

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade De Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas

**Meduloblastomas na infância: sobrevida e fatores prognósticos em crianças tratadas no  
Hospital da Criança Santo Antônio no período de 1995 - 2016.**

**Cristina Birlem Bleil**

Porto Alegre, 2017

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade De Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas

**Meduloblastomas na infância: sobrevida e fatores prognósticos em crianças tratadas no Hospital da Criança Santo Antônio no período de 1995 - 2016.**

**Cristina Birlem Bleil**

Orientador: Prof. Dr. Ápio Cláudio Martins Antunes.

Co-orientador: Prof Dr. Jorge Wladimir Junquera Bizzi.

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2017

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

Birlem Bleil, Cristina

Meduloblastomas na infância: sobrevida e fatores prognósticos em crianças tratadas no Hospital da Criança Santo Antônio no período de 1995 - 2016 / Cristina Birlem Bleil. -- 2017. 92 f.

Orientador: Ápio Cláudio Martins Antunes.

Coorientador: Jorge Wladimir Junquera Bizzi.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. meduloblastoma na infância. 2. fatores prognósticos. 3. sobrevida geral. 4. sobrevida livre de doença. 5. ressecção grosseira total. I. Antunes, Ápio Cláudio Martins, orient. II. Bizzi, Jorge Wladimir Junquera, coorient. III. Título.

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabalho aos meus pais, Carmen e Antônio Carlos Bleil, por terem me trazido até aqui, sempre me oferecendo boa educação, em casa e fora dela, apoio incondicional e a tranquilidade de estar seguindo o caminho correto.

Dedico também à minha irmã Patrícia Bleil, que sempre esteve presente em toda a minha jornada de conclusão do mestrado. E não menos importante, dedico ao meu amado noivo Alan Lenz, que me ofereceu porto seguro e sempre apoiou minha inquietação intelectual.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador prof. Dr. Apio Cláudio Martins Antunes, que me acompanhou durante toda a caminhada, sempre instigando a minha superação durante o processo que produção científica.

Agradeço também ao prof. Dr. Jorge Bizzi, por ser fonte de inspiração no que tange a ética profissional e a qualidade cirúrgica. E também agradeço ao meu colega Dr. André Bedin, com quem convivo e divido responsabilidades diariamente.

Não posso deixar de agradecer também ao Hospital da Criança Santo Antônio, que me permite exercer a medicina e a pesquisa, sempre visando a melhoria contínua e qualificação profissional. À UFRGS e ao Hospital de Clínicas, por seguir oferecendo um ensino público, gratuito e de qualidade.

Um agradecimento especial à professora emérita Dr. Lígia Maria Barbosa Coutinho, que é um exemplo de mestre, de mulher profissional e conselheira. Obrigada a todos.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	06
LISTA DE FIGURAS .....	07
RESUMO .....	08
ABSTRACT .....	10
INTRODUÇÃO .....	11
REVISÃO DA LITERATURA .....	14
1 Epidemiologia .....	14
2 Definição e Patogênese .....	15
3 Patologia e Classificação Histopatológica .....	18
4 Biologia Molecular .....	20
5 Apresentação Clínica .....	24
6 Diagnóstico – Exame de Neuroimagem.....	26
7 Estadiamento.....	27
8 Tratamento.....	30
8.1 Tratamento Cirúrgico.....	30
8.2 Tratamento Adjuvante.....	32
8.2.1 Radioterapia.....	32
8.2.2 Quimioterapia.....	34
9 Sobrevida e Fatores Prognósticos .....	35
OBJETIVOS .....	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	40
ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS .....	49
ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS .....	70

**LISTA DE ABREVIATURAS**

APC – Adenomatous polyposis coli.

CNS – Central nervous system.

EFS – Event free survival.

FLAIR – Fluid attenuation inversion recovery.

GSK3 beta – Glicogênio sintase quimase 3 beta).

Gy – Gray.

ISPD – Intervalo sintomático pré-diagnóstico.

MBEN – Meduloblastoma com extensa modularidade.

OMS – Organização Mundial de Saúde.

OS – Overall survival.

PDSI – Pre-diagnostic symptomatic interval.

PNET – Primitive Neuroectodermal Tumor.

RM – Ressonância magnética.

SFP – Síndrome da fossa posterior.

SG – Sobrevida geral.

Shh – Sonic hedgehog.

SLD – Sobrevida livre de doença.

SNC - Sistema nervoso central.

TC – Tomografia computadorizada.

Wnt – Wingless.

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Via de sinalização intracelular Sonic Hedgehog (Shh) .....	17
Figura 2. Via de sinalização intracelular Wingleless (Wnt) .....	18
Figura 3: meduloblastoma com hipossinal em T1 (A), hiperssinal em T2 (B) e impregnação heterogênea pelo agente de contraste (C). Meduloblastoma iso/hipossinal em T1 (D) e T2 (E), sem impregnação pelo agente de contraste (F) .....	26
Figura 4: a seta amarela aponta disseminação metastática em coluna dorsal em A e B .....	27
Figura 5: Estratificação de risco sugerida por Ramaswamy et alii .....	29

## RESUMO

Introdução: meduloblastoma é o tumor maligno cerebral mais comum em crianças. Nas últimas décadas, a sobrevida geral e a sobrevida livre de doença melhoraram, no entanto, um terço dos pacientes ainda permanece sem cura. Novas evidências sugerem que o meduloblastoma compreende quatro entidades moleculares distintas com características epidemiológicas próprias. Um novo sistema de estratificação e o des-escalamento do tratamento são necessário. O objetivo deste artigo é avaliar dados epidemiológicos de pacientes tratados em nossa instituição. O objetivo principal é analisar a sobrevida geral e a sobrevida livre de doença. O objetivo secundário é identificar o fator prognóstico nesta coorte.

Métodos: Analisamos retrospectivamente 69 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de meduloblastoma entre 423 crianças do banco de registro de tumores do Hospital da Criança Santo Antônio entre 1995 e 2016. Através do método de Kaplan-Meier e a regressão de Cox, identificamos índices de sobrevida geral (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) bem como fatores prognósticos.

Resultados: valores encontrados para SG e SLD foram 44,5% e 36,4% respectivamente. A extensão da ressecção cirúrgica e radioterapia foram correlacionadas positivamente com o desfecho clínico. A presença de doença metastática no momento do diagnóstico correlaciona-se negativamente à sobrevida. Idade inferior a 3 anos não foi associada a pior prognóstico em nossa coorte.

Conclusão: Os resultados que encontramos são semelhantes aos estudos populacionais, mas ainda enfrentamos dificuldades devido às limitações de um país em desenvolvimento. Futuramente, a aplicação de técnicas de diagnóstico que classificam os meduloblastomas de acordo com subgrupos moleculares permitirá aplicar os avanços da terapêutica.

Palavras-chave: meduloblastoma na infância, fatores prognósticos, sobrevida geral, sobrevida livre de doença, ressecção grosseira total.

## ABSTRACT

Background: Medulloblastoma is the most common malignant brain tumor in pediatric population. Despite prognosis improvement in the last two decades, one third of the patients still remain incurable. New evidence suggests that medulloblastoma comprises four distinct entities therefore treatment de-escalation is required. The aim of this article is to evaluate epidemiological data from patients treated at our institution. Primary objective is to analyze overall survival (OS), event free survival (EFS) and secondary objective is to identify prognostic factor from this cohort.

Methods: We retrospectively analyzed 69 patients who underwent surgical resection for medulloblastoma among 423 children from the tumor registry data bank of Hospital da Criança Santo Antônio from 1995 to 2016. Kaplan-Meier method and Cox regression analysis were used to identify OS, EFS and prognostic factors.

Results: The OS and EFS rates found were 44,5% and 36,4% respectively. Extent of resection and radiotherapy as adjuvant treatment were positively correlated to outcome while metastatic disease at diagnosis were negatively related to OS. Age younger than 3 years old did not have worse outcome in our cohort.

Conclusion: Similar results population-based studies were found, but we still face difficulties due to live in a developing country. In the near future, we look forward to new diagnostic techniques which will enable us to classify medulloblastomas according to molecular subgroups.

**Keywords:** childhood medulloblastoma, prognostic factors, overall survival, event free survival, gross total resection.

## INTRODUÇÃO

As neoplasias do sistema nervoso central (SNC) representam a forma mais comum de tumores sólidos na infância, sendo apenas menos frequentes que as leucemias e os linfomas nesta faixa etária. No mundo inteiro, estima-se que de 15% a 20% das neoplasias pediátricas são representadas por este grupo de patologias. Estudos brasileiros demonstram incidência ajustada para idade de 1,3 casos por 100 mil crianças no início dos anos 2000. Apesar de segundo lugar na incidência geral de tumores, as neoplasias do SNC são os tumores com maior mortalidade na juventude.

O meduloblastoma, por sua vez, é a neoplasia primária maligna do sistema nervoso central (SNC) mais frequente na população pediátrica. Foi descrito pela primeira vez em 1925 por Cushing, como um tumor altamente agressivo, localizado na linha média na fossa posterior. Trata-se, na verdade, de um tumor que tem sua origem no véu medular inferior, e cuja patogênese tem sido elucidada nos últimos dez anos através da análise da biologia molecular destes tumores.

Os protocolos de tratamento atuais consistem em máxima ressecção cirúrgica sem acréscimo de morbidade, seguida de radioterapia, direcionada a fossa posterior e neuroeixo, e quimioterapia adjuvante. Crianças com idade menor que 3 anos não são candidatas a irradiação do sistema nervoso central (SNC), recebendo apenas associação de quimioterápicos mais potentes.

Seguindo tal protocolo, atualmente, a sobrevida dos pacientes com meduloblastoma tem alcançado índices de até 80% em 5 anos e, em grupos de menor risco, tem atingido sobrevida de 95% em 5 anos. Com o aumento da sobrevida dos pacientes com meduloblastomas, aumentou também a preocupação com o tratamento das sequelas tardias promovidas pelo dano tecidual decorrente da ressecção tumoral, pela hidrocefalia, ou como consequência direta do tratamento radio e quimioterápico. Os déficits hormonais secundários a lesão hipofisária por irradiação e o déficit auditivos secundários ao uso de quimioterápicos ototóxicos são apenas alguns exemplos dos danos causados a esses pacientes. O déficit cognitivo, no entanto, acarreta grande comprometimento da qualidade de vida, acometendo

principalmente áreas responsáveis pela motricidade fina, memória de trabalho e concentração, e trazendo impacto irreversível na vida social dessas crianças.

