

**Bruna Minniti Maçano**

**APLICABILIDADE DE UM NOMOGRAMA INCLUINDO VARIÁVEIS CLÍNICAS E MOLECULARES  
PARA ESTRATIFICAÇÃO DE GRUPOS DE RISCO EM MEDULOBLASTOMAS PEDIÁTRICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Rui Manuel Vieira Reis

Coorientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Lopes

Barretos, SP  
2020

**Bruna Minniti Mançano**

**APLICABILIDADE DE UM NOMOGRAMA INCLUINDO VARIÁVEIS CLÍNICAS E MOLECULARES  
PARA ESTRATIFICAÇÃO DE GRUPOS DE RISCO EM MEDULOBLASTOMAS PEDIÁTRICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Rui Manuel Vieira Reis

Coorientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Lopes

Barretos, SP  
2020

M266a          Maçano, Bruna Minniti.

Aplicabilidade de um nomograma incluindo variáveis clínicas e moleculares para estratificação de grupos de risco em meduloblastomas pediátricos. / Maçano, Bruna Minniti.- Barretos, SP - 2020.  
120 f. : il.

Orientador: Dr. Rui Manuel Vieira Reis.  
Coorientador: Dr. Luiz Fernando Lopes.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2020.

1. Meduloblastoma. 2. Nomograma. 3. Subgrupos moleculares: WNT, SHH, GRUPO 3, GRUPO 4. 4. Estratificação de risco. 5. Sobrevida. I. Autor. II. Reis, Rui Manuel Vieira. III. Lopes, Luiz Fernando. IV. Título.

CDD 618.929948

#### **FICHA CATALOGRÁFICA**

Preparada por Martins Fideles dos Santos Neto CRB 8/9570  
Biblioteca da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

Esta dissertação foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas (FAPESP), não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos.

Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.

Os pesquisadores declaram não ter qualquer conflito de interesse relacionado a este estudo.

*À minha filha Cecília, que me ensina a cada dia a não desistir . . . A persistir sorrindo . . . nada como ver a vida com os olhos de uma criança no seu mais pleno despertar para o conhecimento de mundo. Minha eterna gratidão pelo seu amor incondicional a cada dia.*

## AGRADECIMENTOS

**Agradecer . . .**

Agradeço à **Deus** pelo dom da vida.

Aos meus **pais** pelo exemplo de médicos e pela família.

À minha **Tatá** pelo seu amor e sua doação a mim e aos meus irmãos. Aos meus irmãos **Felipe** e **Fernanda** pela cumplicidade.

Ao meu marido **Alexandre Giunzioni** pelo incansável incentivo e paciência, por me permitir ir sempre mais longe, e pelo companheirismo.

À minha filha **Cecilia**, por me ensinar o significado do amor supremo, na mais verdadeira e pura forma.

Ao meu orientador, **Dr. Rui Manuel Reis**, pelo professor, exemplo de pesquisador, por todos os ensinamentos, por acreditar em mim, mais que eu mesma.

Ao meu coorientador, **Dr. Luiz Fernando Lopes**, pelo incentivo, pelo exemplo de oncologista pediátrico que conseguiu unir assistência, pesquisa e ensino.

À pesquisadora **Letícia Ferro Leal** pela amizade, parceria e pelo olhar apaixonado sobre pesquisa que despertou em mim.

Ao estatístico **Marco Antônio de Oliveira** pelas incansáveis análises e por sempre buscar comigo os melhores resultados e vibrar comigo.

Aos patologistas **Marcus Matsushita** e **Gisele Caravina** por reverem comigo a histologia de todos os casos, pela prontidão em me ensinar com entusiasmo histologia.

À **equipe do Laboratório de biologia molecular**, em especial **Sâmia** e **Flávia** pela paciência em realizar os exames e ajuda na interpretação dos resultados.

À bioinformata **Luciane Sussuchi** pela mente brilhante e admirável por transformar dados em lindos e coloridos *heatmap* e t-SNE.

A minha irmã de alma e coração **Talita Valentino** pelo apoio e pelo auxílio.

À banca de acompanhamento, **Dr. Ricardo Reis**, pelo exemplo e pelos ensinamentos em metodologia. À **Dra. Ana Stuecklin**, pela participação fundamental e conhecimento do tema. Ambos caminharam comigo em busca do engrandecimento do projeto.

Ao **Dr. Elvis Terci Valera**, pelo exemplo de oncologista pediátrico com grande saber em neuro oncologia, pelo aceite a ser da minha banca, sabes da minha admiração e respeito.

Ao **NAP-Pediatria**, em especial: **Thaissa**, **Raniela** e **Diego** por todo auxílio com o projeto e RedCap.

À **Milene** e ao **Martins** da Biblioteca da Pós-graduação por todo auxílio com programas, formatações e bibliografia.

Ao **grupo de Neuro Oncologia Pediátrica**, em especial ao **Dr. Carlos Roberto de Almeida Jr**, **Dra. Gilda D' Agostino Eugui** (uma mãe para mim) e **Dr. Fábio Faustino** pelo incentivo e ânimo nos momentos difíceis.

As minhas amigas de trabalho pelo apoio: **Dra. Andreia Ribeiro de Paula** e **Dra. Ana Glenda Santarosa Vieira**, juntas descobrimos as dores e delícias de uma Pós-Graduação.

Às amigas que a Pós-Graduação me apresentou: **Crislaine** e **Aline**, obrigada pelas risadas e pelos ensinamentos.

Às amigas da vida, **Paula, Régia Samora, Dra Olga, Cláudia Serrano** (professora de inglês) e **Andreza Bolato**, pela escuta passiva e amorosa sempre.

Ao **grupo de mães** que a minha filha me deu pelas horas de conversa boa sem compromisso e com muita alegria.

A todos os meus **pacientes com meduloblastoma** que me inspiraram. Em especial, a uma família que me permitiu cuidar de seu filho: **Gabriel Augusto de Moraes e Santos** (*in memoriam*), aos pais: **Eldaiza de Moraes Santos e Renildo Leal Santos**, aos irmãos: **Júnior e Isabela** pela confiança em meu trabalho, por me permitirem viver o que há de melhor em ser médico: a decisão compartilhada respaldada pelo respeito e amor em prol do outro.

Enfim, termino com **Cora Coralina** “E que assim, de retalho em retalho, possamos nos tornar, um dia, um imenso bordado de nós . . .”



*“Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri, no caminho incerto da vida, que o mais importante é o decidir.”*

***Cora Carolina***

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	Epidemiologia do câncer infantojuvenil (0 a 19 anos)	1
<b>1.2</b>	Epidemiologia dos tumores do sistema nervoso central (SNC)	2
<b>1.3</b>	Meduloblastoma: aspectos gerais	5
<b>1.3.1</b>	Estadiamento e diagnóstico	7
<b>1.4</b>	Tratamento	9
<b>1.4.1</b>	Ressecção tumoral	9
<b>1.4.2</b>	Quimioterapia	10
<b>1.4.3</b>	Radioterapia	10
<b>1.4.4</b>	Manejo atual generalizado	11
<b>1.4.5</b>	Particularidades do tratamento em lactentes e crianças < 3 anos	12
<b>1.4.6</b>	Tratamento de meduloblastoma nodular/desmoplásico em <3 anos	13
<b>1.4.7</b>	Efeitos tardios e recidiva	13
<b>1.5</b>	Aspectos moleculares	14
<b>1.5.1</b>	Síndromes genéticas associadas ao meduloblastoma	14
<b>1.5.2</b>	Subgrupos moleculares	16
<b>1.5.2.1</b>	Subgrupo molecular WNT	17
<b>1.5.2.2</b>	Subgrupo molecular SHH	18
<b>1.5.2.3</b>	Subgrupo molecular grupo 3 (grupo C)	18
<b>1.5.2.4</b>	Subgrupo molecular grupo 4 (grupo D)	19
<b>1.5.2.5</b>	Particularidades do grupo 3 e grupo 4 (grupo C e grupo D)	19
<b>1.6</b>	Implementação da classificação molecular na prática clínica e seus desafios	21
<b>1.7</b>	Nomograma	22
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>26</b>
<b>3.1</b>	Objetivo geral	26

3.2	Objetivos específicos	26
4	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	27
4.1	Delineamento do estudo	27
4.2	População do estudo	27
4.2.1	Critérios de elegibilidade	27
4.3	Coleta de dados	28
4.3.1	Análise de expressão gênica por <i>NanoString</i>	28
4.4	Cálculo amostral	29
4.5	Análise estatística	30
4.6	Construção e aplicabilidade da calculadora	31
5	<b>RESULTADOS</b>	32
5.1	Análise descritiva das características clínicas da população do estudo	32
5.2	Análise descritiva dos subgrupos moleculares	34
5.3	Correlação das características clínicas e epidemiológicas com os subgrupos moleculares	37
5.4	Correlação das características clínicas, epidemiológicas e os subgrupos moleculares com a sobrevida global	40
5.5	Análise multivariada das variáveis clínicas e moleculares utilizadas para a construção do nomograma	44
5.6	Construção do nomograma	45
5.6.1	Avaliação da acurácia e poder de discriminação do nomograma	47
5.7	Construção da calculadora	50
6	<b>DISCUSSÃO</b>	52
7	<b>CONCLUSÃO</b>	58
	<b>REFERÊNCIAS</b>	59

<b>ANEXOS</b>	<b>77</b>
<b>Anexo A - Parecer de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa</b>	<b>77</b>
<b>Anexo B - Ficha de coleta de dados de tumores do sistema nervoso central</b>	<b>86</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	Incidência ajustada para idade (0 a 14 anos).	3
<b>Figura 2 -</b>	Incidência ajustada para idade selecionadas em relação a histologia e idade para faixa etária de 0 a 19 anos.	4
<b>Figura 3 -</b>	Distribuição de tumores de SNC na faixa etária de 0 a 19 anos em relação a localização e histologia.	4
<b>Figura 4 -</b>	Imagens representativas das principais faixas etárias, tipo histológico e imagem radiológica dos meduloblastomas pediátricos.	6
<b>Figura 5 -</b>	Classificação de Chang-Harisiardis para meduloblastoma.	8
<b>Figura 6 -</b>	Corte axial e sagital de ressonância magnética evidenciando lesão expansiva em fossa posterior compatível com meduloblastoma.	9
<b>Figura 7 -</b>	Algoritmo de manejo adaptado ao risco.	12
<b>Figura 8 -</b>	Mutações germinativas em seis genes associadas com risco aumentado de meduloblastoma.	14
<b>Figura 9 -</b>	Principais vias de sinalização envolvidas na patogênese dos meduloblastomas classificados como WNT ou SHH.	15
<b>Figura 10 -</b>	Classificação molecular e principais características de cada subgrupo (adaptado de Taylor <i>et al.</i> , 2012) <sup>32</sup>	16
<b>Figura 11 -</b>	Características dos meduloblastomas de acordo com o subgrupo molecular.	17

<b>Figura 12</b> -	Resumo das características demográficas, clínicas e moleculares dos subgrupos moleculares.	20
<b>Figura 13</b> -	Nomograma de sobrevida para 3 e 5 anos.	24
<b>Figura 14</b> -	Fluxograma do estudo.	27
<b>Figura 15</b> -	Painel gênico para classificação dos subgrupos moleculares de meduloblastoma (Genes <i>Housekeeping</i> : genes constitutivamente expressos).	29
<b>Figura 16</b> -	<i>Heat map</i> com as características clínicas e moleculares dos 62 casos.	36
<b>Figura 17</b> -	t-SNE para subgrupos dos 62 pacientes subgrupos moleculares.	37
<b>Figura 18</b> -	Curvas de sobrevida global segundo à idade (A) ( $p=0,17$ ) e ao gênero ao diagnóstico(B) ( $p=0,56$ ).	40
<b>Figura 19</b> -	Curva de sobrevida global segundo metástases ao diagnóstico ( $p=0,03$ ).	41
<b>Figura 20</b> -	Curva de sobrevida global segundo o tipo de cirurgia ( $p < 0,001$ ).	41
<b>Figura 21</b> -	Curvas de sobrevida global para os pacientes com meduloblastoma que receberam ou não quimioterapia ( $p < 0,001$ ).	42
<b>Figura 22</b> -	Curvas de sobrevida global para os pacientes com meduloblastoma que receberam ou não radioterapia crânioespinal (A)( $p < 0,001$ ) e de dose de radioterapia crânioespinal (B) ( $p=0,012$ ).	43
<b>Figura 23</b> -	Curva de sobrevida livre de eventos (SLE) de acordo com os subgrupos moleculares de acordo com o método de Kaplan Meier( $p=0,13$ ).	43

- Figura 24** - Curva de sobrevida global de acordo com os subgrupos moleculares pelo método de *Kaplan-Meier* ( $p=0,62$ ). 44
- Figura 25** - Modelo de nomograma desenvolvido para os pacientes do Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos). 47
- Figura 26** - Área sob a curva ROC para probabilidade de sobrevida em 1 ano (AUC =60,9), 3 anos (AUC=77,3) e 5 anos. (AUC =80). 49
- Figura 27** - Calculadora para estimativa de sobrevida em 1, 3 e 5 anos de pacientes com meduloblastoma pediátrico. 51

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Estratificação de risco de meduloblastomas pediátricos de acordo com os principais fatores prognósticos. (Hospital de câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).	8
<b>Tabela 2</b> - Análise descritiva das principais variáveis clínicas, epidemiológicas e de subgrupos moleculares dos meduloblastomas (n=85). (Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).	33
<b>Tabela 3</b> - Frequência de subgrupos moleculares. (Hospital de câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).	35
<b>Tabela 4</b> - Análise univariada de associação das características clínicas com os subgrupos moleculares. (Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).	39
<b>Tabela 5</b> - Análise multivariada sobre o desfecho (SG) de variáveis clínicas e moleculares. Hospital de câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).	45
<b>Tabela 6</b> - Pontuação específica para cada variável clínica e molecular. Hospital de câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).	46
<b>Tabela 7</b> - Probabilidade de sobrevida global e sobrevida livre de eventos em 1, 3 e 5 anos. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).	46
<b>Tabela 8</b> - Demonstração dos dados de <i>cut-off</i> , AUC, sensibilidade,	



especificidade, VPP e VPN para probabilidade de sobrevida em 1 ,3 e 5 anos. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos). 48

**Tabela 9 -** Probabilidade de sobrevida em 1, 3 e 5 anos entre os pacientes com status vivo e óbito. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos). 50

## LISTA DE ABREVIATURAS

AUC	Área sob curva ROC
CBTRUS	<i>Central Brain Tumor Registry of United States</i>
CCI	Coeficiente de correlação intraclasse
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
EUA	Estados Unidos da América
GR3	Grupo 3
GR4	Grupo 4
GTR	<i>Gross total resection</i>
HCB	Hospital de Câncer de Barretos
HR	<i>Hazard ratio</i>
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada
IVC	Índice de Validade de Conteúdo
Máx	Máximo
MB	Meduloblastoma
MBA	Meduloblastoma Anaplásico
MBDN	Meduloblastoma Desmoplásico Nodular
MBGC	Meduloblastoma Grandes Células
Min	Mínimo
NAP	Núcleo de Apoio ao Pesquisador
NTR	<i>Near Total Resection</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
<i>RedCap</i>	<i>Research Electronic Data Capture</i>
RMS	<i>Regression Modeling Strategies</i>
ROC	<i>Receiver Operator Characteristic Curve</i>
RXT	Radioterapia
SAME	Serviço de Arquivo médico e Estatístico
SG	Sobrevida Global

SHH	<i>Sonic Hedgehog</i>
SLE	Sobrevida Livre de Eventos
SNC	Sistema Nervoso Central
SOE	Sem outra especificação
t-SNE	<i>t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding</i>
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
WHO	<i>World Health Organization</i>
WNT	<i>Wingless</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\beta$	Beta
$\pi$	Número Pi
%	Porcentagem
<	Menor
=	Igual
$\leq$	Menor igual
>	Maior
$\geq$	Maior igual
cGy	Centigray
Gy	Gray
$n^0$	Número
p	Valor de p
$\alpha$	Alfa

## RESUMO

Mançano BM. *Aplicabilidade de um nomograma incluindo variáveis clínicas e moleculares para estratificação de grupos de risco em meduloblastomas pediátricos*. **Dissertação (Mestrado)**. Barretos: Hospital de Câncer de Barretos; 2020.

**JUSTIFICATIVA:** O meduloblastoma é o tipo de tumor maligno cerebral mais comum e letal que ocorre durante a infância e adolescência. Sabemos que é uma doença complexa que compreende, pelo menos, quatro diferentes subtipos moleculares (WNT, SHH, grupo 3 e grupo 4). Estes grupos moleculares apresentam características próprias, apresentações clínicas distintas e estão associados com diferentes desfechos. A definição desses subtipos moleculares é hoje essencial para prever o prognóstico dos pacientes portadores desta doença. Recentemente, foi descrito um nomograma para populações Europeias, Norte-Americanas e Australianas que avalia, além do subgrupo molecular, diversas variáveis clínicas, que em conjunto permite calcular uma probabilidade de sobrevida do paciente mais assertiva. **OBJETIVO:** Analisar a aplicabilidade de um nomograma de prognóstico para meduloblastomas pediátricos tratados no Hospital Câncer de Barretos. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Avaliamos uma série composta por 85 pacientes pediátricos de 0 a 18 anos, diagnosticados com meduloblastoma e atendidos no Hospital de Câncer de Barretos, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2017. Todas as variáveis clínico patológicas foram levantadas e registradas em RedCap. Os subgrupos moleculares foram realizados na plataforma *NanoString*, utilizando um painel de 22 genes previamente validado para a identificação dos subgrupos moleculares. O nomograma utilizou variáveis como: idade, grau de ressecção da lesão, subgrupos moleculares, presença ou não de metástases, ter recebido ou não radioterapia crânioespinal. **RESULTADOS:** Dos 85 pacientes com análise descritiva da amostra, foi possível realizar a classificação molecular em 62 deles. A distribuição dos subgrupos moleculares foi de 35,5% para o subgrupo SHH, 19,4% para o subgrupo WNT, 16,1% para o Grupo 3, 29,0% para o Grupo 4. Identificamos que a presença de metástases ao diagnóstico ( $p=0,03$ ), ausência de realização de quimioterapia ( $p<0.0001$ ) e dose da radioterapia crânioespinal ( $p<0.0001$ ) foram associadas a um pior desfecho. A partir das análises combinadas de variáveis clínico patológicas e subgrupo molecular, o nomograma foi

delineado para predição de sobrevida com alta acurácia para sobrevida em 1 ano (AUC=60,9), sobrevida em 3 anos (AUC=77,3) e sobrevida em 5 anos (AUC=80). Estes resultados indicam o poder discriminatório do nomograma para aplicação clínica. A partir disso, construímos uma calculadora para rápido e eficaz manuseio na predição da sobrevida em 1, 3 e 5 anos. **CONCLUSÃO:** O presente estudo mostrou a aplicabilidade do nomograma em uma população pediátrica de meduloblastomas Brasileira, e utilidade da calculadora derivada do nomograma como ferramenta de fácil manuseio para a rotina clínica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Meduloblastoma; Nomograma; WNT; SHH; Grupo 3; Grupo 4, Estratificação de Risco; Sobrevida.

## ABSTRACT

Mançano BM. *Applicability of a nomogram including clinical and molecular variables to stratify risk groups in pediatric medulloblastomas. Dissertation (Master's degree)*. Barretos: Barretos Cancer Hospital; 2020.

**BACKGROUND:** Medulloblastoma (MB) is the most frequent and lethal malignant kind of brain tumor that occurs during childhood and adolescence. It is a complex disease which comprises, at least, four different molecular subtypes (WNT, SHH, Group 3 and Group 4). These molecular groups present with specific characteristics, distinct clinical presentations, and are associated with different outcomes. The definition of these molecular subtypes is essential to predict the prognosis of patients who have this disease. Recently, a nomogram that assesses not only molecular subtype but also several clinical variables was described, and it can predict more accurately the survival of the patients in European, North American, and Australian populations. **OBJECTIVE:** To analyze the applicability of a prognostic nomogram for pediatric medulloblastomas treated at Barretos Cancer Hospital. **MATERIALS AND METHODS:** A set of 85 pediatric patients, between the ages of 0 to 18 years, diagnosed with medulloblastomas and treated at Barretos Cancer Hospital between January 2000 and December 2017 was assessed. All clinical pathologic variables were considered and stored at RedCap. The molecular subgroups were performed using the *NanoString* platform, using a 22-gene panel previously validated to identify molecular subgroups. Variables such as age, type of tumor resection, molecular subgroups, presence, or not, of metastasis, and having, or not, received craniospinal radiotherapy were assessed. **RESULTS:** Out of the 85 patients with descriptive analysis of the sample, the molecular classification could be performed on 62 of them due to the lack of biologic material. The distribution of molecular subgroups was SHH - 35.5%, WNT- 19.4%, Group 3 – 16.1%, Group 4 – 29.0%. It could be observed that the presence of metastasis in diagnosis ( $p=0.03$ ), having received chemotherapy or not ( $p<0.0001$ ), and the dose of craniospinal radiotherapy ( $p<0.0001$ ) were associated with worse outcomes. Using the combined analyses of clinic pathologic variables, and molecular subgroup, the nomogram was designed to predict, with a high level of accuracy, 1-year overall survival (AUC=60.9), 3-years overall survival (AUC=77.3) and 5-years overall survival

(AUC=80). These results indicate the nomogram discriminatory power for clinical practice. A calculator was, then, designed to predict, in a fast and efficient way, survival in 1, 3 and 5 years. **CONCLUSION:** The present study showed the applicability of the nomogram for a Brazilian pediatric medulloblastoma population, and the utility of a calculator developed from the nomogram as an easy-to-use tool for the clinic routine.

**KEYWORDS:** Medulloblastoma; Nomogram; Molecular Subgroup; WNT; SHH; Group 3; Group 4; Risk Stratification; Survival.



## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Epidemiologia do câncer infantojuvenil (0 a 19 anos)

O câncer infantojuvenil consiste em um conjunto de doenças que apresentam características próprias em relação ao tipo histológico e ao comportamento clínico<sup>1</sup>. Diferentemente do câncer em adultos, o câncer infantojuvenil tem natureza predominante embrionária e se origina em células do sangue e tecidos de sustentação<sup>2</sup>.

O câncer em crianças e adolescentes é considerado raro quando comparado com o câncer em adultos e corresponde de 1 a 4% dentre todos os tumores malignos, na maioria das populações<sup>3</sup>. Aproximadamente 160.000 crianças e adolescentes são diagnosticados com câncer por ano em todo mundo<sup>4</sup>. Dessas, 80% vivem em países em desenvolvimento, entre esses, segundo o *World Bank*, estão os países na África, América Latina e Caribe, Ásia (excetuando o Japão), Polinésia, estimando-se 148.000 casos. Já nos países desenvolvidos, localizados na Europa, América do Norte (exceção do México), Austrália e Japão essa proporção diminui, chegando a cerca de 28.000 casos<sup>4,5</sup>. No Brasil, o câncer infantojuvenil corresponde entre 2 e 3% de todos os tumores malignos registrados<sup>2</sup>.

Entre os tipos de cânceres pediátricos predominantes em todo o mundo, a leucemia é o mais comum na maioria das populações (28%), seguida do tumores de sistema nervoso central (26%) e dos linfomas (8%)<sup>2,3</sup>. No Brasil, as leucemias são o tipo de câncer infantojuvenil mais frequente (26%), seguida de tumores epiteliais (14%), linfomas (14%) e Sistema Nervoso Central (13%)<sup>2,6</sup>.

O número de casos novos de câncer infantojuvenis esperados para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 4.310 casos novos no sexo masculino e de 4.150 no sexo feminino. Esses valores correspondem a um risco estimado de 137,87 casos novos por milhão no sexo masculino e de 139,04 por milhão para o sexo feminino<sup>2</sup>. A sobrevida estimada para todas as neoplasias em crianças e adolescentes foi de aproximadamente de 64%, variando de 50% na região Norte, 60% na Região Nordeste, 65% na Região Centro-Oeste, 70% na Região Sudeste e 75% na Região Sul<sup>2,6</sup>. A mortalidade por câncer em crianças e adolescentes possui padrões geográficos diferentes<sup>4</sup>. Enquanto nos países desenvolvidos, a neoplasia é considerada a segunda causa de morte na infância, correspondendo de 4 a 5%

de óbito em crianças de 1 a 14 anos dos óbitos nessa faixa etária, em países em desenvolvimento, essa proporção é bem menor, cerca de 1%, em razão de mortes por doenças infecciosas serem a principal causa de óbito<sup>7</sup> nessa faixa etária<sup>5</sup>. No Brasil, ocorreram em 2017, 2.704 óbitos por câncer infantojuvenil (de 1 a 19 anos) correspondentes a 7,9% dentre todas as causas e a segunda maior causa de morte em todas as regiões<sup>8</sup>

Nas últimas quatro décadas, o progresso no tratamento do câncer na infância e na adolescência foi extremamente significativo. Hoje, em torno de 80% das crianças e adolescentes acometidos pela doença podem ser curados, se diagnosticados precocemente e tratados em centros especializados<sup>9</sup>. A maioria deles terá boa qualidade de vida após o tratamento adequado<sup>2, 4</sup>. Porém, a sobrevivência nos países em desenvolvimento ainda é comprometida devido ao diagnóstico tardio, altas taxas de abandono de tratamento, presença de desnutrição e outras comorbidades, além de ausência de acesso a tratamento de suporte adequado, cuidados paliativos e acesso limitado a novas e atuais terapias<sup>4</sup>.

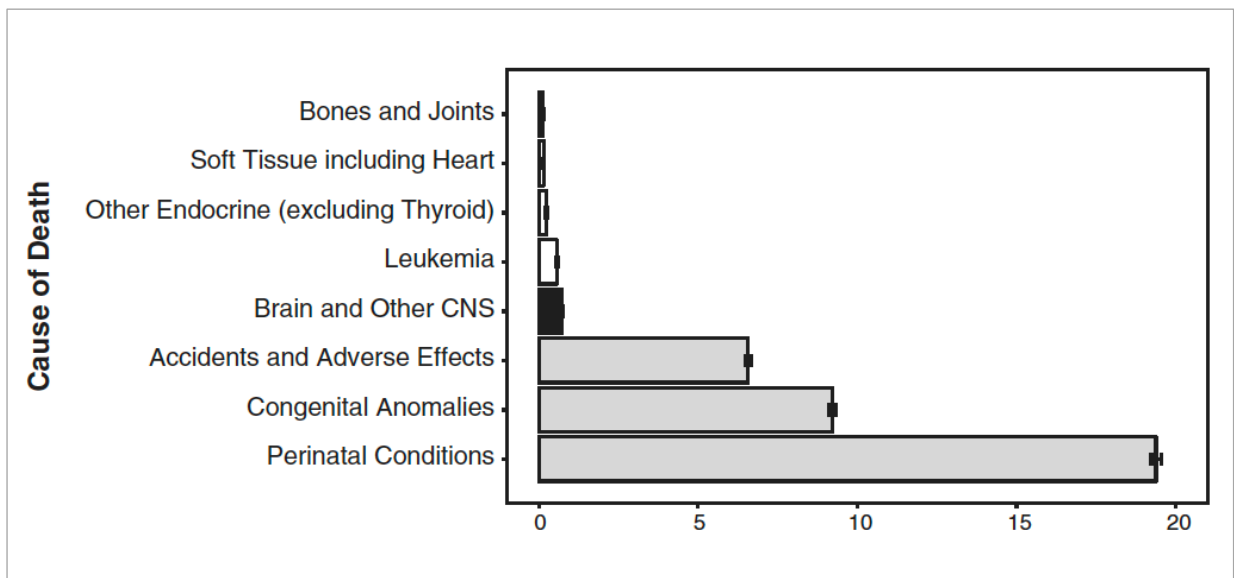
## **1.2 Epidemiologia dos tumores do sistema nervoso central (SNC)**

Os tumores de sistema nervoso central (SNC) são os tumores sólidos pediátricos mais comuns e possuem uma heterogeneidade de subtipos de acordo com a idade e histologia, responsáveis por um amplo espectro de apresentação clínica, tratamentos e prognóstico<sup>10, 11</sup>. Ao contrário dos demais cânceres, os tumores primários de SNC e outras neoplasias de SNC não são estadiados e sim classificados de acordo com a Classificação da *World Health Organization* (WHO) de tumores de SNC de 2000, a qual foi se evoluindo com os avanços da patologia e biologia molecular, sendo atualmente utilizada a classificação da WHO de tumores de SNC de 2016<sup>11</sup>. Os tumores de SNC correspondem à segunda neoplasia mais comum na infância, sendo 20% das neoplasias nos menores de 15 anos<sup>12</sup>. A incidência, tipos, localização e idade dos primeiros sintomas variam entre os países. Nos EUA, a incidência estimada é de 4,6/100.000 crianças menores de 15 anos, na Europa de 2,9/100.000 e na Ásia 2,2/100.000<sup>13, 14</sup>. No Brasil, a taxa de incidência ajustada pela idade (19 anos) foi de 3,16/100.000 habitantes<sup>6</sup>.

No mundo, em termos de incidência, o câncer do sistema nervoso central ocupa a décima terceira posição em homens e a décima sexta posição entre as mulheres<sup>3</sup>. Os tumores do sistema nervoso central são formados pelo crescimento de células anormais nos

tecidos localizados no cérebro e na medula espinhal, sendo que a maior concentração dos casos novos ocorre no cérebro <sup>2</sup>. Apesar de ser um tipo de tumor predominantemente adulto (gliomas), podem ser encontrados em crianças (meduloblastoma)<sup>11, 15</sup>.

