escolha para avaliação do sistema nervoso central e de neurofibromas profundos. Na avaliação por imagem, devem ser investigados sinais de:<sup>2</sup>

- Crescimento progressivo de neurofibromas plexiformes;
- Compressão de estruturas adjacentes ou envolvimento de órgãos vitais;
- Suspeita de transformação maligna;
- Tumores do sistema nervoso central clinicamente suspeitos.

## Avaliação oncogenética

A avaliação por oncogenética ou genética médica é recomendada para indivíduos com diagnóstico confirmado ou suspeito de NF1, com o objetivo de confirmação diagnóstica em casos selecionados, aconselhamento genético e orientação de familiares em risco.<sup>1</sup>

## Exames laboratoriais

A solicitação de exames laboratoriais deve ser dirigida pela suspeita clínica, conforme manifestações associadas à NF1 ou achados no exame físico. Em adultos, os exames laboratoriais podem ser indicados nas seguintes situações:<sup>1</sup>

- Avaliação pré-terapêutica, quando houver indicação de tratamento sistêmico ou cirúrgico;
- Investigação de complicações específicas associadas a tumores relacionados à NF1;
- Avaliação de comorbidades clínicas relevantes.

Em cenários selecionados, como suspeita clínica de feocromocitoma ou paraganglioma, recomenda-se investigação laboratorial específica conforme diretrizes próprias dessas neoplasias, independentemente da presença de NF1.<sup>2</sup>

## Anatomia patológica

A avaliação anatomopatológica na NF1 não é rotineiramente indicada para todas as lesões tumorais, devendo ser direcionada por suspeita clínica ou radiológica de malignidade, crescimento atípico ou indicação terapêutica específica.<sup>1</sup>

Nos neurofibromas plexiformes, o diagnóstico é predominantemente clínico e radiológico. A biópsia ou ressecção com avaliação histopatológica não é recomendada de forma sistemática, sendo reservada para situações de:<sup>1,2</sup>

- Crescimento rápido ou mudança abrupta de comportamento;
- Dor desproporcional ou de início recente;
- Déficits neurológicos associados;
- Achados radiológicos sugestivos de transformação maligna.

Quando houver suspeita de MPNST, a confirmação diagnóstica requer avaliação anatomopatológica, preferencialmente a partir de amostra adequada obtida por biópsia ou ressecção, seguindo os princípios oncológicos usuais. A análise histológica deve ser realizada por patologista com experiência em tumores de partes moles, dado o desafio diagnóstico e a sobreposição morfológica com neurofibromas atípicos.<sup>1</sup>

Para outras neoplasias associadas à NF1 (ex.: câncer de mama, GIST, feocromocitoma/paraganglioma), a avaliação anatomopatológica deve seguir integralmente as diretrizes específicas de cada tumor, não havendo particularidades diagnósticas impostas pela presença da NF1.<sup>2</sup>

Tabela 1. Tumores associados à Neurofibromatose Tipo 1

Tumor / lesão tumoral	Frequência aproximada	Idade de aparecimento mais frequente
Neurofibromas cutâneos	Até 99%	Adolescência/ adultos
Neurofibromas nodulares profundos	~15%	Adolescência
Neurofibromas plexiformes	50%	Infância (frequentemente congênitos)
Glioma de vias ópticas	15–20%	Infância precoce
Outros gliomas do SNC	~20%	Qualquer idade
MPNST	8–13% (risco ao longo da vida)	Adolescência/ adultos
Leucemia mielomonocítica juvenil (JMML)	Raro	Infância
Outros tumores (câncer de mama, feocromocitoma/paraganglioma, GIST, tumores glômicos, tumores neuroendócrinos intestinais, entre outros)	Não definido	Predomínio variável, geralmente adultos

Legenda: Tumores e lesões tumorais associados à Neurofibromatose Tipo 1 (NF1), com estimativas de frequência ao longo da vida e idade de aparecimento mais frequente. As frequências representam estimativas populacionais cumulativas e podem variar conforme o método diagnóstico empregado. Adaptado GeneReviews® (atualização 2025)<sup>1</sup> e das diretrizes ERN-GENTURIS (eClinicalMedicine, 2023).

## Estadiamento

O estadiamento deve ser definido de acordo com o tipo de tumor identificado, respeitando as diretrizes específicas de cada neoplasia.

Para manifestações tumorais do sistema nervoso central associadas à NF1, como neurofibromas plexiformes e gliomas, não se aplica o estadiamento clássico baseado no sistema TNM. Nesses casos, a avaliação da extensão da doença e o planejamento terapêutico baseiam-se em características clínicas, anatômicas e radiológicas, incluindo localização, volume tumoral, envolvimento de estruturas adjacentes, presença de sintomas e impacto funcional.<sup>2</sup>

Por outro lado, quando tumores malignos com sistemas de estadiamento próprios são diagnosticados em pacientes com NF1, como MPNST, câncer de mama, tumores gastrointestinais ou outras neoplasias sólidas, o estadiamento deve seguir integralmente os critérios TNM ou sistemas específicos recomendados para cada tumor, conforme diretrizes oncológicas vigentes, não havendo modificações pelo fato de o paciente ser portador de NF1.<sup>1</sup>

## Tratamento

O tratamento dos tumores associados à Neurofibromatose Tipo 1 (NF1) deve ser individualizado, considerando o tipo tumoral, a presença de sintomas, o impacto funcional, a história natural da lesão e as opções terapêuticas disponíveis.

Nesta diretriz, as recomendações terapêuticas específicas concentram-se no manejo do neurofibroma plexiforme em adultos, dada sua relevância clínica, potencial de morbidade e a disponibilidade recente de terapia sistêmica.

Para gliomas associados à NF1 e para outras neoplasias malignas eventualmente diagnosticadas nestes pacientes, o tratamento deve seguir integralmente as diretrizes específicas para cada entidade tumoral, não havendo, até o momento, recomendações terapêuticas diferenciadas baseadas exclusivamente na presença da NF1.<sup>1</sup>

Indicar tratamento ativo para neurofibromas plexiformes sintomáticos, progressivos ou com impacto funcional relevante [NE MODERADO/FR FORTE](#).

Optar por observação clínica em casos assintomáticos e estáveis [NE MODERADO/FR FORTE](#)

A indicação de tratamento ativo deve ser considerada nos seguintes cenários:<sup>1,2</sup>

- Presença de dor persistente ou progressiva atribuível ao tumor;
- Déficit neurológicos ou comprometimento funcional associados;
- Compressão de estruturas vitais ou risco iminente de complicações;
- Crescimento tumoral progressivo documentado;
- Impacto significativo na qualidade de vida;
- Doença considerada inoperável ou com ressecção cirúrgica associada a alto risco de morbidade.

Antes da definição da estratégia terapêutica, recomenda-se avaliação multidisciplinar, envolvendo oncologia clínica, cirurgia, radiologia e, quando disponível, centros com experiência no manejo de NF1, com o objetivo de individualizar a conduta.<sup>2</sup>

## Cirurgia NE BAIXO-MODERADO/FR FORTE

- Considerar abordagem cirúrgica em neurofibromas plexiformes selecionados, quando houver indicação clínica clara e possibilidade de ressecção com risco aceitável;
- Evitar cirurgia em tumores extensos ou infiltrativos quando o risco de morbidade superar o benefício clínico esperado;
- A indicação de cirurgia deve ser considerada, preferencialmente, nas seguintes situações:<sup>1,2</sup>
  - Tumores localizados com possibilidade de ressecção segura;
  - Compressão de estruturas vitais ou risco iminente de complicações;
  - Dor refratária ou déficit neurológico atribuível ao tumor;
  - Deformidade significativa ou comprometimento funcional relevante;
  - Suspeita de transformação maligna, quando necessária obtenção de material diagnóstico

## Tratamento complementar

Recomenda-se o uso de selumetinibe em pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com NF1 e neurofibroma plexiforme sintomático e inoperável, com o objetivo de reduzir o volume tumoral e melhorar desfechos clínicos, especialmente dor e impacto funcional. A posologia recomendada do selumetinibe é de 25 mg/m<sup>2</sup> via oral, duas vezes ao dia, em regime contínuo, com ciclos de 28 dias. O medicamento deve ser administrado em jejum, pelo menos 2 horas após a última refeição e 1 hora antes da próxima. A duração do tratamento deve ser individualizada, baseada em benefício clínico, tolerabilidade e evolução tumoral NE MODERADO/FR FORTE.

### Monitorização durante o tratamento

Durante o tratamento com selumetinibe, recomenda-se monitorização clínica regular, com foco na identificação precoce de toxicidades associadas ao tratamento.

Devem ser realizados no acompanhamento:

- Ecocardiograma basal e a cada 3 meses, ou a qualquer momento na presença de sinais ou sintomas clínicos sugestivos de disfunção cardíaca;
- Avaliação oftalmológica basal e periódica, bem como diante de qualquer queixa visual;
- Exames laboratoriais de rotina, incluindo creatinoquinase (CPK), conforme prática clínica habitual, para monitorização de toxicidades musculares, hepáticas, metabólicas e outras associadas ao tratamento.<sup>4</sup>

Sugere-se utilizar os critérios REiNS para avaliação de resposta, que utiliza RM a com mensuração volumétrica, se disponível (Tabela 2).

Tabela 2. Critérios REiNS de resposta por imagem (RM volumétrica)

Categoria REiNS	Definição (por imagem)	Observação operacional
<b>Resposta completa (RC)</b>	Desaparecimento da lesão-alvo	—
<b>Resposta parcial (RP)</b>	Redução $\geq 20\%$ do volume da lesão-alvo em relação ao basal	RP é não confirmada na primeira detecção; confirmadase observada novamente em 3–6 meses; sustentada se mantida por $\geq 6$ meses
<b>Doença progressiva (DP)</b>	Aumento $\geq 20\%$ do volume da lesão-alvo em relação ao basal ou ao melhor volume (nadir) após RP documentada	Novas lesões ou progressão inequívoca de lesões não-alvo também configuram DP
<b>Doença estável (DE)</b>	Varição de volume insuficiente para RP ou DP	—

Adaptado Dombi E, et al. Neurology. 2013;81(Suppl 1):S33–S40.<sup>5</sup>

### Manejo das principais toxicidades

As toxicidades mais frequentemente associadas ao selumetinibe incluem rash acneiforme, diarreia, náusea, elevação de enzimas musculares, toxicidade ocular (incluindo retinopatia serosa) e hipertensão arterial.

No estudo de fase II em adultos, *rash* acneiforme ocorreu em 97% dos pacientes, elevação de enzimas musculares em 82%, e hipertensão arterial grau  $\geq 2$  em 27%, sendo a maioria dos eventos de grau leve a moderado.<sup>6</sup>

O manejo das toxicidades deve seguir as recomendações da bula aprovada no Brasil, incluindo:<sup>4</sup>

- Tratamento sintomático precoce;
- Interrupção temporária do tratamento em toxicidades persistentes de grau  $\geq 2$ ;
- Redução de dose após resolução do evento;
- Descontinuação definitiva em casos de toxicidade grave ou recorrente.

### Transformação maligna

É fundamental diferenciar progressão de neurofibroma plexiforme de suspeita de transformação maligna, especialmente para MPNST. Dor desproporcional, crescimento rápido, endurecimento tumoral e déficits neurológicos novos devem motivar investigação imediata, com exames de imagem dirigidos e, quando indicado, avaliação anatomopatológica.<sup>2</sup>

### **Considerações e bases científicas para recomendações**

O neurofibroma plexiforme associado à NF1 apresenta curso clínico variável, podendo permanecer estável por longos períodos ou evoluir com crescimento progressivo, dor, déficit neurológico, comprometimento funcional e risco de transformação maligna. Dessa forma, nem todos os pacientes requerem tratamento imediato, sendo a indicação terapêutica baseada em critérios clínicos e funcionais.<sup>1</sup>

De acordo com as recomendações da ERN-GENTURIS, a observação clínica é apropriada para pacientes com neurofibromas plexiformes assintomáticos, estáveis e sem impacto funcional significativo, com acompanhamento clínico periódico e exames de imagem dirigidos conforme indicação clínica.<sup>2</sup>

A abordagem cirúrgica do neurofibroma plexiforme associado à NF1 deve ser criteriosamente selecionada, considerando a extensão tumoral, a relação com estruturas neurovasculares, o potencial de morbidade e os objetivos clínicos do tratamento.<sup>1</sup>

De acordo com as recomendações internacionais, a ressecção cirúrgica completa é frequentemente inviável nos neurofibromas plexiformes devido ao crescimento infiltrativo ao longo de nervos e tecidos adjacentes. Além disso, a cirurgia pode estar associada a risco significativo de déficit neurológico, dor crônica e recorrência tumoral.<sup>1</sup>

A decisão cirúrgica deve ser tomada em ambiente multidisciplinar, envolvendo cirurgiões com experiência em NF1, dada a complexidade técnica e o risco de morbidade associado a esses procedimentos.<sup>2</sup>

A NF1 é caracterizada pela perda da função da neurofibromina, levando à ativação constitutiva da via RAS/RAF/MEK/ERK. O selumetinibe é um inibidor oral seletivo de MEK1/2, atuando diretamente nessa via e reduzindo a proliferação celular e o crescimento tumoral dos neurofibromas plexiformes.<sup>1</sup>

O estudo KOMET foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase III, que avaliou adultos com NF1 e neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperáveis. O desfecho primário foi a taxa de resposta objetiva, definida como redução  $\geq 20\%$  do volume tumoral avaliado por ressonância magnética volumétrica, conforme critérios REiNS. Neste estudo, 145 pacientes foram randomizados (selumetinibe n=71; placebo n=74). A taxa de resposta objetiva no ciclo 16 foi de 20% (14/71; IC 95% 11,2–30,9) no grupo selumetinibe *versus* 5% (4/74; IC95% 1,5–13,3) no grupo placebo (p = 0,011). O tempo mediano para resposta foi de 3,7 meses, e a redução volumétrica mediana entre os respondedores foi de -33,9% (intervalo interquartil -46,5 a -28,1). Observou-se também melhora consistente de desfechos relatados pelos pacientes, incluindo dor associada ao tumor e interferência funcional.<sup>7</sup>

Adicionalmente, um estudo de fase II, aberto, conduzido exclusivamente em adultos com NF1 e neurofibromas plexiformes inoperáveis (n=33; mediana de idade 35,6 anos) demonstrou taxa de resposta objetiva de 63,6% (21/33), com redução volumétrica máxima mediana de -23,6% (variação -48,1% a -5,5%). Nenhum paciente apresentou progressão tumoral em relação ao volume basal durante o acompanhamento, com mediana de 28 ciclos de tratamento.<sup>6</sup> Esses dados confirmam benefício clínico relevante e sustentado do selumetinibe na população adulta com NF1 e neurofibroma plexiforme sintomático e inoperável.