Atualmente, a individualização da terapêutica para paciente com meduloblastomas é um dos maiores alvos da neuro-oncologia. A busca pelo conhecimento no âmbito da biologia molecular dos tumores do sistema nervoso central em geral, a fim de se encontrar novos alvos terapêuticos gênicos, aprofundou o conhecimento molecular sobre os meduloblastomas.

Em 2012, foi publicado o primeiro consenso da classificação molecular dos meduloblastomas, os subdividindo em 4 subgrupos distintos. A partir de então, pesquisadores de todo o mundo não medem esforços para identificar e correlacionar fatores prognósticos bem como e facilitar as técnicas diagnósticas, através de métodos com menor custo e maior acessibilidade. A imunohistoquímica surgiu como uma alternativa para inferir a classificação molecular dos meduloblastomas a partir da análise da imunorreatividade de marcadores específicos bem como a topografia em que aparecem, parecendo ser um método promissor para auxiliar na estratificação terapêutica.

Poucas são as séries de caso de pacientes com meduloblastomas publicadas na literatura nacional. No ano de 2000, Reis Filho e colaboradores publicaram as características epidemiológicas dos meduloblastomas operados em um centro de referência de Curitiba, incluindo em sua amostra pacientes pediátricos e adultos. Pinho e colaboradores, em 2011, avaliaram os dados epidemiológicos do centro de referência oncológico em São Paulo, apresentando a incidência dos tumores na população analisada. Não se encontra na literatura, contudo, análise de sobrevida e fatores prognósticos dos pacientes operados de meduloblastoma no Brasil.

Nosso grupo de pesquisa objetiva conhecer as características epidemiológicas da população de pacientes com meduloblastomas tratados no sul do Brasil. Tem por meta final, estabelecer a prática corrente do diagnóstico de meduloblastomas através da classificação molecular e a subsequente aplicação da terapêutica escalonada. Esta dissertação de mestrado avalia, em um primeiro momento, as características clinico-patológicas de pacientes operados em um centro de referência de neurocirurgia pediátrica no período de 1995 a 2016.

Adicionalmente, ela busca correlacionar fatores prognósticos e avaliar o desempenho da terapêutica cirúrgica e adjuvante empregada em nosso hospital pediátrico por meio da análise de dados de sobrevida geral e sobrevida livre de doença. Por fim, almeja-se dominar a técnica de imunohistoquímica utilizada para classificação molecular de meduloblastomas, que já foi validada por outros centros de pesquisa, para aplicá-la no diagnóstico corrente dos meduloblastomas aqui tratados.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1 Epidemiologia

Meduloblastoma é o tumor sólido maligno primário mais comum em crianças. Segundo dados epidemiológicos, apenas as neoplasias do sistema hematopoiético/linfoide e os astrocitomas pilocíticos são mais frequentes <sup>1,2</sup>. Eles representam 15 a 20% dos tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) em crianças, com uma incidência anual de 6,8 por milhão de crianças na Europa e 5,07 por milhão de crianças na América do Norte <sup>3</sup>. Comumente, apresentam-se com uma distribuição bimodal, com picos entre o 3-4 ano de vida e, posteriormente, nos 8-9 anos<sup>4</sup>. Quando comparada a distribuição por gênero, o meduloblastoma incide com mais frequência no sexo masculino, com razão aproximada de 2:1 <sup>5</sup>.

McKean-Cowdin e colaboradores, em 2012, em sua análise epidemiológica dos tumores do sistema nervoso central em crianças a partir do banco de dados norte-americanos, avaliou a variação da incidência dos tumores no período de 1973 a 2009 e observou que o tumor mais frequente era o astrocitoma pilocítico, ocorrendo em 26% dos casos, seguido pelos tumores neuroectodérmicos primitivos/meduloblastomas em 22% dos casos. Observaram um aumento global na incidência de tumores do SNC em crianças no início da década de 80 e atribuíram o fato à introdução dos exames de neuroimagem como a tomografia computadorizada. De uma forma geral, os meduloblastomas mantiveram aumento na incidência ao longo dos anos com índice de alteração na porcentagem anual médio de 0,79. Também foi demonstrada incidência bimodal, com pico no primeiro ano de vida e novamente entre os 5-7 anos <sup>1</sup>.

A incidência de tumores do SNC em crianças no Brasil, de acordo com Camargo e colaboradores, é de 316, 5 por milhão, variando entre 9,6 a 32,4 por milhão de crianças abaixo dos 19 anos, sendo os maiores valores atribuídos a região Sul e Sudeste do País <sup>6</sup>. Dados referentes à incidência específica de meduloblastomas não são encontrados na literatura nacional. Pinho e colaboradores, em 2011, analisaram a incidência de tumores do SNC em crianças em um centro de referência oncológica em São Paulo e encontraram uma prevalência de 13% de meduloblastomas em sua amostra de 735 crianças tratadas no período de 1989 a 2009 <sup>7</sup>.

Na tentativa de elucidar fatores de risco para o desenvolvimento de tumores cerebrais em crianças, particularmente o meduloblastoma, diversos estudos epidemiológicos, na década de 80 e 90, avaliaram hábitos dietéticos e exposição à radiação e a pesticidas durante a gestação de mães com filhos que desenvolveram o tumor e casos controles. Em diversos estudos o ambiente rural e a exposição a pesticidas se mostrou fator de risco, enquanto que o consumo de frutas e de multivitamínicos parece ter efeito protetor. A teoria do consumo de nitrosaminas, nitritos e nitratos não foi, no entanto, comprovada. Estudos prévios haviam demonstrado sua correlação, contudo Bunin e colaboradores <sup>8</sup>, em seu estudo de caso controle específico para tumores neuroectodérmicos primitivos, encontrou resultados inconsistentes <sup>9-11</sup>.

Síndromes de câncer familiar também tem associação com o desenvolvimento de meduloblastomas, como a Síndrome de Gorlin ou Síndrome do carcinoma nevíde de células basais, responsável por 2% dos meduloblastomas, bem com a síndrome de Turcot, a síndrome de Li-Fraumeni, a Neurofibromatose e a esclerose tuberosa.

## 2 Definição e Patogênese

O termo “*medulloblastoma cerebelli*” foi utilizado pela primeira vez por Bailey e Cushing em 1925, fazendo referência a lesões sólidas, altamente malignas, caracterizadas por pequenas células e localizado no vermis cerebelar <sup>12</sup>. De fato, os meduloblastomas ocupam, geralmente, o IV ventrículo, podendo estender-se cranialmente através do aqueduto de Sylvius ou caudalmente em direção a cisterna magna através do foramen de Magendie. Acometem com menos frequência os hemisférios cerebelares e em 15 a 40% dos casos infiltram o tronco encefálico <sup>13</sup>.

Considerados tumores embrionários do sistema nervoso central, no passado acreditava-se que os meduloblastomas eram derivados dos “meduloblastos” <sup>14</sup>. Tal nomenclatura, assim como os conhecimentos de neurogênese da época, evoluiu e, atualmente, sabe-se que ele é originado a partir de células progenitoras localizadas na camada granular externa do cerebelo <sup>15-17</sup>.

Em relação a sua origem propriamente dita, sabe-se que o cerebelo possui dois grandes centros germinativos: a zona ventricular, localizada junto ao teto do quarto ventrículo e responsável pela formação da maior parte das células gliais e neurônios, e a camada granular

externa, encontrada na superfície externa e posterior do cerebelo, de onde os neurônios glutamatérgicos derivam. Esta última zona, cujo pico proliferativo e de expansão ocorre no período pós-natal, origina-se do lábio rômbo superior durante o período embrionário e tem sua atividade mitótica regulada por diversas vias de sinalização intracelular. O conhecimento dos mecanismos regulatórios da proliferação e diferenciação desses progenitores permite hoje o entendimento da patogênese dos meduloblastomas <sup>15-17</sup>.

A via de sinalização intracelular Sonic-Hedgehog (Shh) atua como grande regulador mitogênico nas células progenitoras da camada granular externa (CPCGE). Os neurônios de Purkinge produzem a glicoproteína Shh durante o desenvolvimento cerebelar. Quando secretada, a Shh liga-se ao seu receptor transmembrana Patch nas células progenitoras e libera a inibição sobre Smoh (Smoothed), resultando na ativação de genes alvos envolvidos no controle do ciclo celular como o N-Myc, um proto-oncogene, e a consequente expressão da Ciclina D1 e a Ciclina D2 <sup>18</sup>. Desta forma, a via Shh atua na padronização de estruturas da linha média, bem como coordena a migração celular na camada granular e a diferenciação das células tronco<sup>19</sup>. A figura 1 esquematiza a via de sinalização intracelular Shh.