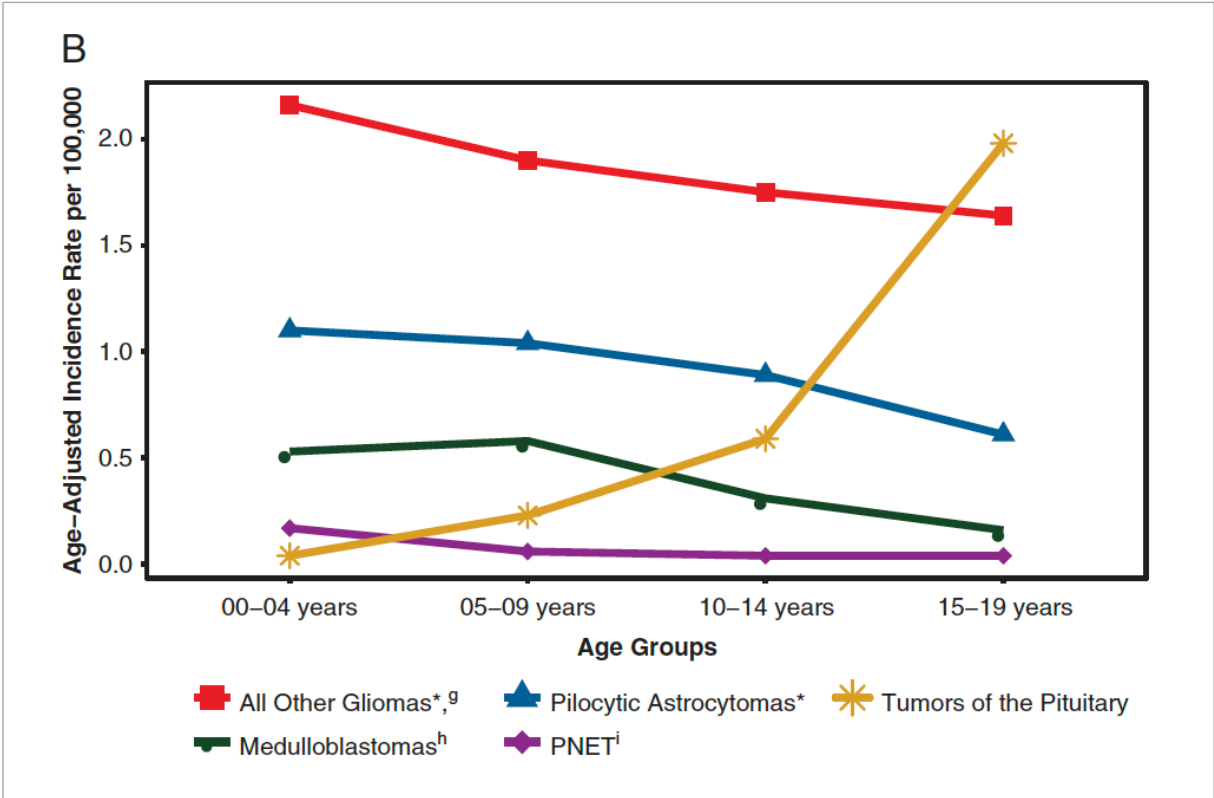
O CBTRUS (*Central Brain Tumor Registry of United States*) é o maior registro de base populacional focado em uma única doença, sumariza a epidemiologia dos principais tumores cerebrais e do SNC nos Estados Unidos da América (EUA) no período de 2011 a 2015. Na faixa etária pediátrica (0 a 14 anos), os tumores de SNC tanto malignos quanto benignos são os mais comuns, tanto no sexo masculino como no feminino, com uma incidência de 5,65/100.000 habitantes, sendo a principal causa de mortalidade por câncer nessa faixa etária<sup>11, 16</sup> (**Figura 1**).



**Fonte:** Ostrom QT *et al.*<sup>11</sup>

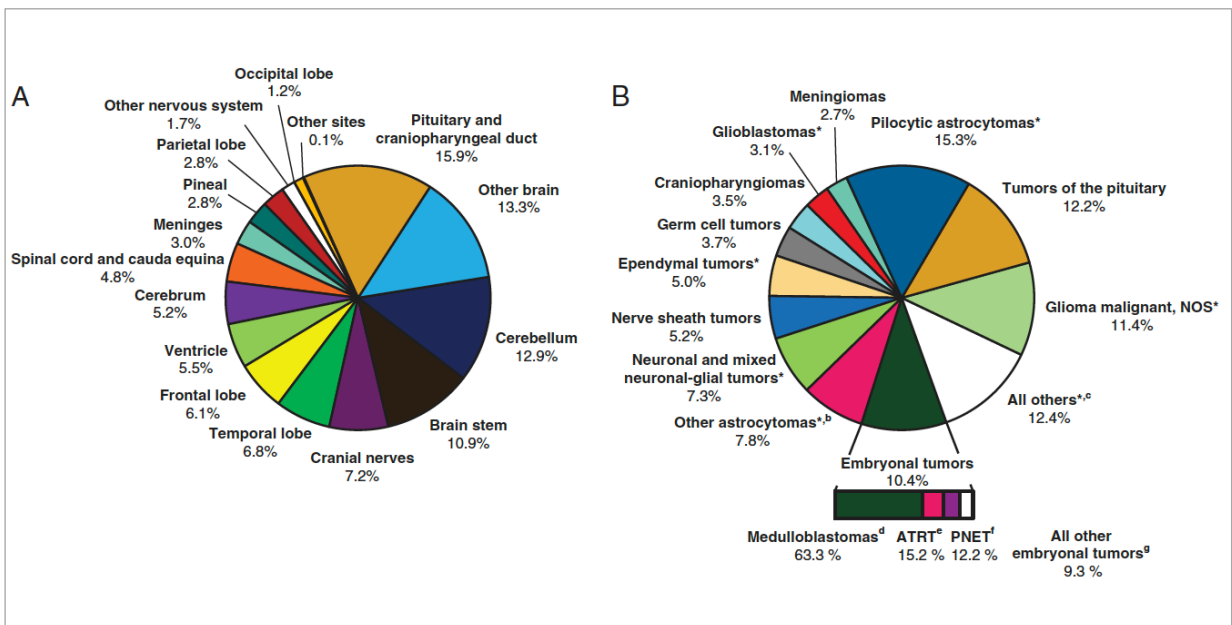
**Figura 1** – Incidência ajustada para idade (0 a 14 anos).

Com relação à idade e histologia, os tumores cerebrais mais comuns são astrocitomas pilocíticos, meduloblastomas (tumor maligno mais incidente) e os ependimomas, todos localizados, preferencialmente, na fossa posterior, mais precisamente no cerebelo <sup>11, 16</sup> (**Figura 2**).



Fonte: Ostrom QT *et al.*<sup>11</sup>

**Figura 2** - Incidência ajustada para idade selecionadas em relação à histologia e idade para faixa etária de 0 a 19 anos.



Fonte: Ostrom QT *et al.*<sup>11</sup>

**Figura 3** - Distribuição de tumores de SNC na faixa etária de 0 a 19 anos em relação a localização e histologia.

A mortalidade dos tumores cerebrais em crianças está relacionada com o grau do tumor, idade do paciente ao diagnóstico e localização do tumor<sup>12</sup>. Em países desenvolvidos existe uma sobrevida global em torno de 74%, sendo responsável pelas maiores taxas de morbimortalidade em relação aos outros tumores<sup>11</sup>. Já os países em desenvolvimento apresentam taxas de sobrevida global menores, pois existem atrasos no diagnóstico, abandono de tratamento e inviabilidade ou inacessibilidade ao tratamento neuro oncológico multidisciplinar<sup>17</sup>.

No Hospital de Câncer Infantojuvenil, possuímos um banco de dados com o registro atualizado de 500 pacientes com diagnóstico de tumores de SNC desde 2000. Esses ocupam o primeiro lugar em incidência em nosso hospital, provavelmente devido ao fato do Hospital de Câncer de Barretos (HCB) ser um centro de referência nacional e, mais recentemente, dispomos de equipe de Neuro Oncologia Pediátrica. Conseqüentemente, temos um crescente aumento do número de casos de tumores de SNC. Nos últimos anos (2018 e 2019), tivemos um total de 123 casos novos, sendo que, destes, 17 foram diagnosticados com meduloblastoma (Fonte: Núcleo de Apoio ao Pesquisador – NAP Pediatria).

Os tumores de SNC são causados pelo somatório de alterações adquiridas ao longo do tempo<sup>11</sup> por predisposição genética ou por exposição<sup>2</sup>. Os fatores de risco conhecidos são a exposição à radiação ionizante, deficiência do sistema imunológico, exposições ambientais (arsênio, chumbo e mercúrio), exposições ocupacionais (trabalhadores na indústria petroquímica, de borracha, plástico e gráfica) e obesidade<sup>2, 18</sup>.

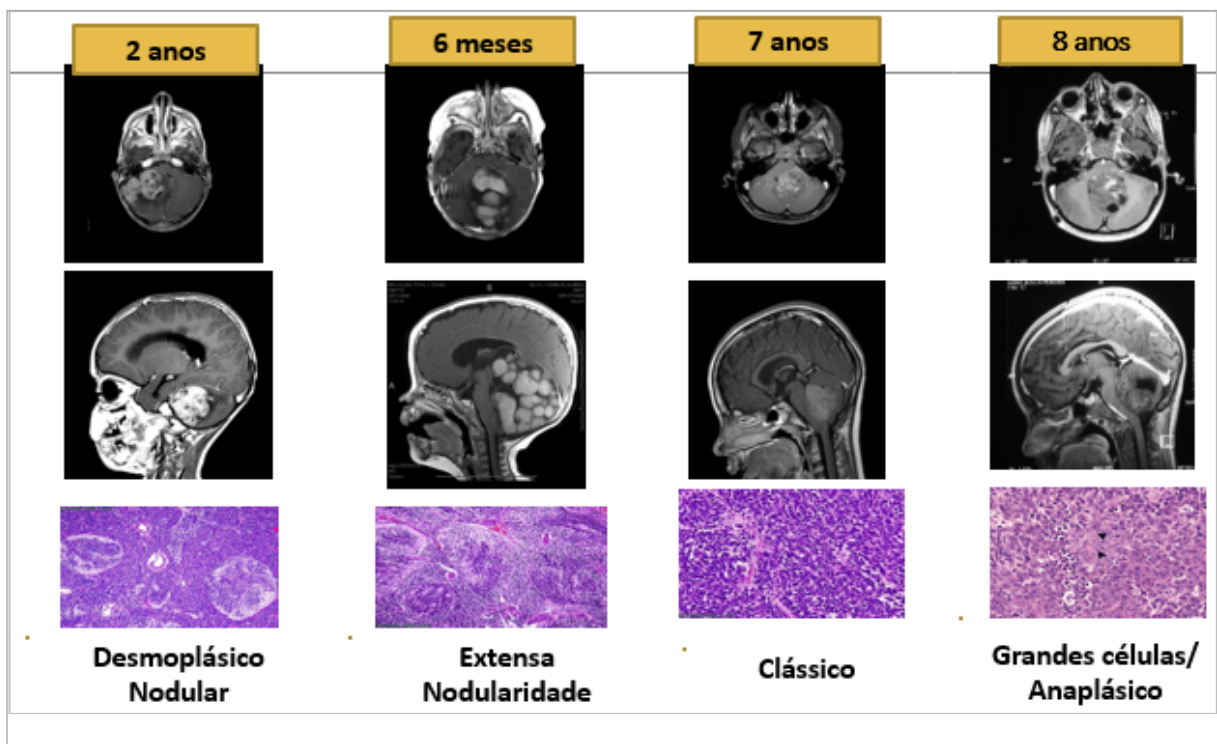
Em estudo recente liderado por Jonhson *et al.*<sup>10</sup> evidenciou os principais fatores de risco para tumores de SNC na infância como diversas síndromes genéticas associadas ao câncer como Neurofibromatose tipo 1 e 2, Esclerose Tuberosa, Síndrome de Turcot, Li-Fraumeni, Codwen entre outras, história familiar, idade dos pais, fatores relacionados ao desenvolvimento intra-útero, condições alérgicas, infecções, anomalias congênitas, características ao nascimento e as relacionadas ao ambiente como radiação ionizante, dieta materna e medicamentos<sup>10</sup>.

### **1.3 Meduloblastoma: aspectos gerais**

O meduloblastoma (MB) é um tumor embrionário do cerebelo altamente invasivo<sup>19</sup>. Esse tumor é a neoplasia intracraniana maligna primária mais comum em crianças<sup>20-23</sup>,

correspondendo a 20% dos tumores intracranianos primários e a 40% das neoplasias de fossa posterior em pacientes dessa faixa etária <sup>24</sup>. Há dois picos de incidência entre 1 e 4 anos e 5 e 9 anos, com uma média de idade ao diagnóstico de seis anos e a taxa de sobrevida em 5 anos é de 60% <sup>19, 22</sup>. Sabe-se que, 80% dos meduloblastomas apresentam hidrocefalia, devido à sua localização em fossa posterior, preferencialmente, em cerebelo, podendo cursar com hipertensão intracraniana ocasionada pela obstrução causada pelo tumor ao fluxo do líquido, recaem no primeiro ano após o diagnóstico e 20 a 30% tem disseminação leptomeningea<sup>25</sup>.

Os meduloblastomas foram descritos primeiramente por Harvey Cushing e Bailey em 1920, como tumor de células pequenas e azuis. Os autores descreveram em detalhe a sua anatomia e o comportamento biológico, dando uma grande contribuição nas técnicas cirúrgicas atuais e seguimento pós operatório<sup>26, 27</sup>. Hoje sabemos que os meduloblastomas são divididos em quatro subtipos histológicos: clássico, desmoplásico/nodular, com extensa nodularidade, anaplásico e/ou de grandes células <sup>28-30</sup> (**Figura 4**).



**Fonte:** Hospital de câncer Infantojuvenil de Barretos (Hospital de Câncer de Barretos/SP).

**Figura 4** - Imagens representativas das principais faixas etárias, tipo histológico e imagem radiológica dos meduloblastomas pediátricos.

Os meduloblastomas do subtipo clássico são os mais frequentes e correspondem a 70% dos meduloblastomas pediátricos. Os tumores do subtipo clássico são densamente celulares, constituídos por células pequenas e redondas ou ovais com a relação núcleo/citoplasma elevada<sup>29</sup>. Os meduloblastomas dos subtipos desmoplásico/nodular e com extensa nodularidade são comuns em lactentes e crianças mais jovens, e os pacientes com este subtipo podem apresentar maior taxa de sobrevida global quando comparados aos pacientes portadores do subtipo clássico<sup>29</sup>. Ambos os subtipos são formados por nódulos de células neurocíticas diferenciadas separados por áreas internodulares indiferenciadas, apresentam uma frequência em torno de 15% e podem ser agrupados devido à similaridade histológica e prognóstica<sup>29, 30</sup>. Os subtipos anaplásico e de grandes células também apresentam similaridades histológicas, podendo ser agrupados como anaplásico/grandes células, ambos exibem alto índice mitótico, apoptose e figuras de canibalismo celular<sup>29</sup>. Estes dois subtipos estão associados com prognóstico desfavorável e se apresentam numa frequência de aproximadamente 5%<sup>31</sup>. Os meduloblastomas do subtipo anaplásico exibem pleomorfismo nuclear e citoplasmático enquanto os do subtipo de grandes células são constituídos por células redondas monomórficas com nucléolos evidentes<sup>29, 30</sup>. Além de heterogeneidade histológica, os avanços na pesquisa molecular e biológica das últimas décadas, evidenciaram também uma grande heterogeneidade molecular<sup>32-34</sup>.

### **1.3.1 Estadiamento e diagnóstico**

O estadiamento é fundamental para uma conduta terapêutica adequada. O estadiamento do meduloblastoma é realizado usando a classificação de Chang e colaboradores (1969), que descreve a extensão de infiltração tumoral (T1-T4) e subdivide as metástases macro e microscopicamente, classificando em cinco grupos que variam de M0 a M4<sup>35</sup>. O estágio T não tem valor prognóstico em pediatria, diferente dos adultos<sup>36, 37</sup> (**Figura 5**).

T1	Tumor < 3cm em diâmetro e limitado à sua posição clássica na linha média do verme, no teto do 4º ventrículo e menos frequentemente nos hemisférios cerebelares.
T2	Tumor ≥ 3cm em diâmetro, invadindo uma estrutura adjacente adicional ou preenchendo parcialmente o 4º ventrículo.
T3a	Tumor invadindo duas estruturas adjacentes adicionais ou preenchendo completamente o 4º ventrículo, com extensão ao aqueduto do mesencéfalo, abertura mediana e abertura lateral do 4º ventrículo, produzindo hidrocefalia interna importante.
T3b	Tumor originando-se no teto do 4º ventrículo ou tronco cerebral e preenchendo o 4º ventrículo.
T4	Tumor disseminando-se através do aqueduto do mesencéfalo para o 3º ventrículo ou mesencéfalo ou tumor estendendo-se para medula cervical alta.
M0	Sem evidências de metástases.
M1	Presença de células tumorais no líquido.
M2	Nódulos neoplásicos implantados no espaço subaracnóideo cerebelar, cerebral, ou no 3º ventrículo ou ventrículos laterais.
M3	Nódulos tumorais implantados no espaço subaracnóideo espinhal ou neuroeixo.
M4	Metástases fora do eixo crânio espinhal.

Fonte: Chang CH *et al.*<sup>35, 38</sup>

**Figura 5** - Classificação de Chang-Harisiardis para meduloblastoma.

A estratificação de risco leva em consideração as variáveis já conhecidas como: idade ( $\leq 3$  anos ou  $>3$  anos), grau de ressecção cirúrgica, histologia, presença ou não de metástases e atualmente incluiu também a classificação molecular permitindo que o tratamento fosse dirigido, ou seja, guiado/ individualizado, garantindo um manejo adaptado ao risco de acordo com características tanto clínicas como moleculares<sup>19, 39-44</sup> (**Tabela 1**).

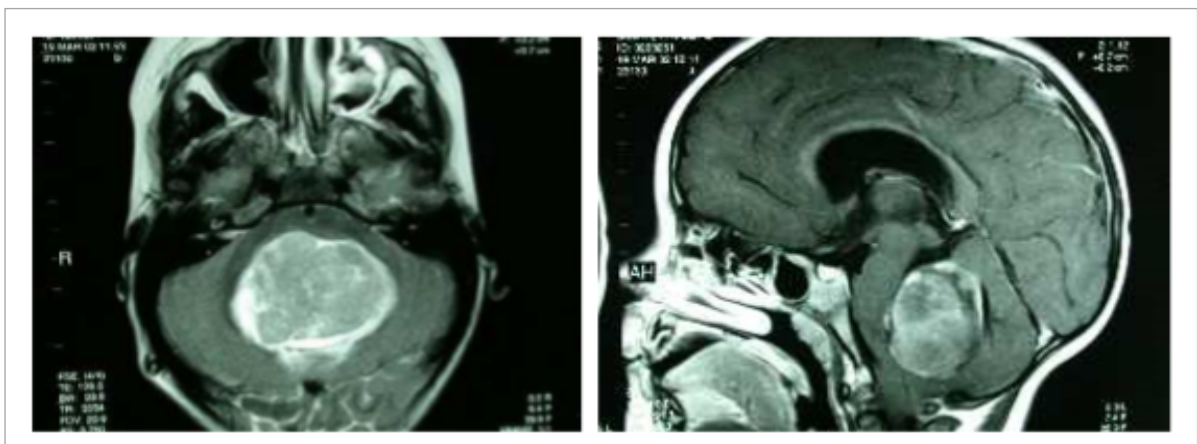
**Tabela 1**- Estratificação de risco de meduloblastomas pediátricos de acordo com os principais fatores prognósticos. (Hospital de câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).

Estratificação	Risco <i>standard</i>	Alto risco
Idade	> 3 anos	$\leq 3$ anos
Extensão da ressecção	< 1,5 cm <sup>2</sup>	$\geq 1,5$ cm <sup>2</sup>
Cirúrgica	Lesão residual	Lesão residual
Extensão da doença	M0 – sem metástase	M1 – M4 – presença de metástase



O tratamento de pacientes com meduloblastoma baseia-se na tríade: ressecção cirúrgica, radioterapia crânioespinhal e quimioterapia <sup>45</sup>. No Hospital de Câncer de Barretos, os pacientes são submetidos, primeiramente, à realização de exames de estadiamento com: ressonância magnética de encéfalo e coluna total e coleta de líquido para pesquisa de células neoplásicas o qual deve ser coletado via punção lombar duas semanas depois da cirurgia para evitar citologia falsa-positiva, <sup>46, 47</sup>se possível, pois muitos desses pacientes apresentam ao diagnóstico sinais de hipertensão intracraniana (**Figura 6**).

Ressalta-se que a citologia do líquido é crucial, pois 10% dos adultos e 30 % das crianças têm evidência de doença disseminada ao diagnóstico<sup>47, 48</sup>.



**Fonte:** Hospital de câncer Infantojuvenil de Barretos (Hospital de Câncer de Barretos/SP).

**Figura 6** - Corte axial e sagital de ressonância magnética evidenciando lesão expansiva em fossa posterior compatível com meduloblastoma.

## 1.4 Tratamento

### 1.4.1 Ressecção tumoral

O principal objetivo da cirurgia é a ressecção total do tumor, fator esse associado ao aumento da sobrevivência global e a um melhor prognóstico, porém tumor residual menor que 1,5 cm<sup>2</sup> também tem sido associado a um prognóstico mais favorável <sup>49</sup>.

A extensão da ressecção tumoral é estabelecida por relato do neurocirurgião e confirmada por ressonância magnética de encéfalo pós-operatória em T1-fase pós gadolínio, ou menos comumente com tomografia computadorizada de crânio com contraste, ambos

devem ser realizados pelo menos após 48 horas da cirurgia <sup>50, 51</sup>. Baseado na imagem pós-operatória, define-se como: ressecção total, ou seja, sem lesão residual, ressecção perto do total ou *near gross total resection*, onde a lesão residual é menor que 1,5 cm<sup>2</sup> e ressecção parcial ou subtotal, onde a lesão residual é igual a 1,5 cm<sup>2</sup> ou maior<sup>51</sup>.

#### 1.4.2 Quimioterapia

A quimioterapia é parte fundamental do tratamento dos meduloblastomas pediátricos, pois o meduloblastoma é extremamente quimiossensível e foi o primeiro tumor cerebral pediátrico a advogar quimioterapia para os pacientes recém diagnosticados <sup>52</sup>.

A quimioterapia multidrogas realizada como adjuvante na maioria dos pacientes, incorporada no manejo dos meduloblastomas desde 1970 e contribui para aumento na sobrevida <sup>19</sup>. Na década de 90, a quimioterapia foi empregada com intuito de diminuir a dose de radioterapia crânio espinal em pacientes com meduloblastoma não metastáticos de 36 Gy para 23.4 Gy <sup>53</sup>. Com o passar dos anos, a quimioterapia adjuvante com a cirurgia e radioterapia, aumentou substancialmente a sobrevida em pacientes metastáticos e não metastáticos <sup>54-56</sup>. Diversos estudos têm demonstrado benefício superior na sobrevida nos esquemas com quimioterapia pós radioterapia em comparação com os esquemas com radioterapia pré quimioterapia em pacientes com meduloblastoma não metastáticos<sup>57, 58</sup>, sendo que a maioria dos esquemas quimioterápicos contemplava a combinação de drogas como cisplatina, carboplatina, vincristina, ciclofosfamida e lomustina <sup>19</sup>.

#### 1.4.3 Radioterapia

A radioterapia é uma modalidade terapêutica altamente efetiva no tratamento dos meduloblastomas, devendo incluir a radioterapia crânioespinal e o *boost* no local do tumor primário, mas é responsável por inúmeras sequelas irreversíveis, principalmente em crianças mais jovens, incluindo endocrinopatias de origem central, vasculopatias, segundas neoplasias, déficit cognitivo relacionado à dose, volume e idade<sup>59-64</sup>.

A radioterapia adjuvante para o tratamento de crianças com meduloblastoma é parte fundamental do esquema terapêutico uma vez que aumenta a sobrevida desses pacientes, seja para o risco *standard* como para o alto risco<sup>47, 65</sup>. Idealmente, a radioterapia deve ser empregada em até 50 dias da ressecção cirúrgica, visando o aumento da sobrevida dos

pacientes, sendo aceitável postergar somente em pacientes menores de 3 a 5 anos<sup>66</sup>. A radioterapia deve incluir a radioterapia crânioespinal e o *boost* no local do tumor primário.

No passado, o meduloblastoma era considerada uma doença incurável em crianças mais velhas<sup>67</sup>, e a dose reduzida ou omitida em neuro eixo resultava em baixas sobrevidas<sup>53, 68</sup>. Atualmente, os pacientes de risco *standard* recebem radioterapia em todo neuro-eixo com dose de 23,4 Gy (13 frações x 180 cGy/dia) e *boost* no leito operatório até 54 - 55,8 Gy (32,4 Gy em 18 frações x 180 cGy/dia). Já os pacientes de alto risco recebem 36Gy (20 frações x180 cGy/dia) em todo neuro-eixo e *boost* até 54 – 55,8 Gy (mais 19,8 Gy em 11 frações de 180 cGy/dia)<sup>54, 56</sup>.

Entretanto, regimes terapêuticos mais recentes buscam diminuir a dose, modificar o modo da radioterapia, ou seja, com o uso da radioterapia de intensidade modulada (IMRT) e a radioterapia conformacional em 3D, a próton terapia em 3D, visando minimizar os efeitos em tecidos expostos ao redor mantendo a dose alvo (*target*) adequada<sup>69</sup>. Há também o incentivo para o uso da próton terapia, porém não existem evidências que sugerem resultados inferiores e alguns estudos relatam menor toxicidade<sup>70-74</sup>.

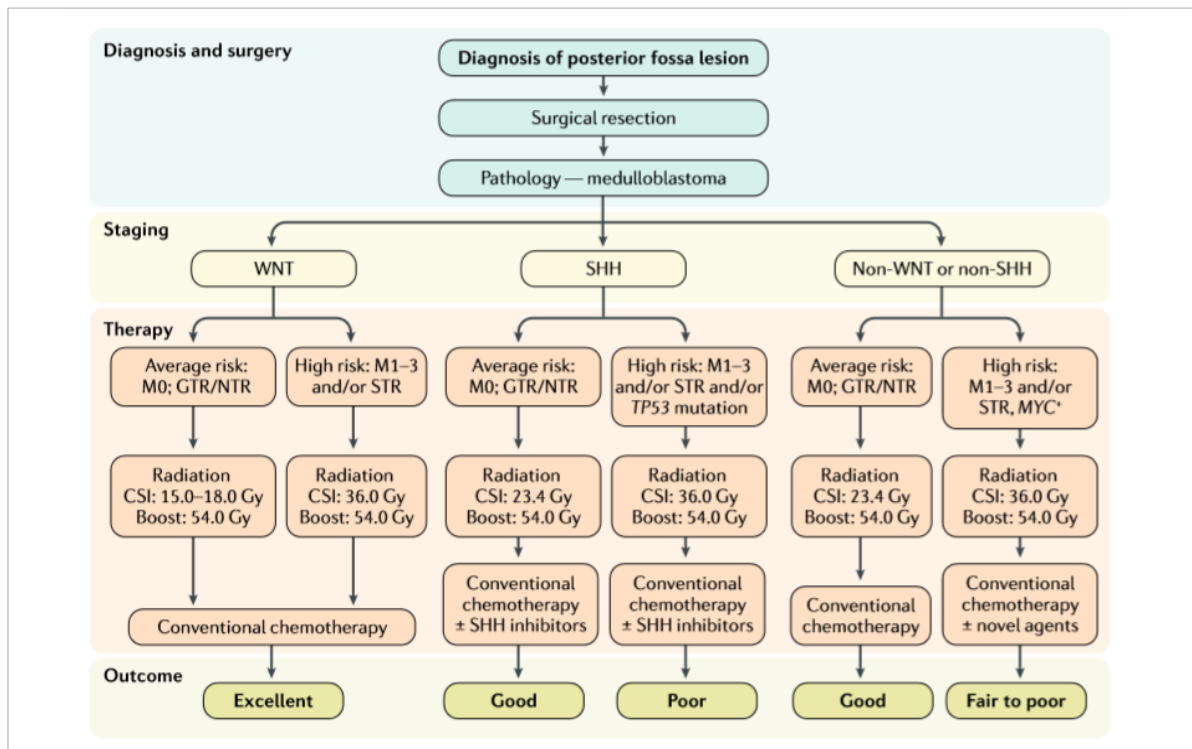
#### **1.4.4 Manejo atual generalizado**

Em geral, 2/3 dos pacientes com meduloblastoma tem entre 3 e 18 anos, sem presença de metástases, com ressecção entre *gross total resection* (GTR) ou *near total resection* (NTR), recebem radioterapia crânioespinal com dose de 23,4 Gy e *boost* de 54 Gy em leito tumoral, visto que alguns regimes recebem vincristina concomitante, seguidos de 4 a 9 ciclos de vincristina, cisplatina, ciclofosfamida ou lomustina, com uma sobrevida em 5 anos em torno de 80%<sup>54, 56, 75</sup>.

Para os pacientes com doença metastática, ou com ressecção maior que 1,5 cm<sup>2</sup>, a terapia pós-operatória inclui radioterapia crânioespinal com dose de 36Gy com *boost* em leito tumoral de 54Gy e 50 a 54 Gy em locais das metástases seguidos de 4 a 9 ciclos de vincristina, cisplatina, carboplatina ou ciclofosfamida na América do Norte. Os regimes europeus utilizam quimioterapia seguida de convencional (por exemplo, doses de 1,6 -1,8 Gy/ dia) ou radioterapia hiperfracionada (por exemplo, duas doses de 1,3Gy/dia ou duas doses de 1,0 Gy/dia). Adicionalmente, regimes com carboplatina concomitante com a

radioterapia como radio sensibilizante ou quimioterapia intraventricular com metotrexate têm sido investigado com bons resultados<sup>54, 75, 76</sup>.

Ao contrário dos meduloblastomas não metastáticos, não existe um manejo padrão para o tratamento adjuvante nos meduloblastomas metastáticos, que apresentam sobrevida em 5 anos de 60 %<sup>19</sup> (**Figura 7**).



Fonte: Hadjipavlou M *et al.*<sup>77</sup>

**Figura 7** - Algoritmo de manejo adaptado ao risco.

#### 1.4.5 Particularidades do tratamento em lactentes e crianças < 3 anos

O sucesso do tratamento em lactentes (0 a 1 anos) e crianças mais jovens (1 a 5 anos) é limitado e ainda não há um consenso no melhor manejo para esses pacientes. Todos os estudos tentam omitir, reduzir ou pelo menos retardar a radioterapia crânioespinhal devido aos efeitos deletérios do tratamento nos cérebros em desenvolvimento. Altas doses de quimioterapia sistêmica e metotrexate intratecal tem sido adotada no tratamento de leucemia na tentativa de substituir a radioterapia crânioespinhal. Alguns regimes Norte-Americanos e Europeus utilizam metotrexate endovenoso e intraventricular<sup>78-80</sup>. Os regimes com altas doses de quimioterapia mieloablativa têm sido usado para suprir a ausência da

radioterapia crânioespinal<sup>81</sup>. A análise retrospectiva no uso de regimes mielossupressivos ao invés de regime mieloablativo com altas doses quimioterapias têm demonstrado resultados promissores<sup>49, 50, 68</sup>.