## Seguimento

Recomenda-se seguimento clínico longitudinal de adultos com NF1, com avaliações periódicas direcionadas à detecção precoce de complicações tumorais e progressão clínica, conforme risco individual [NE MODERADO/FR FORTE](#).

A intensidade e a frequência do seguimento devem ser individualizadas e definidas preferencialmente em ambiente multidisciplinar [NE MODERADO/FR FORTE](#).

### Considerações e bases científicas para a recomendação

A NF1 é uma condição genética de curso crônico e progressivo, associada a risco aumentado de tumores benignos e malignos ao longo da vida. Dessa forma, o seguimento deve ser longitudinal, estruturado e contínuo, preferencialmente realizado por profissionais com experiência no manejo da NF1, com o objetivo de identificar precocemente complicações tumorais, progressão clínica e sinais de transformação maligna.<sup>2</sup>

De acordo com as recomendações do ERN-GENTURIS, adultos com NF1 devem ser avaliados clinicamente, conforme manifestações clínicas, presença de tumores conhecidos ou fase de transição da adolescência para a vida adulta (Tabela 3).<sup>2</sup>

O seguimento deve ser individualizado e baseado em:

- História clínica e exame físico direcionados;
- Presença e comportamento de tumores previamente diagnosticados;
- Sintomas novos ou progressivos;
- Impacto funcional e qualidade de vida;
- Avaliação multidisciplinar quando indicado.

Tabela 3. Seguimento recomendado para adultos com Neurofibromatose Tipo 1

Manifestação / risco	Avaliação recomendada	Intervalo sugerido	Comentários práticos
Avaliação clínica geral (NF1)	História clínica e exame físico por profissional experiente	A cada 3 anos (mínimo)	Avaliações mais frequentes podem ser necessárias conforme risco individual
Neurofibroma plexiforme	Exame clínico direcionado	A cada consulta	Investigar dor, crescimento, alteração de consistência ou déficit neurológico
Neurofibroma plexiforme interno	RM de corpo inteiro	Uma vez na transição adolescência-adulto	Repetir apenas se houver alto risco ou achados relevantes
Neurofibroma plexiforme sintomático	RM regional dirigida	Conforme evolução clínica	Intervalos mais curtos em caso de dor ou progressão
Suspeita de MPNST/ ANNBP	RM regional ± PET-FDG	Imediato, sob suspeita clínica	Dor persistente, crescimento rápido ou endurecimento tumoral
Gliomas (não ópticos)	Avaliação clínica neurológica	A cada consulta	RM cerebral apenas se sintomas ou achados clínicos
Câncer de mama (mulheres)	Ressonância magnética das mamas	Anual (30–50 anos)	Após 50 anos, seguir diretrizes populacionais
Feocromocitoma / Paraganglioma	Avaliação clínica ± exames bioquímicos	Sob indicação clínica	Hipertensão, gestação ou preparo cirúrgico
Aspectos psicossociais	Avaliação de impacto emocional e funcional	A cada consulta	Recomendada abordagem multiprofissional

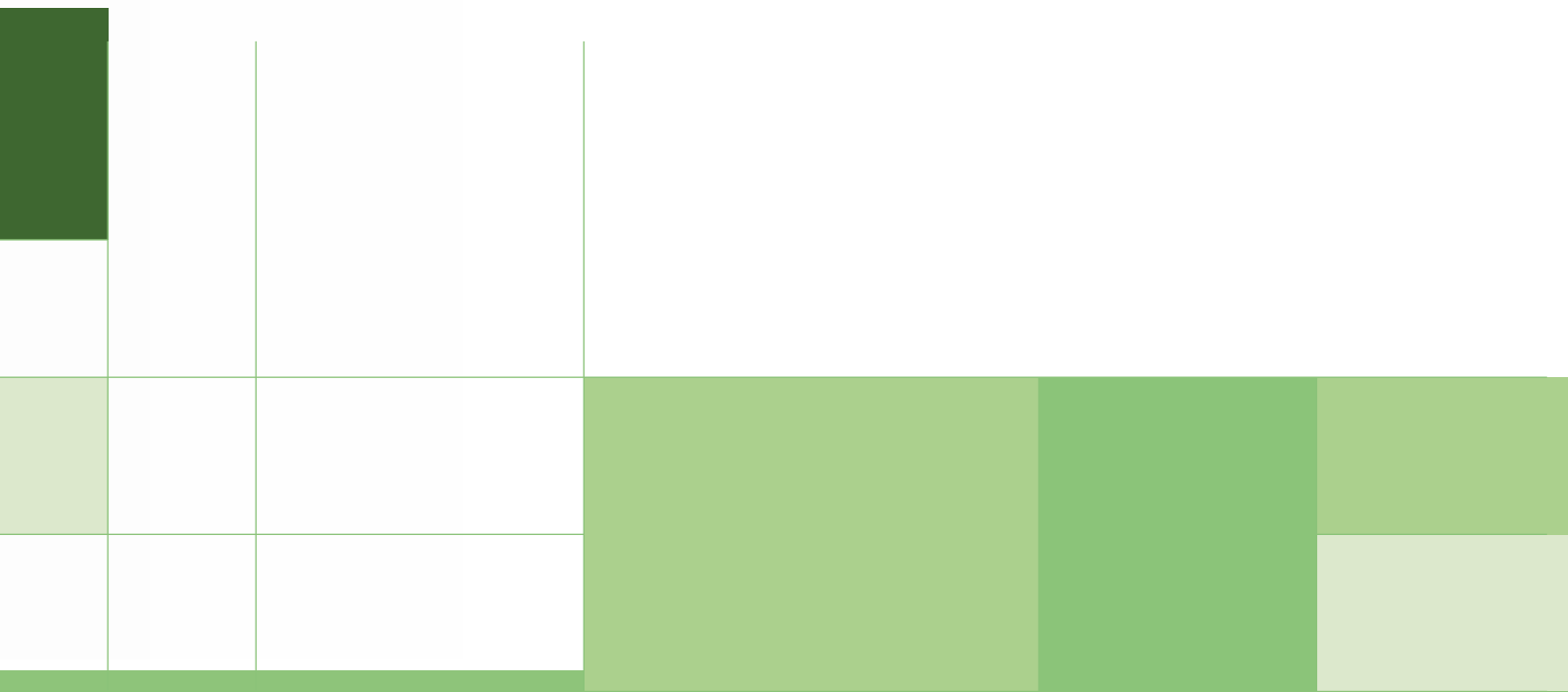
Legenda: Seguimento recomendado para adultos com Neurofibromatose Tipo 1, adaptado das diretrizes do ERN-GENTURIS.<sup>2</sup>

## Referências

1. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2026 Apr 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/> PubMed PMID: 20301288.
2. Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S, et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine*. 2023 Feb;56:101818. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101818 PubMed PMID: 36684394; PubMed Central PMCID: PMC9845795.
3. Kushnir B, Fowler S, Drum M, Nusstein J, Reader A, Dds MB. Nitrous Oxide/Oxygen Effect on IANB Injection Pain and Mandibular Pulpal Anesthesia in Asymptomatic Subjects. *Anesth Prog*. 2021 Jun 1;68(2):69–75. doi:10.2344/anpr-68-01-10 PubMed PMID: 34185865; PubMed Central PMCID: PMC8258745.
4. AstraZeneca do Brasil Ltda. Koselugo (selumetinibe): bula para profissionais de saúde [Bula de remédio] [Internet]. Cotia, SP: AstraZeneca do Brasil Ltda.; 2024 [cited 2026 Apr 29]. Available from: [https://www.azmed.com.br/content/dam/multibrand/br/pt/azmed-2022/home/bulas-profissionais/bulas/Koselugo\\_Bula\\_Profissional.pdf](https://www.azmed.com.br/content/dam/multibrand/br/pt/azmed-2022/home/bulas-profissionais/bulas/Koselugo_Bula_Profissional.pdf).
5. Dombi E, Ardern-Holmes SL, Babovic-Vuksanovic D, Barker FG, Connor S, Evans DG, et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology*. 2013 Nov 19;81(21 Suppl 1):S33-40. doi:10.1212/01.wnl.0000435744.57038.af PubMed PMID: 24249804; PubMed Central PMCID: PMC3908340.
6. Gross AM, O'Sullivan Coyne G, Dombi E, Tibery C, Herrick WG, Martin S, et al. Selumetinib in adults with NF1 and inoperable plexiform neurofibroma: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2025 Jan;31(1):105–15. doi:10.1038/s41591-024-03361-4 PubMed PMID: 39762421; PubMed Central PMCID: PMC12423960.
7. Chen AP, Coyne GO, Wolters PL, Martin S, Farschtschi S, Blanco I, et al. Efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled, parallel, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2025 Jun 21;405(10496):2217–30. doi:10.1016/S0140-6736(25)00986-9 PubMed PMID: 40473450; PubMed Central PMCID: PMC12285420.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL: TUMORES RAROS

# ADENOMAS HIPOFISÁRIOS (TUMORES NEUROENDÓCRINOS DE HIPÓFISE - PITNET)



## Lista de abreviaturas

---

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
CDX2	<i>Caudal Type Homeobox 2</i>
CTLA4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4</i>
dMMR	<i>Mismatch Repair Deficient</i> (Deficiência de Reparo de Incompatibilidade)
FR	Força de recomendação
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GATA3	<i>GATA Binding Protein 3</i>
GH	Hormônio do crescimento
IHQ	Imuno-histoquímica
LH	Hormônio luteinizante
MGMT	<i>O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase</i>
NE	Nível de evidência
NET	Tumores neuroendócrinos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PD1	<i>Programmed Cell Death Protein 1</i>
PET-68Ga-DOTATATE	Tomografia por emissão de pósitrons com Gálio-68 acoplado ao peptídeo DOTATATE
PIT1	<i>Pituitary-Specific Positive Transcription Factor 1</i> (também conhecido como POU1F1)
pitNET	<i>Pituitary Neuroendocrine Tumors</i> (Tumores Neuroendócrinos de Hipófise)
PRRT	<i>Peptide Receptor Radionuclide Therapy</i> (Terapia com radionuclídeos em receptores de peptídeos)
RM	Ressonância magnética
RT	Radioterapia
SF1	<i>Steroidogenic Factor 1</i> (Fator Esteroidogênico 1)
SUS	Sistema Único de Saúde
T4L	Tiroxina livre (ou tetraiodotironina livre)
TPIT	<i>T-Box Family Pituitary Transcription Factor</i> (ou TBX19)
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
TTF1	<i>Thyroid Transcription Factor 1</i> (Fator de transcrição tireoidiano 1)

## Estadiamento

A Classificação de 2022 da OMS não endossa sistema de estadiamento para pitNET.<sup>1</sup> Entretanto, o envolvimento de estruturas parassellares afeta a ressecabilidade, e a persistência de tumor residual gera impacto no prognóstico e modifica o tratamento pós-operatório.

Tabela 1: Classificação de Knosp da invasão do seio cavernoso<sup>2</sup>

Grau	Descrição
0	Tumor contido entre as margens mediais das artérias carótidas internas supra e intracavernosas – sem invasão do seio cavernoso
1	Tumor se estende além das margens mediais das artérias carótidas internas supra e intracavernosas, mas não além do ponto médio entre as artérias carótidas internas supra e intracavernosas (linha intercarotídea) – sem invasão do seio cavernoso
2	Tumor se estende além da linha intercarotídea, mas não além das margens laterais das artérias carótidas internas supra e intracavernosas – possível invasão do seio cavernoso
3	Tumor se estende além das margens laterais das artérias carótidas internas supra e intracavernosas – invasão provável do seio cavernoso
4	Envolvimento completo da artéria carótida interna intracavernosa – invasão real de seio cavernoso

# Avaliação inicial

História e exame físico.

Exames de imagem:

- RM de sela turca com contraste
- RM de crânio com contraste

Exames laboratoriais:

Dosam-se hormônios esperados de acordo com a síndrome clínica do paciente, mas é importante um perfil hipofisário completo para diagnóstico de hipopituitarismo causado pela massa tumoral ou pelo tratamento;

Prolactina: para prolactinomas e para hiperprolactinemia por desconexão da haste hipofisária;

IGF1: para avaliação de acromegalia em tumores somatotróficos

Cortisol basal e ACTH: *screening* para doença de Cushing ou insuficiência adrenal central. Testes dinâmicos (supressão com dexametasona, teste de estímulo) se necessário, com indicação por endocrinologista;

TSH, T4L: distinguir pitNET secretor de TSH de doença primária da tireóide e para detecção de hipotireoidismo central;

FSH, LH, testosterona (homens), estradiol e progesterona (mulheres): avaliar hipogonadismo e ocasionalmente hipersecreção gonadotrófica.

Anatomia Patológica

Importante que o material seja analisado por um patologista experiente em sistema nervoso e hipófise.