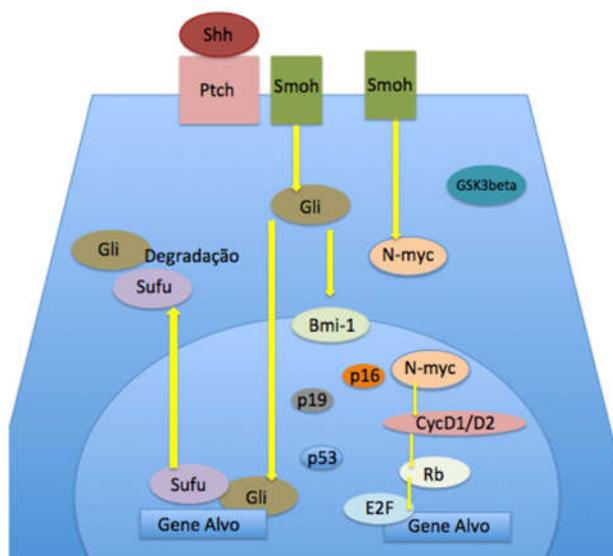


Figura 1: via de sinalização intracelular Sonic Hedgehog (Shh). Adaptado de Marino et al <sup>1</sup>

Alterações na regulação entre proliferação celular e diferenciação celular decorrentes do comprometimento da via, podem levar a proliferação desenfreada e a consequente tumorigênese. Estudos demonstram que a inativação específica do N-Myc nas células precursoras neurais leva a formação de um cerebelo desorganizado, menor e com menor densidade celular na camada granular interna<sup>20</sup>. A análise molecular de meduloblastomas esporádicos também tem demonstrado mutações gênicas envolvendo mediadores chave da via de sinalização Shh, como PTCH, SUFU e SMOH, em 25% dos tumores <sup>15</sup>. Outros estudos demonstram ainda que a expressão aumentada do BMI1 – gene implicado no controle da proliferação do sistema hematopoiético, tem sido, também, encontrada em meduloblastomas esporádicos<sup>21</sup>. Pode ser um mecanismo alternativo ou aditivo à mutação PTCH e a consequente ativação da via Shh nesses tumores.

De forma semelhante a via de sinalização Shh, a via Wnt (Wingless) também tem papel na proliferação e diferenciação celular da camada granular externa, ela regula o destino celular específico e a conectividade neuronal<sup>22</sup>. A ligação da proteína Wnt ao seu receptor transmembrana ativa uma cascata de eventos que acaba por desestabilizar o complexo multiprotéico composto pelo APC (o produto gênico do gene da polipose adenomatosa familiar), e pelas proteínas glicogênio sintase quinase 3 beta (GSK3beta), a Axina e a beta-catenina, levando ao acúmulo de beta-catenina intranuclear<sup>23</sup>. Promove-se assim a ativação do C-MYC e a expressão de Ciclina D2 e Axina 2, o que leva à redução na diferenciação

neuronal e a expansão das linhagens epiteliais e mesodérmicas<sup>24,25</sup>. A figura 2 abaixo mostra esquematicamente a via Wnt.

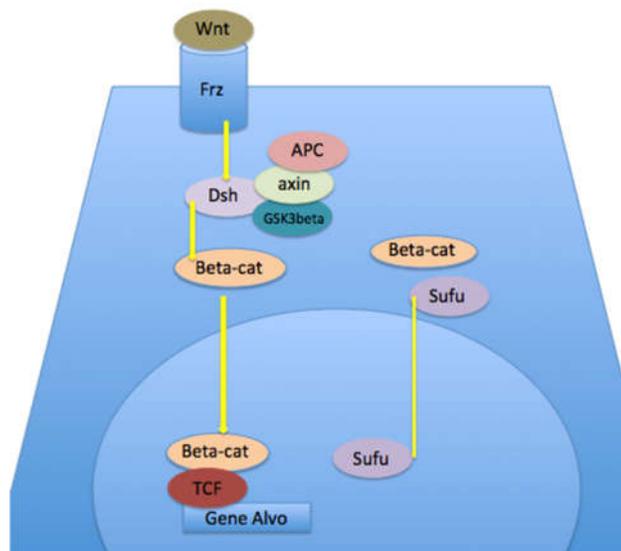


Figura 2: via de sinalização intracelular Wingless (Wnt). Adaptado de Marino et al <sup>15</sup>

Análises moleculares demonstram a presença de mutações nos componentes da via de sinalização Wnt em 15% dos meduloblastomas juntamente com a detecção de beta catenina intranuclear <sup>26-28</sup>, fatos estes que sugerem que os meduloblastomas podem ser resultado da perda de controle do desenvolvimento cerebelar normal.

### 3 Patologia e Classificação Histopatológica

Em 1983, a classificação da OMS (Organização Mundial da Saúde) determinou, por consenso, que todos os tumores malignos de pequenas células seriam incluídos na classificação de tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET-*primitive neuroectodermal tumor*), sendo apenas, subdivididos de acordo com a topografia. O meduloblastoma foi assim considerado uma variante do PNET localizada na fossa posterior, gerando polêmica entre os neuropatologistas que afirmavam tratar-se de neoplasia diversa <sup>29</sup>.

Somente no ano de 2007, a OMS, em sua quarta edição da classificação de tumores do SNC, o designou como um tumor embrionário distinto, fato que foi, posteriormente, corroborado por estudos moleculares que identificaram diferentes assinaturas, até mesmo entre eles <sup>30,31</sup>.

Juntamente com os tumores neuroectodérmicos primitivos (neuroblastoma do SNC, ganglioneuroblastoma do SNC, medullopitelioma e ependimoblastoma) e os tumores teratóide/rabdóide atípicos, os meduloblastomas, hoje, pertencem à classe de tumores embrionários do cérebro<sup>30</sup>. Sua subclassificação, no entanto, sofreu alterações após a publicação da atualização da OMS na classificação dos tumores do SNC publicada em 2016. A partir de agora, inclui-se na classificação dos meduloblastomas os aspectos biomoleculares até então identificados<sup>32,33</sup>.

Quanto aos aspectos patológicos, a aparência macroscópica da lesão é variável<sup>34</sup>. Parte dos tumores é bem circunscrita, enquanto outros não apresentam plano de clivagem bem definidos. Apresentam coloração vinhosa ou acinzentada, podendo conter áreas hemorrágicas, calcificadas ou necrose em seu interior. Cistos não são comuns e a consistência da massa tumoral está muito relacionada ao depósito de reticulina, o que é particularmente abundante na variante desmoplásica<sup>13,34</sup>. O meduloblastoma tem grande propensão a metastatizar, e o espaço subaracnóideo é frequentemente infiltrado por uma camada parecida com gelo, de células neoplásicas na superfície da pia<sup>4</sup>.

Atualmente, a classificação histológica dos meduloblastomas divide-se em 4 subtipos: o clássico, o desmoplásico, o meduloblastoma com extensa nodularidade (MBEN) e a variante anaplásica/grandes células, as duas últimas acrescentadas a partir da classificação de 2007 e assim agrupada uma vez que evidenciou-se diferença na distribuição etária e no comportamento biológico dos tumores<sup>30</sup>.

O aspecto microscópico da variante clássica consiste em áreas tumorais com denso agrupamento de células pequenas ovais ou em formato de cenoura, basofílicas, com núcleo hipercromático e nucléolo proeminente e com escasso citoplasma<sup>4,13</sup>. A presença de rosetas de Homer-Wright, uma expressão histológica de diferenciação neuroblástica, é observada em uma minoria de casos. Mitoses são frequentes e de aspecto bizarro, expressas através dos anticorpos KI67/MIB1 com valores que chegam a 40%. Microscopicamente pode ser percebida a presença de uma pseudo-cápsula, contudo, as células invadem o parênquima e o espaço subaracnóideo adjacente. À técnica imuno-histoquímica são tumores muito reagentes a vimentina, nestina e GFAP, marcadores que os associam a uma origem não granular, provavelmente de células progenitoras multipotentes encontradas mas na zona germinativa ventricular<sup>4</sup>.

O meduloblastoma desmoplásico consiste também em densos agrupamentos celulares, circundados por áreas internodulares ricas em reticulina <sup>35</sup>. As células dentro do nódulos apresentam marcada uniformidade nuclear, poucas mitoses e uma matrix fibrilar escassa. Raramente, células ganglionares maduras estão presentes. As células entre os nódulos, por outro lado, são hipercromáticas e irregulares e com marcada atividade mitótica apresentando imunorreatividade para sinaptofisa e enolase neurônio específica, o que os associa a uma provável origem a partir da camada granular externa <sup>4,36</sup>.

O meduloblastoma com extensa nodularidade apresenta diferenciação neuronal avançada e é composto por nódulos com pouco ou nenhum tecido intranodular. São células marcadamente uniformes sobre um delicado fundo fibrilar, lembrando o aspecto do neurocitoma central. Células ganglionares maduras podem estar presentes. Sua imunorreatividade é semelhante ao subtipo desmoplásico <sup>37,38</sup>.

O subtipo histológico anaplásico/grandes células apresenta células redondas, com núcleo pleomórfico, nucléolo também proeminente e citoplasma abundante. Alto índice mitótico bem como atipias celulares estão presentes na variante anaplásica, e estas duas formas de apresentação acabam coexistindo <sup>30</sup>.

Segundo Elisson e colaboradores a frequência do tumores com anaplasia varia de 10 a 22% entre os meduloblastomas, enquanto os tumores com desmoplasia e extensa nodularidade tem frequência aproximada de 7% e 3% respectivamente. O restante dos meduloblastomas é composto pela variante clássica <sup>39</sup>.

#### 4 Biologia Molecular

A observação de que os meduloblastomas compreendem um número de variedades morfológicas, somado ao conhecimento dos processos de maturação do desenvolvimento cerebelar, sugerem que estes tumores representam entidades distintas originadas a partir de diferentes processos moleculares. Estudos que avaliam alterações cromossômicas grosseiras suportam esta teoria <sup>39-42</sup>. As deleções do cromossomo 17p e o isocromossomo 17q há muito já são conhecidas como as mais comuns relacionadas aos meduloblastomas, e sua presença, apesar de não obedecer um padrão de distribuição entre os subtipos histológicos, tem correlação com pior prognóstico <sup>43-46</sup>.

Mais recentemente, observou-se que a monossomia do cromossomo 6 ocorre exclusivamente em tumores com melhor prognóstico e está associada a mutações no gene da beta-catenina. Outras alterações também observadas são a deleção do 9q, que pode ocorrer em até 40% dos meduloblastomas desmoplásicos e a amplificação do gene MYCC e MYCC predominantemente em tumores com anaplasia/grandes células <sup>47-50</sup>.

Northcott e colaboradores, em 2010, definiram então 4 subgrupos moleculares baseados na análise de perfis de expressão gênica e número de cópias de DNA com aberrações em uma coorte de 103 meduloblastomas. Identificaram características demográficas distintas, bem como apresentação clínica, perfis de transcrição, anormalidades gênicas e desfecho clínico <sup>51</sup>. As pesquisas subsequentes ampliaram a coorte analisada e baseado nestes estudos, em 2011, foi publicado o consenso atual da classificação molecular dos meduloblastomas.