#### **1.4.6 Tratamento de meduloblastoma nodular/desmoplásico em <3 anos**

O meduloblastoma desmoplásico/nodular (MBDN) ocorre em aproximadamente 44% (média 32 - 61%) dos lactentes menores de 3 anos<sup>79</sup>. A incidência diminui para 10% a 20% em crianças de 3 - 5 anos<sup>79</sup>. O subgrupo molecular SHH, que será abordado mais adiante, é muito comum em crianças menores de 5 anos<sup>19, 34, 47</sup>.

O MBDN tem excelente sobrevida, e globalmente existem vários estudos tentando minimizar a morbidade relacionada ao tratamento<sup>79</sup>. Logo, vários estudos identificam o MBDN como fator prognóstico favorável, o qual eleva a possibilidade de eliminar a radioterapia dos regimes terapêuticos reduzindo a morbidade<sup>78, 79, 82, 83</sup>. Porém, devido as recorrências do tumor, estudos prospectivos devem ser encorajados e a terapia deve ser intensificada de acordo com a presença de lesão residual, doença metastática, presença de mutação de Tp53 e alterações cromossômicas específicas<sup>80</sup>.

#### **1.4.7 Efeitos tardios e recidiva**

Infelizmente, apesar das melhores abordagens terapêuticas disponíveis, muitos pacientes apresentam sequelas neuro cognitivas, endócrinas e hematológicas, especialmente nos pacientes pediátricos, além dos efeitos oncológicos adversos<sup>45, 84, 85</sup>. Uma complicação comum decorrente da cirurgia é a síndrome do mutismo cerebelar, uma condição caracterizada por diminuição ou ausência da fala, irritabilidade, hipotonia e ataxia<sup>84, 86</sup>.

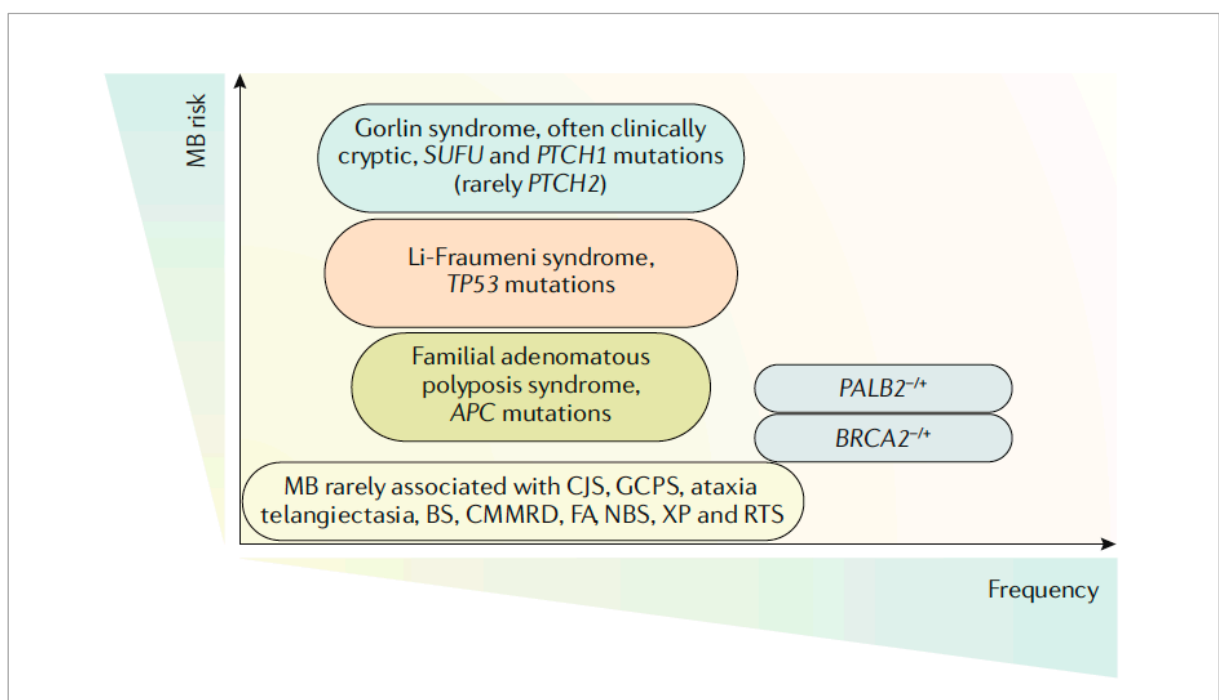
Além dos efeitos secundários, cerca de 1/3 dos pacientes pode ir a óbito devido à recorrência do tumor<sup>87</sup>. Essa recorrência ocorre pela natureza invasiva e metastática do meduloblastoma, mas também devido às restrições da irradiação em crianças<sup>88</sup>. No meduloblastoma, a metástase ocorre quase que exclusivamente na superfície das leptomeninges do eixo do cérebro-medula espinhal e ocorre por difusão de células do tumor primário para o líquido entretanto um estudo recente demonstrou que existem células tumorais circulantes em pacientes que possuem uma disseminação hematogênica<sup>89</sup>.

## 1.5 Aspectos moleculares

### 1.5.1 Síndromes genéticas associadas ao meduloblastoma

O meduloblastoma é associado com síndromes hereditárias raras que predis põem ao câncer. Wasak *et al.* definiram e caracterizaram seis genes clinicamente relevantes para predisposição dos meduloblastomas pediátricos, são eles: *APC*, *BRCA2*, *PALB2*, *PTCH1*, *SUFU* e *TP53*<sup>52, 90</sup>. Metade dos pacientes tem mutações germinativas que não são reconhecidas em sua história familiar de câncer. Sendo assim, os autores recomendam um aconselhamento genético e testes genéticos como rotina em pacientes com mutação germinativa em *APC*, que ocorre predominantemente nos subgrupos WNT e SHH<sup>90</sup>.

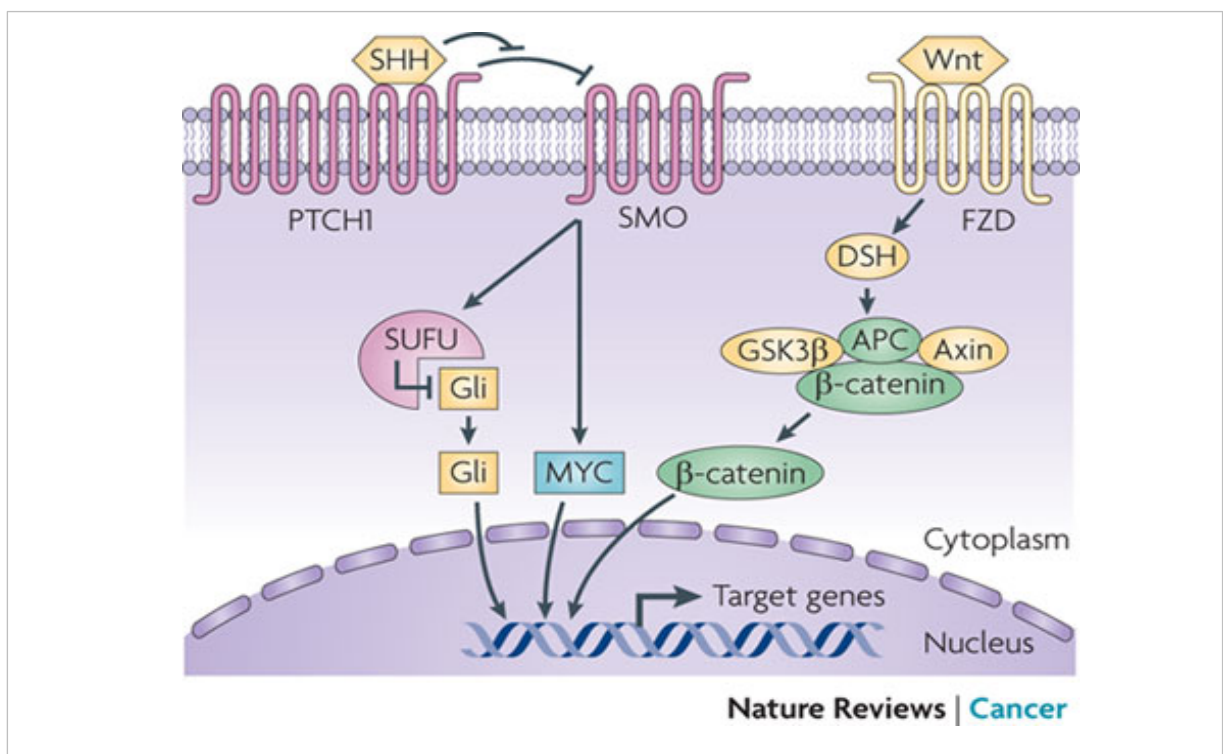
Os pacientes com mutação germinativa em *TP53*, *PTCH1* e *SUFU* tem maior predisposição ao MB-SHH<sup>90</sup>. O medulloblastoma tem sido observado em pacientes com Síndrome de Gorlin (associados com mutação em *SUFU* e *PTCH1*), Síndrome de Li-Fraumeni (*TP53*), Poliposes (*APC*) e anemia de Fanconi <sup>90</sup> (**Figura 8**). Entretanto, ainda não se sabe o quanto a presença de mutações germinativas afeta a clínica.



Fonte: Northcott PA *et al.* <sup>19</sup>

**Figura 8** - Mutações germinativas em seis genes associadas com risco aumentado de meduloblastoma.

O perfil molecular dos meduloblastomas tem sido amplamente explorado nas últimas décadas<sup>91-93</sup>. Estudos citogenéticos e de hibridização genômica comparativa identificaram aberrações cromossômicas neste tipo de neoplasia. A aberração mais frequente é o isocromossomo 17q, frequentemente encontrado em combinação com a perda do 17p, e descritos em 30 a 50% dos casos<sup>94,95</sup>. Esses estudos também identificaram ampliações de membros da família do gene *MYC* em 5-15% dos casos associado ao fenótipo anaplásico/grandes células e a um pior prognóstico<sup>94,96</sup>. Outras alterações moleculares com impacto prognósticos foram descritas, tais como a expressão de *MYC*, *TRKC*, *ERBB2*, *TP53*, a localização nuclear da  $\beta$ -catenina, entre outros<sup>94,97,98</sup>. Mutações em genes de vias de sinalização com papel importante na patogênese de outros tumores pediátricos de origens distintas também foram descritas em meduloblastomas<sup>99-102</sup>. Mutações de genes da via *Sonic Hedgehog* (SHH), como *PTCH1* e *SUFU*, foram descritas em 25% dos meduloblastomas e mutações de genes da via WNT ( $\beta$ -catenina/*CTNNB1*, *APC* e *AXIN*) foram descritas em, aproximadamente, 15% desses tumores (**Figura 9**).




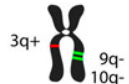
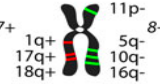
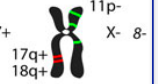
Fonte: Huse JT *et al.*<sup>103</sup>

**Figura 9** - Principais vias de sinalização envolvidas na patogênese dos meduloblastomas classificados como WNT ou SHH.

### 1.5.2 Subgrupos moleculares

Estudos genômicos e epigenômicos evidenciaram a existência de múltiplos subgrupos moleculares de meduloblastomas<sup>94, 97, 104</sup>. A análise pioneira do perfil transcricional e a aberração no número de cópias de regiões específicas do DNA em meduloblastomas primários permitiu a identificação de quatro subgrupos moleculares distintos: WNT, SHH, grupo 3 (ou grupo C) e grupo 4 (ou grupo D)<sup>97</sup> (**Figura 10**).

Diversos trabalhos mostraram que os subgrupos moleculares são distintos em relação aos aspectos demográficos, apresentação clínica, histologia, perfil transcricional, anormalidades genéticas e prognóstico<sup>97, 105, 106</sup> (**Figura 10**). Esta classificação molecular de meduloblastomas não é a única hoje existente e vários estudos têm identificado mais subgrupos, podendo chegar a doze subgrupos moleculares distintos<sup>34, 107</sup>.

<b>Principais características dos subtipos moleculares* de meduloblastoma</b>				
	<b>WNT</b>	<b>SHH</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>Grupo 4</b>
<b>Dados demográficos</b>	<3a - 3-16a ++ >16a +	<3a ++ 3-16a + >16a ++	<3a + 3-16a ++ >16a -	<3a + 3-16a +++ >16a +
Grupo etário				
Sexo: M/F	1:1	1:1	2:1	2:1
<b>Características clínicas</b>				
Histologia	Clássico, raramente anaplásico/ grandes células	Clássico, desmoplásico/nodular, anaplásico/ grandes células	Clássico, anaplásico/ grandes células	Clássico, anaplásico/ grandes células
Metástase	Raramente M+	Raramente M+	Frequentemente M+	Frequentemente M+
Prognóstico	Muito bom	Bom (<3a) e intermediário (outros)	Ruim	Intermediário
<b>Características moleculares</b>				
Mutações, ampliações, perdas e ganhos cromossômicos	 Mutações <i>CTNNB1</i>	 Mutações <i>PTCH1, SMO, SUFU</i> Amplificação <i>GLI2, MYCN</i>	 Amplificação <i>MYC</i>	 Amplificação <i>CDK6, MYCN</i>
Perfil de expressão gênica	Via WNT <i>MYC</i> +	Via SHH <i>MYCN</i> +	Fotoreceptor/ GABAérgico <i>MYC</i> +++	Neuronal/ Glutamatérgico <i>MYC/MYCN</i> baixos

\*segundo Northcott et al, 2011

Fonte: Taylor et al.<sup>32</sup>

**Figura 10** - Classificação molecular e principais características de cada subgrupo (adaptado de Taylor et al., 2012)<sup>32</sup>.



Nesse contexto, a classificação da WHO de 2016 para tumores de SNC aprimorou-se com a inclusão dos parâmetros moleculares, permitindo, então, a estratificação mais acurada dos meduloblastomas, correlacionando dados da histologia e o subgrupo moleculares com o prognóstico<sup>108</sup> (**Figura 11**).

Genetic profile	Histology	Prognosis
Medulloblastoma, WNT-activated	Classic	Low-risk tumour; classic morphology found in almost all WNT-activated tumours
	Large cell / anaplastic (very rare)	Tumour of uncertain clinicopathological significance
Medulloblastoma, SHH-activated, TP53-mutant	Classic	Uncommon high-risk tumour
	Large cell / anaplastic Desmoplastic / nodular (very rare)	High-risk tumour; prevalent in children aged 7–17 years Tumour of uncertain clinicopathological significance
Medulloblastoma, SHH-activated, TP53-wildtype	Classic	Standard-risk tumour
	Large cell / anaplastic	Tumour of uncertain clinicopathological significance
	Desmoplastic / nodular	Low-risk tumour in infants; prevalent in infants and adults
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH, group 3	Extensive nodularity	Low-risk tumour of infancy
	Classic	Standard-risk tumour
	Large cell / anaplastic	High-risk tumour
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH, group 4	Classic	Standard-risk tumour; classic morphology found in almost all group 4 tumours
	Large cell / anaplastic (rare)	Tumour of uncertain clinicopathological significance

Fonte: Louis DN *et al.*<sup>108</sup>

**Figura 11** - Características dos meduloblastomas de acordo com o subgrupo molecular.

### 1.5.2.1 Subgrupo molecular WNT (*Wingless*)

O subgrupo WNT ocorre em, aproximadamente, 10% dos meduloblastomas, tem origem das células progenitoras rômbricas ocorrendo no vérmis cerebelar<sup>52</sup>. Normalmente, manifestam-se depois dos 4 anos e em adultos jovens (média de diagnóstico de 11 anos) e se distribuem igualmente entre os sexos<sup>34</sup>.

Geralmente, MB-WNT são de histologia clássica e raramente apresentam metástases<sup>34</sup>. A sobrevida para pacientes com MB-WNT é favorável, com sobrevida em 5 anos em torno de 95% para pacientes com menos de 16 anos, ao contrário dos adultos, que apresentam sobrevida discretamente inferior<sup>33, 54, 98, 109, 110</sup>. Algumas mutações somáticas em

*CTNNB1*, o gene que codifica a beta-catenina, são a “impressão genética” que definem esse subgrupo em 85% dos pacientes<sup>111</sup>. Outra alteração genética que os pacientes classificados como MB-WNT podem apresentar é a monossomia do cromossomo 6<sup>107, 112, 113</sup>.

O subgrupo WNT pode ainda ser dividido em outros dois subgrupos, WNT-alfa e WNT-beta, que diferem pela idade ao diagnóstico (média de 10 anos *versus* 20 anos, respectivamente) e pela frequência da monossomia do 6<sup>107</sup>.

### 1.5.2.2 Subgrupo molecular SHH (*Sonic Hedgehog*)

O subgrupo SHH tem origem nas células progenitoras da camada granular do cerebelo e ocorre nos hemisférios cerebelares<sup>52</sup>. Esse subgrupo apresenta uma distribuição bimodal de idade, representa o subgrupo molecular mais comum nas crianças < 3 anos e adultos > 16 anos. É mais frequente no sexo masculino do que no feminino (2:1)<sup>19</sup>. A histologia clássica e desmoplásico nodular, incluindo os meduloblastomas com extensa nodularidade ocorrem com frequências semelhantes, aproximadamente, em 40% dos pacientes<sup>33, 109</sup>.

A presença de mutações em genes da via de sinalização SHH são os eventos genéticos mais comuns, incluindo inativação de *PTCH1* e *SUFU* e ativação de *SMO*<sup>34</sup>. As alterações cromossômicas incluem a perda dos cromossomos 9q, 10q14q e 17p, assim como o ganho de cromossomos 2 e 9p<sup>112, 113</sup>. Recentemente, quatro subgrupos de MB-SHH foram reportados: SHH-alfa, SHH-beta, SHH-delta e SHH-gama. Os subtipos SHH-beta e SHH-gama correspondem ao subgrupo dos lactentes com média de idade de 1,9 e 1,3 anos, respectivamente (**Figura 12**)<sup>80, 107, 114, 115</sup>. Já os subgrupos SHH-alfa e SHH-delta correspondem ao subgrupo de crianças/adolescentes e adultos, com média de idade de 8 e 26 anos, respectivamente (**Figura 12**)<sup>80, 107, 114, 115</sup>.

O subgrupo SHH-alfa que tem *TP53* mutado tem pior prognóstico quando comparado ao SHH-delta<sup>34, 107</sup>. Nos subgrupos de lactentes, o SHH-beta demonstra sobrevida em 5 anos menor em relação ao SHH-gama<sup>80, 107</sup>. O prognóstico no subgrupo SHH-alfa está fortemente relacionado à idade do paciente, tipo histológico, alterações genéticas e presença de metástases<sup>19</sup>.

### 1.5.2.3 Subgrupo molecular grupo 3 (grupo C)

O grupo 3 ocorre durante a infância, é raro em pacientes maiores de 18 anos, correspondendo a 25% dos pacientes com meduloblastomas, sendo duas vezes mais frequente no sexo masculino que no feminino (2:1)<sup>19, 34</sup>. Este subtipo de meduloblastoma tem origem nas células neurais progenitoras na linha média do cerebelo<sup>52</sup>.

O tipo histológico anaplásico/grandes células é o mais prevalente no grupo 3<sup>34</sup>. Esse subgrupo apresenta alta incidência de metástases (30 - 40%) ao diagnóstico o que contribui para sobrevida inferior<sup>33</sup>. O grupo 3 é considerado o mais agressivo, com sobrevida global em 5 anos inferior a 60%<sup>116, 117</sup>.

A amplificação de *MYC* é a característica genética mais comum, o que também contribui para a pobre resposta ao tratamento<sup>116, 117</sup>. O isocromossomo 17q é assinatura genética em ambos grupos 3 e 4, encontrada em mais de 50% dos pacientes de cada subgrupo<sup>112, 113</sup>.

#### 1.5.2.4 Subgrupo molecular grupo 4 (grupo D)

O grupo 4 é o mais comum dos subgrupos, correspondendo a 35-40% dos pacientes e quase 50% dos pacientes adolescentes<sup>19</sup>. Esse subgrupo é mais incidente no sexo masculino do que feminino, com uma relação de 3:1<sup>19, 32</sup>. Aproximadamente 1/3 dos pacientes com MB-Grupo 4 são metastáticos ao diagnóstico e os pacientes tendem a recair após 5 anos do diagnóstico, logo a sobrevida nesse subgrupo é considerada intermediária<sup>19</sup>.

A amplificação em *NMYC* e *CDK6* (quinase 6 dependente de ciclina) são as alterações genéticas mais vistas no Grupo 4<sup>112, 113</sup>.

#### 1.5.2.5 Particularidades do grupo 3 e grupo 4 (grupo C e grupo D)

Desde a descoberta dos grupos 3 e 4, as definições e subestruturas tem sido tópico de debates<sup>94, 111, 113, 117</sup>. Adicionalmente, a nomenclatura não distingue os dois subgrupos e em alguns casos os descrevem com um único subgrupo misturado designado em quatro subtipos moleculares dentro dos Grupo 3 e 4, subdivididos em alto e baixo risco<sup>115</sup>. Cavalli *et al.* identifica três subtipos moleculares em cada subgrupo: Grupo 3-alfa, beta e gama, e Grupo 4-alfa, beta e gama<sup>107</sup>. Em outra análise combinada do Grupo 3, Grupo 4, Schwalbe *et al.* identifica 8 subtipos moleculares designados de I à VIII<sup>115</sup> (**Figura 12**).

Subgroup		WNT	SHH			
Subtype			$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$
Demographics	Frequency (%)	100	29	16	21	34
	Age (bar height corresponds with percentage)					
	Gender (%)	45 ♂ 55 ♀	63 ♂ 37 ♀	47 ♂ 53 ♀	55 ♂ 45 ♀	69 ♂ 31 ♀
Clinical features	Histology	Classic	Classic > desmoplastic > LCA	Desmoplastic > classic	Desmoplastic > MBEN classic	Classic > desmoplastic
	Metastasis (%)	12	20	33	9	9
	5-year OS (%)	98	70	67	88	89
Molecular features	Cytogenetics					
	Driver events	CTNNB1, DDX3X or SMARCA4 mutation	<ul style="list-style-type: none"> <li>MYCN or GLI2 amplification</li> <li>TP53 mutation</li> <li>PTCH1 mutation (less)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PTCH1 or KMT2D mutation</li> <li>SUFU mutation/deletion</li> <li>PTEN deletion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PTCH1, SMO or BCOR mutation</li> <li>PTEN deletion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PTCH1 mutation</li> <li>TERT promoter mutation</li> </ul>

Subgroup		Group 3							Group 4
Subtype		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Demographics	Frequency (%)	4	13	9	10	8	9	22	25
	Age (bar height corresponds with percentage)								
	Gender (%)	60 ♂ 40 ♀	77 ♂ 23 ♀	78 ♂ 22 ♀	68 ♂ 32 ♀	71 ♂ 29 ♀	67 ♂ 33 ♀	66 ♂ 34 ♀	75 ♂ 25 ♀
Clinical features	Histology	Classic > desmoplastic	LCA, classic	Classic > LCA	Classic	Classic	Classic	Classic	Classic
	Metastasis (%)	35	57	56	58	62	45	45	50
	5-year OS (%)	77	50	43	80	59	81	85	81
Molecular features	Cytogenetics								
	Driver events	<ul style="list-style-type: none"> <li>GFI1 and GFI1B activation</li> <li>OTX2 amplification</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MYC amplification</li> <li>GFI1 and GFI1B activation</li> <li>KBTD4, SMARCA4, CTDNEP1 or KMT2D mutation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MYC amplification (less)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No common driver events</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MYC or MYCN amplification</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PRDM6 activation</li> <li>MYCN amplification (less)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>KBTD4 mutation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PRDM6 activation</li> <li>KDM6A, ZMYM3 or KMT2C mutation</li> </ul>

Fonte: Hovestadt V et al.<sup>34</sup>

**Figura 12** - Resumo das características demográficas, clínicas e moleculares dos subgrupos moleculares.

## 1.6 Implementação da classificação molecular na prática clínica e seus desafios

Apesar da importância biológica e clínica desta subclassificação molecular, métodos disponíveis para a definição dos subtipos moleculares ainda não são suficientes para uma definição acurada em um contexto de rotina de diagnóstico laboratorial, particularmente em tecidos parafinados. Trabalhos iniciais com marcadores imuno-histoquímicos reportaram a sua utilidade, que, no entanto, nunca foram confirmados e hoje não existe um painel de anticorpos que de forma correta diferencie os quatro subgrupos <sup>118</sup>. Atualmente, metodologias moleculares, como RT-PCR, metiloma, micro-arrajos e *NanoString* possibilitam uma maior aplicação clínica desta classificação molecular <sup>19, 118-120</sup>

Neste contexto, o grupo de pesquisa do *The Sick Children Hospital*, em Toronto (Canadá), em conjunto com outros grupos líderes mundiais no estudo de meduloblastoma, desenharam um painel de genes que mais especificamente diferenciava os distintos subtipos moleculares e o customizou em um painel para a tecnologia *NanoString* <sup>121-124</sup>. Esse painel conta com a avaliação de 22 genes, envolvidos na patogênese dos subtipos moleculares dos meduloblastomas, tais como genes das vias WNT (*WIF1, TNC, GAD1, DKK2, EMX2*), SHH (*PDLIM3, EYA1, HHIP, ATOH1, SFRP1*), e genes envolvidos na patogênese dos Grupos 3 (*IMPG2, GABRA5, EGFL11, NRL, MAB21L2, NPR3*) e 4 (*KCNA1, EOMES, KHDRBS2, RBM24, UNC5D, OAS1*), bem como 3 genes endógenos (*housekeepings; ACTB, GAPDH, e LDHA*). A metodologia de *NanoString* possui algumas características técnicas que a tornam exequível para uma análise de rotina, incluindo material fixado em formol e incluído em parafina, com alta grau de degradação, e material escasso <sup>125</sup>. Esse painel foi aplicado de forma independente e comparado inicialmente com o perfil de *expression array*, e posteriormente amostras parafinadas e congeladas de múltiplos centros hospitalares, tais como DKFZ (Heidelberg, Alemanha), *Dana-Farber Câncer Instituto* (Boston, EUA), o *Centro Acadêmico Médico* (Amsterdã, Holanda), e *Johns Hopkins Universidade* (Baltimore, EUA). Assim, esta metodologia demonstrou uma enorme acurácia e reprodutibilidade <sup>121</sup>.

No seguimento deste trabalho, e em parceria com o grupo Canadano, o Hospital de Câncer de Barretos, implementou e validou este mesmo painel utilizando a mesma metodologia de *NanoString*, em um estudo multicêntrico envolvendo uma série de meduloblastomas Brasileiros diagnosticados no Hospital de Câncer de Barretos, UNIFESP e Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto<sup>119</sup>.

Mais recentemente, uma análise global coordenada pelo grupo do *The Sick Children*, incluindo mais de 787 pacientes com meduloblastomas de distintos países, confirmou a grande reprodutibilidade de tal metodologia e a importância destes quatro subgrupos moleculares no manejo e prognóstico desses tumores<sup>51</sup>.

### 1.7 Nomograma

Nomogramas (ou nomográficos) são gráficos que servem para representar no plano, equações com várias variáveis, ou seja, traduzem e resolvem a fórmula ou equação entre variáveis. Em sua origem, os nomogramas eram constituídos de uma calculadora simples, semelhante a uma regra de cálculos. Cada nomograma era desenvolvido para resolver determinada equação. Os mais simples eram compostos por três grandezas: uma linha reta que ligava duas colunas de valores conhecidos (independentes) e que, obrigatoriamente, assinalava um valor até então desconhecido (dependente) em uma terceira coluna de valores<sup>126</sup>.

O nomograma originou-se na década de 70, desenvolvido por William Playfair, e foi registrado em seu atlas estatístico<sup>127</sup>. Em 1843, Leon Lallane ajustou os eixos X e Y da escala cartesiana e transformou as curvas da equação em linha reta, criando a primeira calculadora universal.

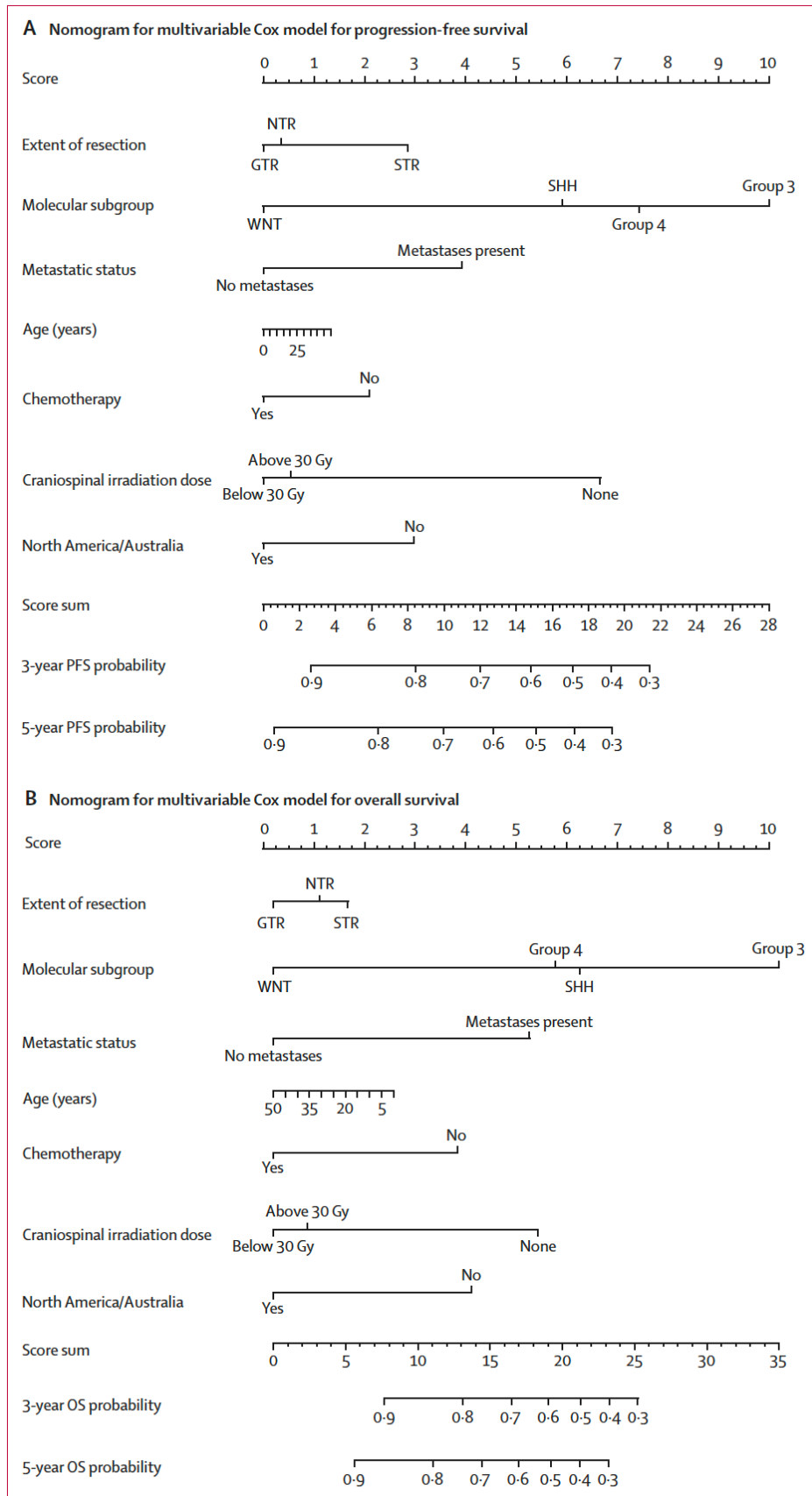
A nomografia ou teoria dos ábacos foi desenvolvida essencialmente por Maurice d'Ocagne (1862 -1938) em fins do século XIX, o termo que tem origem do grego *nomos*, lei, e *graphein*, escrita. Ele descreve um “novo método de cálculo gráfico”, no qual usou um sistema incomum chamados “coordenadas paralelas”. Esse foi o primeiro nomograma que permitiu estimar valores, alinhando dois pontos<sup>77</sup>.