Imuno-histoquímica (IHQ)

Tabela 2: Painel de IHQ

Categoria	Marcadores de IHQ	Finalidade Clínica
Linhagem*	PIT1, TPIT, SF1	PIT1: linhagem somatotrófica, lactotrófica, tireotrófica TPIT: linhagem corticotrófica SF1: linhagem gonadotrófica
Hormonal	GH, Prolactina, Receptor de estrógeno, ACTH TSH, FSH, LH	Correlacionar secreção
Proliferação	Ki-67	Contextualizar risco

\* Obrigatório, mas pouco disponível; com a ampliação de marcadores diagnósticos, cada vez menos haverá o diagnóstico de adenomas *null cell*.

Tabela 3: Tipos de pitNET por IHQ

pitNET	Descrição
Somatotrófico	Positivo para GH, difusamente positivo para PIT1 Negativo para prolactina e TSH-b, assim como para outros fatores de transcrição de linhagem e outros hormônios
Mamosomatotrófico	Positivo para PIT1, prolactina e GH, receptor de estrógeno Negativo para TSH, GATA3, TPIT, SF1 e outros hormônios hipofisários
Lactotrófico	Positivo para PIT1, prolactina, receptor de estrógeno Negativo para GH, TSH, GATA3, TPIT, SF1 e outros hormônios hipofisários
Tireotrófico	Expressão difusa de PIT1, positivo para TSH Negativo para outros hormônios
Linhagem PIT1 pluri-hormonal maduro	Expressão difusa de PIT1, GH, prolactina, TSH Positivo também para receptor de estrógeno e GATA3
Linhagem PIT1 imaturo	Difusamente positivo para PIT1 Expressão variável de TSH, GH e prolactina, 80% sendo pluri-hormonais
Células tronco acidófilas	Difusamente positivos para PIT 1 Expressão variável de prolactina GH mínimo ou ausente Marcações para outros tumores ausente.
Misto somatotrófico-lactotrófico	Dois componentes celulares expressando difusamente PIT1 Células somatotróficas positivas para GH Células lactotróficas positivas para prolactina e receptor de estrógeno
Corticotrófico	Positivo para ACTH (pode ser fraco ou ausente), TPIT e NeuroD1 Negativo para PIT1, SF1, e hormônios das outras linhagens.
Gonadotrófico	Reatividade variável para FSH-b, LH-b Positivo para SF1 Positividade variável para receptor de estrógeno e GATA3
Null cell	Negativo para PIT1, TPIT, SF1 e todos os hormônios hipofisários (diagnóstico diferencial com NETs de outros sítios metastáticos para hipófise, avaliar TTF1, CDX2 e serotonina)
Pluri-hormonal	Co-expressam PIT1 e SF1, e hormônios de ambas as linhagens
Metastático (antigo carcinoma pituitário – ainda aceito)	Ki-67 pode ser elevado O diagnóstico é feito pela presença de metástases

## Tratamento

Essa doença será manejada inicialmente pela endocrinologia e pela neurocirurgia;

O tratamento inicial é cirúrgico, que pode ser complementado com tratamentos clínicos voltados à correção do distúrbio hormonal (por exemplo: cabergolina para lactotrofinomas, octreotida/lanreotida para somatostatinomas, etc) [NE ALTO/FR FORTE](#);

O tratamento clínico pode trazer resposta de imagem em tumores inicialmente considerados irressecáveis;

Radioterapia (RT) pode ser utilizada caso não haja controle hormonal em tumor irressecável, ou caso haja remanescentes pós-operatórios com síndrome endócrina não controlada [NE MODERADO/FR FORTE](#).

### Recorrência

As evidências para tratamento da doença recorrente são menores, portanto, é sempre encorajada discussão em reunião multidisciplinar;

A depender dos tratamentos prévios, considerar RT de alta tecnologia, novos procedimentos cirúrgicos, caso se trate de recidiva ressecável [NE MODERADO/FR FORTE](#);

Tratamentos com evidência científica disponíveis no Brasil, porém não incorporados ao SUS ou ao rol da ANS

### 1ª linha

- Opção preferencial: Temozolomida 150-200 mg/m<sup>2</sup>/dia D1 a D5 em ciclos de 28 dias. Pode ser usada alternativamente em combinação com RT, aos moldes do estudo de Stupp para Glioblastoma [NE MODERADO/FR FORTE](#);

- Alternativa: CapTem (aos moldes do tratamento para NET gastroenteropancreáticos) – nível de evidência baixo, força de recomendação fraca

### Linhas posteriores

- Considerar re-irradiação, novo procedimento cirúrgico [NE MODERADO/FR FORTE](#);

- PRRT (Peptide receptor radionuclide therapy): apenas para tumores positivos para receptor de somatostatina [NE BAIXO/FR FRACA](#);

- Inibidores de *checkpoint* imune: preferir combinação anti-PD1 e anti-CTLA4, há dados com respostas em tumores hipermutados e nos com deficiência de enzimas de reparo (particularmente nos hipermutados/dMMR após temozolomida) [NE BAIXO/FR FORTE](#);

- Bevacizumabe [NE BAIXO/FR FRACA](#).

## Seguimento

Trimestral com RM de sela turca e perfil hormonal NE ALTO/FR FORTE

### Considerações e Bases Científicas para a Recomendação

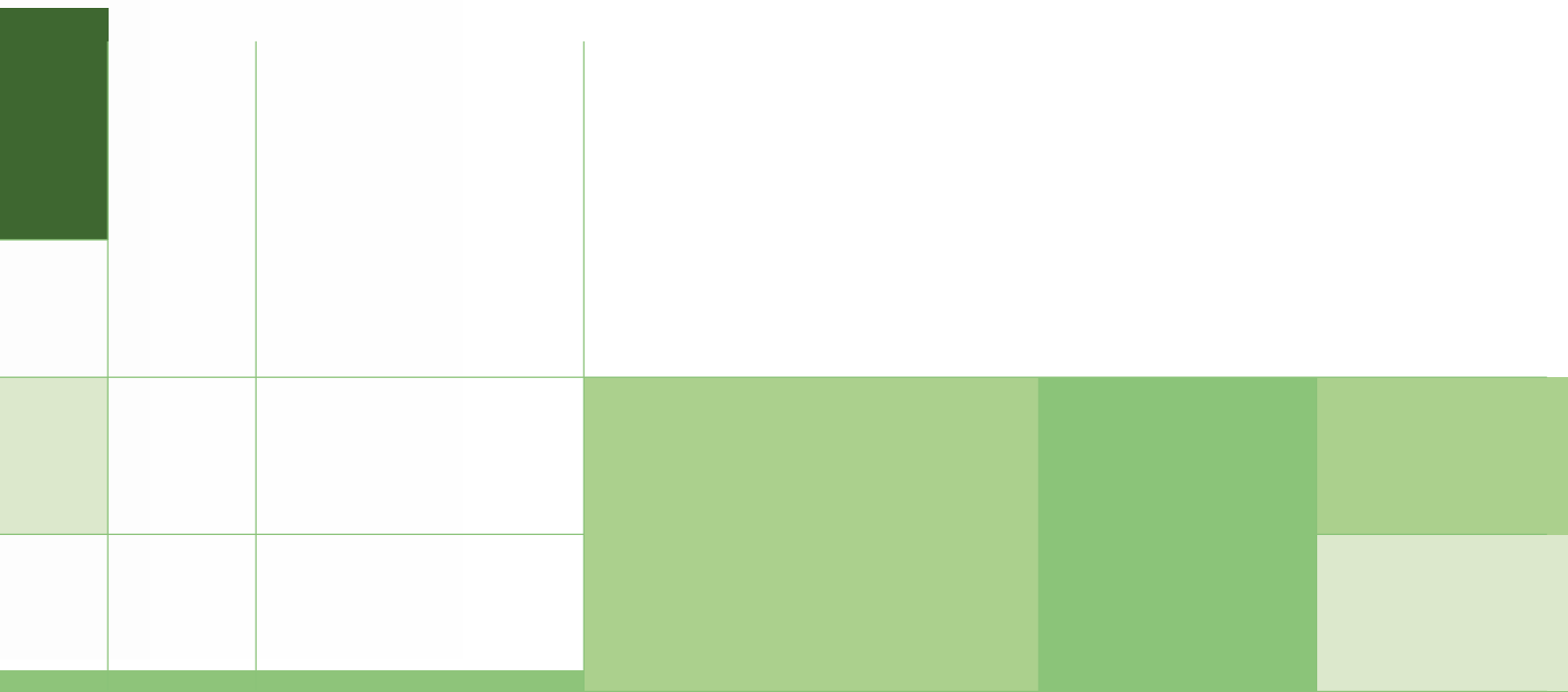
Os adenomas hipofisários/pitNET agressivos são doenças incomuns, e não há ensaio clínico randomizado para nenhum tratamento antineoplásico. O uso da temozolomida é baseado em séries de casos e coortes retrospectivas, considerando o fato de que a baixa expressão de MGMT é bastante frequente no cenário de pitNET.<sup>3</sup> Os *guidelines* da European Society of Endocrinology a colocam como primeira opção considerando ser o agente com dados positivos disponíveis de maior nível de evidência.<sup>4</sup> Outros tratamentos são sugeridos com grau menor de evidência, como o bevacizumabe. A expressão de receptor de somatostatina pode ser avaliada com o PET-68Ga-DOTATATE, e na presença de expressão, discutir com a Medicina Nuclear tratamento com 177Lu-DOTATATE. Os dados para inibidores de *checkpoint* imune são mais escassos, mas há relatos animadores, em especial para portadores de tumores hipermutados após uso de temozolomida.<sup>5-8</sup>

## Referências

1. World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board. Pituitary tumours. In: WHO Classification of Tumours of Endocrine and Neuroendocrine Tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2022. p. 253–264.
2. Micko AS et al. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with na MRI-based classification. *J Neurosurg* 2015; 122(4):803-11.
3. Luo M, Tan Y, Chen W et al. Clinical Efficacy of Temozolomide and its predictors in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a systematic review and metanalysis. *Front Neurol* 2021; 18:12:700007.
4. Raverot G, Burman P, Abreu AP et al. Revised European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2025;192(6):G1-G34.
5. Alcubierre D, Carretti AL, Ducray F, Jouanneau E, Raverot G, Ilie MD. Aggressive pituitary tumors and carcinomas: medical treatment beyond temozolomide. *Endocr Relat Cancer*. 2024;31(2):R23-R41.
6. Kovacs K et al. MGMT immunoexpression predicts responsiveness of pituitary tumors to temozolomide therapy. *Acta Neuropathol* 2008;115(2):261-2.
7. Micko ASG et al. MGMT and MSH6 immunoexpression for functioning pituitary macro adenomas. *Pituitary* 2017; 20(6):643-653.
8. Lin AL et al. Immunotherapy in aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas: a systematic review. *Pituitary* 2022;25(5):731-42.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL: TUMORES RAROS

# HEMANGIOBLASTOMA



## Lista de abreviaturas

---

AE1/AE3	Mix de anticorpos anti-citoqueratina de baixo e alto peso molecular (Pan-citoqueratina)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASL	<i>Arterial Spin Labeling</i> (Marcação de <i>Spin</i> Arterial)
CAM5.2	Anticorpo anti-citoqueratina 8 e 18 (Citoqueratina de baixo peso molecular)
CD31	<i>Cluster of Differentiation 31</i> (também conhecido como PECAM-1)
CD34	<i>Cluster of Differentiation 34</i>
CD56	<i>Cluster of Differentiation 56</i> (também conhecido como NCAM)
DWI	<i>Diffusion-Weighted Imaging</i> (Imagem ponderada em difusão)
FLAIR	<i>Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i>
HIF-2 $\alpha$	<i>Hypoxia-Inducible Factor 2-alpha</i> (Fator induzível por hipóxia 2-alfa)
NCAM1	<i>Neural Cell Adhesion Molecule 1</i> (Molécula de Adesão Celular Neural 1)
PAX8	<i>Paired Box Gene 8</i>
RM	Ressonância magnética
S100	Proteína S100
SNC	Sistema nervoso central
SWI	<i>Susceptibility-Weighted Imaging</i> (Imagem ponderada em suscetibilidade)
TC	Tomografia computadorizada
TFE3	<i>Transcription Factor E3</i> (Fator de Transcrição E3)
VHL	<i>von Hippel-Lindau</i> (referente ao gene ou à síndrome)

## **Estadiamento**

Para tumores primários do SNC não se aplica o estadiamento baseado no tamanho do tumor, acometimento linfonodal e presença de metástases (TNM);

Não há estadiamento específico para o Hemangioblastoma de SNC.

# Avaliação inicial

## História e exame físico

Ênfase no exame neurológico. Sugerimos a utilização da escala NANO (*Neurologic Assessment in Neuro Oncology*) como ferramenta para avaliação do *status* neurológico.

Avaliar a ocorrência de crises convulsivas, uso de anticonvulsivantes, reações alérgicas e medicamentos utilizados.

História familiar para doenças oncológicas.

## Exames de imagem

Ressonância Magnética (RM) de crânio (e neuroeixo, especialmente se VHL) com contraste, incluindo as sequências T1, T2, T2 FLAIR, T1 pós-contraste, difusão (DWI), perfusão e imagem ponderada em susceptibilidade (SWI).

Exames geralmente mostram uma massa com realce bem demarcada, variando de sólida a cística, apresentando-se frequentemente como um cisto com um nódulo mural realçado. A tomografia computadorizada (TC) demonstra sinal isodenso comparado ao cérebro dentro do componente sólido e calcificações geralmente estão ausentes. Na RM, esses tumores tendem a aparecer com componente sólido geralmente periférico e intenso realce pelo gadolínio, em T1 hipointenso a isointenso e hiperintenso em T2 com ausência de fluxo serpentino na porção nodular. Se houver componente cístico, raramente suas paredes apresentam realce aumentado e há também alta frequência de edema perilesional.<sup>1-6</sup>

Uma técnica promissora que avalia a perfusão de forma não invasiva (ASL - arterial Spin-labelling) utiliza magnetismo arterial para avaliar a vascularização dos tumores, e pode ser utilizada para diferenciar hemangioblastoma das metástases em fossa posterior.<sup>7</sup>

Os hemangiomas podem surgir em todo SNC, a maioria comumente envolvem o cerebelo, tronco cerebral e a medula espinhal. Locais menos comuns de envolvimento incluem compartimento supratentorial e raízes nervosas. Casos de hemangioblastomas extraneurais são raros. Embora o cerebelo ainda seja o local mais comum de hemangioblastoma em pacientes com VHL, uma proporção maior de locais extracerebelares é observada em casos associados a VHL, incluindo envolvimento de retina em 28-50%.<sup>1,8-12</sup>

### Exames laboratoriais

Hemograma completo;  
Coagulograma;  
Bioquímica (incluindo eletrólitos e funções hepática e renal).