Os 4 subgrupos moleculares foram assim definidos: Wnt, Shh, grupo 3 e grupo 4. Os dois primeiros nomeados de acordo com a via de sinalização intracelular que tem papel em sua patogênese, mecanismo já supracitado, e os dois últimos ainda com nomenclatura genérica uma vez que a biologia molecular subjacente ainda não foi elucidada <sup>33</sup>. A tabela 1 mostra as 4 subdivisões, suas características clínicas e genéticas.

O Wnt é o grupo mais elucidado até o momento, tem o padrão de alterações genéticas mais uniforme e quase a totalidade dos tumores apresenta histologia clássica<sup>33</sup>. Contabiliza apenas 10% dos meduloblastoma, no entanto, é o subgrupo com melhor prognóstico, com índices de 90% de sobrevida livre de doença em 5 anos<sup>52</sup>.

**Tabela 1 Subgrupos Moleculares dos Meduloblastomas**

Consenso	Wnt	Shh	Grupo 3	Grupo 4
Frequência	10%	30%	25%	35%
<b>Características Demográficas</b>				
idade	<b>Crianças e adultos</b>	<b>Lactentes, crianças e adultos</b>	Lactentes e <b>crianças</b>	Lactentes, <b>crianças e adultos</b>
Gênero (M:F)	1:1	1:1	2:1	2:1
<b>Características Clínicas</b>				
Histologia	Clássico, raramente LCA	Desmoplásico/ nodular, clássico LCA	Clássico, LCA	Clássico/LCA
Metástase	Raramente +  (5-10%) (ref 49 da ref 4BM)	Incomumente+  (15-20% ref 26 da ref 4BM)	Muito frequente+	Frequente+
Prognóstico	Muito bom  (Sobrevida 5 anos 90%)	Lactentes bom, outros intermediário  Sobrevida em 5 anos 75%	Ruim  Sobrevida de 50% e 5 anos	Intermediário
Genética	Monossomia 6, mutacao CTNNB1	3q+, 9q-, 10q-, mutação PTCH1 (45%)/SMO (14%)/SUFU(8%), amplificação GLI2 e MYCN	7+, 1q+, 17q+, 18q+, i17q (26%), 11p-,5q-,10q-,16q-,8-, Amplificação MYC	7+, 17q+, 18q+, 11p-,X-, 8-, i17q (66-80%), Amplificação CDK6 e MYCN
Expressão Gênica	Via sinalização WNT  MYC +	Via sinalização SHH  MYCN+	Fotoreceptor/Gabaérgico  MYC +++	Neuronal/Glutamatergico  Mínimo MYC/MYCN
Síndrome Clínica	Turcot	Gorlin  Li Fraumeni		

Adaptado de Taylor et alii<sup>33</sup>

O grupo 2 ou Sonic Hedgehog representa 30% de todos os meduloblastomas, tem um padrão bimodal de distribuição e os tumores com histologia desmoplásica quase que na totalidade pertencem a este grupo <sup>53</sup>. Não são, no entanto, um marcador efetivo, pois 50% das lesões pertencentes ao subgrupo não tem essa característica <sup>54-56</sup>. Há também clara diferença entre as

alterações genéticas dentro deste subgrupo. Mutações do PTCH1 são encontradas igualmente tanto na população adulta quanto na pediátrica, mutações SUFU ocorrem quase que exclusivamente em lactentes, enquanto que mutações SMO são mais frequentes em adultos<sup>52</sup>. Diversos autores não encontraram influência prognóstica na presença da mutação TP53 nem em pacientes do grupo Wnt e nem na coorte de adultos Shh. Pacientes pediátricos com essa mutação no subgrupo Shh, entretanto, apresentam sobrevida em 5 anos de 41%, metade da sobrevida de pacientes com ausência da mutação segundo Zhukova e colaboradores<sup>57</sup>. De uma forma geral, o prognóstico do subgrupo Shh parece ser intermediário entre o grupo WNT e o subgrupo 4, tendo os adultos melhor sobrevida dentro deste grupo<sup>57-59</sup>.

O grupo 3, por sua vez, assim denominado por falta de identificação de uma via de sinalização intracelular correlata, conta com 25% de todos os meduloblastomas. De todos os subgrupos, é o que apresenta pior prognóstico, com sobrevida em 5 anos de 50% apenas<sup>60</sup>. Engloba a maioria dos meduloblastomas clássicos e a grande maioria dos tumores com anaplasia/grandes células na população lactente. Outra característica do grupo é a presença de metástases no momento do diagnóstico, ocorrendo em 45% dos casos. É mais frequente no sexo masculino, acomete principalmente lactentes e crianças, sendo quase inexistente na população adulta<sup>51</sup>.

Apesar da nomenclatura genérica, diversos rearranjos genômicos resultando na ativação em demasia de oncogenes GF11 e GF11B foram identificados como peculiares ao grupo. Amplificações MYC, PVT1 e OTX2 são encontradas em 20, 12 e 10% respectivamente, bem como o isocromossomo 17q presente em 25% dos tumores pertencentes ao grupo 3<sup>61</sup>. Alguns autores sugerem que o grupo deveria ser chamado de grupo MYC, mas ainda não há consenso para tal<sup>62</sup>. Outros estudos, baseado nas diferentes características prognósticas dentro do próprio grupo, apontam uma possível subdivisão em subgrupo 3 $\alpha$  e 3 $\beta$ , uma vez que o primeiro apresenta comportamento agressivo, e o prognóstico do segundo se parece com o grupo 4<sup>52</sup>.

O mais comum de todos os subgrupos é o 4, sendo responsável por 35% dos casos de meduloblastoma. Raro em lactentes, este subgrupo é o protótipo dos meduloblastomas: menino em idade escolar com histologia clássica. A alteração genética mais frequente é o isocromossomo 17q, ocorrendo em 66 a 80% dos casos<sup>51,60,61</sup>. Também é frequente a perda do cromossomo X, o que contribui para a maior razão meninos:meninas. O prognóstico deste

subgrupo é intermediário, e apesar de ser o mais comum, tem seus mecanismos de patogênese pouco elucidados.

A análise molecular dos tumores, de uma forma em geral, tem alto custo e poucos são os centros capacitados para tal. Outro ponto a se considerar é que o habitual manuseio das peças cirúrgicas fixadas com formalina em blocos de parafina não permitem a análise molecular de uma forma confiável. Visto isso, pesquisadores validaram, através de técnica imunohistoquímica, o uso dos anticorpos, listados na tabela 2 abaixo, para classificação molecular dos meduloblastomas na prática diagnóstica corrente<sup>63</sup>.

**Tabela 2 Imunofenótipos dos Subgrupos Moleculares dos Meduloblastomas**

Grupo Molecular	Imunorreatividade			
	GAB1	$\beta$ catenina	Filamina A	YAPI
WNT	Negativo	Nuclear +citoplasm.	Citoplasmático	Nuclear +citoplasm.
SHH	Citoplasmático	Citoplasmático	Citoplasmático	Nuclear +citoplasm.
Não WNT/SHH	Negativo	Citoplasmático	Negativo	Negativo

Adaptado de Elisson et alii <sup>63</sup>.

## 5 Apresentação Clínica

Os meduloblastomas são tumores com crescimento acelerado e, geralmente, ocupam o interior do IV ventrículo ou o comprimem, promovendo, conseqüentemente, hidrocefalia obstrutiva com sinais e sintomas de hipertensão intracraniana<sup>64</sup>. Dados da literatura demonstram que este achado ocorre em aproximadamente 80% dos pacientes, tendo como sintoma inicial cefaléia não específica, seguido de piora progressiva do padrão álgico, de característica matinal e acompanhada de vômitos. Lactentes com fontanela anterior presente apresentam quadro clínico de hipertensão intracraniana inespecífico com aumento do perímetro cefálico, fontanelas abauladas, irritabilidade e vômitos, com o clássico sinal do sol poente ao exame físico devido à dilatação do III ventrículo e conseqüente paralisia do olhar conjugado superior.

O exame neurológico pode evidenciar instabilidade postural e ataxia de marcha devido ao comprometimento do vermis cerebelar. Na presença de herniação das tonsilas cerebelares e consequente compressão de nervos cranianos inferiores como o XI, a cabeça tende a estar fletida e lateralizada, semelhante a apresentação clínica do torcicolo, o que pode ser um fator confusional no momento do diagnóstico. Rigidez de nuca pode, também, estar presente. A paralisia do VI par bilateral pode causar diplopia, mas isso ocorre com uma frequência menor que 50%.

Em crianças maiores, os tumores tendem a uma localização hemisférica, promovendo assim lateralidade nos sintomas e o desenvolvimento de hidrocefalia mais tardiamente. Nesses casos o tempo de evolução entre o início dos sintomas, que em média varia de 1 a 3 meses para os lactentes e crianças menores, chega a variar entre 2 e 5 meses.

Um menor percentual dos pacientes tem apresentações clínicas catastróficas com rápido comprometimento do nível de consciência secundário a hemorragia intratumoral. Pouco frequente também são as manifestações clínicas da doença metastática, cuja queixa de dor inespecífica na coluna cervical e lombar são citadas<sup>4,64</sup>.

Na tentativa de correlacionar tempo de evolução com dados clínicos e de sobrevida, Gerber e colaboradores, analisaram prospectivamente 224 pacientes com meduloblastomas operados na Alemanha. Corroboraram os achados de cefaléia, vômitos e ataxia como sintomas mais frequentes, e correlacionaram positivamente pacientes com menor grau de doença, a um intervalo de sintomas pré-diagnóstico maior. Os mesmos autores não encontraram, entretanto, associação com gênero, grau de ressecção e subtipo histológico. Na análise da sobrevida, não houve associação estatística entre maior intervalo de sintomas pré-diagnóstico (ISPD) e uma menor sobrevida<sup>65</sup>.