No entanto, o primeiro nomograma na área médica, apresentado em 1928 para representar as inter-relações entre os numerosos componentes que reagem no sangue, é creditado a Lawrence J. Henderson<sup>127, 128</sup>. Sendo assim, os nomogramas são considerados ferramentas de predição e, em Medicina, são amplamente utilizados e difundidos, pois incorporam as informações relevantes relacionadas aos fatores preditivos para os pacientes individuais e calculam a probabilidade de um evento clínico, auxiliando na tomada de decisão.

Os nomogramas são mais precisos do que os modelos baseados em grupo risco. Em câncer de próstata, existem mais de 42 nomogramas publicados<sup>129, 130</sup>. Além disso, os nomogramas devem incorporar variáveis que são confiáveis, utilizadas rotineiramente, de fácil acesso e execução, tornando assim o modelo preditivo generalizável e reprodutível, sendo a validação externa o padrão ouro para avaliar a precisão, a reprodutibilidade e generalização do nomograma<sup>131</sup>. Para facilitar o uso na prática clínica, os nomogramas têm sido adaptados para o uso digital, como computadores e *tablets*.

Ao contrário das estratificações de risco tradicionais, os nomogramas são capazes de considerar diversas variáveis de risco em um indivíduo, identificando fatores de risco que contribuem para a discriminação, informação e calibração da estratificação de risco individual de acordo com determinado desfecho<sup>131</sup>. Ademais, sua representação gráfica simples pode ser utilizada para aconselhamento, seguimento e aplicação em estudos científicos, além de permitir a incorporação ou exclusão de dados e sua adaptação para uso em forma de *softwares*<sup>132</sup>.

Logo, os nomogramas surgem como ferramentas que buscam estimativas para a sobrevida e recorrência baseadas em parâmetros clínicos e moleculares<sup>133</sup>. Nesse sentido, sendo o meduloblastoma uma doença complexa e em constante evolução, permeada por inúmeros fatores de prognóstico, o grupo do *The Sick Children Hospital* (Toronto - Canadá) desenvolveu um nomograma que contempla variáveis clínicas e moleculares de meduloblastomas pediátricos e adultos oriundos da América do Norte, Europa e Austrália<sup>51</sup> (**Figura 13**).



Fonte: Thompson EM *et al.*<sup>51</sup>

Figura 13 - Nomograma de sobrevida para 3 e 5 anos.



## 2 JUSTIFICATIVA

O meduloblastoma é o tumor maligno cerebral mais comum na infância e adolescência. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, o meduloblastoma ainda está associado a altas taxas de morbimortalidade. No entanto, a identificação de biomarcadores específicos permite a estratificação dos casos em subgrupos que apresentam características clínicas e moleculares bastante distintas. A atual subclassificação molecular viabiliza a medicina de precisão permitindo o direcionamento mais adequado do manejo clínico.

Apesar dos avanços na estratificação dos meduloblastomas, a classificação molecular por si só não é suficiente para prever o prognóstico dos pacientes. Por esta razão, existe uma necessidade de ferramentas de predição prognóstica de fácil manuseio na prática clínica, como, por exemplo, os nomogramas.

Recentemente, um nomograma foi desenvolvido para uma população Norte-Americana, Européia e Australiana de pacientes acometidos com meduloblastomas adultos e pediátricos. No entanto, não existem dados da aplicabilidade e validade deste nomograma em população exclusivamente pediátrica. Sendo assim, é importante salientar a diferença clínica e molecular entre os meduloblastomas pediátricos e adultos. Por essa razão, o desenvolvimento e aplicabilidade de um nomograma pediátrico em pacientes brasileiros seria uma ferramenta de grande valia para utilização em centros de referência.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Analisar a aplicabilidade de um nomograma no prognóstico dos meduloblastomas pediátricos tratados no Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

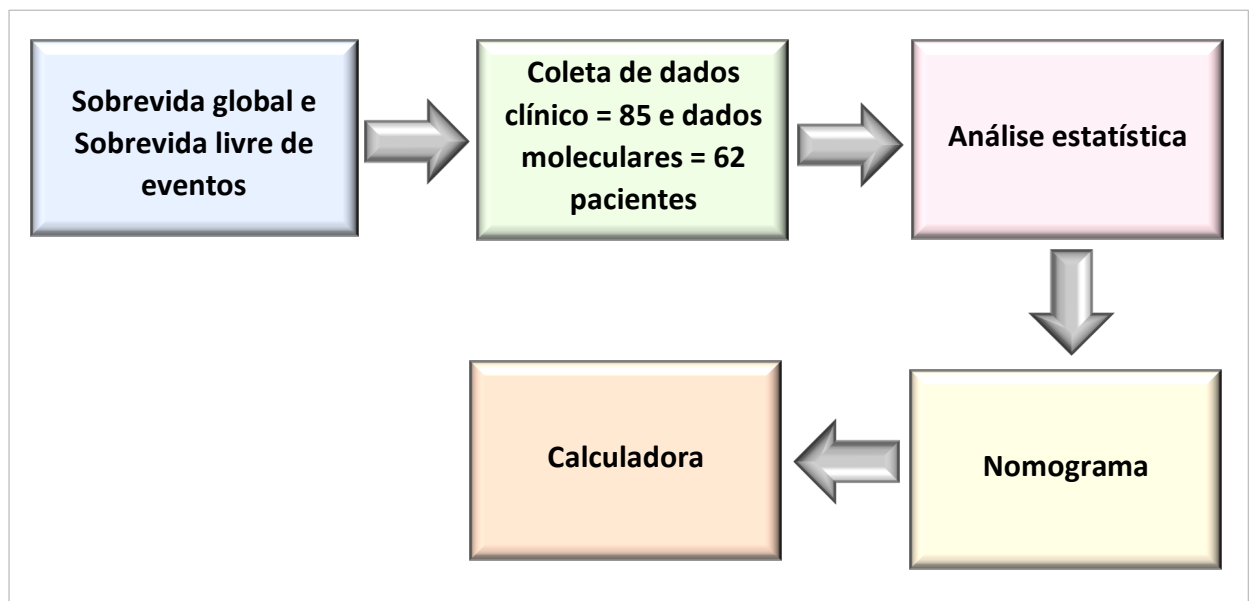
- Realizar um levantamento de dados epidemiológicos, clinico-patológicos e moleculares de meduloblastomas pediátricos tratados no Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos;
- Elaborar a curva ROC para definição de *um cut-off* para a probabilidade de sobrevida em 1, 3 e 5 anos, a fim de discriminar os pacientes vivos e mortos nesse tempo;
- Calcular as medidas de validade (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia) do nomograma, baseado no *cut-off*;
- Elaborar uma calculadora para cálculo rápido das probabilidades de sobrevida em 1, 3 e 5 anos utilizando as variáveis do nomograma.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Delineamento do estudo

É um estudo de coorte retrospectivo dos pacientes com meduloblastoma do Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos no período de janeiro de 2000 até dezembro de 2017.

O fluxograma do estudo está exemplificado abaixo na **Figura 14**.



**Figura 14** – Fluxograma do estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos sob o parecer 2.593.970/2018 (Anexo A).

### 4.2 População do estudo

Pacientes de 0 a 18 anos, com meduloblastoma diagnosticados no Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos (Hospital de Câncer de Barretos, São Paulo, Brasil).

#### 4.2.1 Critérios de elegibilidade

##### Critérios de inclusão

- (1) Pacientes diagnosticados com meduloblastoma de 0 a 18 anos;

- (2) Disponibilidade de material biológico tumoral (bloco de parafina);
- (3) Disponibilidade de informações quanto à epidemiologia, evolução clínica e resposta ao tratamento nos prontuários arquivados no setor de serviço de arquivo médico e estatístico;

#### **Critérios de exclusão**

- (1) Escore inferior a 75% para determinação do subgrupo molecular;

### **4.3 Coleta de dados**

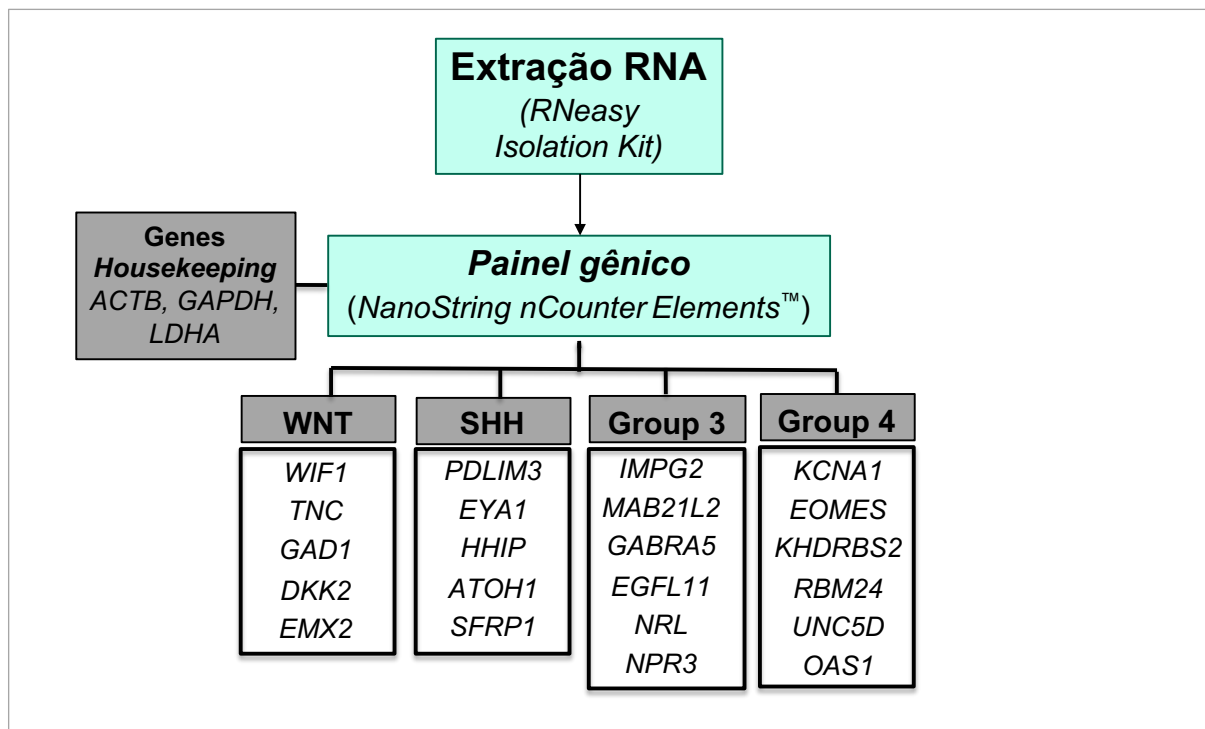
Os prontuários desses pacientes arquivados no setor de serviço de arquivo médico e estatístico (SAME) foram avaliados para obtenção de informações quanto a dados epidemiológicos, evolução clínica, tipo de tratamento e status. As lâminas correspondentes aos blocos de parafina dos tumores removidos durante a cirurgia ou fragmentos do tumor removidos das biópsias foram reavaliadas por neuropatologistas para confirmação diagnóstica e subclassificação histológica. O estudo envolveu uma ficha de coleta com avaliação de 111 variáveis epidemiológicas, clínicas e moleculares (Anexo B).

Para cada paciente, classificamos a extensão da ressecção tumoral com base nas imagens pós operatórias como: ressecção total (sem lesão residual), ressecção perto do total (*near total resection* < 1,5 cm<sup>2</sup> de lesão residual ), ou ressecção subtotal (>=1,5 cm<sup>2</sup> de lesão residual ); idade (<3 e >=3 anos ); presença de metástases (metastático x não metastático ); ter recebido quimioterapia (sim x não ); ter recebido radiação crânioespinhal (<30 Gy ou >30 Gy x não ter recebido radioterapia) e os subgrupos moleculares (WNT, SHH, Grupo 3 e Grupo 4 ). As variáveis foram registradas no sistema de coleta de dados *Research electronic data capture* (RedCap)<sup>134</sup>.

#### **4.3.1 Análise da expressão gênica por NanoString**

Os casos do presente estudo tiveram o subgrupo molecular estabelecido através da plataforma de *NanoString*, seguindo o protocolo originalmente descrito pelo grupo *The Sick Children* e recentemente implementado no Centro de Diagnóstico Molecular do Hospital de Câncer de Barretos <sup>119</sup>.

De forma resumida, baseadas em coloração com hematoxilina e eosina, as lâminas provenientes do bloco de parafina de cada tumor tiveram área tumoral delimitada por um patologista experiente para isolamento do material do tumor. A partir de 5 cortes de 10 micra de cada bloco, as amostras foram submetidas à extração de RNA por kit comercial (*RNeasy Mini Kit, Qiagen*), quantificadas (*Nanodrop, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA*) e diluídas para 100ng de RNA de total. O painel utilizado para a análise destas amostras foi o *nCounter® Elements™ (NanoString Technologies)* customizado com genes previamente descritos como envolvidos na patogênese dos meduloblastomas e/ou com potencial envolvimento <sup>121</sup> (**Figura 15**).



**Figura 15** - Painel gênico para classificação dos subgrupos moleculares de meduloblastoma (Genes *Housekeeping*: genes constitutivamente expressos).

#### 4.4 Cálculo amostral

O cálculo amostral foi desenvolvido tendo como desfecho a sobrevida global, e de acordo com as recomendações dadas por Weaver, M.A, 2009 – *Sample Size Calculations for Survival Analysis*, <http://www.icssc.org> (acesso em 10/08/2016). Para o referido cálculo, foi utilizado a expressão abaixo por meio do *software R v.3.2.3.*:

$$n^{\circ}_{\text{eventos}} = (z_{\alpha}^2 + z_{\beta}^2) 2\pi_1 \pi_2 (\log HR)^2$$

$$n = (n^{\circ}_{\text{eventos}}) / \text{Pr}(n^{\circ}_{\text{eventos}})$$

Onde:

$\alpha$  : nível de significância (probabilidade de ocorrência do erro tipo I).

$\beta$ : à probabilidade de ocorrência do erro tipo II (determina o Poder do Teste).

$z_{\alpha}^2$  e  $z_{\beta}$ : quantis da distribuição Normal Padrão de acordo com  $\alpha$  e  $\beta$  pré-definidos.

HR: HazardRatio

$\pi_1$  e  $\pi_2$ : proporção de indivíduos a serem alocados em cada um dos grupos.

$$\text{Pr}(n^{\circ}_{\text{eventos}}) = 1 - (\pi_1 * S1(T) + \pi_2 * S2(T))$$

S1(T): Probabilidade de sobrevivência do grupo 1 no tempo T.

S2(T): Probabilidade de sobrevivência do grupo 2 no tempo T

Para a obtenção do tamanho amostral utilizamos os resultados contidos em Taylor, *et al.*, 2016 em que mostram a sobrevida global em 3 anos de 91,7% (S1) para pacientes do grupo WNT e de 62,5% (S2) para pacientes do Grupo 3, com HR igual a 0,25. As seguintes informações foram utilizadas:

\*  $\alpha$ : 0,05

\*  $\beta$ : 0,20 (Poder do Teste = 80%)

\*  $\pi_1 = \pi_2 = 0.5$

Enfim, com as informações citadas e considerando uma possível perda de dados de 20%, chegamos ao tamanho amostral de 85 participantes.

#### 4.5 Análise estatística

Inicialmente, os dados foram tabulados considerando suas medidas descritivas. Foi calculada a média, o desvio padrão, o mínimo, o máximo e os quartis para as variáveis quantitativas e tabelas de frequência para as variáveis qualitativas.

Para verificar a associação de algumas características dos pacientes com o subgrupo molecular aplicamos o teste *Exato de Fisher*.

A probabilidade de sobrevivência foi estimada através da curva de *Kaplan-Meier* e a associação dessa com as características dos indivíduos foi testada utilizando o teste *Log-rank*.

Para a confecção do nomograma, ajustamos um modelo de regressão de Cox utilizando as variáveis utilizadas no nomograma previamente proposto<sup>51</sup>. Através desse nomograma estimamos os parâmetros do modelo para cada uma das variáveis utilizadas, a *Hazard ratio* (HR) e seus respectivos intervalos de confiança 95% (IC95%). A significância dos referidos parâmetros foi testada através do teste de *Wald*.

As referidas análises foram realizadas utilizando o *software* IBM SPSS v.21.0 e assumimos 5% como nível de significância.

Para a construção do nomograma utilizamos o *software* R v.3.6.0, utilizando a função *nomogram* do pacote RMS (*Regression Modeling Strategies*)<sup>135</sup> através da qual estimamos a pontuação que cada característica do paciente fornecerá. Utilizando a referida pontuação total, foi possível estimar probabilidade de sobrevivência em 1, 3 e 5 anos.

Utilizamos a probabilidade de sobrevivência estimada pelo nomograma para avaliar a Área sob a curva ROC (*Receiver operator characteristic curve*), através do qual definimos um *cut-off*. Com base no *cut-off* definido, estimamos algumas medidas de acuidade, tais como: sensibilidade, especificidade, valor preditivo, positivo e acurácia, a fim de avaliar o poder preditivo do nomograma.

Além disso, utilizamos o teste de *Kolmogoriv-Smirnov* para as duas amostras, a fim de testar a distribuição da probabilidade estimada pelo nomograma entre o *status* vital (óbito/não óbito) dos participantes, assumindo 5% como nível de significância.

#### **4.6 Construção e aplicabilidade da calculadora**

Para a construção da calculadora utilizamos a ferramenta do RedCap<sup>134</sup> e criamos um *link* com uma *survey* com o nomograma e a calculadora, que será disponibilizada na página do Laboratório de Diagnóstico Molecular do Hospital de Câncer de Barretos.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Análise descritiva das características clínicas da população do estudo

Foram analisados 85 pacientes com meduloblastoma em relação aos dados epidemiológicos e clínicos. O painel molecular foi avaliado em 62 casos, sendo que 23 casos não foram avaliados devido à ausência de bloco de parafina e/ou material inadequado. A descrição completa dos dados epidemiológicos, clínicos e moleculares com as frequências e porcentagens estão representados na **Tabela 2**.

Dos 85 pacientes, 53 (62%) eram do sexo masculino e 32 (38%) do sexo feminino (relação de cerca de 1,6;1). Em relação à idade, tivemos 14 (16,5%) pacientes com idade menor de 3 anos e 71 (83,5%) com idade maior e/ou igual a 3 anos, com um média de idade 5 anos (**Tabela 2**).

Quanto ao tipo histológico, a maioria dos casos era do tipo clássico (n= 65; 76,5%), seguido pelo tipo desmoplásico nodular (n=12; 14,1%), anaplásico (n=6; 7%) e a minoria era do tipo extensa nodularidade (n=2; 2,4%) (**Tabela 2**).

Em relação ao tipo de ressecção cirúrgica, 54 (63,5%) casos foram operados no HCB, sendo que 31 pacientes (57,4%) foram submetidos à ressecção total da lesão, 16 (29,6%) ressecção parcial e 7 (13%) foram apenas biopsiados. Dos 31 (36,5%) pacientes que foram operados em outra instituição, destes 20 (64,5%) realizaram ressecção completa, 10 (32,2%) ressecção incompleta e apenas 1 (3,3%) foi biopsiado (**Tabela 2**).

Quanto à metástase ao diagnóstico, 53 (62,3%) pacientes não apresentavam metástase, 28 (32,9%) apresentavam metástase e 4 (4,8%) pacientes não tinham informação (**Tabela 2**).

Referente ao estadiamento realizado de acordo com protocolo quimioterápico vigente na época, 34 (40%) pacientes foram estratificados como risco *standard* ou baixo risco, 45 (53%) como alto risco, 3 (3,5%) como risco intermédio e 3 (3,5%) eram sem informação (**Tabela 2**).

Na análise do tratamento, 77 (91%) dos pacientes receberam quimioterapia, 7 (8%) não receberam e 1 (1%) tivemos sem informação. Quanto à radioterapia, 68 (80%) pacientes receberam, 16 (18,8%) não receberam e 1 (1,2%) paciente sem informação (**Tabela 2**). Como desfecho final (*status*), os resultados evidenciaram que 33 (38,8%) dos pacientes estão vivos



sem doença, 7 (8,2%) vivos com doença, 3 (3,5%) vivos sem outra especificação (SOE), 28 (33%) faleceram pelo câncer, 2 (2,4%) foram a óbito por outras causas e 12 (14,1%) foram a óbito por complicações do tratamento (**Tabela 2**).

**Tabela 2** - Análise descritiva das principais variáveis clínicas, epidemiológicas e de subgrupos moleculares dos meduloblastomas (n=85). (Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).

<b>VARIÁVEL</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Idade</b>		
< 3 ANOS	14	16,5%
≥ 3 ANOS	71	83,5%
<b>Gênero</b>		
Feminino	32	38%
Masculino	53	62%
<b>Ressecção Cirúrgica</b>		
Operados HCB	54	63,5%
Total	31	57,4%
Parcial	16	29,6%
Biópsia	7	13%
<b>Operado em outra instituição</b>		
Total	20	64,5%
Parcial	10	32,2%
Biópsia	1	3,3%
<b>Metástase</b>		
Presença	28	32,9%
Ausência	53	62,3%
Missing	4	4,8%
<b>Estadiamento</b>		
Risco <i>Standard</i>	34	40%
Risco Intermediário	3	3,5%
Alto Risco	45	53%
Missing	3	3,5%
<b>Quimioterapia</b>		
Sim	77	91%
Não	7	8%
Missing	1	1%

continua na próxima página

**Tabela 2 (continuação)** - Análise descritiva das principais variáveis clínicas, epidemiológicas e de subgrupos moleculares dos meduloblastomas (n=85). (Hospital de câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).

VARIÁVEL	N	%
<b>Radioterapia</b>		
Sim	68	80%
Não	16	18,8%
<i>Missing</i>	1	1,2%
<b>Histologia</b>		
Clássico	65	76,5%
Extensa nodularidade	2	2,4%
Anaplásico/GC	6	7%
Desmoplásico	12	14,1%
<b>Status</b>		
Vivo sem doença	33	38,8%
Vivo com doença	7	8,2%
Vivo SOE	3	3,5%
Óbito por câncer	28	33%
Óbito por outras causas	2	2,4
Óbito por complicações do tratamento	12	14,1%

Abreviações: SOE, sem outra especificação; GC, grandes células; HCB, Hospital de Câncer de Barretos.

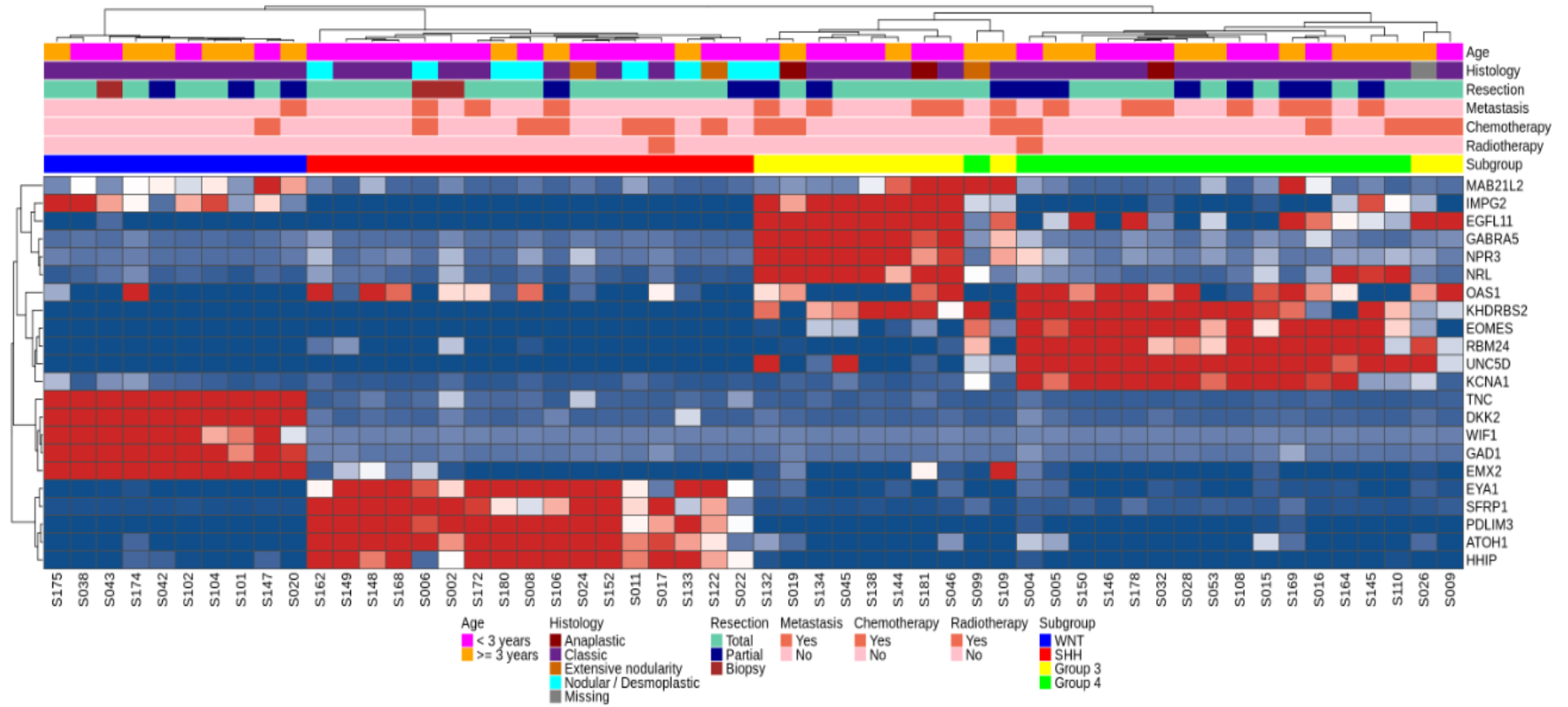
## 5.2 Análise descritiva dos subgrupos moleculares

Em relação aos subgrupos moleculares, o mais frequente foi o subgrupo SHH com 22 (35,5%) casos, seguido pelo grupo 4 com 18 (29,1%) casos, depois o subgrupo WNT com 12 (19,4%) casos, e por último o grupo 3 com 10 (16,1%) casos (**Tabela 3 e Figura 16 e 17**).

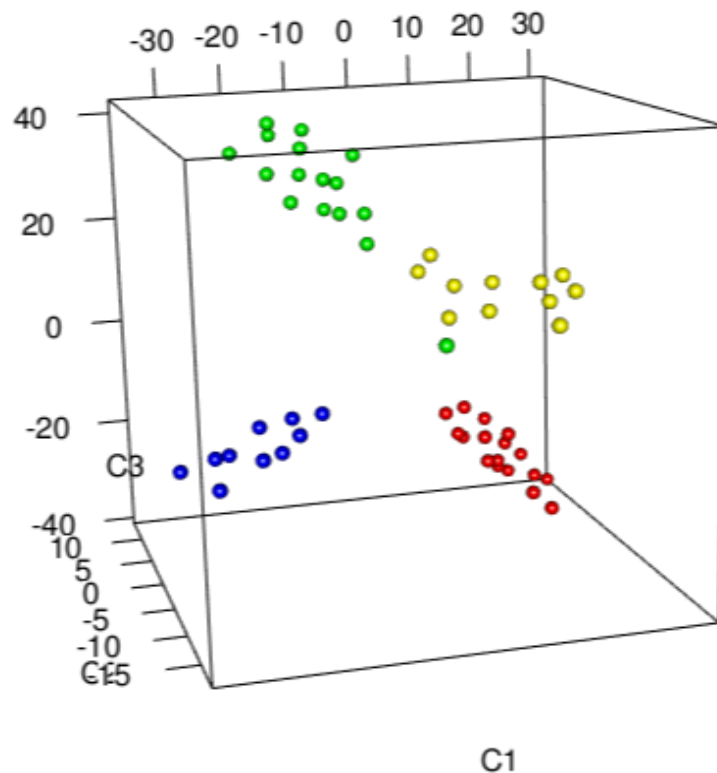
**Tabela 3** - Frequência de subgrupos moleculares. (Hospital de câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).

VARIÁVEL	N	%
<b>Subgrupo Molecular</b>		
SHH	22	35,5%
WNT	12	19,4%
Grupo 3	10	16,1%
Grupo 4	18	29,0%

A partir dos resultados dos subgrupos moleculares, construímos um *heat map* e um t-SNE (*t-distributed stochastic neighbor embedding*) finalizados com 62 casos.



**Figura 16** - Heat map com as características clínicas e moleculares dos 62 casos.



**Figura 17** - t-SNE para subgrupos dos 62 pacientes subgrupos moleculares.  
 Legenda :WNT-azul; SHH- vermelho; Grupo 3 verde e Grupo 4 amarelo.

### 5.3 Correlação das características clínicas e epidemiológicas com os subgrupos moleculares

A associação dos dados epidemiológicos e clínicos e subgrupos moleculares está resumida na **Tabela 4**. Dos 22 casos do subgrupo SHH, 12 (55%) pacientes foram submetidos à ressecção completa, 4 (18%) ressecção incompleta e 6 (27%) não tinham informação. Desse subgrupo, 15 (68%) pacientes eram do sexo masculino e 7 (32%) do sexo feminino. De acordo com a idade, 16 (73%) tinham idade maior e/ou igual a 3 anos e 6 (27%) tinham menos de 3 anos. Quanto a presença ou não de metástase ao diagnóstico, 17 (81%) pacientes não apresentavam doença disseminada e 4 (19%) apresentavam doença metastática ao diagnóstico. Em relação à terapêutica, 20 (91%) pacientes receberam quimioterapia e somente 2 (9%) não receberam quimioterapia. Já a radioterapia, foi realizada em 18 (82%) pacientes e somente 4 (18%) não foram submetidos à radioterapia (**Tabela 4**).