### Anatomia patológica

Análise morfológica: padrões de crescimento compactos, geralmente não infiltrativos, com variáveis lobularidade. O componente neoplásico desses tumores são as células estromais que estão dispostas dentro de uma rica rede de vasos de paredes finas. Nestes tumores altamente vasculares, podem haver vasos maiores do tipo ramificação e/ou áreas de hemorragia. As células estromais neoplásicas classicamente contêm citoplasma claro e espumoso com vacúolos contendo lipídios. Os núcleos podem apresentar pleomorfismo leve, principalmente nos casos com atipia degenerativa. Duas variantes histológicas de hemangioblastoma foram descritas. A primeira é a variante reticular mais comum, caracterizada pela predominância de vasos capilares sobre células estromais, e a segunda, e menos comum, é a variante celular, marcada por uma preponderância de células estromais e um componente vascular menos proeminente.<sup>13-15</sup>

### Análise imuno-histoquímica

As células estromais do hemangioblastoma classicamente mostram positividade inibina alfa, NCAM1 (CD56), S100, anidrase carbônica IX e XII. A proteína de brachyury foi relatada em 91% dos casos e a vimentina em 86–100% dos casos. Outras marcações positivas incluem aquaporina 1 e TFE3. O componente vascular de fundo é corado marcadores de células endoteliais, como CD31 e CD34, enquanto a reticulina destaca as paredes dos vasos. Por imuno-histoquímica, as células neoplásicas são tipicamente negativas para AE1/AE3, CAM5.2, e PAX8.<sup>16-20</sup>

### Análise genética

A perda da função do gene supressor de tumor VHL está implicada na maioria dos casos de hemangioblastoma, tanto familiar quanto esporádico. A síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) é uma síndrome de predisposição tumoral autossômica dominante resultante da inativação de mutação germinativa no gene supressor de tumor VHL. Este gene está localizado no braço curto do cromossomo 3 (3p25-26).<sup>21,22</sup>

Sendo assim, recomenda-se fortemente que seja realizada avaliação genética em todos os casos com mais de um hemangioblastoma, presença de outras lesões do espectro do VHL e/ou história familiar de síndrome de VHL.

## Tratamento

### Tratamento de escolha

- Ressecção cirúrgica

### Recorrência

- Resgate cirúrgico;
- Radiocirurgia ou radioterapia (RT) estereotáxica: doença sintomática e/ou cuja morbidade cirúrgica seja elevada;
- Naqueles com hemangioblastomas múltiplos: discussão multidisciplinar com objetivo de reduzir morbidade;
- Belzutifano 120 mg 1x/dia nos pacientes sintomáticos com VHL;
- Bevacizumabe ou outros antiangiogênicos nos pacientes com tumores não relacionados ao VHL.

#### Considerações e bases científicas para recomendações

A maioria dos hemangioblastomas podem ser ressecados com sucesso com taxas de mortalidade, morbidade e função neurológica geralmente favoráveis, com metanálise evidenciando taxa de ressecção total, morbidade neurológica e melhora ou estabilidade funcional de 98%, 13% e 94%, respectivamente.<sup>23</sup>

Estudos retrospectivos pequenos usando Gamma Knife mostraram uma eficácia favorável da radiocirurgia no controle de Hemangioblastomas, com uma taxa de controle local de 78–96% em 10 anos sendo relatada. Um dos raros estudos prospectivos que avaliou a radiocirurgia para hemangioblastomas em 20 pacientes com VHL apresentou um controle local de 91% aos 2 anos, 83% aos 5 anos, 61% aos 10 anos e 51% aos 15 anos.<sup>24-26</sup>

O uso de anti-angiogênicos tais como Bevacizumabe, Sunitinibe e Pazopanibe é relatado em diversas séries de casos com evidência de taxa de controle e resposta de doença.<sup>27-29</sup>

A Anvisa aprovou em 2023 o uso do inibidor do fator induzível por hipóxia 2 alfa (HIF-2α), belzutifano, para o tratamento de pacientes portadores de neoplasias associadas com VHL, como o carcinoma de células renais, hemangioblastomas de SNC e tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET). A aprovação baseia-se no estudo LITESPARK-004 que avaliou a droga em 61 pacientes portadores de VHL e carcinoma de células renais (50 apresentavam hemangioblastomas). A taxa de resposta foi de 30% no hemangioblastoma de SNC (n=50) e a duração de resposta foi ≥ 12 meses em 100% ambos os pacientes portadores hemangioblastoma de SNC e pNET.<sup>30</sup>

## Seguimento

A RM de neuro-eixo deve ser realizada a cada 2 anos para vigilância/rastreio de hemangioblastomas em pacientes com VHL [NE ALTO/FR FORTE](#);<sup>31</sup>

Limitados dados na literatura para seguimento pós-terapêutico em pacientes com diagnóstico de hemangionblastoma. Recomendamos realização de RM a cada 6 meses e/ou de acordo com sintomas e clínica do paciente.

## Referências

1. Yoda RA, Cimino PJ. Neuropathologic features of central nervous system hemangioblastoma. *J Pathol Transl Med.* 2022 May;56(3):115-125.
2. Ho VB, Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ. Radiologic-pathologic correlation: hemangioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13: 1343-52.
3. Parizel PM, Baleriaux D, Rodesch G, et al. Gd-DTPA-enhanced MR imaging of spinal tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152: 1087-96.
4. Ganti SR, Silver AJ, Hilal SK, Mawad ME, Sane P. Computed tomography of cerebellar hemangioblastomas. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6: 912-9.
5. Raz E, Zagzag D, Saba L, et al. Cyst with a mural nodule tumor of the brain. *Cancer Imaging* 2012; 12: 237-44.
6. Elisabeth Bründl, Petra Schödel, Ullrich O, Brawanski A, Schebesch K. Surgical resection of sporadic and hereditary hemangioblastoma: Our 10-year experience and a literature review. *Surg Neurol Int* 22-Sep-2014;5:138.
7. K.M. Kang, C.-H. Sohn, S.-H. You, J.G. Nam, S.H. Choi, T.J. Yun, R.-E. Yoo, J.-h. Kim. Added Value of Arterial Spin-Labeling MR Imaging for the Differentiation of Cerebellar Hemangioblastoma from Metastasis. *American Journal of Neuroradiology* Nov 2017, 38 (11) 2052-2058.
8. Lonser RR, Butman JA, Huntoon K, et al. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2014; 120: 1055-62.
9. Doyle LA, Fletcher CD. Peripheral hemangioblastoma: clinicopathologic characterization in a series of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 119-27.
10. Nonaka D, Rodriguez J, Rosai J. Extraneural hemangioblastoma: a report of 5 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1545-51.
11. Maher ER, Yates JR, Harries R, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 1990; 77: 1151-63.
12. Chew EY. Ocular manifestations of von Hippel-Lindau disease: clinical and genetic investigations. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103: 495-511.
13. Commins DL, Hinton DR. Cytologic features of hemangioblastoma: comparison with meningioma, anaplastic astrocytoma and renal cell carcinoma. *Acta Cytol* 1998; 42: 1104-10.
14. Wang X, Haines GK 3rd, Mehrotra M, Houldsworth J, Si Q. Primary hemangioblastoma of the kidney with molecular analyses by next generation sequencing: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2022; 17: 34.

- 15.** Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231-1251.
- 16.** Hufnagel TJ, Kim JH, True LD, Manuelidis EE. Immunohistochemistry of capillary hemangioblastoma. Immunoperoxidase-labeled antibody staining resolves the differential diagnosis with metastatic renal cell carcinoma, but does not explain the histogenesis of the capillary hemangioblastoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 207-16.
- 17.** Proescholdt MA, Mayer C, Kubitzka M, et al. Expression of hypoxia-inducible carbonic anhydrases in brain tumors. *Neuro Oncol* 2005; 7: 465-75.
- 18.** Barresi V, Vitarelli E, Branca G, Antonelli M, Giangaspero F, Barresi G. Expression of brachyury in hemangioblastoma: potential use in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1052-7.
- 19.** Frank TS, Trojanowski JQ, Roberts SA, Brooks JJ. A detailed immunohistochemical analysis of cerebellar hemangioblastoma: an undifferentiated mesenchymal tumor. *Mod Pathol* 1989; 2: 638-51.
- 20.** Yang Y, Gao H, Zhen T, et al. Hemangioblastoma: clinicopathologic study of 42 cases with emphasis on TFE3 expression. *Am J Transl Res* 2020; 12: 4498-510.
- 21.** Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 617-23.
- 22.** Maher ER, Iselius L, Yates JR, et al. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet* 1991; 28: 443-7.
- 23.** Yin X, Li C, Li L, Duan H. Safety and efficacy of surgical treatment for brainstem hemangioblastoma: a meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2021 Apr;44(2):799-806. doi: 10.1007/s10143-020-01305-3. Epub 2020 Apr 30.
- 24.** Tago, M.; Terahara, A.; Shin, M.; Maruyama, K.; Kurita, H.; Nakagawa, K.; Ohtomo, K. Gamma Knife Surgery for Hemangioblastomas. *J. Neurosurg.* 2005, 102, 171–174.
- 25.** Matsunaga, S.; Shuto, T.; Inomori, S.; Fujino, H.; Yamamoto, I. Gamma Knife Radiosurgery for Intracranial Haemangioblastomas. *Acta Neurochir.* 2007, 149, 1007–1013.
- 26.** Asthagiri, A.R.; Mehta, G.U.; Zach, L.; Li, X.; Butman, J.A.; Camphausen, K.A.; Lonser, R.R. Prospective Evaluation of Radiosurgery for Hemangioblastomas in von Hippel-Lindau Disease. *Neuro-Oncology* 2010, 12, 80–86.
- 27.** Gunter Schuch et al. Difficult Diagnostic Cases. *J Clin Oncol* 23, 3624-3626(2005).

**28.** Riklin C, Seystahl K, Hofer S, Happold C, Winterhalder R, Weller M. Antiangiogenic treatment for multiple CNS hemangioblastomas. *Onkologie*. 2012;35(7-8):443-5. doi: 10.1159/000341075. Epub 2012 Jul 3.

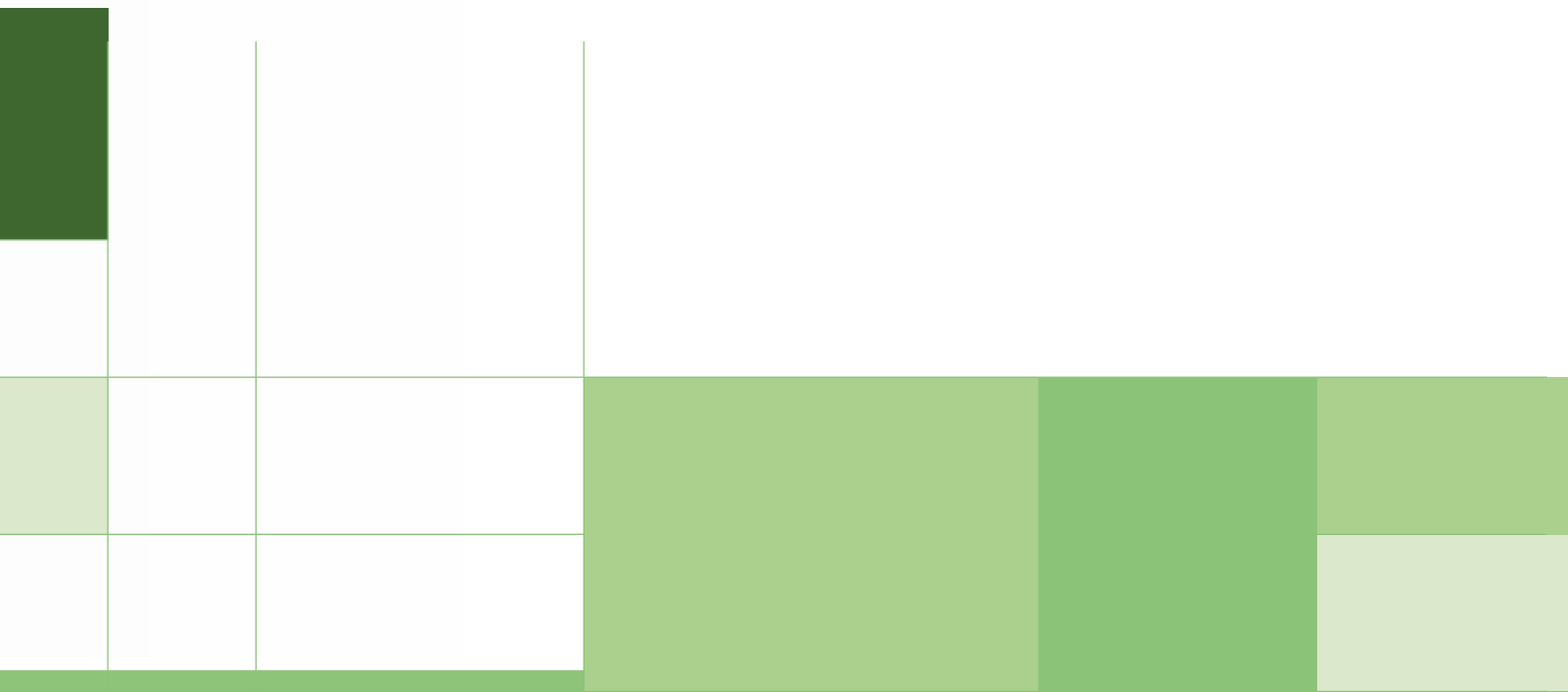
**29.** Akimoto J, Fukuhara H, Suda T, Nagai K, Hashimoto R, Michihiro K. Disseminated cerebellar hemangioblastoma in two patients without von Hippel-Lindau disease. *Surg Neurol Int*. 2014 Oct 7;5:145. doi: 10.4103/2152-7806.142321.