Diversos outros estudos também não encontraram associação, suscitando a hipótese de que o tempo de evolução dos sintomas tenha correlação com a biologia tumoral<sup>66,67</sup>. De fato, somente após a elucidação dos subgrupos moleculares dos meduloblastomas, Ramaswamy e colaboradores comprovaram a associação. A correlação entre idade menor que 3 anos e menor ISPD, evidenciada por pesquisas prévias, se torna irrelevante quando se faz análise isolada em cada subgrupo molecular<sup>68</sup>.

## 6 Diagnóstico – Exame de Neuroimagem

O meduloblastoma na imagem tomográfica apresenta-se hiperdenso, o que se correlaciona com a hiper celularidade do tumor e, em cerca de 10% dos casos, tem calcificações em seu interior<sup>37,69</sup>. A tomografia computadorizada (TC) de crânio, atualmente, é usada apenas para triagem inicial, sendo a ressonância magnética (RM) o exame de escolha, por propiciar melhor avaliação da localização tumoral, da infiltração do tronco encefálico, do grau de dilatação ventricular e da disseminação subaracnoidéia.

Os meduloblastomas na ressonância magnética tem características típicas. Usualmente localizado na linha média, se origina a partir do véu medular inferior, tem aparência compacta e sinal ligeiramente mais hipointenso na sequência T1 em relação ao córtex cerebelar. Na sequência T2, especialmente no FLAIR, o hipossinal em relação ao córtex ocorre devido a hiper celularidade do tumor, sendo ponto chave no diagnóstico diferencial de lesões com comportamento menos agressivo que apresentam menor índice de celularidade e consequentemente maior conteúdo líquido em seu interior. Figura 3 ilustra as características do meduloblastoma no exame de RM.

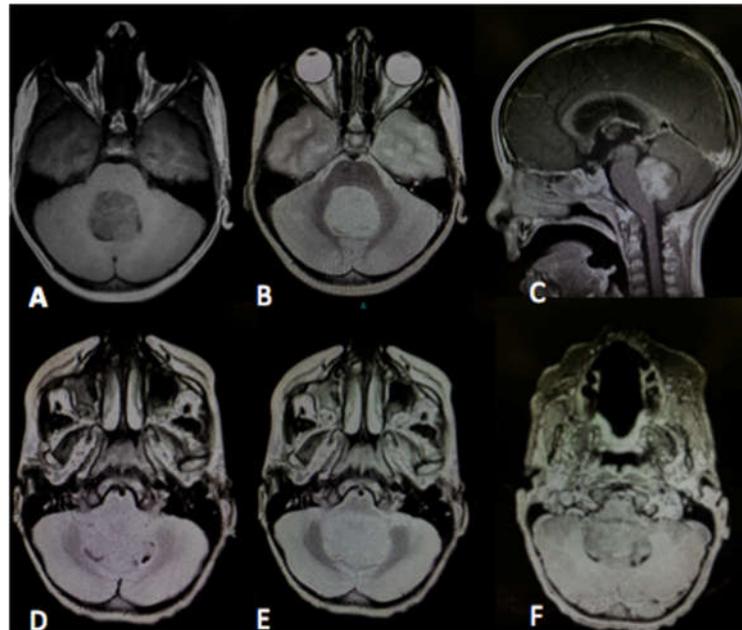


Figura 3: meduloblastoma com hipossinal em T1 (A), hiperssinal em T2 (B) e impregnação heterogênea pelo agente de contraste (C). Meduloblastoma iso/hipossinal em T1 (D) e T2 (E), sem impregnação pelo agente de contraste (F)

No exame contrastado, o tumor apresenta realce intenso, ora com impregnação homogênea, ora não. Os meduloblastomas atípicos podem ainda apresentar grandes cistos, áreas necróticas e até ausência de impregnação pelo meio de contraste, o que ocorre em 25% dos tumores<sup>4</sup>.

A ressonância deve nos permitir identificar aspectos particulares de modo que possamos diferenciá-los de outros tumores como os astrocitomas pilocíticos, que apresentam componentes císticos com porções sólidas hiperintensas, ependimomas, com seu padrão de acometimento do espaço cisternal característico, papilomas de plexo coróide, com seu aspecto de “couve-flor” e tumores teratoide/rabdoide<sup>4</sup>.

O exame de imagem do neuroeixo deve complementar a avaliação inicial de pacientes com possível diagnóstico de meduloblastoma, uma vez que são tumores com frequente disseminação líquórica. A imagem da coluna prévia à abordagem cirúrgica tem seu papel no estadiamento tumoral da mesma forma que a ressonância magnética de controle pós operatório em até 48 horas. A figura 4 exemplifica a disseminação metastática dos meduloblastomas.



Figura 4: a seta amarela aponta disseminação metastática em coluna dorsal em A e B

## 7 Estadiamento

O manejo terapêutico dos meduloblastomas é baseado no resultado de estudos de estadiamento e subsequente estratificação em grupos de acordo com risco. Em 1969, Chang e colaboradores foram os primeiros a propor um sistema de estadiamento que se baseava, originalmete, no sistema TNM tradicional, excluindo-se o N. A avaliação de T hoje é definida através da ressonância magnética pós operatória, realizada em até 72horas. A avaliação da

presença de metástases, presente em 30% das crianças, e imprescindível no momento diagnóstico, também é dependente da imagem de ressonância, somado à análise da citológica do liquor. Esta deve ser realizada, preferencialmente, através da coleta por punção lombar a partir do décimo quinto dia pós operatório. É um método mais sensível que a análise de liquor ventricular, e evita os falsos positivos após a ressecção inicial <sup>70-72</sup>.

Considerando o exposto, a estratificação definida por Chang, e até hoje a mais difundida, divide os pacientes com meduloblastoma em dois grandes grupos: pacientes de alto risco e pacientes de risco padrão (standard). Todos pacientes com lesão residual maior que 1,5 cm<sup>2</sup>, com presença de metástases no diagnóstico inicial e idade menor que 3 anos, são considerados pacientes de alto risco. Os demais são estratificados como risco standard <sup>70</sup>.

Ellison e colaboradores em 2010 publicaram uma primeira tentativa de nova estratificação de risco para crianças acima de 3 anos. Avaliaram 207 pacientes com meduloblastomas, e através de técnicas moleculares combinadas à análise clinicopatológica identificaram 3 grupos de risco: baixo risco, crianças com imunorreatividade nuclear positiva para beta catenina, ausência de metástase no diagnóstico, sem evidência de histologia com anaplasia ou grandes células, e ausência de amplificação do gene c-Myc. O grupo de alto risco foi definido como presença de histologia com anaplasia ou grande células, presença de metástase no diagnóstico ou amplificação c-Myc. O risco standard era composto pelos demais pacientes que não se enquadravam nos demais grupos <sup>73</sup>.

Com os novos conhecimentos sobre comportamento molecular dos meduloblastomas, a estratificação por risco considera, atualmente, os aspectos histológicos e moleculares. Crianças acima de 3 anos são consideradas do grupo alto risco quando a citologia do liquor for positiva, ou apresentarem metástases, ou lesão residual maior que 1,5cm<sup>2</sup> ou histologia de grandes células/anaplasia ou ainda presença de amplificação MYC. Crianças menores que 3 anos outrora pertencentes ao grupo de alto risco, atualmente, são consideradas risco padrão se a histologia evidenciar desmoplasia ou meduloblastoma com extensa nodularidade<sup>74</sup>.

O padrão de disseminação metastática ainda obedece a classificação original de Chang e colaboradores conforme tabela 3 abaixo <sup>70</sup>:

**Tabela 3 – Estadiamento Metástase segundo Chang et alii<sup>70</sup>**

M0	Sem evidencia de disseminação subaracnoidea
M1	Citologia positiva no liquor
M2	Disseminação nodular grosseira no espaço subaracnoideo cerebelar ou cerebral ou no III e/ou IV ventriculo
M3	Disseminação nodular grosseira no espaço subaracnoideo espinhal
M4	Metastases extraneurais

Com o objetivo de refinar a ainda mais o estadiamento, Ramaswamy e colaboradores em 2016 propuseram 4 classificações de risco de acordo com a sobrevida: baixo risco (sobrevida media  $\geq 90\%$ ), risco standard (com sobrevida de 75 a 90%), alto risco (sobrevida de 50-75%) e muito alto risco (sobrevida  $< 50\%$ ). Baseada estritamente na classificação molecular, esta estratificação considera ainda peculiaridades de cada grupo como presença ou não de metástases e alterações genéticas específicas. A atual geração de estudos em meduloblastomas, que está avaliando futuros alvos terapêuticos, tem utilizado o novo sistema. A figura 5 elucida a nova estratificação de risco <sup>75</sup>.

	WNT	SHH	Grupo 3	Grupo 4	Outros
Baixo risco	<16anos			Sem MTX Perda crom. 11	
Risco Stand.		-TP53 wt Sem amplificação MYC Sem MTX	Sem amplificação MYC Sem MTX	Sem MTX Sem perda crom. 11	
Alto risco		amplificação MYC MTX		MTX	
Mto. Alto risco		Mutação TP53	MTX		
Desconhecido	MTX		Sem MTX com amplificação MYC Anaplasia Isocromossô 17q	Anaplasia	Meduloblastoma melanocítico Medulomioblastoma

Figura 5: Estratificação de risco sugerida por Ramaswamy et alii <sup>75</sup> considerando classificação molecular dos meduloblastomas.

## 8 Tratamento

Até a década de 80 a sobrevida geral dos meduloblastomas em 5 anos era de zero, com a introdução da radioterapia, entretanto, a sobrevida global alcançou índices de 50-60% sendo ainda acrescidos 10-15% de sobrevida com a introdução da quimioterapia de manutenção<sup>76-78</sup>. Com o aumento dos sobreviventes apareceram, também, as complicações tardias, estas, decorrentes da exposição de crianças em franco processo de desenvolvimento à radiação e a agentes quimioterápicos. Dificuldade de aprendizado, prejuízo no crescimento e disfunção endócrina, perda auditiva, neoplasias secundárias, são todos exemplos de sequelas do agressivo tratamento oncológico. Considerando esse contexto, os grupos de pesquisa objetivam hoje melhorar a estratificação de risco dos pacientes com meduloblastoma baseando-se também nos achados moleculares e seus valores prognósticos a fim de evitar a exposição demasiada a tais agentes<sup>76,79-84</sup>. Desta forma, o tratamento dos meduloblastomas compreende, nos dias de hoje, três aspectos: o papel da ressecção cirúrgica, o tratamento adjuvante com radio e quimioterapia e seu grau de agressividade e potenciais alvos terapêuticos a partir do conhecimento da biologia molecular destes tumores.