Relativamente ao grupo WNT, dos 12 casos, 5 (42%) foram submetidos à ressecção completa, 4 (34%) à ressecção incompleta, 2 (16%) somente foram biopsiados e 1 (8%) não tinha informação (**Tabela 4**). Deste subgrupo, 7 (58%) eram do sexo masculino e 5 (42%) do sexo feminino. Em relação à idade, todos os 12 (100%) casos tinham idade maior ou igual a 3 anos. Quanto a presença ou não de metástase ao diagnóstico, apenas 2 (18%) tinham doença disseminada e 9 (82%) tinham doença localizada. Quanto ao tratamento, tanto a quimioterapia quanto a radioterapia foram concordantes nos resultados, sendo que 11 (92%) receberam quimioterapia e radioterapia e apenas 1 (8%) não recebeu nenhum dos dois (**Tabela 4**).

Em relação aos 10 pacientes do grupo 3, 5 (50%) pacientes foram submetidos à ressecção completa, 1 (10%) à ressecção incompleta e 4 (40%) não tinham informação. Em relação ao sexo, a amostra foi equivalente, ou seja, 5 (50%) eram do sexo masculino e 5 (50%) do sexo feminino. Em relação à idade, 7 (70%) casos tinham idade maior ou igual a 3 anos e apenas 3 (30%) eram menores de 3 anos. Com relação à metástase, a amostra também foi dividida pela metade, ou seja, 5 (50%) casos tinham doença metastática e 5 (50%) tinham doença localizada. Quanto ao tratamento, a maioria 7 (90%) recebeu quimioterapia e apenas 1 (10%) não recebeu, já a radioterapia foi realizada por 7 (70%) dos pacientes e 3 (30%) não receberam a radioterapia (**Tabela 4**).

Por último, dos 18 pacientes do subgrupo 4, 8 (44%) foram submetidos à ressecção completa, 5 (28%) à ressecção incompleta, 2 (11%) casos fizeram apenas biópsia e 3 (17%) não tinham informação. Em relação ao sexo, 12 (67%) eram do sexo masculino e 6 (33%) do sexo feminino. Um total de 17 (94%) pacientes tinham a idade maior ou igual a 3 anos e apenas 1 (6%) paciente tinha idade menor de 3 anos. Em relação à metástase, 11 (61%) não eram metastáticos ao diagnóstico, porém 7 (39%) tinham doença disseminada. Deste subgrupo, os 18 (100%) pacientes receberam quimioterapia, sendo que 14 deles (78%) também receberam radioterapia, e apenas 4 (22%) não a receberam (**Tabela 4**).

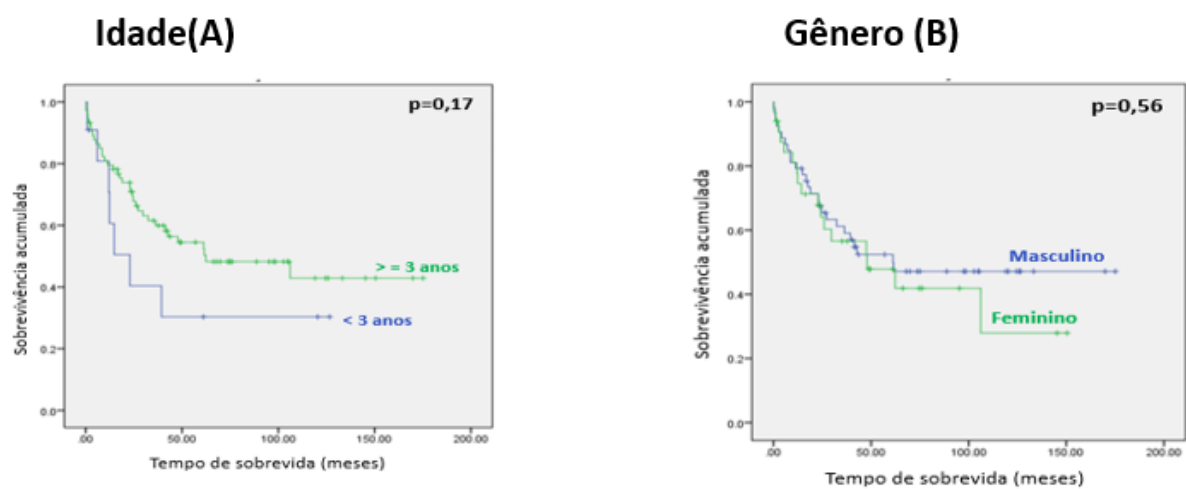
**Tabela 4** - Análise univariada de associação das características clínicas com os subgrupos moleculares. (Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).

VARIÁVEL		SUBGRUPOS MOLECULARES				p valor*
		SHH (N=22)	WNT (N=12)	Grp3 (N= 10)	Grp4 (N=18)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Tipo de Cirurgia</b>	Biópsia	0	2(16)	0	2(11)	0,498
	Ressecção incompleta	4(18)	4(34)	1(10)	5(28)	
	<i>Missing</i>	6(27)	1(8)	4(40)	3(17)	
<b>Gênero</b>	Masculino	15(68)	5(42)	5(50)	12(67)	0,384
	Feminino	7(32)	7(58)	5(50)	6(33)	
<b>Idade</b>	< 3 anos	6(27)	0	3(30)	1(6)	<b>0,051</b>
	> = 3 anos	16(73)	12(100)	7(70)	17(94)	
<b>Radioterapia</b>	Não	4(18)	1(8)	3(30)	4(22)	0,626
	Sim	18(82)	11(92)	7(70)	14(78)	
<b>Quimioterapia</b>	Não	2(9)	1(8)	1(10)	0	0,555
	Sim	20(91)	11(92)	9(90)	18(100)	
<b>Metástase</b>	Ausente	17(81)	9(82)	5(50)	11(62)	0,220
	Presente	4(19)	2(18)	5(50)	7(38)	

Abreviações: Grp3, Grupo 3; Grp4, Grupo 4. \*Teste Exato de Fisher

#### 5.4 Correlação das características clínicas, epidemiológicas e os subgrupos moleculares com a sobrevida global

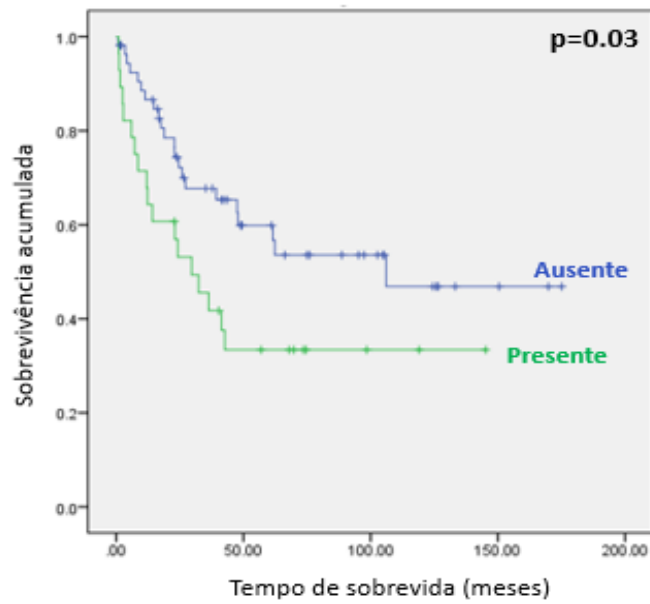
Dentre os pacientes com menos de três anos de idade, apenas 36,4% estavam vivos após cinco anos de seguimento, enquanto que 52,7% dos pacientes com idade maior e/ou igual a 3 anos estavam vivos no mesmo período ( $p=0,17$ ). Os casos do gênero masculino apresentaram maior tempo médio de sobrevida em relação aos casos do gênero feminino, sendo 61,2 meses para o sexo masculino e 47,8 meses para o feminino ( $p=0,56$ ) (**Figura 18**).



**Figura 18** - Curvas de sobrevida global segundo à idade (A) ( $p=0,17$ ) e ao gênero ao diagnóstico(B) ( $p=0,56$ ).

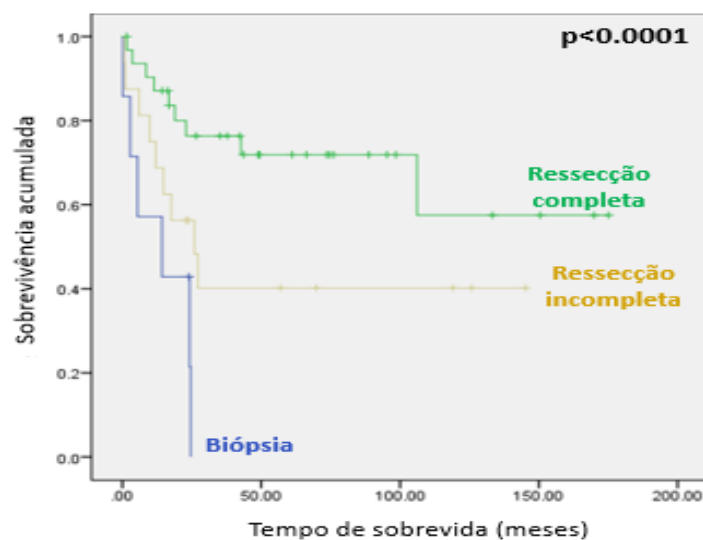
Pacientes que apresentavam metástase ao diagnóstico apresentaram sobrevida em cinco anos de 35,7%, enquanto os não-metastáticos apresentaram sobrevida de 59,3%, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p=0,03$ ) (**Figura 19**).





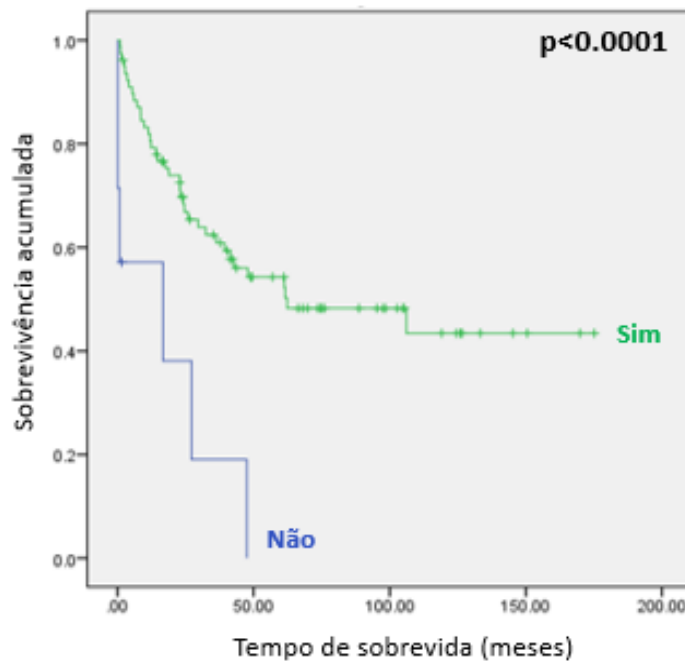
**Figura 19-** Curva de sobrevida global segundo metástases ao diagnóstico ( $p=0,03$ ).

Quanto ao tipo de cirurgia realizada, os pacientes submetidos à biópsia apresentaram 14,3% de sobrevida global em cinco anos, enquanto os pacientes submetidos à ressecção completa apresentaram 71,9% de sobrevida global em cinco anos. Para os pacientes submetidos a ressecção incompleta (ou parcial), a sobrevida global em 5 anos foi de 43,8%, e uma diferença estatisticamente significativa ( $p<0,001$ ) (**Figura 20**).



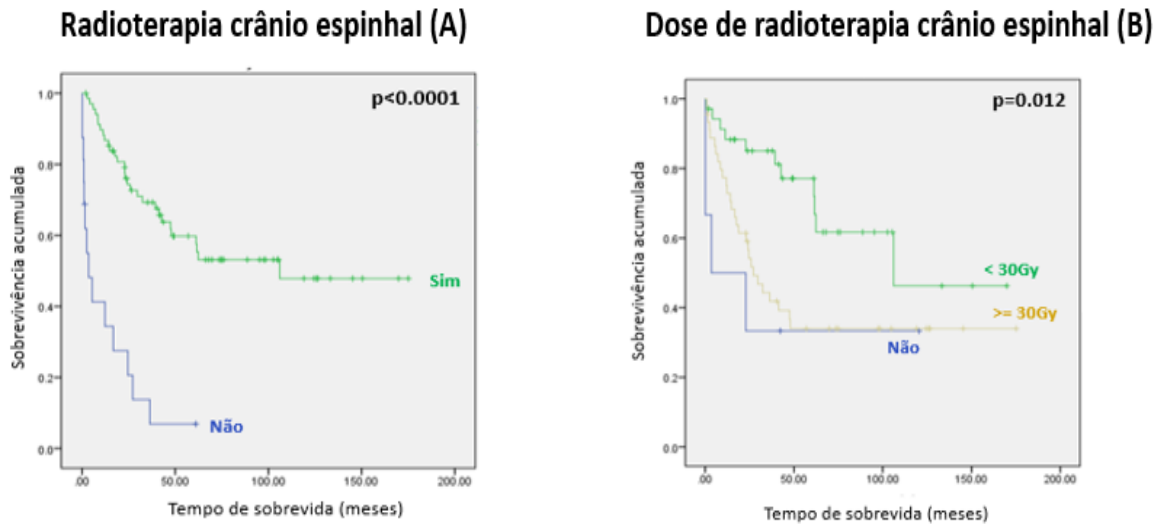
**Figura 20 -** Curva de sobrevida global segundo o tipo de cirurgia ( $p < 0,001$ ).

Em relação ao tratamento, foi possível observar que a sobrevida global em cinco anos para os pacientes que receberam quimioterapia foi de 52,6%, sendo significativamente maior em comparação com os que não receberam quimioterapia (sobrevida global de 14,3%;  $p < 0,001$ ) (**Figura 21**).



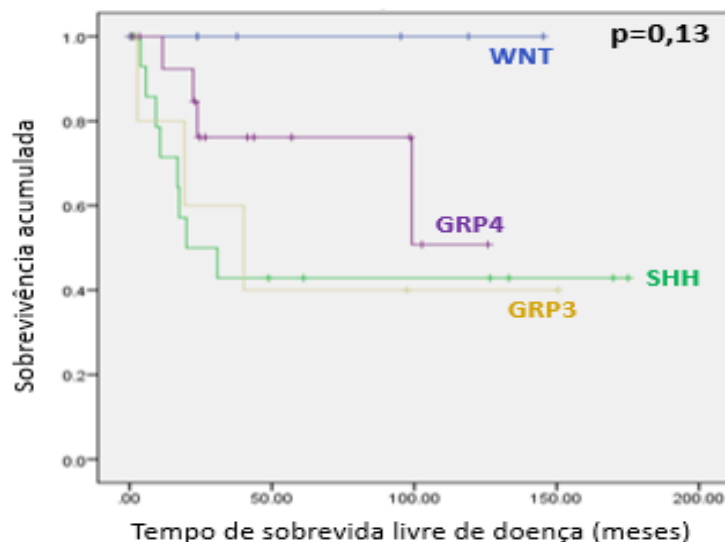
**Figura 21**- Curvas de sobrevida global para os pacientes com meduloblastoma que receberam ou não quimioterapia ( $p < 0,001$ ).

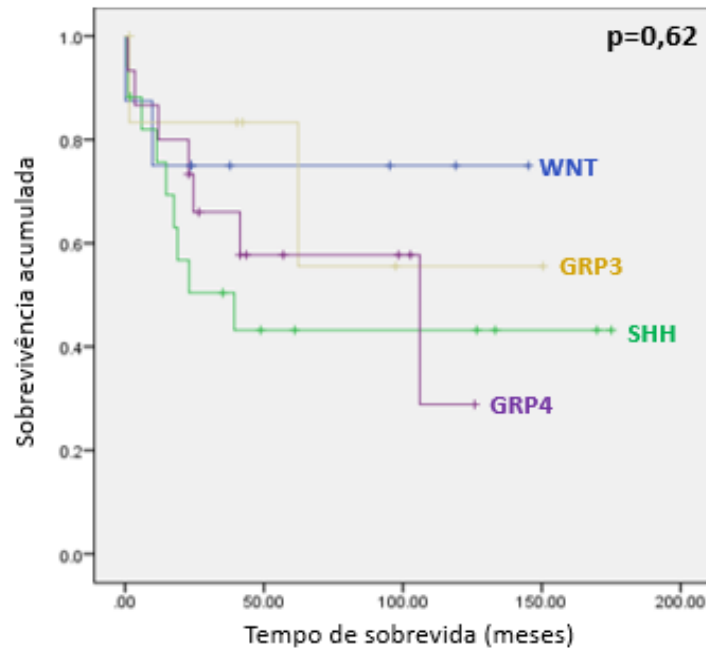
Para os pacientes que receberam radioterapia a sobrevida global em cinco anos foi de 58%, enquanto os que não receberam esse tipo de terapia foi de 12,5% ( $p < 0,001$ ) (**Figura 22**). Quanto à dose de radioterapia crânioespinhal, observou-se que os pacientes que receberam doses menores que 30 Gy apresentaram maior tempo médio de sobrevida de 109 meses, enquanto que os pacientes que não receberam radioterapia foi de 44,5 meses e os pacientes que receberam doses maiores que 30Gy tiveram um tempo de sobrevida de 72 meses, respectivamente, demonstrando ser estatisticamente significante ( $p = 0,012$ ) (**Figura 22**).



**Figura 22** - Curvas de sobrevida global para os pacientes com meduloblastoma que receberam ou não radioterapia crânioespinhal (A) ( $p < 0,001$ ) e de dose de radioterapia crânioespinhal (B) ( $p = 0,012$ ).

Em relação a sobrevida livre de eventos e sobrevida global, segundo os subgrupos moleculares, observou-se que o grupo WNT demonstrou melhor sobrevida nas curvas de sobrevida livre de eventos (SLE) 100% e de sobrevida global (SG) 75%. Porém, não houve diferença significativa entre os subgrupos em relação a SG e SLE, com  $p = 0,61$  e  $p = 0,13$ , respectivamente (**Figura 23** e **Figura 24**).





**Figura 24** - Curva de sobrevivência global de acordo com os subgrupos moleculares pelo método de *Kaplan-Meier* ( $p=0,62$ ).

### 5.5 Análise multivariada das variáveis clínicas e moleculares utilizadas para a construção do nomograma

Foi realizada uma análise multivariada, com as seguintes variáveis: idade  $< e/ou \geq 3$  anos, subgrupo molecular, cirurgia (sim ou não), quimioterapia (sim ou não) e dose de radioterapia em neuro – eixo (não,  $<30$  Gy ou  $>30$  Gy). Dos 62 pacientes com subgrupos moleculares, apenas 60 entraram para essa análise, houve 2 casos *missings*, os quais não possuíam todas as variáveis para análise. Dos 60 casos analisados, 50 (83%) tinham idade  $\geq 3$  anos e 10 (17%) idade  $< 3$  anos, 18 (30%) dos casos tinham metástase e 42 (70%) ausência, 47(78%) realizaram cirurgia e 13 (22%) não, 58 (97%) receberam quimioterapia e 2(3%) não, dose de radioterapia em neuro- eixo:29 (48%)  $\geq 30$ GY, 28 (47%)  $<30$ Gy e não receberam radioterapia em neuro-eixo apenas 3(5%). Os casos foram distribuídos, respectivamente, entre os 4 subgrupos, sendo 11 (18%) WNT, 21 (35%) SHH, 10 (17%) grupo 3 e 18 (30%) grupo 4, porém não houve diferença estatística entre os grupos (**Tabela 5**).

**Tabela 5** - Análise multivariada sobre o desfecho (SG) de variáveis clínicas e moleculares. Hospital de câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).

VARIÁVEL		N	HR (95%CI)	P VALOR*
<b>Metástase</b>	Ausente	42	1,028-3,58	<b>0,041</b>
	Presente	18		
<b>Cirurgia</b>	Não	13	0,46-1,58	0,630
	Sim	47		
<b>Quimioterapia</b>	Não	2	0,095-0,551	<b>0,0001</b>
	Sim	58		
<b>Radioterapia: Dose neuro-eixo</b>	Não	3		<b>&lt;0,0001</b>
	< 30 Gy	28	0,098-0,344	
	> = 30 Gy	29		
<b>Subgrupo molecular</b>	WNT	11	0,65-13,41	0,570
	SHH	21	0,65-13,41	0,157
	Grupo 3	10	0,43-13,0	0,318
	Grupo 4	18	0,52-11,68	0,252
<b>Idade</b>	< 3 anos	10	6,9-38,8	0,176
	<= 3 anos	50	3,15-12,1	

Abreviações: HR, *Hazard ratio*; CI, *Confidence intervals*; \*Teste de Wald.

## 5.6 Construção do nomograma

O nomograma foi construído a partir da tabela multivariada (R versão 3.6.0), para cada variável clínica e molecular foi atribuída uma pontuação e, assim, foi possível calcular a probabilidade de sobrevida em 1, 3 e 5 anos (**Tabela 6**).

**Tabela 6** - Pontuação específica para cada variável clínica e molecular. Hospital de câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).

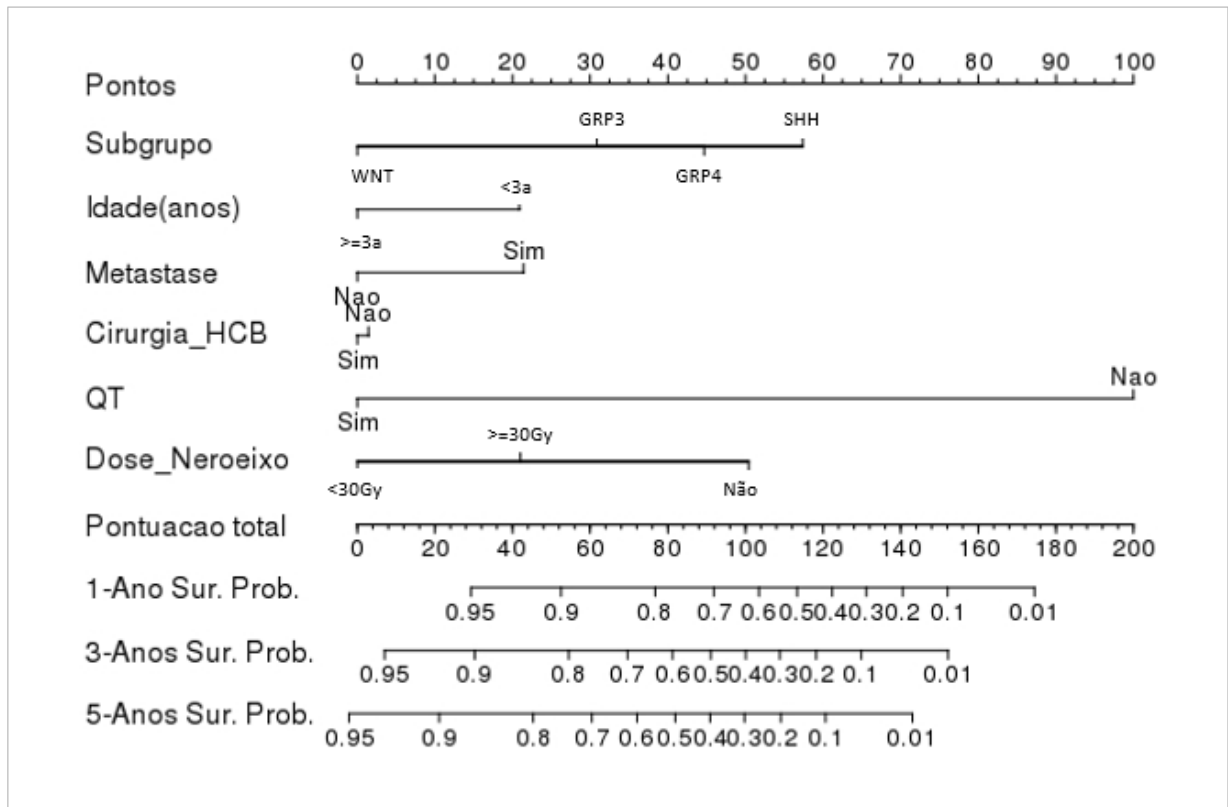
VARIÁVEL		PONTUAÇÃO
<b>Subgrupo molecular</b>	WNT	0
	SHH	57
	Grupo 3	31
	Grupo 4	45
<b>Idade</b>	< 3 anos	21
	>=3 anos	0
<b>Metástase</b>	Não	0
	Sim	21
<b>Cirurgia</b>	Não	1
	Sim	0
<b>Quimioterapia</b>	Não	100
	Sim	0
<b>Radioterapia neuro eixo</b>	Não	50
	< 30 Gy	0
	>= 30 Gy	21

A **Tabela 7** demonstra os dados de probabilidade de sobrevida global e sobrevida livre de eventos. Observa-se que, quanto maior a pontuação, menor a probabilidade de estar vivo e vice-versa, ou seja, existe uma relação inversamente proporcional entre a pontuação e probabilidade de sobrevida.

**Tabela 7** - Probabilidade de sobrevida global e sobrevida livre de eventos em 1, 3 e 5 anos. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).

Prob. Sobrevida em 1 ano		Prob. Sobrevida em 3 anos		Prob. Sobrevida em 5 anos	
Pontos Total	Prob.	Pontos Total	Prob.	Pontos Total	Prob.
174	0,01	152	0,01	143	0,01
152	0,10	130	0,10	121	0,10
141	0,20	118	0,20	109	0,20
131	0,30	109	0,30	100	0,30
122	0,40	100	0,40	91	0,40
113	0,50	91	0,50	82	0,50
103	0,60	81	0,60	72	0,60
92	0,70	70	0,70	60	0,70
77	0,80	54	0,80	45	0,80
53	0,90	30	0,90	21	0,90
29	0,95	7	0,95	-2	0,95

A **Figura 25**, ilustrada o modelo do nomograma para sobrevida global e sobrevida livre de eventos.



**Figura 25-** Modelo de nomograma desenvolvido para os pacientes do Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).

### 5.6.1 Avaliação da acurácia e poder de discriminação do nomograma

As curvas ROC para probabilidade de sobrevida em 1, 3 e 5 anos foram calculadas sendo, respectivamente: 60,9, 77,3 e 80 (**Figura 26**). Para isso, foi definido um *cut-off* a fim de discriminar pacientes vivos e mortos nesses intervalos de tempo. (AUC = poder discriminatório). Esse *cut-off* era o que gerava a maior soma entre a sensibilidade e especificidade, sendo 81,8%, 88,9%, 85,7% a sensibilidade em 1, 3 e 5 anos. A especificidade em 1, 3 e 5 anos, foi de 32,7%, 38,1%, 43,6%. Os valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) também foram calculados para cada intervalo de tempo, sendo, para 1 ano, o VPP=88,9 e o VPN=21,4; para 3 anos, o VPP=88,9 e o VPN=38,1 e, para 5 anos, o VPP=85 e o VPN=45 (**Tabela 8**).

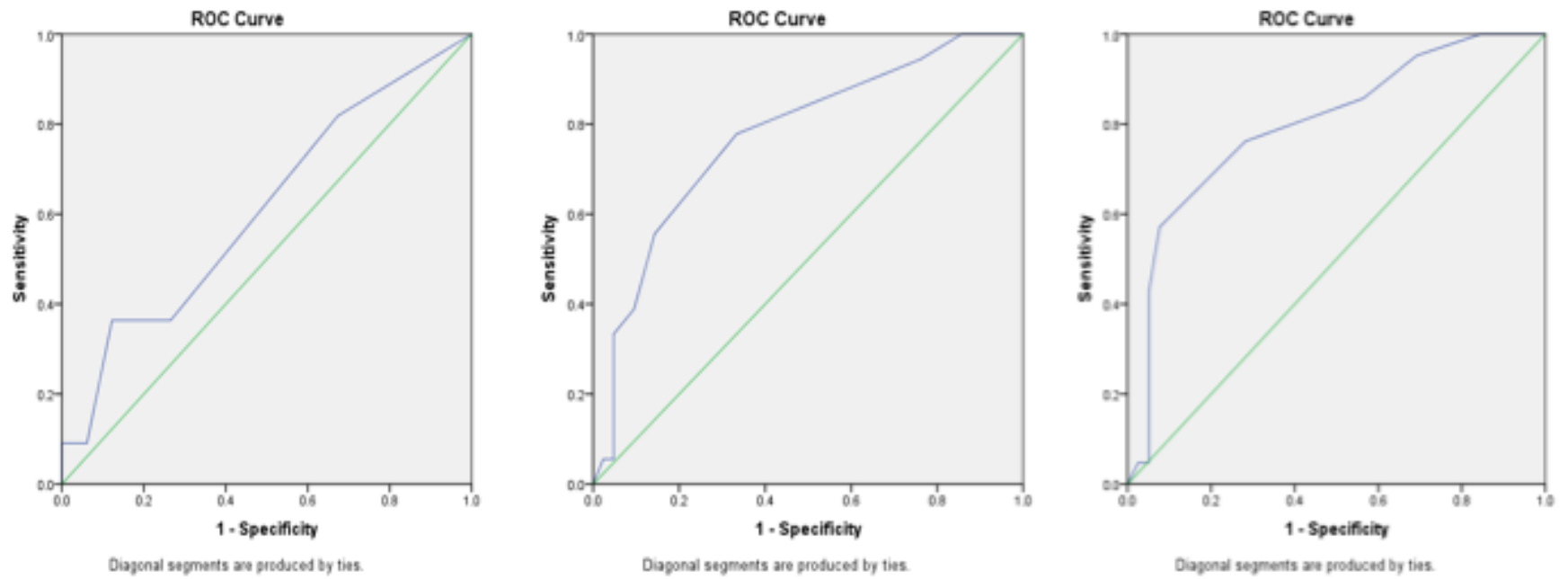
A acurácia do nomograma em relação à sobrevida em 1, 3 e 5 anos foi de 41,6%, 53,3% e 58,3%, ou seja, nota-se um aumento da acurácia com o tempo. Sendo assim, foi utilizado o teste de *Kolmogoriv-Smirnov* para discriminar os pacientes vivos e os mortos de acordo com o *cut-off*, onde quanto maior a diferença mais fidedigna é o teste (**Tabela 8**).