**30.** Srinivasan, Ramaprasad et al. Belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma and other neoplasms (LITESPARK-004): 50 months follow-up from a single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, Volume 26, Issue 5, 571 - 582.

**31.** Huntoon, K., Shepard, M. J., Lukas, R. V., McCutcheon, I. E., Daniels, A. B., & Asthagiri, A. R. (2022). Hemangioblastoma diagnosis and surveillance in von Hippel-Lindau disease: a consensus statement. *Journal of Neurosurgery*, 136(6), 1511-1516.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL: TUMORES RAROS

# EPENDIMOMA



## Lista de abreviaturas

---

CDKN2A/B	<i>Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A and 2B</i> (Inibidores de quinase dependente de ciclina 2A e 2B)
CTV	<i>Clinical Target Volume</i> (Volume de alvo clínico)
EMA	<i>Epithelial Membrane Antigen</i> (Antígeno epitelial de membrana)
EZH1P	<i>EZH Inhibitory Protein</i> (Proteína inibidora de EZH)
GFAP	<i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i> (Proteína glial fibrilar ácida)
H3K27me3	Trimetilação da lisina 27 na histona H3
IDH1	Isocitrato desidrogenase 1
IHQ	Imuno-histoquímica
L1CAM	<i>L1 Cell Adhesion Molecule</i> (Molécula de adesão celular L1)
MYCN	<i>MYCN Proto-Oncogene, BHLH Transcription Factor</i>
NEC	<i>Not Elsewhere Classified</i> (Não classificado em outro lugar)
NF2	<i>Neurofibromin 2</i> (Gene/proteína associada ao ependimoma)
NGS	<i>Next-Generation Sequencing</i> (Sequenciamento de nova geração)
NOS	<i>Not Otherwise Specified</i> (Sem outra especificação)
Olig2	<i>Oligodendrocyte Transcription Factor 2</i> (Fator de transcrição de oligodendrócitos 2)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PFA	<i>Posterior Fossa Ependymoma, Group A</i> (Ependimoma de fossa posterior, grupo A)
PFB	<i>Posterior Fossa Ependymoma, Group B</i> (Ependimoma de fossa posterior, grupo B)
PTV	<i>Planning Target Volume</i> (Volume de alvo de planejamento)
RM	Ressonância magnética
QT	Quimioterapia
RELA	<i>RELA Proto-Oncogene, NF-kB Subunit</i> (Fator de transcrição associado à fusão ZFTA)
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TERT	<i>Telomerase Reverse Transcriptase</i> (Transcriptase Reversa da Telomerase)
YAP1	<i>Yes1 Associated Transcriptional Regulator</i>
ZFTA	<i>Zinc Finger Translocation Associated</i> (Antigo C11orf95)

# Avaliação inicial

## Exame clínico

Em adultos os ependimomas ocorrem mais no canal medular do que no crânio (supratentorial ou na fossa posterior). Estes tumores podem provocar sinais de compressão medular quando localizados na porção espinhal e causar hidrocefalia e aumento da pressão intracraniana, afetar pares cranianos, produzir déficits cerebelares locais, causar rigidez cervical, inclinação da cabeça,

## Anatomia patológica

Um pré-requisito para o diagnóstico de ependimomas é a presença de características morfológicas típicas de tumores ependimais, com células uniformes, formando pseudorosetas perivasculares (células dispostas radialmente ao redor de vasos) e rosetas ependimárias verdadeiras (canais revestidos por células ependimárias). Apresentam núcleos arredondados a ovais, citoplasma fibrilar. A diferenciação entre grau (G) 2 e 3 pode ser subjetiva.<sup>1</sup> Em geral, ependimomas G2 são bem circunscritos, apresentam baixa a moderada densidade celular, raras mitoses e ausência de necrose e proliferação microvascular. As lesões consideradas G3 exibem celularidade aumentada, assim como a atividade mitótica, proliferação microvascular e necrose em pseudopaliçada. O único tumor ependimário considerado G1 é o subependimoma.

## Imuno-histoquímica

Os tumores ependimários coram positivamente para S100, GFAP e vimentina. EMA e D2-40 apresentam coloração perinuclear. Existe a possibilidade de coloração focal para queratina e sinaptofisina. Os tumores ependimários apresentam colorações negativas para marcadores neuronais (NeuN e cromogranina), além de colorações negativas para Olig2 e IDH1. A positividade para L1CAM indica geralmente fusões RELA com ZFTA. Perda de expressão de H3K27me3 indica ependimoma de fossa posterior do grupo A (PFA), sinal de pior prognóstico.

## Biologia molecular

Um painel de Next generation sequencing (NGS) deve conter minimamente os genes ZFTA e YAP1 (fusões), CDKN2A/B (perdas), MYCN (amplificação), EZHIP, NF2, TERT. Os painéis devem ainda ser capazes de detectar perdas e instabilidade cromossômica. Casos não classificados após a avaliação histopatológica, imunohistoquímica e molecular podem ser submetidos a painéis de metilação.<sup>1</sup>

## Classificação OMS 2021<sup>2</sup>

Os ependimomas devem ser classificados de acordo com sua localização anatômica, características histopatológicas e alterações moleculares. O termo “ependimoma anaplásico” não deve ser utilizado. Se o diagnóstico molecular não é viável ou tiver insucesso, deve-se colocar a classificação NOS (“not otherwise specified”). Se alterações moleculares definidoras não puderem ser encontradas nos testes moleculares realizados, deve-se classificar como NEC (“not elsewhere classified”)

Tabela 1: Classificação OMS 2021 com características moleculares e clínicas de cada subtipo<sup>3,4</sup>

Tipo	Características moleculares	Características clínicas
<b>Ependimoma supratentorial (G2,3)</b>	<b>ZFTA, RELA, YAP1, MAML2</b>	
Ependimoma supratentorial, fusão ZFTA positiva (G2,3)	ZFTA (mais comum fusão com RELA)  Perda de CDKN2A e/ou CDKN2B  Positividade de L1CAM (IHQ)	- Crianças e bebês. Menos frequente em adultos - Prognóstico ruim
Ependimoma supratentorial, fusão YAP1 positiva (G2,3)	Fusões de YAP1	- Crianças e bebês - Bom prognóstico
<b>Ependimoma da fossa posterior (G2,3)</b>	<b>H3 K27me3, EZHIP (metiloma)</b>	
Ependimoma da fossa posterior, grupo PFA (G2, G3)	Perda de expressão de H3K27me3, mutação de EZHIP, ganho de 1q ou perda de 6q	- Bebês e crianças - Prognóstico ruim
Ependimoma da fossa posterior, grupo PFB (G2,3)	Instabilidade Cromossômica Diagnóstico por metilação	- Crianças e adultos - Bom prognóstico
<b>Ependimoma espinhal</b>	<b>NF2, MYCN</b>	
Ependimoma espinhal, amplificado por MYCN(G2,3)	Amplificação de MYCN	- Prognóstico ruim
Ependimoma mixopapilar (G2)	Instabilidade Cromossômica. GFAP+	- Crianças e adultos - Bom prognóstico
<b>Qualquer compartimento</b>		
Subependimoma (G1)	Mutação de TERT. Perda do Cromossomo 6	- Acomete adultos - Bom prognóstico

## Exames de Imagem

Inicialmente deve-se realizar a RM da área afetada para fins de diagnóstico e planejamento cirúrgico. Após a cirurgia, com a confirmação da histologia ependimária, deve-se completar a avaliação do neuroeixo em conjunto com a análise líquórica com o objetivo de verificar a presença de doença residual e a disseminação medular. A tabela 2 mostra a correlação entre os subtipos de tumores ependimários e suas características radiológicas.<sup>4</sup>

Tabela 2: Características radiológicas dos tumores ependimários<sup>4</sup>

Tipo	Características radiológicas
<b>Ependimoma supratentorial (G2,3)</b>	
Ependimoma supratentorial, fusão ZFTA positiva (G2,3)	Massa com captação de contraste contendo cistos, hemorragia, edema peritumoral.
Ependimoma supratentorial, fusão YAP1 positiva (G2,3)	Margens bem delimitadas como componente cístico proeminente e edema peritumoral variável.
<b>Ependimoma da fossa posterior (G2,3)</b>	
Ependimoma da fossa posterior, grupo PFA (G2, G3)	Massa homogênea preenchendo o quarto ventrículo, hemorragia, calcificações puntiformes, invasiva
Ependimoma da fossa posterior, grupo PFB (G2,3)	Tumores não calcificados com múltiplos cistos crescendo no quarto ventrículo.
<b>Ependimoma espinal</b>	
Ependimoma espinal, amplificado por MYCN (G2,3)	Maioria na região cervicotorácica, pode ser intramedular, exofítico ou extramedular.
Ependimoma mixopapilar (G2)	Quase exclusivamente no cone medular ou filum, margens bem delimitadas, captação de contraste.
<b>Qualquer compartimento</b>	
Subependimoma (G1)	Lesões bem delimitadas intraventriculares, geralmente sem captação de contraste.

## Exames laboratoriais

Avaliação hematológica, função renal e hepática;

A avaliação líquórica deve ser realizada após a cirurgia e o diagnóstico de tumores ependimários ter sido confirmado, não antes de 2 semanas de pós-operatório.

## Tratamento

### Cirurgia

A cirurgia é o tratamento preferencial inicial, fornecendo também o material para o diagnóstico histopatológico, IHQ e molecular. A ressecção completa parece fornecer melhores resultados, de acordo com séries retrospectivas.<sup>5</sup> Um planejamento pré-operatório é essencial para a definição do plano de ressecção máxima segura. Após a cirurgia de lesões cerebrais, há recomendação de realização de RNM de crânio com contraste dentro de 48 horas. Caso haja doença residual, pode-se discutir dentro da equipe multidisciplinar uma nova ressecção se for factível<sup>6</sup>. Caso não seja possível a exérese completa da lesão, pode ser realizada uma ressecção parcial, biópsia aberta ou biópsia estereotáxica. Para doença recidivada uma nova abordagem cirúrgica pode ser considerada se ela for segura do ponto de vista neurológico.

Subependimomas apresentam ótimo prognóstico após ressecção total e não tem indicação de RT adjuvante.

Ependimomas mixopapilares devem ser ressecados em bloco sem a violação da cápsula e podem ser curados com a cirurgia exclusiva.

#### Recomendação:

- Ressecção Máxima Segura sempre que possível [NE BAIXO-MODERADO/FR FORTE](#);
- RM dentro de 48 horas após a cirurgia para avaliar doença residual [NE BAIXO-MODERADO/FR FORTE](#);
- Considerar reoperação em caso de doença residual ressecável [NE BAIXO/FR FRACA](#)
- Complementar estadiamento com RM de Neuro eixo e Avaliação liquórica entre 2 e 3 semanas após a cirurgia [NE BAIXO-MODERADO/FR FORTE](#);

## Radioterapia

Apesar da possibilidade de disseminação espinhal existir, a maioria das recidivas são locais. A indicação para a RT de neuroeixo está restrita, portanto, para aqueles pacientes que apresentam evidências de comprometimento liquórico ou medular metastático.<sup>6</sup>

Todos os pacientes com ependimomas intracranianos G3 devem ser submetidos à RT adjuvante independentemente da extensão da ressecção cirúrgica.

Pacientes com ependimomas intracranianos G2 podem ser observados caso a ressecção completa seja confirmada. A classificação do subtipo pode ajudar da decisão de observação: o ependimoma supratentorial - fusão YAP1 positiva e o ependimoma da fossa posterior - grupo PFB apresentam melhor prognóstico e a observação pode ser discutida em reunião multidisciplinar.

Ependimomas intracranianos devem receber uma dose total de 54 a 59,4 Gy em frações de 1,8 a 2,0 Gy com margem de 3 a 5 mm (PTV) além do volume clínico alvo (CTV).

A dose da RT cranioespinhal, quando indicada, deve ser de 36 Gy em frações de 1,8 Gy. Lesões medulares devem receber dose de até 45 Gy.

Recomendações:

- Não irradiar subependimomas e ependimomas mixopapilares ressecados totalmente sem violação da cápsula **NE MODERADO/FR FORTE** ;
- Ependimomas Intracranianos e espinhais G2 após ressecção completa podem prescindir de radioterapia adjuvante **NE BAIXO/FR FRACA** ;
- RT adjuvante em sítio tumoral para Ependimomas Intracranianos e espinhais G2 incompletamente ressecados e para todos os G3 **NE MODERADO/FR FORTE** ;
- A RT em neuroeixo deve ser reservada para pacientes com metástases ou confirmação de disseminação liquórica **NE BAIXO-MODERADO/FR FORTE** .

## Tratamento sistêmico

Não existe tratamento sistêmico aprovado no Brasil especificamente para ependimomas, já que nenhum estudo demonstrou ganho de sobrevida com esta estratégia em adultos, sendo em adição à RT ou como tratamento paliativo em doença recorrente ou refratária.

A QT pode ser considerada como alternativa ao tratamento suportivo dentro de uma discussão multidisciplinar. Opções incluem cisplatina, carboplatina, etoposídeo, lomustina, carmustina, bevacizumabe, temozolomida e lapatinibe, todas indicações sem aprovação em bula.