### 8.1 Tratamento Cirúrgico

O papel da cirurgia no tratamento dos meduloblastomas ainda é de fundamental importância e seu principal objetivo é promover a maior ressecção possível da massa tumoral sem acrescentar morbidade, propiciar o diagnóstico histológico e tratar a obstrução do fluxo liquórico<sup>13</sup>.

Usualmente, os pacientes apresentam-se com hidrocefalia obstrutiva, logo, o seu tratamento é considerado no manejo inicial. A derivação ventricular permanente no início do diagnóstico, além de oferecer riscos ao paciente, pois pode promover hemorragias intratumorais, hérnias ascendentes, infecções e obstruções do sistema de derivação, hematomas e higromas subdurais e até mesmo disseminação peritoneal, pode levar à dependência do shunt em um número de pacientes maior do que realmente o necessário<sup>85-87</sup>. Grandes séries de casos sugerem que entre 19 e 36% dos pacientes irão necessitar de tratamento definitivo para a hidrocefalia<sup>87-90</sup>. De uma forma geral, crianças com meduloblastomas podem ser manejadas inicialmente com uso de corticoesteroides à derivação ventricular externa, colocada, preferencialmente, imediatamente antes da cirurgia<sup>91</sup>.

A abordagem de tumores da fossa posterior, alcançada através de craniotomia suboccipital mediana, paramediana ou retromastoidéia – na dependência da localização tumoral, pode ser feita na posição sentada, prona ou lateral. Para crianças, a posição sentada oferece grande risco de embolia aérea e hematoma subdural, sendo pouco comum na prática cirúrgica. Opta-se então por um posicionamento lateral ou em pronação, com a cabeça fixada em pinos ou ferradura, sendo os primeiros proibitivos para crianças menores<sup>92</sup>. A cirurgia então se inicia a partir de uma incisão linear na linha média, acima do íonion até o processo espinhoso de C2, com dissecação da musculatura suboccipital na linha média avascular, evitando-se, no entanto, a dissecação da musculatura aderida a C2 - o que promoveria instabilidade futura. A craniotomia é preferida à craniectomia, pois além de promover melhor fechamento, previne a adesão da musculatura à dura mater e consequente dor. Ela deve estender-se desde imediatamente abaixo do seios transversos até o foramen magno, muitas vezes, sendo ainda necessário a abertura do arco posterior de C1 de acordo com o tamanho tumoral. A dura mater é aberta em formato de “Y “, dando-se atenção especial ao seio occipital e a sua possível ligadura. O tumor pode ser visualizado na linha média, protruindo a partir do forame de Magendie, deslocando as tonsilas cerebelares lateralmente. A identificação da medula cervical alta e junção bulbo medular, o obex e estruturas vasculares da fossa posterior são mandatórias para prosseguimento da ressecção tumoral sem oferecer maior comorbidade. A ressecção prossegue, então, no sentido caudal-cranial, sendo, eventualmente, necessária a abertura do vêrmis cerebelar – ao que, alguns autores, atribuem a Síndrome da Fossa Posterior (SFP)<sup>93,94</sup>. Dificuldade maior existe na identificação dos limites tumorais com o tronco encefálico, de modo que a literatura demonstra melhor resultado quando praticada por neurocirurgiões pediátricos experientes <sup>95</sup>.

Complicações cirúrgicas decorrentes desta abordagem, além de infecções do SNC e complicações mecânicas como fistula líquórica e pseudomeningocele, agregam grande morbidade. A SFP ocorre em 10 a 25% dos casos. Apresenta-se e forma indolente, sendo caracterizado por mutismo que se inicia 48 a 72 horas após o procedimento cirúrgico. Tem mecanismo neurofisiológico pouco esclarecido, mas é atribuído a lesão das conexões dentorubrotalâmicas com o córtex motor suplementar, o que leva a uma acinesia global, apraxia orofaríngea e dificuldade em iniciar a fala. Outros sintomas como nistagmo, hipotonia, disfagia, dismetria e episódios de labilidade emocional podem advir, durando semanas a meses e culminando em déficit cognitivo em até 50% dos pacientes <sup>93,94</sup>.

O benefício prognóstico da ressecção grosseiramente total ou quase total dos meduloblastomas na literatura disponível apresenta divergências<sup>96</sup>. A ressecção agressiva esta associada a um maior índice de complicações cirúrgicas. Apesar da mortalidade cirúrgica ser praticamente zero, autores mostram que a morbidade neurológica pós-operatória, independente do grau de ressecção, é de 24%, e, se considerada ressecção grosseira total, este índice chega a 44%<sup>95,97</sup>.

O grau de ressecção pós operatória é mais bem avaliado através da RM em 48 horas. Algum grau de lesão residual visível aos olhos do cirurgião, no entanto, podem não ficar evidentes na imagem<sup>74</sup>. Quando analisado efeito prognóstico, Albright e colaboradores demonstraram que lesões residuais abaixo de 1,5cm<sup>2</sup> apresentavam melhor tempo livre de doença, independente de fatores como idade e estadiamento, que lesões residuais maiores<sup>98</sup>. Em contrapartida, estudos também não demonstraram diferença de desfecho quando analisada ressecção total e ressecção maior que 90%<sup>13</sup>. Baseado em tais evidências, atualmente, recomenda-se o maior grau de ressecção possível, atentando-se principalmente para lesão residual aderida ao assoalho do IV ventrículo e aos nervos cranianos, de forma a não agregar morbidade cirúrgica<sup>98,99</sup>.

## 8.2 Tratamento Adjuvante

### 8.2.1 Radioterapia

A radioterapia é a modalidade de tratamento adjuvante mais efetiva no manejo dos meduloblastomas<sup>4,64,83</sup>. A dose ideal de radiação nunca foi definida em estudos prospectivos e ensaios randomizados, bem como a dose mínima requerida para controle da doença. Sabe-se que uma dose menor que 45Gy direcionada à fossa posterior, contudo, esta relacionada a maior índice de recidiva local. Além disso, a irradiação do leito tumoral isolada não é suficiente para o controle da doença, mesmo na ausência de disseminação metastática, tendo a irradiação do neuroeixo, portanto, papel fundamental no controle da doença<sup>4,64</sup>.

O regime convencional, para crianças acima de 3 anos, preconizado é de 36Gy para o neuroeixo e 54Gy direcionado à fossa posterior. O alvo clínico deve abranger o cérebro na sua totalidade, a medula espinhal, as meninges e o saco dural até S3. Atenção deve ser dada à cobertura da placa cribiforme pela irradiação, afim de se evitar o globo ocular com

consequente desenvolvimento de catarata, bem como uma possível recidiva subfrontal se planejamento inadequado<sup>83</sup>.

Devido à preocupação quanto aos efeitos deletérios da irradiação a longo prazo, diversos estudos compararam uma dose reduzida de 2340cGy no neuroeixo versus a dose convencional de 3600 cGy: encontraram aumento nas taxas de recidiva tumoral no grupo com menor dose, porém, ambos grupos com sobrevida em 5 anos semelhantes. A associação de quimioterapia à irradiação de baixa ou alta dose para crianças estadiadas com baixo risco aumenta a sobrevida livre de doença em 15 a 20% segundo Packer e colaboradores<sup>83</sup>. Assim, nos últimos 15 anos estudos mostraram que o acréscimo da quimioterapia permitiu reduzir com segurança a dose de irradiação cranioespinal para 23,4Gy. Ensaios clínicos ainda tentam progredir nesse aspecto a fim de se reduzir ainda mais a quantidade de irradiação complementar para níveis inferiores a 20 Gy mantendo-se a segurança<sup>74,100</sup>. Outros estudos, ainda em fase inicial, tem por objetivo avaliar um des-escalamento dos protocolos de quimioterapia e radioterapia para pacientes do subgrupo molecular Wnt na ausência de fatores de risco uma vez que este grupo apresenta melhor sobrevida em geral<sup>100</sup>.

Com relação a pacientes com doença metastática no diagnóstico, o protocolo convencional de irradiação do neuroeixo com 36Gy se mantém, e nas áreas com disseminação acrescenta-se um pulso de 1000 cGy de radiação<sup>100</sup>. Agentes radiosensibilizadores como carboplatina estão em estudo para averiguar benefício sobre a sobrevida<sup>4</sup>. De uma forma geral, todos os estudos mais recentes utilizam protocolos terapêuticos que mantêm a dose de radiação convencional, demonstrando que até o momento não há espaço para des-escalamento da radioterapia na ausência de novos fatores prognosticos em crianças de alto risco<sup>100</sup>.

Outras alternativas à radioterapia convencional, como a radioterapia hiperfracionada e a radiocirurgia estão em análise e ainda não provaram seu papel no tratamento dos meduloblastomas. Carrie e colaboradores, utilizando um regime de hiperfracionamento de 36Gy em 36 frações mais complemento no leito tumoral até atingir 68Gy (em 68 frações) sem associação com quimioterapia, encontrou 80% de sobrevida livre de doença em 3 anos no grupo de risco padrão<sup>101</sup>. Ensaios clínicos randomizados comparando a modalidade convencional de radioterapia e o hiperfracionamento, também no grupo de risco padrão, não encontraram diferenças na sobrevida geral e na sobrevida livre de doença entre os grupos<sup>102</sup>. O que parece mais promissor até o momento é a radioterapia com proton beam. Sua vantagem está em preservar de estruturas nobres mais profundas como as estruturas auditivas e a fossa

pituitária, responsáveis pelas complicações a longo prazo<sup>103,104</sup>.