**Tabela 8** – Demonstração dos dados de *cut-off*, AUC, sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para probabilidade de sobrevida em 1, 3 e 5 anos. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).

	<i>Cut-off</i>	AUC	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
<b>Sobrevida em 1 ano</b>	88,7%	60,9	81,8	32,7	88,9	21,4
<b>Sobrevida em 3 anos</b>	80%	77,3	88,9	38,1	88,9	38,1
<b>Sobrevida em 5 anos</b>	70%	80	85,7	43,6	85	45

Abreviações: AUC, Área sob curva ROC; VPP, Valor preditivo positivo; VPN, Valor preditivo negativo.





**Figura 26** - Área sob a curva ROC para probabilidade de sobrevivência em 1 ano (AUC =60,9), 3 anos (AUC=77,3) e 5 anos. (AUC =80).

Portanto, foi estimado que para probabilidade de sobrevida em 1 ano: 11 vivos e 49 óbitos; para 3 anos: 18 vivos e 42 óbitos e para 5 anos: 21 vivos e 39 óbitos. Também foi possível notar que quanto maior o tempo de sobrevida em 5 anos mais acurado tornou-se o nomograma para discriminação de vivos e óbitos (AUC = 80/ $p < 0,001$ ) (**Tabela 9**).

**Tabela 9** - Probabilidade de sobrevida em 1, 3 e 5 anos entre os pacientes com status vivo e óbito. Hospital de Câncer Infantojuvenil de Barretos - Hospital de Câncer de Barretos).

		Média (DP)	Mediana (min-máx)	p valor*
<b>Probabilidade em 1 ano</b>	<b>Vivo</b>	0,81 (0,17)	0,85 (0,055-0,975)	0,263
	<b>Óbito</b>	0,71 (0,27)	0,85 (0,005-0,975)	
<b>Probabilidade em 3 ano</b>	<b>Vivo</b>	0,73 (0,20)	0,75 (0,005-0,975)	0,003
	<b>Óbito</b>	0,54 (0,22)	0,55 (0,005-0,925)	
<b>Probabilidade em 5 ano</b>	<b>Vivo</b>	0,68 (0,21)	0,65 (0,005-0,950)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Óbito</b>	0,42 (0,23)	0,45 (0,005-0,850)	

Abreviações: DP, Desvio padrão. \*Teste Kolmogoriv -Smirnov/Teste Exato de Fisher.

### 5.7 Construção da calculadora

A calculadora foi construída através das variáveis utilizadas para o nomograma e inserida no RedCap, ou seja, no momento do preenchimento da ficha clínica os dados clínicos e moleculares já irão automaticamente pontuado e ao final saberemos a probabilidade de sobrevida em 1,3 e 5 anos (**Figura 27**).

Os dados ficarão armazenados no sistema e possibilitarão outros estudos, sendo a mesma foi inserida na página do Laboratório do Diagnóstico Molecular do Hospital de Câncer de Barretos em anexo com o teste *NanoString* utilizado para identificação dos subgrupos moleculares (Link: [https://is.gd/nomograma\\_medulo\\_pediatico](https://is.gd/nomograma_medulo_pediatico)).

## Nomograma - Meduloblastoma Pediatrico - Estimativa de Sobrevida

Prezado(a).

Para a realizar a correta estimativa TODAS as informações devem ser preenchidas.

Att.

1) Idade ao diagnostico	<input type="radio"/> < 3 anos <input type="radio"/> >= 3 anos	reset
2) Subgrupo molecular	<input type="radio"/> SHH <input type="radio"/> WNT <input type="radio"/> Grupo 3 <input type="radio"/> Grupo 4	reset
3) Metastase	<input type="radio"/> (0) Ausente <input type="radio"/> (1) Presente	reset
4) Cirurgia	<input type="radio"/> (0) Nao <input type="radio"/> (1) Sim	reset
5) Quimioterapia (1)	<input type="radio"/> (0) Nao <input type="radio"/> (1) Sim	reset
6) Radioterapia no Neroeixo ?	<input type="radio"/> Nao fez radio ou fez em outro local <input type="radio"/> Sim (dose < 30Gy) <input type="radio"/> Sim, (dose >= 30Gy)	reset
<b>ESTIMATIVAS</b>		
7) Probabilidade em 1 ano	<input style="width: 100%;" type="text"/> Probabilidade de sobrevida em 1 ano	
8) Probabilidade em 3 anos	<input style="width: 100%;" type="text"/> Probabilidade de sobrevida em 3 anos	
9) Probabilidade em 5 anos	<input style="width: 100%;" type="text"/> Probabilidade de sobrevida em 5 anos	
<input style="width: 150px; height: 20px;" type="button" value="Submit"/>		

**Figura 27** – Calculadora para estimativa de sobrevida em 1, 3 e 5 anos de pacientes com meduloblastoma pediátrico.

## 6 DISCUSSÃO

O meduloblastoma é o tumor maligno cerebral mais frequente em crianças com faixa etária entre 5 a 9 anos. O tratamento é baseado no tripé cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Porém, com avanço da medicina, observamos que a estratificação de risco dos meduloblastomas pediátricos que antigamente era apenas baseado em idade, presença de metástase, histologia e extensão da ressecção ganhou o advento da biologia molecular. O progresso e o avanço tecnológico nos possibilitaram dissecar as alterações biológicas e identificar aspectos subgrupos moleculares, principalmente, os quatro principais subgrupos aceites mundialmente (WNT, SHH, grupo 3 e grupo 4). Estes subgrupos estão associados a diversas variáveis clínico-patológicas descritas acima, revolucionaram a estratificação de risco, terapêutica e o prognóstico dos meduloblastomas.

As evidências científicas tem demonstrado que o meduloblastoma é potencialmente curável, e tratamentos atuais já bem estabelecidos mostram que a ressecção cirúrgica ampla, quimioterapia (multidrogas) e radioterapia crânioespinhal associados ao manejo interdisciplinar são eficazes e direcionam as taxas de sobrevida global em torno de 70%<sup>19, 52</sup>. Apesar da existência dessas terapias, é importante ressaltar que uma parcela considerável destas crianças morre por resistência ao tratamento, recidiva ou progressão tumoral. Outra parcela de crianças, podem apresentar efeitos secundários graves a longo prazo. Logo, o meduloblastoma representa uma causa importante de morbimortalidade na faixa etária pediátrica<sup>47, 136, 137</sup>.

Diante desse contexto, identificou-se a necessidade de desenvolver uma ferramenta de predição de prognóstico e sua aplicabilidade na prática clínica para pacientes diagnosticados com meduloblastomas pediátricos. Sendo assim, o presente estudo analisou uma série de 85 casos de meduloblastoma pediátricos, cuja a incidência foi maior entre os maiores de 3 anos, com pico de idade entre 5 e 6 anos, concordando com os dados da literatura<sup>19, 28, 47</sup>.

Os pacientes menores de 3 anos de idade apresentaram sobrevida menor que os pacientes maiores que 3 anos, o que talvez demonstre a desproporcionalidade do tratamento proposto frente a agressividade da neoplasia, porém este resultado é concordante com a literatura<sup>82</sup>. A distribuição entre os sexos masculino e feminino foi cerca

de 1,6:1, também concordante com os dados demográficos descritos previamente<sup>94, 116</sup>. Apesar de o sexo masculino ser o mais acometido pela doença, sua sobrevida global foi maior que a do sexo feminino, contrariando ao que é descrito na literatura, que sugere sobrevida menor para o gênero masculino<sup>116</sup>. Quanto ao tipo histológico, o clássico foi o mais frequente (76,5%), seguido do desmoplásico (14,1%) e anaplásico/ grandes células (7%). Em comparação com a maioria dos estudos, as frequências dos tipos desmoplásico nodular e anaplásico/grandes células foi discretamente maior, sendo descritas na literatura como 20 % e 5%, respectivamente<sup>138</sup>. É possível evidenciar na literatura alguns estudos que descrevem o tipo histológico desmoplásico com melhor prognóstico e necessidade de uma abordagem terapêutica diferenciada<sup>79, 82</sup>. Já o anaplásico foi descrito como o mais agressivo tipo histológico<sup>139</sup>. Os casos de meduloblastoma extensa nodularidade compreendiam crianças menores de 3 anos, corroborando com as descrições prévias de que meduloblastoma dos tipos desmoplásico/nodular e com extensa nodularidade são mais comuns em lactentes e crianças mais novas<sup>139</sup>. Análises de correlação entre quatro tipos histológicos com as demais variáveis não foram realizadas no presente estudo, uma vez que a classificação internacionalmente relevante atualmente é a molecular e não histológica<sup>108</sup>

Na nossa série observamos que a maioria dos pacientes (53%) foram classificados com alto risco, enquanto na literatura em torno de 60 a 70% são classificados com risco *standard*<sup>43, 65</sup>. Este dado se deve ao fato de no Brasil, e em particular no nosso Hospital, o diagnóstico de tumores cerebrais ser tardio, e os pacientes chegaram após longo período sintomático<sup>1, 6</sup>. A presença de metástases no momento do diagnóstico, foi presente em 32,9% dos nossos pacientes, sendo um fator preditivo independente de mau prognóstico. Assim, a sobrevida global foi afetada pela presença de metástase no diagnóstico, fato concordante com os estudos, pois estes pacientes já são estratificados como alto risco<sup>32, 43</sup>.

Quanto à cirurgia, a extensão do grau de ressecção cirúrgica demonstrou que a ressecção completa ou total tiveram um significativo impacto positivo na sobrevida global dos nossos pacientes. No entanto no estudo de Thompson *et al.*<sup>51</sup>, a avaliação da extensão da ressecção foi atenuada quando levado em consideração os subgrupos moleculares, o que são uma percepção controversa, pois, para os neurocirurgiões a ressecção completa está relacionada a melhor prognóstico<sup>65, 140</sup>. Tal estudo dispõe-se como importante auxílio para convencer os neurocirurgiões quanto aos benefícios da ressecção parcial com lesão residual

menor que 1,5cm<sup>2</sup> mediante a minimização da morbidade cirúrgica e conseqüentemente as sequelas.

Devido à grande sensibilidade do meduloblastoma aos quimioterápicos, a quimioterapia assumiu uma crescente regra para o tratamento, principalmente para os pacientes com alto risco para a doença metastática por atuar nos focos de micro metástases em SNC e reduzir a massa residual do tumor nas ressecções subtotais e parciais.<sup>19, 43</sup> No presente estudo foi evidenciado a importância do tratamento quimioterápico e radioterapia sendo estaticamente significativa, o que apresenta concordância com a literatura que traz diversos estudos retrospectivos e prospectivos demonstrando a força dessa associação<sup>19, 43, 47</sup>.

A partir dos anos 60, com a advento da radioterapia local, passou-se a obter resultados de sobrevida em cinco anos de 30% dos pacientes, contrastando com um período anterior, em que o tratamento radioterápico não era usado e os índices de sobrevida em três anos não ultrapassavam a casa de 2%<sup>67</sup>. No presente estudo, observamos que a não realização do tratamento radioterápico foi significativamente associada com menor sobrevida.

Posteriormente, com a inclusão da radioterapia crânioespinal sobre os focos metastáticos, somada à cirurgia radical, obteve-se sobrevida em cinco anos para 65% dos pacientes<sup>53, 66</sup>. Com o intuito de amenizar os efeitos nocivos da radioterapia, atualmente já se propõe a redução da dose de irradiação para o grupo de pacientes risco standard, ou seja, sem disseminação da doença à distância e/ou com ressecção total/subtotal. Em 1999, Packer *et al.*<sup>141</sup>, realizaram um estudo, com pacientes de baixo risco, no qual experimentou-se a redução da dose de irradiação em neuroeixo de 36 Gy para 23,4 Gy, divididos em doses diárias de 1,8 Gy, mantendo-se a dose de irradiação de 55,8 Gy em leito tumoral, associado à quimioterapia como tratamento adjuvante. Posteriormente, Merchant *et al.*, desenvolveu no ano de 2008 um estudo parecido com anterior só que multi-institucional, prospectivo, demonstrando a ausência de risco em se reduzir a dose de radioterapia crânioespinal em pacientes com risco standard e sim os benefícios com o decréscimo dos efeitos colaterais, com ganho de sobrevida<sup>66</sup>. Em concordância, também observamos que a dose de radioterapia crânioespinal foi significativamente associada à na sobrevida dos pacientes.

Dos 85 casos, a classificação molecular foi obtida em 62 deles, devido à ausência de material biológico dos restantes casos. Assim, os pacientes foram classificados nos quatro subgrupos moleculares: WNT, SHH, grupo 3 e grupo 4, sendo em nossa amostra o SHH

(35,5%) mais frequente seguida do grupo 4 (29,0%), dados esses que estão de acordo com outros estudos pois o SHH é o subgrupo dominante em crianças menores de 3 anos e adultos acima de 16 anos, correspondendo a dois terços dos casos nessas faixas etárias<sup>19, 34, 47</sup>.

Entretanto, é notório que alguns dos subgrupos, principalmente os SHH, grupo 3 e grupo 4, são bastante heterogêneos, podendo haver outras subdivisões. Atualmente, cerca de 12 subgrupos tem sido relatados através de perfis de metilação do DNA e expressão gênica possibilitando, possibilitando uma melhor estratificação dos grupos e consequentemente predição prognóstica<sup>34, 80, 107, 113-115</sup>. As mutações do *TP53*, por exemplo, mais frequentes em MB SHH, estratificam esse subgrupo direcionando o tratamento e, quando presente, tem impacto negativo sobre a sobrevida<sup>33, 109, 112-114, 116</sup>. A importância do status de mutações de *TP53*, é reconhecida e incorporada na última classificação da OMS de meduloblastomas<sup>108</sup>. Nesta linha, o nosso grupo recentemente demonstrou que a classificação molecular dos meduloblastomas utilizando o painel de 22 genes, quando associado à expressão de *GNAS*, *TP53* e *PTEN* melhora o poder prognóstico nos pacientes do grupo SHH<sup>142</sup>.

No presente estudo, verificamos que o subgrupo SHH é significativamente mais frequente em pacientes com idade < 3 anos, em concordância com a literatura<sup>33,112-114, 116</sup>. Também foi possível observar que o subgrupo WNT apresentou melhores taxas de sobrevida livre de eventos e global, embora não significativo estatisticamente. No entanto, esse resultado concorda com vários estudos na literatura que demonstraram a influência do subgrupo molecular no desfecho final<sup>98, 107, 112, 113, 143, 144</sup>.

Nos últimos anos, a literatura médica tem dado importância ao uso de modelos preditores no tratamento do câncer com o objetivo de fornecer uma estimativa quantitativa da probabilidade de um evento específico para um paciente individual, tendo assim utilidade clínica. Entretanto, uma das limitações do nomograma é que seu desenvolvimento é, geralmente, feito através de uma análise retrospectiva de determinado grupo de pacientes.

A solução para esse problema é feita pela validação externa, confirmando, ou não, sua aplicabilidade na população geral. McGinn *et al.*<sup>145</sup>, descrevem quatro níveis de evidência para uso de modelos preditores: Nível 4: nomogramas que devem ser melhor avaliados antes de aplica-los na prática clínica. Nesse nível, estão os nomogramas não validados ou validados internamente; Nível 3: nomogramas que foram validados em coorte com pequeno

número de pacientes. Esses devem ser aplicados apenas em populações similares em relação à doença estudada; Nível 2: nomogramas validados externamente em amostra com grande número de pacientes ou em pequenas amostras derivadas de populações diferentes da população do estudo inicial. Esses podem ser usados com acurácia confiável; Nível 1: nomogramas que podem ser usados em vários contextos e que podem produzir mudança de conduta clínica bem como melhora o desfecho dos pacientes.

Para melhor e mais facilmente incorporar todas as variáveis com impacto prognóstico, foi desenvolvido um nomograma com meduloblastomas adultos e pediátricos com 35 centros participantes do Consórcio Internacional de Avanços Genômicos em meduloblastomas totalizando 787 pacientes<sup>51</sup>. Neste contexto, e baseado neste importante estudo, construímos um nomograma para meduloblastomas pediátricos Brasileiros, visando avaliar a aplicabilidade dessa ferramenta de predição em uma população.

O processo de validação externa está diretamente relacionado à sua *performance* e, quando realizado com metodologia adequada, altera o nível de evidência de nível quatro para dois<sup>145</sup>, o que causa impacto em sua utilidade clínica.

O nomograma desenvolvido no estudo atual, as variáveis idade (< e/ou >= 3 anos), subgrupo molecular (WNT, SHH, Grupo 3, Grupo 4), cirurgia (sim ou não), quimioterapia (sim ou não) e dose de radioterapia em neuro-eixo (não, <30Gy ou >30Gy) foram incorporadas com uma pontuação adequada ao seu valor estatístico. Observamos que variáveis como metástases, ter realizado quimioterapia ou radioterapia foram estatisticamente significante, porém, o subgrupo molecular que é uma variável com alto poder discriminativo não teve impacto na sobrevida global, talvez pelo tamanho amostral, pois, sabidamente os subgrupos estratificam risco e direcionam a terapêutica<sup>19, 43</sup>. Sendo assim, obtivemos os valores de pontuação para cada variável no nomograma e a probabilidade de sobrevida em 1, 3 e 5 anos. O nomograma mostrou-se com uma melhor acurácia com o tempo de seguimento, sendo mais discriminatório em 5 anos, comprovando o alto poder de discriminação da ferramenta, ponto da curva onde se conseguia predizer o *cut-off*.

Estudo recente de Dasgupta *et al.*<sup>140</sup>, também desenvolveu um nomograma baseado em imagens de RNM pré-operatória para predizer o subgrupo molecular por meio de análise do *cut-off* e da área da curva ROC. Este estudo conseguiu demonstrar uma excelente acurácia para o subgrupo SHH (95%), alta para o subgrupo 4 (78%), intermediária para o subgrupo 3(56%) e ruim para o WNT (41%), permitindo assim nortear a ressecção dos



neurocirurgiões, evitando cirurgias extensas com sequelas. Para isso, levou em consideração o estudo de Thomphson *et al.*<sup>51</sup> que demonstra que a extensão da ressecção cirúrgica somente teve impacto na sobrevida no Grupo 4<sup>51</sup>.

Sabendo da importância da validação externa, e acreditando que o nomograma é uma boa ferramenta de predição para meduloblastomas, optou-se por desenvolver uma calculadora capaz de permitir a inserção dos dados clínicos e moleculares e automaticamente estima-se a probabilidade de sobrevida em 1, 3 e 5 anos.

Apesar dos resultados interessantes obtidos, o presente estudo apresenta várias limitações que devem ser consideradas. Primeiramente a natureza retrospectiva e unicêntrica do estudo, com amostragem por conveniência e qualidade dos dados obtidos por análise do prontuário do paciente. Em segundo lugar, o baixo número de casos incluindo, a baixo do valor obtido no cálculo amostral inicialmente definido. Assim, faz-se necessário um olhar criterioso ao utilizar o nomograma desenvolvido, ou seja, utilizá-lo com precaução, com bom conhecimento e entendimento dos dados inseridos para análise das probabilidades. Desta forma, futuro desenho multicêntrico e prospectivo é necessário para validar o nomograma em uma população mais ampla, além de acrescentar nas avaliações as alterações genéticas (por exemplo: mutações do *TP53*), amplificação do *NMYC*, citogenética e descrição da localização anatômica na ressonância magnética nuclear, que poderão melhorar o poder de predição do nomograma.

## **7 CONCLUSÃO**

A aplicabilidade de um nomograma foi avaliada no presente estudo por meio da análise de dados clínicos-patológicos e moleculares dos pacientes pediátricos com meduloblastoma. O nomograma se tornou mais assertivo com maior tempo de acordo com o cálculo da acurácia. Os resultados permitiram estimar a probabilidade de sobrevida em 1, 3 e 5 anos, ou seja, a relação existente entre tempo e sobrevida foi diretamente proporcional, e permitiu discriminar os pacientes vivos e os óbitos. Consequentemente, foi desenvolvido uma calculadora, ferramenta de manuseio simples e eficaz para utilidade pública.

## REFERÊNCIAS

1. de Oliveira Santos MJRBdC. *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil*. 2018;64(1):119-20.
2. INCA. *ESTIMATIVA 2020* <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil020>. [Internet] 2019.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D, Piñeros M, et al. *Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods*. 2019;144(8):1941-53.
4. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Alcasabas P, Antillon F, Banavali S, Castillo L, et al. *Toward the cure of all children with cancer through collaborative efforts: pediatric oncology as a global challenge*. 2015;33(27):3065.
5. Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, Ribeiro RC, Harif M, Li C-K, et al. *Paediatric cancer in low-income and middle-income countries*. 2013;14(3):e104-e16.
6. de Camargo B, de Oliveira Santos M, Rebelo MS, de Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, et al. *Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries*. *Int J Cancer*. 2010;126(3):715-20.
7. Estimativa I. *Incidência de câncer no Brasil [Internet]*. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2017. 130 p. 2018.
8. Saúde Md. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro. **INCA RJ**; 2017.

9. Denburg A, Cuadrado C, Alexis C, Klussmann FA, Zamora JCB, Bodkyn C, et al. *Improving childhood cancer care in Latin America and the Caribbean: a PAHO Childhood Cancer Working Group position statement*. 2017;18(6):709-11.
10. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Langer CE, Turner MC, et al. *Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review*. 2014;23(12):2716-36.
11. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. *CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015*. **Neuro-oncology**. 2018;20(suppl\_4):iv1-iv86.
12. Pinho RS, Andreoni S, Silva NS, Cappellano AM, Masruha MR, Cavalheiro S, et al. *Pediatric central nervous system tumors: a single-center experience from 1989 to 2009*. 2011;33(8):605-9.
13. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P, Palenzuela G, Figarella-Branger D, et al. *Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors*. 2009;92(1):87.
14. Wong TT, Ho DM, Chang KP, Yen SH, Guo WY, Chang FC, et al. *Primary pediatric brain tumors: statistics of Taipei VGH, Taiwan (1975–2004)*. 2005;104(10):2156-67.
15. Papathoma P, Thomopoulos TP, Karalexi MA, Ryzhov A, Zborovskaya A, Dimitrova N, et al. *Childhood central nervous system tumours: Incidence and time trends in 13 Southern and Eastern European cancer registries*. **Eur J Cancer**. 2015;51(11):1444-55.
16. Stucklin ASG, Grotzer MA. *Cerebellar tumors*. *Handbook of Clinical Neurology*: Elsevier; 2018. p. 289-99.

17. Seah T, Zhang C, Halbert J, Prabha S, Gupta SJPb, cancer. *The magnitude and predictors of therapy abandonment in pediatric central nervous system tumors in low-and middle-income countries: Systematic review and meta-analysis*. 2019;66(6):e27692.
18. Siegel RL, Miller KD, Jemal AJCacjfc. *Cancer statistics, 2019*. 2019;69(1):7-34.
19. Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, Mabbott DJ, Pomeroy SL, Clifford SC, et al. *Medulloblastoma*. **Nat Rev Dis Primers**. 2019;5(1):11.
20. Biegel JA, Pollack IF. *Molecular analysis of pediatric brain tumors*. **Curr Oncol Rep**. 2004;6(6):445-52.
21. Chopra A, Brown KM, Rood BR, Packer RJ, MacDonald TJ. *The use of gene expression analysis to gain insights into signaling mechanisms of metastatic medulloblastoma*. **Pediatr Neurosurg**. 2003;39(2):68-74.
22. Carlotti CG, Jr., Smith C, Rutka JT. *The molecular genetics of medulloblastoma: an assessment of new therapeutic targets*. **Neurosurg Rev**. 2008;31(4):359-68; discussion 68-9.
23. Pomeroy SL, Sutton ME, Goumnerova LC, Segal RA. *Neurotrophins in cerebellar granule cell development and medulloblastoma*. **J Neurooncol**. 1997;35(3):347-52.
24. Sardi I, Cavalieri D, Massimino M. *Emerging treatments and gene expression profiling in high-risk medulloblastoma*. **Paediatr Drugs**. 2007;9(2):81-96.
25. Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, Mabbott DJ, Pomeroy SL, Clifford SC, et al. *Medulloblastoma*. **Nature Reviews Disease Primers**. 2019;5(1):11.
26. Cushing H. *Experiences with the cerebellar medulloblastoma : A Critical Review 1*. **Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica**. 1930;7(1-2):1-86.

27. Bailey P, Cushing H. *Medulloblastoma cerebelli: a common type of midcerebellar glioma of childhood*. **Archives of Neurology & Psychiatry**. 1925;14(2):192-224.
28. Louis DN. *WHO classification of tumors of the central nervous system*. **International Agency for Research on Cancer, Lyon**. 2007.
29. Ellison DW. *Childhood medulloblastoma: novel approaches to the classification of a heterogeneous disease*. **Acta Neuropathol**. 2010;120(3):305-16.
30. Gilbertson RJ, Ellison DW. *The origins of medulloblastoma subtypes*. **Annu Rev Pathol**. 2008;3:341-65.
31. Kim W, Choy W, Dye J, Nagasawa D, Safaee M, Fong B, et al. *The tumor biology and molecular characteristics of medulloblastoma identifying prognostic factors associated with survival outcomes and prognosis*. **J Clin Neurosci**. 2011;18(7):886-90.
32. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho Y-J, Clifford SC, et al. *Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus*. 2012;123(4):465-72.
33. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DT, Schlanstein M, Northcott PA, et al. *Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas*. 2012;123(4):473-84.
34. Hovestadt V, Ayrault O, Swartling FJ, Robinson GW, Pfister SM, Northcott PAJNRC. *Medulloblastomics revisited: biological and clinical insights from thousands of patients*. 2019:1-15.
35. Chang CH, Housepian EM, Herbert C, Jr. *An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas*. **Radiology**. 1969;93(6):1351-9.

36. Korshunov A, Remke M, Werft W, Benner A, Ryzhova M, Witt H, et al. *Adult and pediatric medulloblastomas are genetically distinct and require different algorithms for molecular risk stratification*. 2010;28(18):3054-60.
37. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Ermani MJC. *Long-term results of a prospective study on the treatment of medulloblastoma in adults*. 2007;110(9):2035-41.
38. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, Lange B, Goldwein J, Nicholson HS, et al. *Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy*. 1994;81(5):690-8.
39. Lafay-Cousin L, Smith A, Chi SN, Wells E, Madden J, Margol A, et al. *Clinical, pathological, and molecular characterization of infant medulloblastomas treated with sequential high-dose chemotherapy*. 2016;63(9):1527-34.
40. Michiels EM, Schouten-Van Meeteren AY, Doz F, Janssens GO, van Dalen EC. *Chemotherapy for children with medulloblastoma*. **Cochrane Database Syst Rev**. 2015;1:Cd006678.
41. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, et al. *Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus*. 2016;131(6):821-31.
42. Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, Mabbott DJ, Pomeroy SL, Clifford SC, et al. *Medulloblastoma*. 2019;5(1):1-20.
43. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, et al. *Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus*. **Acta Neuropathol**. 2016;131(6):821-31.

44. Gottardo NG, Hansford JR, McGlade JP, Alvaro F, Ashley DM, Bailey S, et al. *Medulloblastoma Down Under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group*. Springer; 2014.
45. Dhall G. *Medulloblastoma*. **J Child Neurol**. 2009;24(11):1418-30.
46. Gajjar A, Hernan R, Kocak M, Fuller C, Lee Y, McKinnon PJ, et al. *Clinical, histopathologic, and molecular markers of prognosis: toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma*. 2004;22(6):984-93.
47. Massimino M, Biassoni V, Gandola L, Garre ML, Gatta G, Giangaspero F, et al. *Childhood medulloblastoma*. **Crit Rev Oncol Hematol**. 2016;105:35-51.
48. Koeller KK, Rushing EJR. *From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation*. 2003;23(6):1613-37.
49. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P. *Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group*. **Neurosurgery**. 1996;38(2):265-71.
50. Brown MT, Boop FAJCN. *Management of Medulloblastoma in the Pediatric Population*. 2016;38(8):1-7.
51. Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, Remke M, Luu B, Gururangan S, et al. *Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis*. **The Lancet Oncology**. 2016;17(4):484-95.
52. Franceschi E, Hofer S, Brandes AA, Frappaz D, Kortmann R-D, Bromberg J, et al. *EANO–EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma*. 2019;20(12):e715-e28.



53. Deutsch M, Thomas PR, Krischer J, Boyett JM, Albright L, Aronin P, et al. *Results of a prospective randomized trial comparing standard dose neuraxis irradiation (3,600 cGy/20) with reduced neuraxis irradiation (2,340 cGy/13) in patients with low-stage medulloblastoma.* 1996;24(4):167-77.
54. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, et al. *Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial.* **Lancet Oncol.** 2006;7(10):813-20.
55. Oyharcabal-Bourden V, Kalifa C, Gentet J, Frappaz D, Edan C, Chastagner P, et al. *Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study.* 2005;23(21):4726-34.
56. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, et al. *Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma.* **J Clin Oncol.** 2006;24(25):4202-8.
57. Kortmann R-D, Kühl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V, et al. *Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT'91.* 2000;46(2):269-79.
58. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, Weston CL, Ellison D, Ironside J, et al. *Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study.* 2003;21(8):1581-91.
59. Suc E, Kalifa C, Brauner R, Habrand J, Terrier-Lacombe M, Vassal G, et al. *Brain tumours under the age of three. The price of survival.* 1990;106(3-4):93-8.

60. Jenkin D, Danjoux C, Greenberg MJM, oncology p. *Subsequent quality of life for children irradiated for a brain tumor before age four years*. 1998;31(6):506-11.
61. Mulhern RK, Horowitz ME, Kovnar EH, Langston J, Sanford RA, Kun LEJoCO. *Neurodevelopmental status of infants and young children treated for brain tumors with preirradiation chemotherapy*. 1989;7(11):1660-6.
62. Kiltie AE, Lashford LS, Gattamaneni HJM, Oncology POTOJoSISoP. *Survival and late effects in medulloblastoma patients treated with craniospinal irradiation under three years old*. 1997;28(5):348-54.
63. Palmer SL, Goloubeva O, Reddick WE, Glass JO, Gajjar A, Kun L, et al. *Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis*. 2001;19(8):2302-8.
64. Packer RJ, Zhou T, Holmes E, Vezina G, Gajjar AJN-o. *Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961*. 2013;15(1):97-103.
65. Juraschka K, Taylor MDJJoNP. *Medulloblastoma in the age of molecular subgroups: a review: JNSPG 75th Anniversary Invited Review Article*. 2019;24(4):353-63.
66. Merchant TE, Kun LE, Krasin MJ, Wallace D, Chintagumpala MM, Woo SY, et al. *Multi-institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma*. **International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics**. 2008;70(3):782-7.
67. Bloom HJJoROBP. *Medulloblastoma in children: increasing survival rates and further prospects*. 1982;8(11):2023-7.