## Recomendação:

- O tratamento sistêmico só deve ser indicado quando outras opções de tratamento local não forem factíveis, sempre após discussão multidisciplinar [NE BAIXO/FR FORTE](#);
- Não é possível recomendar algum tratamento padrão. Não há drogas aprovadas no Brasil para o tratamento de tumores ependimários [NE BAIXO/FR FRACA](#)



### Considerações e bases científicas para recomendações

A maioria dos estudos que avaliaram o papel do tratamento sistêmico nos ependimomas foram feitos na população pediátrica. Um dos poucos estudos prospectivos em adultos é um de fase II, que avaliou o uso de temozolomida e lapatinibe em 50 adultos com ependimoma recorrente.<sup>7</sup> A taxa de resposta foi de 16%, com duas respostas completas (4%) e 6 respostas parciais (12%). A SLP mediana foi de 7,8 meses. A SG foi de 2,25 anos.

Estudo retrospectivo avaliou 18 pacientes adultos portadores de ependimoma recidivado G3 e G2 utilizando temozolomida e foi observada uma taxa de resposta objetiva de 22% e estabilização da doença em 39% dos casos.<sup>8</sup> A SLP foi de 9,69 meses e a SG foi de 30,55 meses.

O bevacizumabe também foi avaliado em estudo retrospectivo que incluiu 8 adultos com ependimoma recorrente, todos eles já submetidos a cirurgia e radioterapia, 5 deles haviam recebido temozolomida e 4 carboplatina anteriormente.<sup>9</sup> O bevacizumabe foi administrado isoladamente em 2 pacientes, em 3 foi associado ao Irinotecano, 2 a carboplatina e um a temozolomida, o que torna difícil avaliar o seu papel isoladamente. A taxa de resposta foi de 75%, o tempo até progressão foi de 6,4 meses e a SG foi de 9,4 meses.

Estudo retrospectivo conduzido na Mayo Clinic avaliou 16 pacientes adultos portadores de ependimoma avançado/recidivado que realizaram diversos esquemas de quimioterapia, alguns sequencialmente.<sup>10</sup> Seis pacientes foram submetidos a regimes contendo platina, ocorreu uma resposta parcial, 3 respostas mínimas e 2 pacientes tiveram doença estável. Do ponto de vista clínico, 5 dos 6 pacientes (83%) apresentaram melhora clínica segundo os investigadores. Oito pacientes receberam protocolos contendo nitrosuréias e tiveram a resposta radiológica avaliada. Não houve respostas parciais, 2 pacientes tiveram resposta mínima e 4 pacientes com doença estável. Segundo os investigadores, 6 pacientes apresentaram melhora clínica de 10 avaliados (60%). Outros esquemas de QT proporcionaram somente 1 resposta de 9 pacientes e a melhora clínica ocorreu em 2 pacientes (22%).

## Seguimento

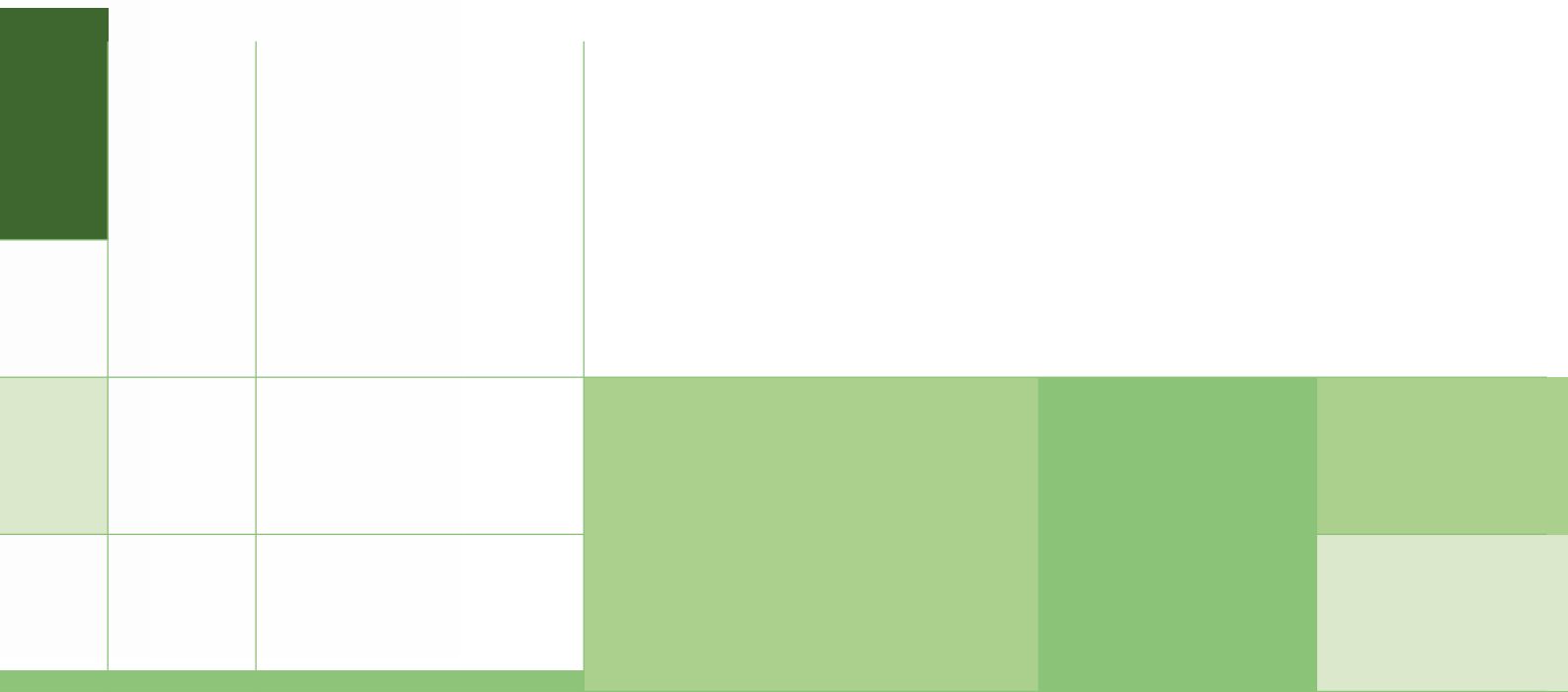
Os pacientes devem ser acompanhados com RNM do local afetado (crânio ou coluna) a cada 3 meses no primeiro ano, 4 a 6 meses no segundo ano e 6 a 12 meses por até 10 anos.<sup>6</sup> Qualquer sintoma que remeta a uma área não afetada pela neoplasia inicial deve ser seguido de avaliação radiológica local. Em caso de recidiva, todo o neuroeixo deve ser avaliado, assim como análise líquórica [NE BAIXO/FR FRACA](#).

## Referências

1. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, Fouladi M, Gilbert MR, Gilbertson RJ, et al. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. *Brain Pathology*. 2020 Sep;30(5):863–6. doi:10.1111/bpa.12866.
2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2021 Aug 2;23(8):1231–51. doi:10.1093/neuonc/noab106.
3. Kresbach C, Neyazi S, Schüller U. Updates in the classification of ependymal neoplasms: The 2021 WHO Classification and beyond. *Brain Pathology*. 2022 Jul;32(4):e13068. doi:10.1111/bpa.13068.
4. Soni N, Ora M, Bathla G, Desai A, Gupta V, Agarwal A. Ependymal Tumors: Overview of the Recent World Health Organization Histopathologic and Genetic Updates with an Imaging Characteristic. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2024 Nov;45(11):1624–34. doi:10.3174/ajnr.A8237.
5. Kawabata Y, Takahashi JA, Arakawa Y, Hashimoto N. Long-term outcome in patients harboring intracranial ependymoma. *Journal of Neurosurgery*. 2005 Jul;103(1):31–7. doi:10.3171/jns.2005.103.1.0031.
6. Macdonald S, Oncology R, General M. Central Nervous System Cancers - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2026 [cited 2022 Mar 15]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
7. Gilbert MR, Yuan Y, Wu J, Mendoza T, Vera E, Omuro A, et al. A phase II study of dose-dense temozolomide and lapatinib for recurrent low-grade and anaplastic supratentorial, infratentorial, and spinal cord ependymoma. *Neuro-Oncology*. 2021 Mar 25;23(3):468–77. doi:10.1093/neuonc/noaa240.
8. Rudà R, Bosa C, Magistrello M, Franchino F, Pellerino A, Fiano V, et al. Temozolomide as salvage treatment for recurrent intracranial ependymomas of the adult: a retrospective study. *Neuro Oncol*. 2016 Feb;18(2):261–8. doi:10.1093/neuonc/nov167.
9. Green RM, Cloughesy TF, Stupp R, DeAngelis LM, Woysner EA, Ney DE, et al. Bevacizumab for recurrent ependymoma. *Neurology*. 2009 Nov 17;73(20):1677–80. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c1df34 PubMed PMID: 19917990; PubMed Central PMCID: PMC2788805.
10. Gornet MK, Buckner JC, Marks RS, Scheithauer BW, Erickson BJ. Chemotherapy for advanced CNS ependymoma. *J Neurooncol*. 1999;45(1):61–7. doi:10.1023/a:1006394407245 PubMed PMID: 10728911.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL: TUMORES RAROS

# MEDULOBLASTOMA



## Lista de abreviaturas

---

CNS	<i>Central Nervous System</i>
BCNU	<i>Carmustina (Bis-Chloroethyl-Nitrosourea)</i>
CCNU	<i>Lomustina (Cyclohexy-Chloroethyl-Nitrosourea)</i>
<i>CTNNB1</i>	<i>Gene Catenin Beta 1</i>
DWI	<i>Diffusion-Weighted Imaging (Imagem Ponderada em Difusão)</i>
EANO	<i>European Association of Neuro-Oncology</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EURACAN	<i>European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers</i>
EV	Endovenoso
FR	Força de recomendação
IMRT	<i>Intensity-Modulated Radiation Therapy</i> (Radioterapia de Intensidade Modulada)
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i>
MBEN	Meduloblastoma com extensa nodularidade
NANO	<i>Neurologic Assessment in Neuro-Oncology</i> (Escala de Avaliação Neurológica em Neuro-Oncologia)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NE	Nível de evidência
NOS	<i>Not Otherwise Specified (Sem outra especificação)</i>
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância magnética
RT	Radioterapia
SHH	<i>Sonic Hedgehog (Subgrupo molecular de meduloblastoma)</i>
SWI	<i>Susceptibility-Weighted Imaging</i> (Imagem ponderada em suscetibilidade)
TP53	<i>Tumor Protein p53</i>
VMAT	<i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i> (Arcoterapia volumétrica modulada)
VO	Via oral
WHO	<i>World Health Organization</i>
WNT	<i>Wingless-related Integration Site</i>
YAP1	<i>Yes Associated Protein 1</i>

# Introdução e epidemiologia

O meduloblastoma é um tumor embrionário maligno do sistema nervoso central, classificado como WHO CNS grau 4, com origem na fossa posterior e reconhecido historicamente como uma neoplasia da infância. No entanto, o meduloblastoma também ocorre em adultos, representando uma entidade clínica rara e biologicamente heterogênea nessa população;<sup>1</sup>

Em adultos, o meduloblastoma corresponde a aproximadamente 0,4–1% de todos os tumores primários do sistema nervoso central, com incidência estimada entre 0,5 e 0,6 casos por milhão por ano.<sup>2</sup> A maioria dos casos ocorre em adultos jovens, frequentemente entre a terceira e a quarta décadas de vida, embora a doença possa ser diagnosticada em faixas etárias mais avançadas.<sup>3</sup>

Do ponto de vista epidemiológico, há discreta predominância do sexo masculino em algumas séries.<sup>4</sup> Em comparação com a população pediátrica, adultos com meduloblastoma apresentam diferenças relevantes em termos de distribuição molecular, resposta ao tratamento e perfil de toxicidade, o que limita a extrapolação direta de dados clínicos provenientes de estudos pediátricos.<sup>2</sup>

A raridade da doença em adultos resulta em escassez de ensaios clínicos prospectivos específicos para essa população, fazendo com que grande parte das estratégias terapêuticas atualmente empregadas derive de extrapolações de estudos pediátricos, de séries retrospectivas e de consensos de especialistas, devendo essas limitações ser explicitamente consideradas na tomada de decisão clínica.<sup>5</sup>

## Estadiamento

Para tumores primários do SNC, incluindo o meduloblastoma, não se aplica o sistema de estadiamento TNM, uma vez que o comportamento biológico e prognóstico da doença não se correlaciona adequadamente com tamanho tumoral, acometimento linfonodal ou metástases sistêmicas.

O estadiamento do meduloblastoma é baseado na extensão da doença no sistema nervoso central, especialmente na presença de disseminação leptomeníngea, reconhecida como um dos principais fatores prognósticos e determinantes terapêuticos, inclusive em adultos.<sup>5</sup>

A classificação clássica mais utilizada é o sistema M descrito por Chang, que categoriza a disseminação da seguinte forma:<sup>6</sup>

M0	Ausência de disseminação
M1	Citologia do líquido positiva
M2	Implantes leptomeníngeos intracranianos macroscópicos
M3	Implantes leptomeníngeos espinhais macroscópicos
M4	Metástases extraneurais

# Avaliação inicial

Recomenda-se que a avaliação inicial do adulto com meduloblastoma inclua história clínica e exame neurológico completos, com documentação do *performance status* (KPS ou ECOG) e, quando possível, uso da escala NANO, além de RM de encéfalo e coluna total, citologia do líquido ( $\geq 14$  dias após cirurgia), TC de tórax, abdome e pelve e avaliação laboratorial basal [NE MODERADO/FR FORTE](#).

A avaliação inicial do adulto com meduloblastoma deve ser abrangente, sistematizada e realizada preferencialmente antes do início da radioterapia (RT), com o objetivo de confirmar a extensão da doença, identificar disseminação leptomeningea e extraneural.<sup>5</sup>

## História clínica e exame físico

A história clínica deve documentar de forma detalhada os sintomas neurológicos focais ou difusos, com ênfase em sinais de hipertensão intracraniana e disfunção cerebelar, incluindo cefaleia, náuseas, vômitos, ataxia, diplopia, disartria e déficits motores ou sensitivos, bem como o tempo de evolução e a velocidade de progressão dos sintomas.<sup>2</sup> Devem ser avaliados ainda a presença de crises epiléticas, uso prévio de anticonvulsivantes, corticoterapia em curso ou recente, comorbidades clínicas relevantes — especialmente aquelas que possam interferir na tolerância à radioterapia cranioespinal ou à QT sistêmica — e histórico familiar de neoplasias, quando pertinente.