### 8.2.2 Quimioterapia

Estudos da década de 90 demonstraram que a associação da quimioterapia à radioterapia aumentou a sobrevida de crianças maiores que 3 anos estadiadas em grupos de alto risco<sup>50,64</sup>. A partir de então, os protocolos de quimioterapia se tornaram, também, parte do protocolo padrão de tratamento dos meduloblastomas de acordo com a idade e grupo de risco. Em relação ao momento ideal da administração, estudos multicêntricos encontraram os melhores resultados de sobrevida nos grupos que receberam os quimioterápicos durante e após o tratamento com irradiação, sua administração pré radioterapia evidenciou pior prognóstico em crianças com risco padrão<sup>105</sup>.

Packer e colaboradores demonstraram sobrevida global em 5 anos de até 88% nos pacientes de alto risco com o uso da associação de vincristine, cisplatina e lamustina administrada em 8 ciclos após a radioterapia. De uma forma geral, com este regime terapêutico atinge-se em média 67% de sobrevida livre de doença para grupos de alto risco e 90% para os grupos de risco padrão<sup>77,106</sup>. Resultados promissores com sobrevida geral e sobrevida livre de doença de 73 e 72% respectivamente estão sendo alcançados em grandes estudos que combinam quimioterapia neoadjuvante com methotrexate, etoposide, ciclofosfamida e carboplatina associada a radioterapia hiperfracionada no total de 39Gy no neuroeixo e 60 Gy na fossa posterior. Claramente não existe nenhum protocolo quimioterápico padrão para este subgrupo de pacientes bem como há falta de evidência de benefício adicional do tratamento para esta população<sup>100</sup>.

No grupo de crianças acima de 3 anos estadiadas como risco padrão, a quimioterapia parece não aumentar efetivamente os índices de sobrevida. Foi demonstrado, contudo, que a associação possibilitou uma redução segura na irradiação cranioespinhal complementar, o que diminui os efeitos da irradiação a longo prazo. A taxa de sobrevida para este grupo chega a 81% em 5 anos mesmo com a diminuição da dose de irradiação do neuroeixo de 36Gy para 23,4Gy<sup>83, 107,108</sup>.

Em crianças abaixo de 3 anos a quimioterapia tem sido usada para postergar a agressão da radioterapia a um sistema nervoso ainda em processo de maturação. Diversos estudos, ao

longos dos anos, demonstraram tal benefício, alcançando índices de sobrevida livre de doença de 58% em 5 anos com quimioterapia pós-operatória apenas. Rutkowski e colaboradores, segundo a literatura, conseguiram os melhores resultados terapêuticos com um protocolo de 3 ciclos da associação de ciclofosfamida, vincristina, metotrexato, carboplatina e etoposide intravenoso e a aplicação de metotrexato intraventricular. Sobrevida geral e sobrevida livre de doença para pacientes com remissão completa da doença alcançam índices de 77 e 68% respectivamente. Esses valores são, no entanto, inferiores quando presença de doença metastática no diagnóstico: 38 e 33% respectivamente<sup>109</sup>. Apesar dos resultados acima e de se advogar a favor do atraso ou da não realização de radioterapia nos pacientes menores de 3 anos sem doença disseminada no diagnóstico, outras series evidenciam altos índices de recidiva nos pacientes que receberam quimioterapia apenas<sup>4</sup>.

## 9 Sobrevida e Fatores Prognósticos

Nos anos 20, Cushing estabeleceu a técnica de ressecção radical dos meduloblastomas e isto acarretou um aumento na sobrevida de 6 meses para 17 meses. Juntamente com seus colaboradores, também identificou a sensibilidade do tumor à radioterapia e a partir de 1919 se instituiu a irradiação da fossa posterior como protocolo. Conseguiu-se assim o controle local da doença transitoriamente, mas os índices de mortalidade ainda persistiam altos. Somente na década de 70 se padronizou o protocolo que integra irradiação na dose maior que 50Gy à fossa posterior e irradiação na dose de 24 a 36Gy ao neuroeixo. Os estudos subsequentes mostraram alcance de uma sobrevida próxima a 60% com tal padronização<sup>110</sup>. A quimioterapia com agentes citotóxicos, posteriormente, agregou um ganho de 10 a 15% em sobrevida a esses pacientes e, a partir da década de 90, uma série de estudos randomizados iniciaram demonstrando hoje estimativas de sobrevida de até 90%. A tabela abaixo demonstra alguns dos grandes estudos clínicos multicêntricos e seus resultados em da análise de sobrevida geral e sobrevida livre de doença.

**Tabela 4 – Estudos Clínicos Meduloblastoma**

<b>Autor/ano</b>	<b>Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Idade</b>	<b>Fator em Análise</b>	<b>5a OS/EFS</b>
Taylor 2003 (1992-2000) <sup>82</sup>	SIOP-PNET 3	179	>3a/s/ MTx	QT pre RTP com agentes altamente ativos	OS 70%/ EFS 67%
Gajjar 2006 (1996-2003) <sup>50</sup>	ST-Jude Medulloblastoma 96	134	>3a	RT neuroeixo seguida de QT e transplante autólogo	OS AR 85% HR70% EFS AR 83% HR 70%
Von Hoff 2009 (1991-1997) <sup>76</sup>	HIT91	187	>3a	Comparação de protocolos de RT pre e pos	OS 63% EFS 57%
Lantering 2012 <sup>107</sup>	HIT-SIOP PNET 4	340	>4a	Comparação de RT hiperfracionada e convencional	OS 85-87% EFS 77-78%
Packer 2013 (1996-2000) <sup>108</sup>	COGA9961	379	>3a/ s/MTx	Sobrevida e incidencia de tumores secundarios pos RT e QT	OS 87% EFS81%

Idade inferior a 3 anos conforme o estadiamento proposto por Chang e colaboradores em 1969 é considerada fator de pior prognóstico uma vez que essas crianças não são candidatas a radioterapia. Alguns centros, no entanto, têm realizado radioterapia nestes pacientes<sup>111</sup>. A tabela 5 abaixo demonstra os resultados de sobrevida dos estudos clínicos pertinentes a este subgrupo populacional.

**Tabela 5 – Estudos Clínicos Meduloblastomas <3 anos**

<b>Autor/ano</b>	<b>Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Idade</b>	<b>Fator em Análise</b>	<b>5a OS/EFS</b>
Rutkowski 2005 (1992-1997) <sup>109</sup>	Treatment of Early Childhood MB by post op CT alone	43	<3a	Avaliação da QT pos op apenas	OS 66%/EFS 58%
Grill 2005 (1990-2002) <sup>112</sup>	SFOP prospective trial in Young children	79	<5a/ s/MTx	Avaliação da QT pos op apenas	OS 73%/EFS 29%
Ashley 2012 (2000-2006) <sup>111</sup>	COG P9934	74	>8m <3a s/MTx	Avaliação de QT e RT	OS 69%/EFS 50% (OS 4 anos)

De uma forma geral, estudos randomizados tem viés de seleção de pacientes não sendo, portanto, representativos da população geral. Estudos populacionais a partir de bancos de registro de dados reportam um cenário mais próximo à realidade, conforme tabela 6 abaixo.

**Tabela 6 – Estudos Populacionais Meduloblastomas**

<b>Autor/ano</b>	<b>Local</b>	<b>Período</b>	<b>Idade</b>	<b>5a OS</b>
<b>Stiller et al 2007<sup>113</sup></b>	Grã- Bretanha	1991-2000	<14a	58%
<b>Lannering et al 2009<sup>114</sup></b>	Suécia	1984-2005	<14a	63%
<b>Smoll et al 2012 <sup>115</sup></b>	USA (SEER)	2000-2006	1a – 9a	72%
<b>Desandes et al 2014<sup>116</sup></b>	França	2000-2008	<19a	65%
<b>Johnston et al 2014<sup>117</sup></b>	Canada	1990-2009	<18a	69%
<b>Tulla et al 2015<sup>118</sup></b>	Alemanha	1991-2012	<14a	69%
<b>Fairley et al 2016<sup>119</sup></b>	Norte Inglaterra	1990-2013	<14a	64%
<b>Weil et al 2017<sup>120</sup></b>	EUA (SEER)	1973-2012	<20a	64%

Quanto aos fatores prognósticos descritos na literatura existe discrepância entre o que é reportado. Estudos populacionais não contemplam dados mais específicos de sua casuística, portanto não são capazes de os analisar com precisão. Weil e col em sua análise do banco de dados SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results nos E.U.A) identificou ressecção grosseira total e irradiação pós-operatória como fatores prognósticos positivos em sua amostra, demonstrando um NNT de 2,7 para tratamento cirúrgico e de 2,9 para tratamento radioterápico para se obter um sobrevivente em 5 anos de seguimento<sup>120</sup>.

Mais uma vez a principal fonte de dados a respeito dos fatores prognósticos são os ensaios clínicos randomizados. A presença de metástases no momento do diagnóstico está associada a pior prognóstico. Quando consideramos o estadiamento proposto por Chang em 1969 o estágio M1 é o que parece mais controverso entre os estudos. Diversos ensaios não o correlaciona com pior prognóstico, enquanto que a sobrevida de pacientes com estágio M2/M3 se encontra reduzida. A classificação histológica também tem correlação prognóstica, sendo os subtipos desmoplásicos e o meduloblastoma com extensa modularidade associados a

melhor desfecho e a presença de grandes células e anaplasia associados a pior. Alterações moleculares como a presença da amplificação do MYC, presença de isocromossomo 17q, mutações TP53 estão associadas a pior desfecho enquanto que a presença de positividade nuclear para beta-catenina, sugestiva do subtipo molecular Wnt, e a monossomia do 6 tem correlação positiva com prognóstico <sup>4,13,74</sup>.

## **OBJETIVOS**

O objetivo desta dissertação de mestrado é avaliar as características epidemiológicas da população de crianças portadoras de meduloblastoma operadas no Hospital da Criança Santo Antônio no período de 1995 a 2016.

Objetivos primários:

1. Análise da sobrevida geral e sobrevida livre de doença.
2. Avaliação da resposta terapêutica do tratamento proposto em nossa instituição através destes índices.