68. Ashley DM, Merchant TE, Strother D, Zhou T, Duffner P, Burger PC, et al. *Induction chemotherapy and conformal radiation therapy for very young children with nonmetastatic medulloblastoma: Children's Oncology Group study P9934*. 2012;30(26):3181.
69. Clair WS, Adams J, Bues M, Fullerton B, La Shell S, Kooy H, et al. *Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma*. 2004;58(3):727-34.
70. Vatner RE, Niemierko A, Misra M, Weyman EA, Goebel CP, Ebb DH, et al. *Endocrine deficiency as a function of radiation dose to the hypothalamus and pituitary in pediatric and young adult patients with brain tumors*. 2018;36(28):2854.
71. Pulsifer MB, Duncanson H, Grieco J, Evans C, Tseretopoulos ID, MacDonald S, et al. *Cognitive and adaptive outcomes after proton radiation for pediatric patients with brain tumors*. 2018;102(2):391-8.
72. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, Weyman E, Eaton BR, Sherry NA, et al. *Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study*. 2016;17(3):287-98.
73. Giantsoudi D, Sethi RV, Yeap BY, Eaton BR, Ebb DH, Caruso PA, et al. *Incidence of CNS injury for a cohort of 111 patients treated with proton therapy for medulloblastoma: LET and RBE associations for areas of injury*. 2016;95(1):287-96.
74. Gentile MS, Yeap BY, Paganetti H, Goebel CP, Gaudet DE, Gallotto SL, et al. *Brainstem injury in pediatric patients with posterior fossa tumors treated with proton beam therapy and associated dosimetric factors*. 2018;100(3):719-29.
75. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, et al. *Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial*. 2012;30(26):3187-93.

76. Jakacki RI, Burger PC, Zhou T, Holmes EJ, Kocak M, Onar A, et al. *Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: a Children's Oncology Group Phase I/II study*. 2012;30(21):2648.
77. Hadjipavlou M, Philippou Y, Sriprasad S, Madaan SJEUS. *997 Who was the father of the nomogram?* 2015;14(2):e997.
78. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, et al. *Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone*. **New England Journal of Medicine**. 2005;352(10):978-86.
79. AbdelBaki MS, Boue DR, Finlay JL, Kieran MW. *Desmoplastic nodular medulloblastoma in young children: a management dilemma*. **Neuro Oncol**. 2018;20(8):1026-33.
80. Robinson GW, Rudneva VA, Buchhalter I, Billups CA, Waszak SM, Smith KS, et al. *Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial*. 2018;19(6):768-84.
81. Dhall G, Grodman H, Ji L, Sands S, Gardner S, Dunkel IJ, et al. *Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "Head Start" I and II protocols*. 2008;50(6):1169-75.
82. Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, Gnekow A, Bode U, Graf N, et al. *Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy*. 2009;11(2):201-10.
83. Pompe RS, von Bueren AO, Mynarek M, von Hoff K, Friedrich C, Kwiecien R, et al. *Intraventricular methotrexate as part of primary therapy for children with infant and/or metastatic medulloblastoma: Feasibility, acute toxicity and evidence for efficacy*. 2015;51(17):2634-42.

84. de Rojas T, Puertas M, Bautista F, de Prada I, Lopez-Pino MA, Rivero B, et al. *Improving the quality of care in the molecular era for children and adolescents with medulloblastoma. Clin Transl Oncol.* 2019;21(12):1687-98.
85. Yoo HJ, Kim H, Park HJ, Kim D-S, Ra Y-S, Shin HYJJoKms. *Neurocognitive function and health-related quality of life in pediatric Korean survivors of medulloblastoma.* 2016;31(11):1726-34.
86. Mueller S, Chang S. *Pediatric brain tumors: current treatment strategies and future therapeutic approaches. Neurotherapeutics.* 2009;6(3):570-86.
87. Massimino M, Biassoni V, Gandola L, Garrè ML, Gatta G, Giangaspero F, et al. *Childhood medulloblastoma.* 2016;105:35-51.
88. Habrand J-L, De Crevoisier RJCNS. *Radiation therapy in the management of childhood brain tumors.* 2001;17(3):121-33.
89. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Faria CC, Perreault S, Cho YJ, et al. *Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: an integrated clinical and molecular analysis. Lancet Oncol.* 2013;14(12):1200-7.
90. Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, Robinson GW, Sutter C, Groebner S, et al. *Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort.* 2018;19(6):785-98.
91. Morrissy AS, Cavalli FMG, Remke M, Ramaswamy V, Shih DJH, Holgado BL, et al. *Spatial heterogeneity in medulloblastoma. Nat Genet.* 2017;49(5):780-8.
92. Van Ommeren R, Garzia L, Holgado BL, Ramaswamy V, Taylor MD. *The molecular biology of medulloblastoma metastasis. Brain Pathol.* 2019.

93. Khatua S. *Evolving molecular era of childhood medulloblastoma: time to revisit therapy.* **Future Oncol.** 2016;12(1):107-17.
94. Kool M, Koster J, Bunt J, Hasselt NE, Lakeman A, van Sluis P, et al. *Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features.* **PLoS One.** 2008;3(8):e3088.
95. Rossi MR, Conroy J, McQuaid D, Nowak NJ, Rutka JT, Cowell JK. *Array CGH analysis of pediatric medulloblastomas.* **Genes Chromosomes Cancer.** 2006;45(3):290-303.
96. Lamont JM, McManamy CS, Pearson AD, Clifford SC, Ellison DW. *Combined histopathological and molecular cytogenetic stratification of medulloblastoma patients.* **Clin Cancer Res.** 2004;10(16):5482-93.
97. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, et al. *Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants.* **J Clin Oncol.** 2011;29(11):1408-14.
98. Ellison DW, Onilude OE, Lindsey JC, Lusher ME, Weston CL, Taylor RE, et al. *beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee.* **J Clin Oncol.** 2005;23(31):7951-7.
99. Gomes DC, Jamra SA, Leal LF, Colli LM, Campanini ML, Oliveira RS, et al. *Sonic Hedgehog pathway is upregulated in adamantinomatous craniopharyngiomas.* **Eur J Endocrinol.** 2015;172(5):603-8.
100. Gomes DC, Leal LF, Mermejo LM, Scrideli CA, Martinelli CE, Jr., Fragoso MC, et al. *Sonic hedgehog signaling is active in human adrenal cortex development and deregulated in adrenocortical tumors.* **J Clin Endocrinol Metab.** 2014;99(7):E1209-16.

101. Leal LF, Mermejo LM, Ramalho LZ, Martinelli CE, Jr., Yunes JA, Seidinger AL, et al. *Wnt/beta-catenin pathway deregulation in childhood adrenocortical tumors.* **J Clin Endocrinol Metab.** 2011;96(10):3106-14.
102. Jia M, Zhao HZ, Shen HP, Cheng YP, Luo ZB, Li SS, et al. *Overexpression of lymphoid enhancer-binding factor-1 (LEF1) is a novel favorable prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia.* **Int J Lab Hematol.** 2015;37(5):631-40.
103. Huse JT, Holland EC. *Targeting brain cancer: advances in the molecular pathology of malignant glioma and medulloblastoma.* **Nat Rev Cancer.** 2010;10(5):319-31.
104. Remke M, Hielscher T, Northcott PA, Witt H, Ryzhova M, Wittmann A, et al. *Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants.* **J Clin Oncol.** 2011;29(19):2717-23.
105. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DT, Schlanstein M, Northcott PA, et al. *Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas.* **Acta Neuropathol.** 2012;123(4):473-84.
106. Northcott PA, Buchhalter I, Morrissy AS, Hovestadt V, Weischenfeldt J, Ehrenberger T, et al. *The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes.* **Nature.** 2017;547(7663):311.
107. Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, Peacock J, Shih DJH, Luu B, et al. *Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups.* **Cancer Cell.** 2017;31(6):737-54.e6.
108. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. *The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary.* **Acta neuropathologica.** 2016;131(6):803-20.

109. Ellison DW, Dalton J, Kocak M, Nicholson SL, Fraga C, Neale G, et al. *Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups*. 2011;121(3):381-96.
110. Shih DJ, Northcott PA, Remke M, Korshunov A, Ramaswamy V, Kool M, et al. *Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups*. 2014;32(9):886.
111. Thompson MC, Fuller C, Hogg TL, Dalton J, Finkelstein D, Lau CC, et al. *Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations*. 2006;24(12):1924-31.
112. Northcott PA, Shih DJ, Peacock J, Garzia L, Morrissy AS, Zichner T, et al. *Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes*. 2012;488(7409):49-56.
113. Northcott PA, Buchhalter I, Morrissy AS, Hovestadt V, Weischenfeldt J, Ehrenberger T, et al. *The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes*. 2017;547(7663):311-7.
114. Kool M, Jones DT, Jäger N, Northcott PA, Pugh TJ, Hovestadt V, et al. *Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothed inhibition*. 2014;25(3):393-405.
115. Schwalbe EC, Lindsey JC, Nakjang S, Crosier S, Smith AJ, Hicks D, et al. *Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study*. **Lancet Oncol**. 2017;18(7):958-71.
116. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, et al. *Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants*. 2011;29(11):1408.
117. Cho Y-J, Tsherniak A, Tamayo P, Santagata S, Ligon A, Greulich H, et al. *Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome*. 2011;29(11):1424.



118. Cruzeiro GAV, Salomao KB, de Biagi CAO, Jr., Baumgartner M, Sturm D, Lira RCP, et al. *A simplified approach using Taqman low-density array for medulloblastoma subgrouping. Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):33.
119. Leal LF, Evangelista AF, de Paula FE, Caravina Almeida G, Carloni AC, Saggiaro F, et al. *Reproducibility of the NanoString 22-gene molecular subgroup assay for improved prognostic prediction of medulloblastoma. Neuropathology.* 2018;38(5):475-83.
120. Orr BA. *Pathology, Diagnostics, and Classification of Medulloblastoma. Brain Pathol.* 2020.
121. Northcott PA, Shih DJ, Remke M, Cho YJ, Kool M, Hawkins C, et al. *Rapid, reliable, and reproducible molecular sub-grouping of clinical medulloblastoma samples. Acta Neuropathol.* 2012;123(4):615-26.
122. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P. *Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. Neurosurgery.* 1996;38(2):265-71.
123. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DT, Schlanstein M, Northcott PA, et al. *Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. Acta neuropathologica.* 2012;123(4):473-84.
124. Kool M, Koster J, Bunt J, Hasselt NE, Lakeman A, Van Sluis P, et al. *Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. PloS one.* 2008;3(8):e3088.
125. Veldman-Jones MH, Brant R, Rooney C, Geh C, Emery H, Harbron CG, et al. *Evaluating Robustness and Sensitivity of the NanoString Technologies nCounter Platform to Enable Multiplexed Gene Expression Analysis of Clinical Samples. Cancer Res.* 2015;75(13):2587-93.

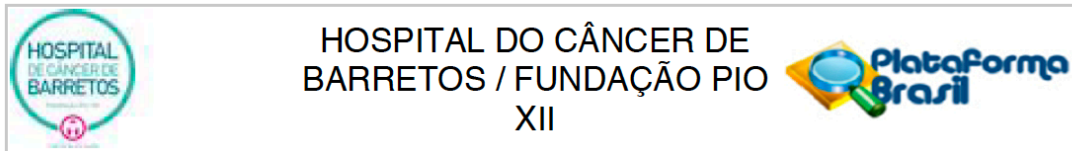
126. Segre CdC. *Nomograma para definição prognóstica em câncer renal. Estudo com pacientes brasileiros*. Universidade de São Paulo; 2010.
127. Bianco FJ, Jr. *Nomograms and medicine*. **Eur Urol**. 2006;50(5):884-6.
128. Kattan MW, Scardino PT. *Prediction of progression: nomograms of clinical utility*. **Clin Prostate Cancer**. 2002;1(2):90-6.
129. Bastian Júnior AJ. *Validação externa de nomograma brasileiro para predição de câncer de próstata órgão-confinado em instituição terciária de ensino. Nomogramas da USP*. Universidade de São Paulo; 2011.
130. Torres SAA. *Decisão terapêutica no carcinoma da próstata localizado: julgamento clínico versus modelos preditivos*. 2012.
131. Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. *Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors*. **Stat Med**. 1996;15(4):361-87.
132. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, et al. *Variations in morbidity after radical prostatectomy*. 2002;346(15):1138-44.
133. Silva TB. *Desenvolvimento e validação de nomogramas para estimativa de risco para câncer de próstata em população brasileira*. Universidade de São Paulo; 2013.
134. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JGJJobi. *Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support*. 2009;42(2):377-81.
135. FE HJ. *rms: Regression Modeling Strategies. R package version 4.0- 461 0*. 2013.

136. King AA, Seidel K, Di C, Leisenring WM, Perkins SM, Krull KR, et al. *Long-term neurologic health and psychosocial function of adult survivors of childhood medulloblastoma/PNET: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. 2017;19(5):689-98.
137. Kieffer V, Chevignard MP, Dellatolas G, Puget S, Dhermain F, Grill J, et al. *Intellectual, educational, and situation-based social outcome in adult survivors of childhood medulloblastoma*. 2019;22(1):19-26.
138. Kim W, Choy W, Dye J, Nagasawa D, Safaee M, Fong B, et al. *The tumor biology and molecular characteristics of medulloblastoma identifying prognostic factors associated with survival outcomes and prognosis*. 2011;18(7):886-90.
139. Ellison DWJAn. *Childhood medulloblastoma: novel approaches to the classification of a heterogeneous disease*. 2010;120(3):305-16.
140. Dasgupta A, Gupta T, Pungavkar S, Shirsat N, Epari S, Chinnaswamy G, et al. *Nomograms based on preoperative multiparametric magnetic resonance imaging for prediction of molecular subgrouping in medulloblastoma: results from a radiogenomics study of 111 patients*. 2019;21(1):115-24.
141. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Vezina LG, Allen JC, Ris MD, et al. *Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study*. 1999;17(7):2127-.
142. Sussuchi da Silva L, Mançano BM, Escremim de Paula F, Bisarro dos Reis M, Caravina de Almeida G, Matsushita M, et al. *Expression of GNAS, TP53, and PTEN Improves the Patient Prognostication in SHH Medulloblastoma Subgroup*. **The Journal of Molecular Diagnostics**. 2020.

143. Clifford SC, Lusher ME, Lindsey JC, Langdon JA, Gilbertson RJ, Straughton D, et al. *Wnt/wingless pathway activation and chromosome 6 loss characterise a distinct molecular sub-group of medulloblastomas associated with a favourable prognosis*. 2006;5(22):2666-70.
144. Fattet S, Haberler C, Legoix P, Varlet P, Lellouch-Tubiana A, Lair S, et al. *Beta-catenin status in paediatric medulloblastomas: correlation of immunohistochemical expression with mutational status, genetic profiles, and clinical characteristics*. 2009;218(1):86-94.
145. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. *Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules*. Evidence-Based Medicine Working Group. **Jama**. 2000;284(1):79-84.

## ANEXOS

## ANEXO A - Parecer de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Aplicabilidade de um nomograma incluindo variáveis clínicas e moleculares na estratificação de grupos de risco em meduloblastoma pediátrico

**Pesquisador:** BRUNA MINNITI MANÇANO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 85954418.5.0000.5437

**Instituição Proponente:** Fundação Pio XII

**Patrocinador Principal:** Fundação Pio XII

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.593.970

**Apresentação do Projeto:**

As informações elencadas nos campos denominados "apresentação do projeto", "objetivos" e "avaliação dos riscos e benefícios" foram retiradas do documento intitulado "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1085385.pdf" (submetido na Plataforma Brasil em 09/04/2018)

**RESUMO:**

O meduloblastoma é o tipo de tumor maligno cerebral mais comum que ocorre durante a infância e adolescência. Atualmente, esse tipo de câncer tem evoluído rapidamente, o que era pensado como uma doença simples, hoje é conhecida como uma complexa patologia que compreende pelo menos quatro diferentes subtipos moleculares de tumor (WNT, SHH, grupo 3 ou C e grupo 4 ou D) os quais tem características moleculares próprias, apresentações clínicas distintas e estão associados com diferentes sobrevidas. A definição destes subtipos moleculares é essencial para predizer o prognóstico dos pacientes portadores desta doença. Recentemente, foi descrito um nomograma que avalia além do subgrupo molecular, diversas variáveis clínicas tais como: idade ao diagnóstico, classificação histológica, extensão da ressecção tumoral, quimioterapia e radioterapia cranioespinhal. Este nomograma parece prever com mais acurácia o prognóstico dos pacientes com diagnóstico de meduloblastoma. O objetivo desta dissertação é avaliar a aplicabilidade de um nomograma que inclui variáveis clínicas e moleculares em meduloblastomas pediátricos na rotina

<b>Endereço:</b> Rua Antenor Duarte Vilela, 1331	<b>CEP:</b> 14.784-400
<b>Bairro:</b> Dr. Paulo Prata	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> BARRETOS
<b>Telefone:</b> (17)3321-0347	<b>Fax:</b> (17)3321-6600
	<b>E-mail:</b> cep@hcancerbarretos.com.br



## HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.593.970

do Hospital de Câncer de Barretos. A casuística será composta por 75 pacientes pediátricos de 0 a 18 anos, diagnosticados com meduloblastoma atendidos no Hospital de Câncer de Barretos (HCB), no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015. Os subgrupos moleculares serão realizados através da técnica de Nanostring. As variáveis clínicas serão coletadas através de uma extensa ficha clínica. O nomograma utilizará variáveis como: idade, grau de ressecção da lesão, histologia do tumor, subgrupos moleculares, presença ou não de metástases, ter recebido ou não radioterapia cranioespinhal. Em conclusão, este projeto tem como intenção a implementação de um nomograma que utiliza diversas variáveis conhecidas e envolvidas com o tratamento e prognóstico dos pacientes, este nomograma com múltiplas variáveis irá mostrar o efeito clínico e molecular de cada variável para predizer a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em 3 e 5 anos. Sendo assim, teremos a oportunidade de analisar essas características, visando melhorar a sobrevida e reduzir a morbidade e conseqüentemente a mortalidade durante o tratamento para os diferentes subgrupos de meduloblastomas.

### INTRODUÇÃO:

**Meduloblastomas: Aspectos gerais** O meduloblastoma é um tumor neuroepitelial embrionário do cerebelo altamente invasivo. Este tumor é a neoplasia intracraniana maligna primária mais comum em crianças (1-4), correspondendo a 20% dos tumores intracranianos primários e a 40% das neoplasias de fossa posterior em pacientes desta faixa etária (5). O pico de incidência desta neoplasia em crianças acontece aos sete anos de idade e a taxa de sobrevida em 5 anos é de 60% (3). Os meduloblastomas são divididos em cinco subtipos histológicos: clássico, desmoplásico/nodular, com extensa nodularidade, anaplásico e de grandes células (6-8). Os meduloblastomas do subtipo clássico são os mais frequentes e correspondem a 70 a 80% de todos os meduloblastomas pediátricos. Os tumores do subtipo clássico são densamente celulares, constituídos por células pequenas e redondas ou ovais com a relação núcleo/citoplasma elevada (7). Os meduloblastomas dos subtipos desmoplásico/nodular e com extensa nodularidade são comuns em lactentes e crianças mais novas e os pacientes com estes subtipos de tumor podem apresentar maior taxa de sobrevida global quando comparados aos pacientes portadores do subtipo clássico (7). Ambos subtipos são formados por nódulos de células neurocíticas diferenciadas separados por áreas internodulares indiferenciadas, apresentam uma frequência de cerca de 15% e podem ser agrupados devido à similaridade histológica e prognóstica (7, 8). Os subtipos anaplásico e de grandes células também apresentam similaridades histológicas, podendo ser agrupados como anaplásico/de grandes células, ambos exibem alto índice mitótico, apoptose

**Endereço:** Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

**Bairro:** Dr. Paulo Prata

**CEP:** 14.784-400

**UF:** SP

**Município:** BARRETOS

**Telefone:** (17)3321-0347

**Fax:** (17)3321-6600

**E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



## HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.593.970

e figuras de canibalismo celular (7). Estes dois subtipos estão associados com prognóstico desfavorável e apresentam uma frequência de aproximadamente 5% (9). Os meduloblastomas do subtipo anaplásico exibem pleomorfismo nuclear e citoplasmático enquanto os meduloblastomas do subtipo de grandes células são constituídos por células redondas monomórficas com nucléolos evidentes (7, 8). O tratamento clássico para os pacientes com meduloblastoma inclui ressecção cirúrgica, radioterapia crânio - espinhal e quimioterapia (10). O principal objetivo da cirurgia é a ressecção total da massa tumoral, fator associado ao aumento da sobrevida global e a um melhor prognóstico, porém tumor residual menor que 1,5 cm<sup>2</sup> também tem sido associado a um prognóstico mais favorável (11). No Hospital de Câncer de Barretos, os pacientes são submetidos, primeiramente, a realização de exames de estadiamento com: ressonância magnética de encéfalo e coluna total e coleta de líquido para pesquisa de células neoplásicas. A quimioterapia é parte fundamental do tratamento dos meduloblastomas pediátricos e essa baseia-se na estratificação de risco da doença, levando-se em consideração idade do paciente, extensão da ressecção, histologia e presença ou de metástases, logo são classificados em baixo risco e alto risco, vide a tabela abaixo. Atualmente, a quimioterapia é realizada como adjuvante na maioria dos pacientes, entretanto pode ser usada para retardar ou evitar a radioterapia em lactentes (crianças < 3 anos) e como neoadjuvante em pacientes de alto risco. Usada como adjuvância em doença com risco standard ou baixo risco, com a combinação de múltiplos agentes quimioterápicos como: vincristina, carboplatina e ciclofosfamida por mais 6 ciclos após a radioterapia com dose convencional com vincristina concomitante. Para os alto risco, os agentes quimioterápicos mais efetivos são: cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, vincristina e metotrexate. Na tentativa de melhorar as taxas de sobrevida no grupo de alto risco, estudos mais recentes tem investigado o papel de altas doses de quimioterapia seguidas de transplante autólogo de medula após radioterapia e quimioterapia ou após cirurgia apenas para evitar a radioterapia em lactentes (30). Devido a quimiosensibilidade, o meduloblastoma foi o primeiro tumor cerebral pediátrico a advogar quimioterapia para os pacientes recém diagnosticados. A radioterapia adjuvante para o tratamento de crianças com meduloblastoma é parte fundamental do esquema terapêutico uma vez que aumenta a sobrevida desses pacientes, seja para o risco standard quanto para o alto risco. Idealmente, a radioterapia deve ser empregada em até 50 dias da ressecção cirúrgica, visando o aumento da sobrevida dos pacientes (29), sendo aceitável postergar somente em pacientes menores de 3 a 5 anos (30,31). Os pacientes de risco standard realizam radioterapia em todo neuro-eixo com dose de 23,4GY ( 13 frações x 180cGy/dia) e boost no leito operatório até 54 -55,8Gy ( 32,4Gy em 18 frações x 180 cGy/dia) (32). Já os pacientes de alto risco realizam 36Gy (

**Endereço:** Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

**Bairro:** Dr. Paulo Prata

**CEP:** 14.784-400

**UF:** SP

**Município:** BARRETOS

**Telefone:** (17)3321-0347

**Fax:** (17)3321-6600

**E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



## HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 2.593.970

20 frações x180 cGy/dia) em todo neuro-eixo e boost até 54 – 55,8Gy ( mais 19,8Gy em 11 frações de 180cGy/dia). No entanto, infelizmente, todas as abordagens terapêuticas disponíveis apresentam riscos neurocognitivos, endócrinos e hematológicos, especialmente para o paciente pediátrico, além de efeitos oncológicos adversos (10). Uma complicação comum decorrente da cirurgia é a síndrome do mutismo cerebelar, uma condição caracterizada por diminuição ou ausência da fala, irritabilidade, hipotonia e ataxia (12). Extensão da ressecção tumoral A extensão da ressecção tumoral é estabelecida por relato do neurocirurgião e confirmado por ressonância magnética de encéfalo pós operatória em T1-fase pós gadolínio, ou menos comumente com tomografia computadorizada de crânio com contraste. Baseado na imagem pós operatória, definimos : ressecção total ou seja sem lesão residual, ressecção perto do total ou near gross total resection, onde a lesão residual é menor que 1,5cm<sup>3</sup> e ressecção parcial ou subtotal, onde a lesão residual é igual a 1,5cm<sup>3</sup> ou maior.(27)Aspectos molecularesAlterações moleculares diversas já foram descritas em meduloblastomas. Estudos citogenéticos e de hibridização genômica comparativa identificaram aberrações cromossômicas neste tipo de neoplasia. A aberração mais frequente é o isocromossomo 17q, frequentemente encontrado em combinação com a perda do 17p, e descritos em 30 a 50% dos casos (13, 14). Esses estudos também identificaram amplificações de membros da família do gene MYC em 5-15% dos casos associado ao fenótipo anaplásico/grandes células e a um pior prognóstico(13,15). Outras propostas de marcadores prognósticos foram descritas, tais como a expressão de MYC, TRKC, ERBB2, TP53, a localização nuclear da -catenina, entre outros (13, 16, 17). Mutações em genes de vias de sinalização com papel importante na patogênese de outros tumores pediátricos de origens distintas também foram descritas em meduloblastomas (18-21). Mutações de genes da via Sonic Hedgehog (SHH) como PTCH1 e SUFU foram descritas em 25% dos meduloblastomas e mutuações de genes da via WNT ( - catenina/CTNNB1 , APC,AXIN ) foram descritas em aproximadamente, 15% desses tumores( Figura 1 ) (13,17,22). Subgrupos molecularesEstudos genômicos recentes sugerem a existência de múltiplos subtipos moleculares de meduloblastomas (13, 16,24). A análise do perfil transcricional, o perfil de expressão gênica e a aberração no número de cópias de regiões específicas do DNA em meduloblastomas primários permitiram a identificação de 4 subgrupos moleculares distintos: WNT, SHH, grupo C (ou grupo 3) e grupo D (ou grupo 4) (16) (Figura 2). Anteriormente, os meduloblastomas foram subdivididos em cinco ou até em seis subgrupos moleculares distintos (13). No entanto, Northcott e cols. demonstraram a existência de apenas 2 subgrupos não-SHH/WNT, denominados grupo C (ou grupo 3) e grupo D (ou grupo 4) (16). Os subgrupos moleculares de meduloblastomas são distintos em relação aos aspectos demográficos,

**Endereço:** Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

**Bairro:** Dr. Paulo Prata

**CEP:** 14.784-400

**UF:** SP

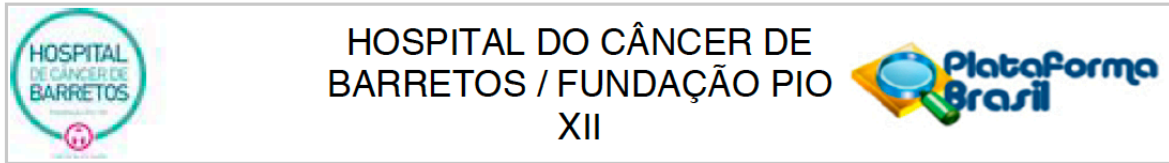
**Município:** BARRETOS

**Telefone:** (17)3321-0347

**Fax:** (17)3321-6600

**E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br





## HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII

Continuação do Parecer: 2.593.970

apresentação clínica e histológica, perfil transcricional, anormalidades genéticas e prognóstico (Figura 2) (16,25). Apesar da importância biológica e clínica desta subclassificação molecular, métodos disponíveis para a definição dos subtipos moleculares ainda não são suficientes para uma definição acurada em um contexto de rotina de diagnóstico laboratorial, em particular em tecidos parafinados. Trabalho iniciais com marcadores imunohistoquímicos reportaram a sua utilidade, que no entanto, nunca foram confirmados e hoje não existe um painel de anticorpos que de forma correta distinga os 4 subgrupos. Neste contexto, o grupo de pesquisa de The Sick Children, Toronto, Canadá em conjunto com outros grupos líderes mundiais no estudo de meduloblastoma, desenharam um painel de genes que mais especificamente diferenciava os distintos subtipos moleculares de meduloblastoma e os customizou em um painel para a tecnologia NanoString (25). Este painel conta com a avaliação de 22 genes, envolvidos na patogênese dos subtipos moleculares dos meduloblastomas, tais como genes das vias WNT (WIF1, TNC, GAD1, DKK2, EMX2), SHH (PDLIM3, EYA1, HHIP, ATOH1, SFRP1), e genes envolvidos na patogênese dos Grupos C (IMPG2, GABRA5, EGFL11, NRL, MAB21L2, NPR3) e D (KCNA1, EOMES, KHDRBS2, RBM24, UNC5D, OAS1) bem como 3 genes endógenos (housekeeping, ACTB, GAPDH, e LDHA). Este painel foi aplicado de forma independente e comparado inicialmente com perfil de expression array, e posteriormente amostra parafinadas e congeladas de múltiplos centros hospitalares, tais como DKFZ (Heidelberg, Alemanha), Dana-Farber Cancer Institute (Boston, EUA), o Academic Medical Center (Amsterdam, Holanda), e Johns Hopkins University (Baltimore, EUA), e esta metodologia demonstrou um enorme acurácia e reprodutibilidade (Figura 3) (61). Mais recentemente uma análise mais global coordenado pelo grupo de The Sick Children, incluindo mais de 780 meduloblastomas de distintos países, re-afirmou a grande reproductibilidade desta metodologia e a importância destes 4 subgrupos moleculares no manejo e prognóstico destes tumores (27). Nomogramas buscam estimativas para a sobrevida e recorrência baseados nos parâmetros clínicos e anatomopatológicos. Logo, devido ao meduloblastoma ser considerado uma patologia complexa em constante evolução, pois além de apresentar quatro subgrupos moleculares distintos (WNT, SHH, grupo 3 e grupo 4) com diferentes aspectos clínicos que influenciam diretamente no tratamento e prognóstico. (27,28). Como resultado, o anseio pela busca de conhecimento relacionado ao meduloblastoma gerou grande opulência de novos tratamentos e melhor conhecimento da sua fisiopatologia. Seguindo essa mesma direção, surgiram inúmeros novos fatores prognósticos, que, então, foram transformados em ferramentas de predição, destacando-se um nomograma desenvolvido pelo grupo do The Sick Children, que além dos dados clínicos, incorporou os subgrupos moleculares (Figura 3)

**Endereço:** Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

**Bairro:** Dr. Paulo Prata

**CEP:** 14.784-400

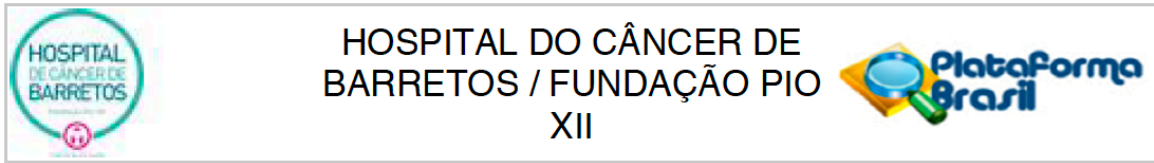
**UF:** SP

**Município:** BARRETOS

**Telefone:** (17)3321-0347

**Fax:** (17)3321-6600

**E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 2.593.970

#### HIPÓTESE:

Associado a importância desta subclassificação molecular, o nomograma vem como ferramenta fundamental para analisarmos o conjunto das diversas variáveis fundamentais na estratificação de risco, o tratamento e prognóstico do meduloblastoma.