O exame físico deve priorizar o exame neurológico completo, com documentação sistemática dos déficits motores, sensitivos, cerebelares, de pares cranianos e do nível de consciência.<sup>5</sup> A avaliação funcional deve ser registrada por meio de escalas padronizadas, como o KPS ou o ECOG, que apresentam impacto prognóstico e auxiliam na tomada de decisão terapêutica.<sup>7</sup> Sugere-se a utilização da escala NANO como ferramenta complementar para a documentação padronizada do *status* neurológico e para o acompanhamento evolutivo ao longo do tratamento, embora sua aplicação não seja mandatária.<sup>8</sup>

## Exames de imagem

A avaliação inicial deve incluir RM do encéfalo com contraste, realizada com protocolo adequado para tumores do sistema nervoso central, incluindo sequências T1, T2, FLAIR, T1 pós-contraste e difusão (DWI), podendo ser complementada por perfusão, SWI e espectroscopia conforme disponibilidade e julgamento clínico.<sup>5</sup>

Como parte do estadiamento inicial, recomenda-se a realização de RM de toda a coluna vertebral com contraste, com o objetivo de identificar disseminação leptomeningea, achado que impacta diretamente o planejamento terapêutico e a estratificação prognóstica.<sup>5</sup>

A citologia do líquido deve ser realizada como parte da avaliação inicial do estadiamento, preferencialmente  $\geq 14$  dias após o procedimento cirúrgico, e sempre antes do início da RT, quando clinicamente viável, a fim de reduzir o risco de resultados falso-positivos associados à manipulação cirúrgica recente.<sup>9</sup>

### **Avaliação sistêmica (disseminação extraneural)**

Embora a disseminação extraneural do meduloblastoma seja incomum, especialmente em adultos, há relatos consistentes de metástases para pulmões, ossos, fígado e linfonodos, particularmente em pacientes com doença disseminada no sistema nervoso central ou curso clínico agressivo.<sup>10</sup>

Dessa forma, recomenda-se incluir tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve como parte da avaliação inicial, com o objetivo de excluir doença metastática extraneural no momento do diagnóstico.<sup>5,10</sup>

## **Exames laboratoriais**

A avaliação laboratorial inicial deve incluir, no mínimo:

- Hemograma completo;
- Função renal e hepática;
- Eletrólitos séricos;
- Coagulograma, especialmente quando houver planejamento cirúrgico ou procedimentos invasivos.

## **Anatomia patológica**

O meduloblastoma é classificado pela WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System – 5ª edição (WHO CNS 2021) como um tumor embrionário maligno do sistema nervoso central, designado como grau 4, independentemente do subtipo histológico ou molecular.<sup>1</sup>

De acordo com a WHO CNS 2021, o diagnóstico do meduloblastoma deve ser realizado de forma integrada, combinando avaliação histológica e classificação molecular geneticamente definida, ambas devendo ser reportadas sempre que possível no laudo anatomopatológico final.<sup>1,11</sup>

A WHO CNS 2021 reconhece os seguintes subtipos histológicos de meduloblastoma:

- Meduloblastoma clássico: composto por células pequenas e densamente agrupadas, com núcleos hiper cromáticos, elevado índice mitótico e apoptótico, podendo apresentar rosetas de Homer Wright.
- Meduloblastoma desmoplásico/nodular: caracterizado por nódulos bem delimitados de células mais diferenciadas, circundados por estroma rico em fibras de reticulina.

- Meduloblastoma com extensa nodularidade (MBEN): variante rara, caracterizada por extensos nódulos de diferenciação neuronal, observada predominantemente em pacientes pediátricos.
- Meduloblastoma de grandes células/anaplásico: definido por pleomorfismo nuclear acentuado, nucléolos proeminentes e elevada atividade mitótica e apoptótica.

A WHO CNS 2021 define ainda quatro subgrupos moleculares geneticamente definidos de meduloblastoma:

- Meduloblastoma, WNT-activated: caracterizado por ativação da via WNT, geralmente associada a mutações em CTNNB1 e frequentemente à monossomia do cromossomo 6.
- Meduloblastoma, SHH-activated, TP53-wildtype: Definido por ativação da via Sonic Hedgehog (SHH) na ausência de mutação patogênica em TP53.
- Meduloblastoma, SHH-activated, TP53-mutant: subgrupo caracterizado por ativação da via SHH associada à presença de mutação patogênica em TP53.
- Meduloblastoma, non-WNT/non-SHH: categoria que engloba os tumores anteriormente classificados como Grupo 3 e Grupo 4. A WHO CNS 2021 não exige a subclassificação rotineira entre esses grupos fora de contextos específicos.

## Imuno-histoquímica

Na indisponibilidade de métodos moleculares avançados, como o perfil de metilação de DNA, a utilização de painéis imunohistoquímicos validados pode ser empregada como método substituto para a definição do subgrupo molecular, desde que as limitações do método sejam explicitadas no laudo anatomopatológico.

Um painel imuno-histoquímico reduzido, composto por  $\beta$ -catenina, YAP1, GAB1 e OTX2, demonstrou alta concordância com a classificação por metilação de DNA e pode ser utilizado na prática diagnóstica para subtipagem molecular do meduloblastoma.<sup>12</sup>

Tabela 1: Painel imunohistoquímico para subtipagem molecular

Subgrupo molecular	$\beta$ -catenina	YAP1	GAB1	OTX2	Regra interpretativa
WNT-activated	<b>Nuclear</b>	Nuclear e/ou citoplasmática	Negativo	Nuclear	Apenas positividade <b>nuclear</b> da $\beta$ -catenina define <i>WNT</i>
SHH-activated	Não nuclear	Nuclear e/ou citoplasmática	<b>Citoplasmática</b>	Negativo	GAB1 citoplasmático caracteriza SHH
Non-WNT/ Non-SHH	Não nuclear	Negativo	Negativo	<b>Nuclear difuso</b>	Engloba Grupos 3 e 4
NOS	Inconclusivo	Inconclusivo	Inconclusivo	Inconclusivo	Subtipagem não definida

Notas interpretativas:

- A  $\beta$ -catenina deve ser interpretada de forma qualitativa: qualquer imunoreatividade nuclear verdadeira é considerada diagnóstica para o subgrupo WNT-activated; expressão exclusivamente citoplasmática ou membranosa não define ativação da via WNT.
- Nenhum marcador imunohistoquímico isolado permite distinguir de forma confiável os Grupos 3 e 4, que permanecem agrupados como non-WNT / non-SHH fora de contextos específicos.

## Diagnóstico integrado

O laudo anatomopatológico deve apresentar um diagnóstico integrado, incluindo:

- Subtipo histológico;
- Subgrupo molecular (quando disponível);
- Principais achados moleculares identificados.

Na ausência de caracterização molecular adequada, o diagnóstico deve ser reportado como meduloblastoma, NOS, explicitando as limitações técnicas encontradas, conforme recomendado pela WHO CNS 2021.

## Tratamento

### Estratificação de risco pós-cirúrgica

Recomenda-se utilizar a estratificação de risco para classificar pacientes adultos com meduloblastoma em risco padrão ou alto risco, com o objetivo de orientar a intensidade da RT cranioespinal e da QT adjuvante NE BAIXO-MODERADO/FR FORTE - EXTRAPOLAÇÃO DE DADOS PEDIÁTRICOS.

#### Risco padrão

São considerados de risco padrão os pacientes que apresentem todos os seguintes critérios:

- Ausência de evidência de metástases no encéfalo, coluna vertebral, líquido ou fora do sistema nervoso central;
- Doença residual de pequeno volume após cirurgia, definida como área de realce ao contraste < 1,5 cm<sup>2</sup>;
- Subtipo histológico clássico ou desmoplásico.

#### Alto risco

São considerados de alto risco os pacientes que apresentem qualquer um dos seguintes critérios:

- Tumor irredutível ou doença residual > 1,5 cm<sup>2</sup> após cirurgia;
- Doença disseminada dentro ou fora do neuroeixo;
- Histologia de grandes células/anaplásica.

#### Considerações e bases científicas para recomendações

Após a ressecção cirúrgica e o estadiamento completo, os pacientes adultos com meduloblastoma devem ser estratificados em risco padrão ou alto risco, uma vez que essa classificação orienta a intensidade da RT cranioespinal e da QT adjuvante.<sup>5</sup>

A estratificação de risco recomendada segue os critérios propostos pelo NCCN, originalmente desenvolvidos em população pediátrica e aplicados a adultos por extrapolação, na ausência de modelos prospectivamente validados específicos para essa faixa etária, devendo essa limitação ser explicitamente reconhecida.<sup>5</sup>

Outros fatores prognósticos descritos na literatura, incluindo características moleculares ou clínicas adicionais, não são utilizados de forma padronizada para estratificação terapêutica em adultos e, portanto, não devem ser incorporados rotineiramente à definição de risco fora de protocolos de pesquisa.<sup>2,5</sup>

# Radioterapia

Recomenda-se a utilização de RT cranioespinal adjuvante, com doses ajustadas conforme a estratificação de risco, em adultos com meduloblastoma [NE BAIXO-MODERADO/FR FORTE - EXTRAPOLAÇÃO DE DADOS PEDIÁTRICOS](#).

## Risco padrão (NCCN):

- Dose no neuroeixo: 23,4 Gy;
- Fracionamento: 1,8 Gy por fração, cinco frações por semana;
- Boost no leito tumoral ou fossa posterior até dose total de 54–55,8 Gy.

## Alto risco (NCCN):

- Dose no neuroeixo: 36,0 Gy;
- Fracionamento: 1,8 Gy por fração;
- Boost no leito tumoral ou áreas de doença macroscópica até 54–55,8 Gy.

Recomenda-se o uso de técnicas conformacionais modernas (IMRT ou VMAT) para RT cranioespinal em adultos com meduloblastoma [NE MODERADO/FR FORTE](#).

## Toxicidades relevantes e recomendações práticas

Recomenda-se que adultos com meduloblastoma recebam RT cranioespinal adjuvante, utilizando técnicas conformacionais modernas, com doses ajustadas conforme a estratificação de risco e iniciada preferencialmente até seis semanas após a cirurgia, associada a medidas de suporte para prevenção e manejo de toxicidades relevantes [NE BAIXO-MODERADO/FR FORTE](#).



### Considerações e bases científicas para recomendações

A RT cranioespinal (RT-CSI) constitui componente central do tratamento adjuvante do meduloblastoma em adultos, em razão da elevada propensão à disseminação leptomeníngea microscópica, mesmo na ausência de evidência radiológica de doença disseminada no diagnóstico.<sup>5</sup>

A RT deve ser iniciada após adequada recuperação cirúrgica, preferencialmente dentro de 4 a 6 semanas após a cirurgia, evitando atrasos prolongados, os quais estão associados a pior controle da doença em séries retrospectivas.<sup>5</sup>

Sempre que disponível, recomenda-se o uso de técnicas modernas de radioterapia conformada, como IMRT ou VMAT, para melhorar a homogeneidade de dose ao longo do neuroeixo e reduzir a exposição de órgãos críticos.<sup>5</sup>

As toxicidades associadas à RT cranioespinal em adultos são frequentes e potencialmente significativas, incluindo mielossupressão, náuseas, vômitos, fadiga, toxicidade neurocognitiva tardia e disfunções endócrinas.<sup>2</sup>

Hematológica: mielossupressão durante RT-CSI, especialmente quando associada à QT. Monitorização seriada do hemograma é recomendada, com consideração de fator estimulante de colônia profilático.<sup>5</sup>

Gastrointestinal: náuseas e vômitos são frequentes, sendo recomendada profilaxia antiemética durante todo o período da RT-CSI.<sup>5</sup>

Neurocognitiva e fadiga: fadiga intensa e impacto cognitivo tardio podem ocorrer, reforçando a importância do uso de técnicas conformacionais e da minimização de dose a estruturas críticas.<sup>2</sup>

Endócrina: disfunções tireoidianas e gonadais podem ocorrer após RT-CSI, sendo recomendado seguimento endócrino longitudinal.<sup>2</sup>

## QT adjuvante

Recomenda-se a utilização de quimioterapia adjuvante baseada em platina, nitrosureia e vincristina após radioterapia cranioespinal em adultos com meduloblastoma elegíveis para tratamento sistêmico [NE BAIXO/FR FORTE - EXTRAPOLAÇÃO DE DADOS PEDIÁTRICOS](#).

### Protocolo de Packer:

- Cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> EV D1
- Lomustina (CCNU) 75 mg/m<sup>2</sup> VO D1 (ou Carmustina (BCNU) 80 mg/m<sup>2</sup> EV D1)
- Vincristina 1,5 mg/m<sup>2</sup> (dose máxima 2 mg) EV D1, D8 e D15
- Intervalo: ciclos a cada 6 semanas
- Duração: 6 ciclos

### Substituição da lomustina (CCNU) por carmustina (BCNU)

Na indisponibilidade de lomustina, recomenda-se a substituição por carmustina intravenosa como parte do esquema de QT adjuvante [NE BAIXO/FR FORTE - EXTRAPOLAÇÃO DE DADOS PEDIÁTRICOS](#).

### Toxicidades relevantes e recomendações práticas

- Mielossupressão: frequente, especialmente relacionada às nitrosureias → Recomendação prática: monitorização seriada do hemograma e consideração de fator estimulante de colônia profilático.
- Nefrotoxicidade e ototoxicidade: associadas à cisplatina, com maior impacto potencial em adultos → Recomendação prática: avaliação basal e seriada da função renal e audiometria, com ajuste de dose ou substituição por carboplatina em casos selecionados.
- Neuropatia periférica: relacionada à vincristina → Recomendação prática: redução de dose ou suspensão em casos de neuropatia ≥ grau 2.
- Toxicidade pulmonar: associada à carmustina → Recomendação prática: atenção clínica a sintomas respiratórios e consideração de avaliação funcional pulmonar conforme contexto individual;
- Infertilidade: relacionada à QT -> recomendação prática: encaminhar para preservação de fertilidade em todos pacientes sem prole constituída antes do início do tratamento.