#### Objetivo da Pesquisa:

##### OBJETIVO GERAL:

O presente projeto possui como objetivo principal analisar a aplicabilidade de um nomograma de diagnóstico, tratamento e prognóstico dos meduloblastomas pediátricos tratados no HCB.

##### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Elaborar a curva ROC para definição de um cut-off para a probabilidade de sobrevivência em 3 e 5 anos, a fim de discriminar os pacientes vivos e mortos nesse tempo;
- Calcular as medidas de validade (sensibilidade, especificidade e acurácia) do nomograma, baseado no cutoff;

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

##### RISCOS:

Este estudo apresenta riscos mínimos por utilizar coleta retrospectiva de material biológico e dados de prontuários, sendo o principal risco para os participantes a quebra acidental de sigilo o que os pesquisadores vão procurar minimizar utilizando, cuidadosamente, medidas de segurança quanto à confidencialidade privacidade e armazenamento de dados. Outro risco potencial é a utilização total do material parafinado existente. Para isso, será sempre salvaguarda a existência de material tumoral no bloco de parafina para possível confirmação anatomopatológica, e serão seguidas as normas e protocolos pré-estabelecidas pelo procedimento operacional padrão do Biobanco do Hospital de Câncer de Barretos.

##### BENEFÍCIOS:

Este estudo poderá beneficiar futuros pacientes diagnosticados com meduloblastoma ou com diagnóstico indeterminado, uma vez que fornece um instrumento- nomograma que estratifica minuciosamente cada tipo de meduloblastoma visando aumentar a sobrevivência e diminuir a mortalidade dos pacientes diagnosticados com esta doença

**Endereço:** Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

**Bairro:** Dr. Paulo Prata

**CEP:** 14.784-400

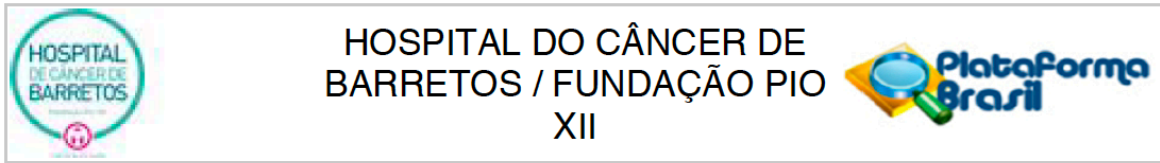
**UF:** SP

**Município:** BARRETOS

**Telefone:** (17)3321-0347

**Fax:** (17)3321-6600

**E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 2.593.970

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

RESPOSTAS AS PENDÊNCIAS EMITIDAS NO PARECER N°2.572.178:

**RECOMENDAÇÕES:**

1. Não há descrição no documento "Projeto\_MestradoPD" o número de participantes. Recomenda-se adequação.

- RESPOSTA PESQUISADOR: "Recomendação respondida. Anexado projeto\_mestradoPD\_v1\_1. Página 14"

- ANÁLISE CEP: RECOMENDAÇÃO ATENDIDA.

2. No documento "Projeto\_MestradoPD", item Análise da expressão gênica por NanoString (pág. 14), a descrição metodológica é feita em tempo verbal futuro. No entanto, no mesmo item, lê-se: "Todos os casos do presente estudo já têm o subgrupo molecular estabelecido, através da plataforma de NanoString, seguindo o protocolo originalmente descrito pelo grupo de The Sick Children (manuscripto submetido)". Recomenda-se adequação.

- RESPOSTA PESQUISADOR: "Recomendação respondida. Anexado projeto\_mestradoPD\_v1\_1. Página 15"

- ANÁLISE CEP: RECOMENDAÇÃO ATENDIDA.

**PENDÊNCIAS:**

1. No documento "Projeto\_MestradoPD", item Análise Estatística (pág. 15), lê-se: "Para comparar o escore entre os pacientes operados no HCB e os operados em outra instituição...". No entanto, no item Amostras, lê-se: "O presente projeto envolverá pacientes portadores de meduloblastoma operados e acompanhados no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015, com idade de 0 a 18 anos, de nossa instituição : Hospital do Câncer de Barretos (HCB)". Solicita-se esclarecimentos quanto a origem dos pacientes avaliados neste estudo

- RESPOSTA PESQUISADOR: "Pendência respondida. Anexado projeto\_mestradoPD\_v1\_1.página 13"

- ANÁLISE CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

**Endereço:** Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

**Bairro:** Dr. Paulo Prata

**CEP:** 14.784-400

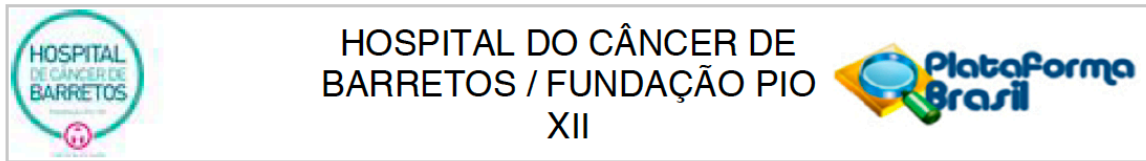
**UF:** SP

**Município:** BARRETOS

**Telefone:** (17)3321-0347

**Fax:** (17)3321-6600

**E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



## HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII

Continuação do Parecer: 2.593.970

### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram adequadamente apresentados.

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem óbices éticos.

### Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital do Câncer de Barretos de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, e após a análise das respostas as pendências emitidas, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

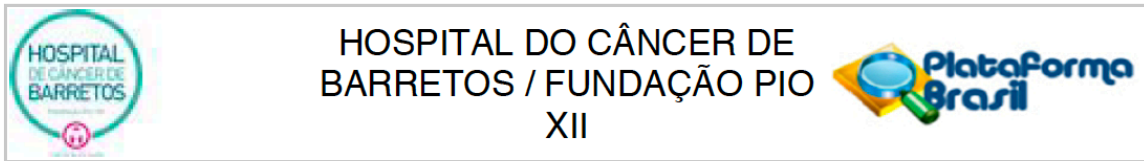
Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP:

- 1 Relatórios semestrais, sendo o primeiro previsto para 12/10/2018.
- 2 Comunicar toda e qualquer alteração do Projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de participantes deve ser temporariamente interrompida até a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.
- 3 Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer Evento Adverso Grave ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
- 4 Para projetos que utilizam amostras criopreservadas, procurar o BIOBANCO para início do processamento.
- 5 Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos, após conclusão da pesquisa, para possível auditoria dos órgãos competentes.
- 6 Este projeto está cadastrado no CEP-HCB sob o número 1564/2018.

### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1085385.pdf	09/04/2018 15:41:08		Aceito
Outros	carta_resposta_pendencia.pdf	09/04/2018 15:40:30	BRUNA MINNITI MANÇANO	Aceito
Outros	Carta_Resposta_Pendencias.docx	09/04/2018 15:39:56	BRUNA MINNITI MANÇANO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto_MestradoPD_v1_1.pdf	09/04/2018 15:39:26	BRUNA MINNITI MANÇANO	Aceito

**Endereço:** Rua Antenor Duarte Vilela, 1331  
**Bairro:** Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400  
**UF:** SP **Município:** BARRETOS  
**Telefone:** (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE  
BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO  
XII

Continuação do Parecer: 2.593.970

Investigador	Projeto_MestradoPD_v1_1.pdf	09/04/2018 15:39:26	BRUNA MINNITI MANÇANO	Aceito
Declaração do Patrocinador	FONTE_FINANCIAMENTO.pdf	21/03/2018 10:04:02	BRUNA MINNITI MANÇANO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_MestradoPD.docx	21/03/2018 10:01:14	BRUNA MINNITI MANÇANO	Aceito
Outros	cadastro_pesquisa_NAP.pdf	13/03/2018 11:33:56	BRUNA MINNITI MANÇANO	Aceito
Outros	Mabin.pdf	13/03/2018 11:32:47	BRUNA MINNITI MANÇANO	Aceito
Outros	Declaracao_ciencia_estudo.pdf	13/03/2018 11:30:15	BRUNA MINNITI MANÇANO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_responsabilidade_pesquisador.pdf	13/03/2018 11:29:06	BRUNA MINNITI MANÇANO	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	13/03/2018 11:25:59	BRUNA MINNITI MANÇANO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BARRETOS, 11 de Abril de 2018

---

**Assinado por:**  
**Maicon Fernando Zanon da Silva**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Antenor Duarte Vilela, 1331  
**Bairro:** Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400  
**UF:** SP **Município:** BARRETOS  
**Telefone:** (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br

## ANEXO B - Ficha de coleta de dados de tumores do Sistema Nervoso Central

Ficha de coleta de dados de tumores do Sistema Nervoso Central			
Identificação			
1	ID NAP	1	
2	Nome	2	
3	Gênero 1- Masculino; 2- Feminino	3	
4	Registro hospitalar HCB 99- Ignorado	4	
5	Data de nascimento DD/MM/AAAA	5	__/__/____
6	Naturalidade - Cidade 99- Ignorado	6	
7	Naturalidade - Estado 99- Ignorado	7	
8	Procedência - Cidade 99- Ignorado	8	
9	Procedência - Estado 99- Ignorado	9	
10	Telefone 1 (_)_____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	10	
11	Telefone 2 (_)_____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	11	
12	Telefone 3 (_)_____; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	12	
13	Banco de tumor 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	13	
Tratamento antes do HCB			

14	Radioterapia <b>0-Não; 1- Sim; 99- Ignorado</b>	14	
15	Quimioterapia <b>0-Não; 1- Sim; 99- Ignorado</b>	15	
16	Cirurgia <b>0-Não; 1- Sim; 99- Ignorado</b>	16	
17	Tipo de cirurgia <b>1-Biopsia; 2- Ressecção completa; 3- Ressecção incompleta; 88- Não se aplica (não fez); 99- Ignorado</b>	17	
18	Data da cirurgia <b>DD/MM/AAAA</b>	18	__/__/__
<b>Primeira consulta</b>			
19	Atendimento no serviço <b>1-Pediátrico; 2- Adulto</b>	19	
20	Data do primeiro atendimento <b>DD/MM/AAAA</b>	20	__/__/__
21	IARC <b>1- III A - Ependimoma; 2- III B - Astrocitoma; 3- III C - Tumores embrionáriosintracranianos. Intraespinal; 4- III D - Outros gliomas; 5- III E - Outras neoplasias específicas intracraniais e intr.; 6- III F - Neoplasias inespecíficas intracraniais e intraespinal.;88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	21	
22	Agrupamento morfo <b>1- Ependimoma; 2- Astrocitoma; 3- Tumor neuroectodermico primitivo(PNET); 4- Outros gliomas; 5- Neoplasias específicas intracraniais; 6- Neoplasias inespecificasintracraniais; 88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	22	
23	CID O <b>1- CID 71.9 - Encéfalo,SOE; 2- CID 71.6 - Cerebelo,SOE; 3- CID 71.7 - Tronco cerebral; 4- CID 70 - Meninges; 5- CID 71.8 - Lesão sobreposta do encéfalo; 6- CID71 - Cérebro; 7- CID 72.9 - Sistema nervoso,SOE; 8- CID 71.1 - Lobo frontal; 9- CID71.0 - Meninges cerebrais; 10- CID</b>	23	

	72.3 - Nervo óptico; <b>11</b> - Outro CID; <b>88</b> - Não se aplica; <b>99</b> - Ignorado		
<b>24</b>	Se outro, CID O: <b>Descrever</b> ; <b>88</b> - Não se aplica; <b>99</b> - Ignorado	<b>24</b>	
<b>25</b>	Data do diagnóstico <b>DD/MM/AAAA</b>	<b>25</b>	<u>  </u> / <u>  </u> / <u>  </u>
<b>26</b>	Revisão do AP <b>0</b> - Não; <b>1</b> - Sim; <b>88</b> - Não se aplica; <b>99</b> - Ignorado	<b>26</b>	
<b>27</b>	Histologia <b>1</b> - Astrocitomapilocítico Grau I; <b>2</b> - Astrocitomasubpendimário de cels gigantes Grau I; <b>3</b> - Astrocitopolimixóide Grau II; <b>4</b> - Astrocitoma difuso Grau II; <b>5</b> - Xantastrocitomagleomórfico Grau II; <b>6</b> - Astrocitomaanaplásico Grau III; <b>7</b> - Glioblastoma Grau IV; <b>8</b> - Glioblastoma de céls gigantes Grau IV; <b>9</b> - Gliossarcoma Grau IV; <b>10</b> - Gliomatosecérebro; <b>11</b> - Oligodendroglioma Grau II; <b>12</b> - Oligodendrogliomaanaplásico Grau III; <b>13</b> - Oligoastrocitoma Grau II; <b>14</b> - Oligoastrocitomaanaplásico Grau III; <b>15</b> - Ependimoma Graull; <b>16</b> - Ependimomaanaplásico Grau III; <b>17</b> - Subependimoma; <b>18</b> - Ependimomamixopapilar; <b>19</b> - Papiloma do plexo coróide; <b>20</b> - Papiloma do plexo coróide atípico; <b>21</b> - Carcinoma do plexo coróide; <b>22</b> - Astroblastoma; <b>23</b> - Gliomaangiogênico; <b>24</b> - Gliomacoróide do terceiro ventrículo; <b>25</b> - Gangliocitomadesmoplásico do cerebelo; <b>26</b> - Ganglioglioma; <b>27</b> - Gangliocitoma; <b>28</b> - Gangliogliomaanaplásico; <b>29</b> - Neurocitoma central; <b>30</b> - Neurocitomaextra-ventricular; <b>31</b> - Liponeurocitoma cerebelar; <b>32</b> - Tumor ganglioneuralpapilar; <b>33</b> - Tumor glioneural formador de rosetas; <b>34</b> - Paraganglioma; <b>35</b> - Pineocitoma; <b>36</b> -Tumor pineoblastoma; <b>37</b> - Tumor papilar da região da pineal; <b>38</b> - Tumor parenquimal dapineal de	<b>27</b>	



	<p>diferenciação intermediária; <b>39-</b> Meduloblastoma clássico;</p> <p><b>40-</b> Meduloblastomadesmoplásico/nodular; <b>41-</b> Meduloblastoma com extensão nodular; <b>42-</b> Meduloblastomaanaplásico; <b>43-</b> Meduloblastoma de grandes células; <b>44-</b> Tumor neuroectodermal primitivo do SNC; <b>45-</b> Neuroblastoma do SNC; <b>46-</b> Ganglioneuroblastoma do SNC; <b>47-</b> Ependimoblastoma; <b>48-</b> Tumor rabidóide/teratóide atípico; <b>49-</b> Meduloepitelioma; <b>50-</b>Schwannoma (neurilemoma, neurinoma); <b>51-</b> Neurofibroma; <b>52-</b> Hemangiopericitoma;</p> <p><b>53-</b> Hemangiopericitomaanaplásico; <b>54-</b> Hemangioblastoma;</p> <p><b>55-</b> Rabdmiossarcoma; <b>56-</b> Lipoma; <b>57-</b> Hemangioma; <b>58-</b> Cordoma;</p> <p><b>59-</b> Condrossarcoma; <b>60-</b> Osteoma; <b>61-</b> Meningioma Grau I; <b>62-</b> Meningioma atípico Grau II; <b>63-</b> Meningiomaanaplásico Grau III;<b>64-</b> Linfoma;</p> <p><b>65-</b> Plasmocitoma; <b>66-</b> Sarcoma; <b>67-</b> Germinoma; <b>68-</b> Teratoma;</p> <p><b>69-</b> Carcinoma embrionário; <b>70-</b> Tumor misto de células germinativas;</p> <p><b>71-</b> Coriocarcinoma; <b>72-</b>Yolksac tumor;</p> <p><b>73-</b> Craniofaringiomaadamantinomatoso; <b>74-</b> Craniofaringioma papilar;</p> <p><b>75-</b> Adenoma de hipófise; <b>76 -</b> Carcinoma de hipófise; <b>77-</b> Metástases;</p> <p><b>78-</b> Sarcoma de célsgerminativas; <b>79-</b> Outros;</p> <p><b>99-</b>Ignorado</p>		
<b>28</b>	<p>Se outra histologia, detalhar</p> <p><b>Descrever;</b></p> <p><b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado</p>	<b>28</b>	
<b>29</b>	<p>Estadiamento</p> <p><b>1-</b> Baixo risco; <b>2-</b> Alto risco; <b>3-</b>Risco Intermédio;</p> <p><b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado</p>	<b>29</b>	
<b>30</b>	<p>KPS pré OP (&gt;16 Anos)</p> <p><b>1-</b>KPS ≥ 70; <b>2-</b> KPS ≤ 60; <b>88-</b> Não se aplica <b>99-</b> Ignorado</p>	<b>30</b>	
<b>31</b>	<p>LANSKY pré OP (&lt;16 Anos)</p> <p><b>1-</b>Lansky ≥ 70; <b>2-</b> Lansky ≤ 60; <b>88-</b> Não se aplica</p> <p><b>99-</b> Ignorado</p>	<b>31</b>	

<b>32</b>	ECOG pré OP <b>1- ECOG ≤ 2; 2- ECOG ≥ 3; 88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>32</b>	
<b>33</b>	Localização <b>1- Frontal; 2- Temporal; 3- Parietal; 4- Occipital; 5- Diencefalo; 6- Cerebelo; 7- Tronco cerebral; 8- Multicêntrico; 9- Multifocal; 10- Coluna cervical; 11- Coluna torácica; 12- Coluna lombar; 13- Coluna sacral; 14- Medula cervical; 15- Medula torácica; 16- Medula lombar; 17- Cauda equina; 18- Ângulo ponto cerebelar (APC); 19- Nervo periférico; 20- Região selar; 21- Região pineal; 22- Ventrículo lateral; 23- Terceiro ventrículo; 24- Quarto ventrículo; 25- Outro; 99- Ignorado</b>	<b>33</b>	
<b>34</b>	Se outra localização <b>Descrever; 88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>34</b>	
<b>35</b>	Metástase <b>0- Ausente; 1- Presente; 99- Ignorado</b>	<b>35</b>	
<b>36</b>	Neuroeixo <b>0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>36</b>	
<b>37</b>	LCR <b>0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>37</b>	
<b>38</b>	MO <b>0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>38</b>	
<b>39</b>	Se outra metástase: <b>Descrever; _____ 88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>39</b>	
<b>Cirurgia</b>			
<b>1ª Cirurgia</b>			
<b>40</b>	1ªCirurgia <b>0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado</b>	<b>40</b>	
<b>41</b>	Tipo da 1ªCirurgia <b>1- Biopsia; 2- Ressecção completa; 3- Ressecção incompleta; 88- Não se aplica (não fez); 99- Ignorado</b>	<b>41</b>	

<b>42</b>	Data da 1ª cirurgia <b>DD/MM/AAAA</b>	<b>42</b>	<u>  </u> / <u>  </u> / <u>  </u>
<b>43</b>	AP <b>0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>43</b>	
<b>44</b>	Número do AP (1) <b>Descrever; _____;</b> <b>88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>44</b>	
<b>45</b>	Número do AP (2) <b>Descrever; _____;</b> <b>88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>45</b>	
<b>46</b>	Número do AP (3) <b>Descrever; _____;</b> <b>88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>46</b>	
<b>47</b>	KPS pós OP (>16 Anos) 1ª cirurgia <b>1- KPS ≥ 70; 2- KPS ≤ 60; 88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>47</b>	
<b>48</b>	LANSKY pós (<16 Anos) 1ª cirurgia <b>1-Lansky ≥ 70; 2- Lansky ≤ 60; 88- Não se aplica</b> <b>99- Ignorado</b>	<b>48</b>	
<b>49</b>	ECOG pós OP 1ª cirurgia <b>1-ECOG ≤ 2; 2- ECOG ≥ 3; 88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>49</b>	
<b>2ª Cirurgia</b>			
<b>50</b>	2ª Cirurgia <b>0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado</b>	<b>50</b>	
<b>51</b>	Tipo da 2ª Cirurgia <b>1- Biopsia; 2- Ressecção completa; 3- Ressecção incompleta; 88- Não se aplica (não fez); 99- Ignorado</b>	<b>51</b>	
<b>52</b>	Data da 2ª cirurgia <b>DD/MM/AAAA</b>	<b>52</b>	<u>  </u> / <u>  </u> / <u>  </u>
<b>53</b>	AP <b>0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado</b> <b>1-</b>	<b>53</b>	
<b>54</b>	Número do AP (1) <b>Descrever; _____;</b>	<b>54</b>	

	<b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado		
<b>55</b>	Número do AP (2) <b>Descrever;</b> _____; <b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado	<b>55</b>	
<b>56</b>	Número do AP (3) <b>Descrever;</b> _____; <b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado	<b>56</b>	
<b>57</b>	KPS pós OP (>16 Anos) 2ª cirurgia 1-KPS ≥ 70; 2- KPS ≤ 60; <b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado 2-	<b>57</b>	
<b>58</b>	LANSKY pós (<16 Anos) 2ª cirurgia 1-Lansky ≥ 70; 2- Lansky ≤ 60; <b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado	<b>58</b>	
<b>59</b>	ECOG pós OP 2ª cirurgia 1-ECOG ≤ 2; 2- ECOG ≥ 3; <b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado	<b>59</b>	
<b>3ª Cirurgia</b>			
<b>60</b>	3ªCirurgia  <b>0-</b> Não; <b>1-</b> Sim; <b>99-</b> Ignorado	<b>60</b>	
<b>61</b>	Tipo da 3ª Cirurgia  1- Biopsia; 2- Ressecção completa; 3- Ressecção incompleta; <b>88-</b> Não se aplica (não fez); <b>99-</b> Ignorado 2-	<b>61</b>	
<b>62</b>	Data da 3ª cirurgia  <b>DD/MM/AAAA</b>	<b>62</b>	___/___/____
<b>63</b>	AP  <b>0-</b> Não; <b>1-</b> Sim; <b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado 1-	<b>63</b>	
<b>64</b>	Número do AP (1) <b>Descrever;</b> _____; <b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado	<b>64</b>	
<b>65</b>	Número do AP (2) <b>Descrever;</b> _____; <b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado	<b>65</b>	
<b>66</b>	Número do AP (3)	<b>66</b>	

	<b>Descrever;</b> _____; <b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado		
<b>67</b>	KPS pós OP (>16 Anos) 1ª cirurgia <b>1-</b> KPS ≥ 70; <b>2-</b> KPS ≤ 60; <b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado	<b>67</b>	
<b>68</b>	LANSKY pós (<16 Anos) 1ª cirurgia <b>1-</b> Lansky ≥ 70; <b>2-</b> Lansky ≤ 60; <b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado	<b>68</b>	
<b>69</b>	ECOG pós OP 3ª cirurgia <b>1-</b> ECOG ≤ 2; <b>2-</b> ECOG ≥ 3; <b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado <b>2-</b>	<b>69</b>	
<b>Quimioterapia</b>			
<b>Quimioterapia 1</b>			
<b>70</b>	Quimioterapia (1)  <b>0-</b> Não; <b>1-</b> Sim; <b>99-</b> Ignorado	<b>70</b>	
<b>71</b>	Quimioterápico (1) <b>1-</b> Temodal; <b>2-</b> PCV; <b>3-</b> BCNU; <b>4-</b> Carbo+VCR; <b>5-</b> Vinorelbine; <b>6-</b> Head-Start III modificado; <b>7-</b> Protocolo Br- Medulo (Carbo+VCR/Ifo+VP-16); <b>8-</b> Outro; <b>88-</b> Não se aplica (não fez); <b>99-</b> Ignorado	<b>71</b>	
<b>72</b>	Se outro quimioterápico, detalhar: <b>Descrever;</b> _____; <b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado	<b>72</b>	
<b>73</b>	Resposta do primeiro tratamento  <b>0-</b> Sem remissão; <b>1-</b> Remissão completa (>75%); <b>2-</b> Remissão parcial (<75%); <b>3-</b> Progressão; <b>99-</b> Ignorado; <b>88-</b> Não se aplica	<b>73</b>	
<b>74</b>	Data do início da QT (1)  <b>DD/MM/AAAA</b>	<b>74</b>	__/__/__
<b>75</b>	Data de término da QT (1)  <b>DD/MM/AAAA</b>	<b>75</b>	__/__/__
<b>76</b>	Número de ciclos (1) <b>Número;</b> <b>88-</b> Não se aplica; <b>99-</b> Ignorado	<b>76</b>	
<b>Quimioterapia 2</b>			
<b>77</b>	Quimioterapia (2)	<b>77</b>	

	<b>0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado</b>		
<b>78</b>	Quimioterápico (2) <b>1-Temodal; 2- PCV; 3- BCNU; 4- Carbo+VCR; 5- Vinorelbine; 6-Head-Start III modificado; 7-Protocolo Br-Medulo (Carbo+VCR/Ifo+VP-16); 8-Outro; 88- Não se aplica (não fez); 99- Ignorado</b>	<b>78</b>	
<b>79</b>	Se outro quimioterápico, detalhar: <b>Descrever;</b> <b>88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>79</b>	
<b>80</b>	Data do início da QT (2)  DD/MM/AAAA	<b>80</b>	_/_/____
<b>81</b>	Data de término da QT (2)  DD/MM/AAAA	<b>81</b>	_/_/____
<b>82</b>	Número de ciclos (2) <b>Número;</b> <b>88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>82</b>	
<b>Quimioterapia 3</b>			
<b>83</b>	Quimioterapia (3)  0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	<b>83</b>	
<b>84</b>	Quimioterápico (3) <b>1-Temodal; 2- PCV; 3- BCNU; 4- Carbo+VCR; 5- Vinorelbine; 6-Head-Start III modificado; 7-Protocolo Br-Medulo (Carbo+VCR/Ifo+VP-16); 8-Outro; 88- Não se aplica (não fez); 99- Ignorado</b>	<b>84</b>	
<b>85</b>	Se outro quimioterápico, detalhar: <b>Descrever; _____ ;</b> <b>88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>85</b>	
<b>86</b>	Data do início da QT (3)  DD/MM/AAAA	<b>86</b>	_/_/____
<b>87</b>	Data de término da QT (3)  DD/MM/AAAA	<b>87</b>	_/_/____
<b>88</b>	Número de ciclos (3) <b>Número; _____ ;</b> <b>88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>88</b>	
<b>Radioterapia</b>			
<b>89</b>	Radioterapia	<b>89</b>	

	<b>0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado</b>		
<b>90</b>	Data do início Rt  <b>DD/MM/AAAA</b>	<b>90</b>	_ / _ / _
<b>91</b>	Data do término Rt  <b>DD/MM/AAAA</b>	<b>91</b>	_ / _ / _
<b>92</b>	Dose <b>Em Gy _____;</b> <b>88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>92</b>	
<b>93</b>	Local irradiado  <b>0-Crânio; 1- Neuroeixo ;2- Crânio + Neuroeixo;</b> <b>3- Outro(s); 88- Não se aplica; 99-Ignorado</b>	<b>93</b>	
<b>94</b>	Se outro local irradiado, qual? <b>Descrever _____;</b> <b>88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>94</b>	
<b>Recidiva</b>			
<b>95</b>	Recidiva  <b>0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado</b>	<b>95</b>	
<b>96</b>	Data da recidiva  <b>DD/MM/AAAA</b>	<b>96</b>	_ / _ / _
<b>97</b>	Progressão da doença  <b>0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado</b>	<b>97</b>	
<b>98</b>	Data da progressão  <b>DD/MM/AAAA</b>	<b>98</b>	_ / _ / _
<b>99</b>	Malignização  <b>0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>99</b>	
<b>100</b>	Data da malignização  <b>DD/MM/AAAA</b>	<b>100</b>	_ / _ / _
<b>101</b>	Data do último seguimento  <b>DD/MM/AAAA</b>	<b>101</b>	_ / _ / _
<b>102</b>	KPS do ultimo seguimento (>16 Anos)  <b>1- KPS ≥ 70; 2- KPS ≤ 60; 88- Não se aplica; 99- Ignorado</b>	<b>102</b>	

<b>103</b>	LANSKY do ultimo seguimento (<16 Anos) <b>1</b> -Lansky $\geq$ 70; <b>2</b> - Lansky $\leq$ 60; <b>88</b> - Não se aplica; <b>99</b> -Ignorado	<b>103</b>	
<b>104</b>	ECOG do último seguimento <b>1</b> -ECOG $\leq$ 2; <b>2</b> - ECOG $\geq$ 3; <b>88</b> - Não se aplica; <b>99</b> - Ignorado <b>2</b> -	<b>104</b>	
<b>105</b>	Data da última informação/óbito <b>DD/MM/AAAA</b>	<b>105</b>	<u>   </u> / <u>   </u> / <u>   </u>
<b>106</b>	Status <b>1</b> - Vivo sem doença; <b>2</b> - Vivo com doença; <b>3</b> - Vivo SOE; <b>4</b> - Óbito por câncer; <b>5</b> - Óbito por outras causas sem doença ativa; <b>6</b> - Óbito por outras causas com doença ativa	<b>106</b>	
<b>107</b>	Se óbito por outras causas, detalhar: <b>Descrever</b> _____ ; <b>88</b> - Não se aplica; <b>99</b> - Ignorado	<b>107</b>	
<b>108</b>	Perda de seguimento (faltou 2x seguidas já FT) <b>0</b> - Não; <b>1</b> - Sim; <b>99</b> - Ignorado	<b>108</b>	
<b>109</b>	Abandono (em vigência QT) <b>0</b> - Não; <b>1</b> - Sim; <b>99</b> - Ignorado	<b>109</b>	
<b>110</b>	2ª opinião <b>0</b> - Não; <b>1</b> - Sim; <b>99</b> - Ignorado	<b>110</b>	
<b>111</b>	Paciente avaliável para análise de sobrevida <b>0</b> - Não; <b>1</b> - Sim; <b>99</b> - Ignorado	<b>111</b>	
<b>Observações:</b>			