### Considerações e bases científicas para recomendações

A QT adjuvante faz parte do tratamento multimodal do meduloblastoma em adultos e é administrada após a conclusão da RT cranioespinal, com o objetivo de reduzir o risco de recorrência e melhorar os desfechos oncológicos, particularmente em pacientes classificados como alto risco.<sup>5</sup>

Na população adulta, não existem ensaios clínicos randomizados fase III dedicados exclusivamente à avaliação do benefício da QT. Assim, as recomendações atuais baseiam-se em extrapolação de estudos pediátricos, dados de séries retrospectivas em adultos e consensos de especialistas, conforme explicitado nas diretrizes do NCCN, EANO–EURACAN e ESMO.<sup>2,13</sup>

O esquema de QT mais frequentemente utilizado em adultos é derivado do protocolo de Packer, amplamente adotado na prática clínica por extrapolação pediátrica e recomendado como opção preferencial pelo NCCN.<sup>2,5</sup>

Na indisponibilidade de lomustina, a carmustina intravenosa (BCNU) pode ser utilizada como substituta, conforme aceito nas diretrizes do NCCN, uma vez que ambas pertencem à classe das nitrosureias e são empregadas de forma intercambiável nos esquemas derivados do protocolo de Packer.<sup>2,5</sup>

## Recorrência

### Princípios gerais

A recorrência do meduloblastoma em adultos está associada a um prognóstico desfavorável e manejo complexo, devendo ser abordada de forma individualizada e, preferencialmente, em centros com experiência em tumores do sistema nervoso central.<sup>5</sup>

Não existe tratamento padrão estabelecido para a recorrência do meduloblastoma em adultos. As estratégias disponíveis baseiam-se em séries retrospectivas, extrapolação de dados pediátricos e consensos de especialistas, devendo-se priorizar a inclusão em ensaios clínicos sempre que possível.

### Avaliação da recorrência e reestadiamento

Diante da confirmação de recorrência do meduloblastoma em adultos, recomenda-se reestadiamento completo da doença, incluindo RM do encéfalo e da coluna vertebral com contraste, para avaliação do neuroeixo. Considerando que, embora raras, metástases extraneurais podem ocorrer, especialmente em recidivas avançadas ou múltiplas, o reestadiamento sistêmico com TC de tórax, abdome e pelve deve ser considerado, particularmente quando houver impacto potencial na definição da estratégia terapêutica.<sup>2,5</sup>

A citologia do líquido pode ser considerada, quando clinicamente viável e quando o resultado tiver potencial impacto na tomada de decisão terapêutica.<sup>5</sup>

### Estratégias terapêuticas na recorrência

Na recorrência do meduloblastoma em adultos, recomenda-se reestadiamento completo da doença, seguido de abordagem terapêutica individualizada, com avaliação multidisciplinar, priorizando tratamento local quando factível, opções sistêmicas paliativas e inclusão em ensaios clínicos, reconhecendo-se a baixa qualidade da evidência disponível [NE BAIXO/FR.FRACA](#).

### Cirurgia

Pode-se considerar ressecção cirúrgica em casos selecionados de recorrência localizada de meduloblastoma em adultos [NE BAIXO/FR.FRACA](#).

### RT de resgate

A reirradiação pode ser considerada em casos selecionados de recorrência, preferencialmente em centros especializados [NE BAIXO/FR FRACA](#).

### Tratamento sistêmico

Recomenda-se considerar tratamento sistêmico paliativo individualizado na recorrência do meduloblastoma em adultos, priorizando inclusão em ensaios clínicos sempre que possível [NE BAIXO/FR FRACA](#).

### Encaminhamento para centro especializado

Recomenda-se encaminhamento para centro especializado ou discussão multidisciplinar sempre que houver:<sup>5</sup>

- Recorrência precoce (<12 meses);
- Doença disseminada no neuroeixo ou extraneural;
- Necessidade de re-irradiação;
- Consideração de terapias alvo ou tratamentos sem aprovação regulatória;
- Elegibilidade potencial para ensaios clínicos.



#### Considerações e bases científicas para recomendações

A ressecção cirúrgica pode ser considerada em pacientes selecionados com recorrência localizada, tecnicamente acessível e com bom *performance status*, com o objetivo de controle local, alívio sintomático e obtenção de material para confirmação histológica e molecular.<sup>5</sup>

A re-irradiação pode ser considerada como estratégia de resgate em pacientes previamente irradiados, particularmente em recorrências localizadas, desde que avaliados cuidadosamente os limites de dose cumulativa e o risco de toxicidade tardia. A evidência disponível em adultos é limitada e baseada em séries retrospectivas.<sup>2</sup>

Não há esquema sistêmico padrão estabelecido para a recorrência do meduloblastoma em adultos. As opções incluem QT paliativa baseada em platina, temozolomida, etoposídeo, esquemas combinados ou outras abordagens sistêmicas individualizadas, com benefício geralmente limitado.<sup>5</sup>

O uso de inibidores da via SHH (como vismodegibe ou sonidegibe) pode ser considerado exclusivamente em pacientes com meduloblastoma SHH-activated, reconhecendo-se que essa indicação não possui aprovação da Anvisa no Brasil e deve ser discutida caso a caso, preferencialmente em centros especializados.<sup>2</sup>

## Seguimento

### Exames de imagem

#### Encéfalo

Após o término do tratamento inicial, recomenda-se seguimento com RM do encéfalo com contraste, conforme o esquema proposto pelo NCCN:<sup>5</sup>

- A cada 2–3 meses nos primeiros 2 anos;
- A cada 6–12 meses por 5–10 anos;
- Após esse período, a cada 1–2 anos ou conforme indicação clínica.

#### Coluna vertebral

O seguimento com RM da coluna vertebral com contraste deve considerar o padrão de acometimento inicial:<sup>5</sup>

- Pacientes com doença espinhal prévia (disseminação leptomeníngea ou acometimento da coluna no diagnóstico ou durante a evolução): recomenda-se a realização de RM de coluna concomitante à RM de encéfalo, conforme indicação clínica.
- Pacientes sem evidência prévia de doença espinhal: realização rotineira de RM de coluna não é obrigatória, devendo ser considerada de forma individualizada, com base em sintomas neurológicos, achados clínicos ou suspeita radiológica.

### Seguimento clínico

O seguimento clínico deve incluir avaliação periódica com:<sup>5,8</sup>

- Exame neurológico completo, preferencialmente utilizando instrumento padronizado, como a escala NANO;
- Avaliação de *performance status* (ECOG ou KPS);
- Investigação ativa de sinais e sintomas sugestivos de recorrência ou toxicidades tardias do tratamento.

### Monitoramento de toxicidades tardias

Pacientes tratados com RT cranioespal e QT apresentam risco aumentado de toxicidades tardias, devendo o seguimento incluir:<sup>2,5</sup>

- Avaliação endócrina periódica, especialmente função tireoidiana e gonadal, após RT cranioespal;
- Avaliação auditiva em pacientes expostos à cisplatina;
- Avaliação neurocognitiva, particularmente em pacientes jovens ou na presença de queixas cognitivas;
- Monitoramento hematológico, conforme esquemas quimioterápicos utilizados.

## Investigação de recorrência sistêmica durante o seguimento

A investigação de doença extraneural não é recomendada de rotina durante o seguimento de pacientes assintomáticos. Entretanto, TC de tórax, abdome e pelve deve ser considerada quando:<sup>5</sup>

- Houver sintomas clínicos sugestivos;
- For identificada recorrência no sistema nervoso central;
- O resultado tiver potencial impacto na definição da estratégia terapêutica.



### Considerações e bases científicas para recomendações

O seguimento de pacientes adultos tratados para meduloblastoma tem como objetivos a detecção precoce de recorrência, o monitoramento de toxicidades tardias relacionadas à radioterapia cranioespinal e à quimioterapia, bem como a avaliação funcional e de qualidade de vida a longo prazo.<sup>5</sup>

As recomendações de seguimento em adultos baseiam-se predominantemente em consenso de especialistas e em extrapolação de protocolos pediátricos, uma vez que não existem estudos prospectivos dedicados a definir esquemas ideais de vigilância nessa população.<sup>2</sup>

## Referências

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Jun 29;23(8):1231–51. doi:10.1093/neuonc/noab106 PubMed PMID: 34185076; PubMed Central PMCID: PMC8328013.
2. Franceschi E, Giannini C, Furtner J, Pajtler KW, Asioli S, Guzman R, et al. Adult Medulloblastoma: Updates on Current Management and Future Perspectives. *Cancers (Basel).* 2022 Jul 29;14(15):3708. doi:10.3390/cancers14153708 PubMed PMID: 35954372; PubMed Central PMCID: PMC9367316.
3. Wooley JR, Penas-Prado M. Pediatric versus Adult Medulloblastoma: Towards a Definition That Goes beyond Age. *Cancers.* 2021 Jan;13(24):6313. doi:10.3390/cancers13246313.
4. Bleeker L, Kouwenhoven MCM, de Heer I, Lissenberg-Witte BI, Gijssbers AH, Dubbink HJ, et al. Medulloblastoma in adults: evaluation of the Dutch society for neuro-oncology treatment protocol. *J Neurooncol.* 2023 Mar 1;162(1):225–35. doi:10.1007/s11060-023-04285-8.
5. Macdonald S, Oncology R, General M. Central Nervous System Cancers - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2026 [cited 2022 Mar 15]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
6. 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. doi:10.1148/93.6.1351 PubMed PMID: 4983156.
7. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec;5(6):649–55. PubMed PMID: 7165009.
8. Nayak L, DeAngelis LM, Brandes AA, Peereboom DM, Galanis E, Lin NU, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. *Neuro Oncol.* 2017 May 1;19(5):625–35. doi:10.1093/neuonc/nox029 PubMed PMID: 28453751; PubMed Central PMCID: PMC5464449.
9. Hagel C, Sloman V, Mynarek M, Petrasch K, Obrecht D, Kühl J, et al. Refining M1 stage in medulloblastoma: criteria for cerebrospinal fluid cytology and implications for improved risk stratification from the HIT-2000 trial. *Eur J Cancer.* 2022 Mar;164:30–8. doi:10.1016/j.ejca.2021.12.032 PubMed PMID: 35151105.
10. Hau P, Frappaz D, Hovey E, McCabe MG, Pajtler KW, Wiestler B, et al. Development of Randomized Trials in Adults with Medulloblastoma—The Example of EORTC 1634-BTG/NOA-23. *Cancers (Basel).* 2021 Jul 9;13(14):3451. doi:10.3390/cancers13143451 PubMed PMID: 34298664; PubMed Central PMCID: PMC8303185.

**11.** Cotter JA, Hawkins C. Medulloblastoma: WHO 2021 and Beyond. *Pediatr Dev Pathol.* 2022;25(1):23–33. doi:10.1177/10935266211018931 PubMed PMID: 35168417.

**12.** Tauziède-Espariat A, Masliah-Planchon J, Andrianteranagna M, Sievers P, Sahm F, von Deimling A, et al. Diagnostic accuracy of a minimal immunohistochemical panel in at/rt molecular subtyping, correlated to dna-methylation profiling. *Acta Neuropathol Commun.* 2023 Aug 21;11:136. doi:10.1186/s40478-023-01630-w PubMed PMID: 37605249; PubMed Central PMCID: PMC10440909.

**13.** Franceschi E, Hofer S, Brandes AA, Frappaz D, Kortmann RD, Bromberg J, et al. EANO–EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma. *The Lancet Oncology.* 2019 Dec;20(12):e715–28. doi:10.1016/S1470-2045(19)30669-2.

## ANEXO 1

# Sistema Grade de níveis de evidência e força da recomendação

## Níveis de evidência

Nível	Definição	Implicações	Fonte de informação
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.	- Ensaios clínicos bem delineados, com amostra representativa. - Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.	- Ensaios clínicos com limitações leves**. - Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.	- Ensaios clínicos com limitações moderadas**. - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso controle.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	- Ensaios clínicos com limitações graves**. - Estudos observacionais comparativos presença de limitações**. - Estudos observacionais não comparados***. - Opinião de especialistas.

## Força de recomendação

Público alvo	Forte	Fraca (condicional)
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo alguns indivíduos não aceitariam essa recomendação
Profissionais de saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências

# É PROFISSIONAL DA SAÚDE?

PRINCIPAIS BENEFÍCIOS EXCLUSIVOS DE SER ASSOCIADO(A) SBOC:



**Biblioteca Virtual** com acesso gratuito a mais de **900 periódicos**, como Nature Cancer, The Lancet Oncology e JAMA Oncology



**Visibilidade profissional**, com a possibilidade de ser convidado(a) para palestrar em eventos da SBOC ou integrar os Comitês da instituição



**Uso da sede SBOC** para reuniões e aulas virtuais mediante agendamento



**Networking profissional**



**Redução na inscrição do Congresso SBOC** que pode chegar a mais de **50%** nos primeiros lotes



**Acesso a cursos e eventos na OncoAcademy** – a nova plataforma educacional da SBOC



**Acesso ao SBOC Review**, uma seleção periódica de artigos científicos recém-publicados nas melhores revistas da especialidade



**Simplificação do processo de associação à ASCO e à ESMO** (com direito à gratuidade na entidade europeia)



Possibilidade de participação do programa de **Capacitação em Pesquisa Clínica**



Redução de, pelo menos, **40%** no valor da inscrição do exame para a **Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica**

**RESIDENTES MÉDICOS EM ONCOLOGIA CLÍNICA NÃO PAGAM ANUIDADE!**

**SBOC**

SOCIEDADE  
BRASILEIRA  
DE ONCOLOGIA  
CLÍNICA

**ASSOCIE-SE  
AQUI!**