Objetivo secundário:

1. Identificação de fatores prognósticos a partir da análise bivariada e multivariada dos dados clínicos avaliados: idade, tempo de evolução da doença, presença de metástase no diagnóstico, grau de ressecção cirúrgica da doença e tratamento quimio e radioterápico adjuvante.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Mckean-Cowdin R, Ravazi P, Barrington-Trimis J, et al.; Trends in Childhood Brain Tumor Incidence, 1973-2009. *J Neurooncol.* 2013;115:153-160
2. Rickert CH, Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Childs Nerv Syst.*2001;17:503-511
3. RARECAREnet disponível em <http://www.rarecarenet.eu/rarecarenet/>
- 4.Packer RJ, Macdonald T, Vezina G, et al. Medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors. In Grisold W e Soffiatti R. *Handbook of Clinical Neurology* Vol105 3rdseries Neuro-oncology. Elsevier 2012.
- 5.Agerlin N, Gjerris F, Brincker H, et al. Childhood Medulloblastoma in Denmark 1960-1984. A population-based retrospective study. *Childs Nerv Syst.* 1999; 15:29-36
6. Camargo B, Santos MO, Rebelo MS, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer.* 2009;126:715-720
7. Pinho RS, Andreoni S, Silva NS, et al. Pediatric Central Nervous System Tumors: A Single-center Experience From 1989-2009. *J Pediatr Hematol Oncol.*2011;33(8):605-609
8. Bunin GR, Kuijten RR, Buckley JD, et al. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. *N Engl J Med.*1993;329(8):536-541
9. Howe GR, Bursh JD, Chiarelli AM, et al. An Exploratory case-control study of brain tumors in children. *Cancer Res.* 1989;49:4349-4352.
10. Preston-Martri S, Yu MC, Benton B, et al. N-nitroso compounds and childhood brain tumors:a case control study. *Cancer Res.* 1982;42:5240-5245
11. Magee PN, Montesano R, Preussmann R. N-nitroso compounds and related carcinogens. In Searle CE ed. *Chemical Carcinogens.* ACS monograph 173. Whashington, DC; American Chemical Society, 1976:491-625
- 12.Bailey P, Cushing H. Medulloblastoma Cerebelli: a common type of medicerebellar glioma of childhood. *Arch Neurol Psychiatry.*1925;14:192-224
- 13.Chern JJ, Rao G, Lang FF. Medulloblastoma. In Winn R. *Youmans Neurological Surgery.* Elsevier, 6ª Edição, 2011. Cap 126.
- 14.Rutka JT, Hoffmann HJ. Medulloblastoma: a historical perspective and overview. *J Neurooncol.*1996;29(1):1-7
- 15.Marino S. Medulloblastoma: developmental mechanisms out of control. *Trends Mol Med.* 2005 Jan;11(1):17-22.
- 16.Marino S, Vooijs M, Van der Gulden H, et al. Induction of medullomastomas in p53-null

mutant mice by somatic inactivation of Rb in the external granular layer cells of the cerebellum. *Genes Dev.* 2000;14:994-1004

17. Bihannic L, Ayrault O. Insights into cerebellar development and medulloblastoma. *Bull Cancer*(2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.11.002>

18. Kenney AM, Cole MD, Rowitch DH. Nmyc upregulation by sonic hedgehog signaling promotes proliferation in developing cerebellar granule neuron precursors. *Development.* 2003;130(1):15-28.

19. Shahi MH, Rey JA, Castresana JS. The sonic-hedgehog-GLI1 signaling pathway in brain tumor development. *Expert Opin Ther Targets.* 2012;16(12):1227-1238

20. Kenney AM, Rowitch DH. Sonic Hedgehog promotes G<sub>1</sub> cyclin expression and sustained cell cycle progression in mammalian neuronal precursors. *Mol Cell Biol.* 2000;20:9055-9067

21. Leung C, Lingbeek M, Shakhova O, et al Bmi1 is essential for cerebellar development and is overexpressed in human medulloblastomas. *Nature.* 2004 ;8;428(6980):337-41.

22. Tong WM1, Ohgaki H, Huang H, et al. Null mutation of DNA strand break-binding molecule poly (ADP-ribose) polymerase causes medulloblastoma in p53 mice. *Am J Pathol.* 2003;162:343-352.

23. Clevers H, Van de Wetering M. TCF/LEF factor earn their wings. *Trends Genet.* 1997;13:485-489

24. Haeghele L, Ingold B, Naumann H. et al. Wnt signaling inhibits neural differentiation of embryonic stem cells by controlling bone morphogenetic protein expression. *Mol Cell Neurosci.* 2003;24(3):696-708.

25. Kielman MF, Rindapää M, Gaspar C, et al. Apc modulates embryonic stem-cell differentiation by controlling the dosage of beta-catenin signaling. *Nat Genet.* 2002;32:594-605

26. Baeza N1, Masuoka J, Kleihues P, et al. AXIN 1 mutations but not deletions in cerebellar medulloblastomas. *Oncogene.* 2003;22:632-636

27. Huang H, Mahler-Araujo BM, Sankila A, et al. APC mutations in sporadic medulloblastomas. *Am J Pathol.* 2000;156:433-437

28. Zurawel RH, Chiappa SA, Allen C, et al. Sporadic medulloblastomas contain oncogenic beta-catenin mutations. *Cancer Res.* 1998;58:896-899

29. Becker LE, Hinton D. Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Hum Pathol.* 1983;14:538-550

30. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OK, et al. WHO classification of Tumors of the Central Nervous System. 2007. IARC Lyon, France

31. Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, et al. Prediction of central nervous system embryonal tumor outcome based on gene expression. *Nature*.2002;415:436-442
32. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*.2016;131:803-820
33. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol*.2012;123:465-472
34. Giangaspero F, Bigner SH, Kleihues P, et al. Medulloblastoma. In P Kleihues, WK Cavenee, World Health Organization Classification of Tumors. Vol. 1. Pathology and Genetics of Tumors of The Nervous System. 2000 IARC Press, Lyon, 473-477
35. Katsetos CD, Herman MM, Frankfurter A, et al. Cerebellar desmoplastic medulloblastomas. A further immunohistochemical characterization of the reticulin-free pale islands. *Arch Pathol Lab Med*. 1989;113:1019-1029.
36. Giangaspero F, Chieco P, Ceccarelli C, et al. “Desmoplastic” versus “classic” medulloblastoma: comparison of DNA content, histopathology and differentiation. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*.1991;418:207-214
37. Giangaspero F, Perilongo G, Fondelli MP, et al. Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant with favorable prognosis. *J Neurosurg*.1999;91:971-977.
38. Pearl GS, Takei Y. Cerebellar “neuroblastoma”: nosology as it relates to medulloblastoma. *Cancer*,1981;14:772-779.
39. Ellison D. Classifying the medulloblastoma: insights from morphology and molecular genetics. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 2002;28:257–82
40. Ellison DW, Clifford SC, Gajjar A, et al. What’s new in neuro-oncology? Recent advances in medulloblastoma. *Eur. J. Paediatr. Neurol*.2003; 7:53–66
41. Gilbertson R. Paediatric embryonic brain tumours. Biological and clinical relevance of molecular genetic abnormalities. *Eur. J. Cancer*.2002;38:675–85
42. Goussia AC, Bruner JM, Kyritsis AP, et al. Cytogenetic and molecular genetic abnormalities in primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Anticancer Res*.2000;20:65–73
43. Gilbertson R, Wickramasinghe C, Hernan R, et al. Clinical and molecular stratification of disease risk in medulloblastoma. *Br. J. Cancer* 2001;85:705–12
44. Batra SK, McLendon RE, Koo JS, et al. Prognostic implications of chromosome 17p deletions in human medulloblastomas. *J. Neuro Oncol*.1995;24:39–45
45. Cogen PH. Prognostic significance of molecular genetic markers in childhood brain tumors. *Pediatr. Neurosurg*.1991;17:245–50
46. Scheurlen WG, Schwabe GC, Joos S, et al. Molecular analysis of childhood primitive

- neuroectodermal tumors defines markers associated with poor outcome. *J. Clin. Oncol.* 1998;16:2478–85
47. Thompson MC, Fuller C, Hogg TL, Dalton J, Finkelstein D, et al. 2006. Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J. Clin. Oncol.* 24:1924–31
48. Clifford SC, Lusher ME, Lindsey JC, et al. Wnt/Wingless pathway activation and chromosome 6 loss characterize a distinct molecular subgroup of medulloblastomas associated with a favorable prognosis. *Cell Cycle* 2006;5:2666–70
49. Ellison DW, Onilude OE, Lindsey JC, et al.  $\beta$ - Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:7951–57.
50. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long- term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:813–20.
51. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol.* 2010;29(11):1408-1414.
52. Coluccia D, Figueredo C, Isik S, et al. Medulloblastoma: tumor biology and relevance to treatment and prognosis paradigm. *Curr Neuro Neurosci Rep.* 2016;16:43
53. Northcott PA, Shih DJ, Peacock J, et al. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastomas genome. *Nature.* 2012;488(7409):49-56.
54. Buonamici S, Williams J, Morrissey M, et al. Interfering with resistance to smoothed antagonists by inhibition of the P13K pathway in medulloblastoma. *Sci Transl Med.* 2010;2:51-70
55. Rudin CM, Hann CL, Laterra J, et al. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med.* 2009;361:1173-1178
56. Yauch RL, Dijkgraaf GJ, Alicke B, et al. Smoothed mutation confers resistance to a Hedgehog pathway inhibitor in medulloblastoma. *Science.* 2009;326:572-574
57. Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, et al. Subgroup-specific prognostic implication of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2927-2935.
58. Northcott PA, Hielscher T, Dubuc A, et al. Pediatric and adult sonic hedgehog medulloblastomas are clinically and molecularly distinct. *Acta Neuropathol.* 2011;122(2):231-240
59. Remke M, Ramaswamy V, Peacock J, et al. TERT promoter mutations are highly recurrent in SHH subgroup medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 2013;126(6):917-929.
60. Kool M, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):473-484.

61. Shih DJ, Northcott PA, Remke M, et al. Cytogenetic prognostication within medulloblastomas subgroups. *J Clin Oncol.*2014;32(9):886-896.
62. Hatten ME, Roussel MF. Development and cancer of the cerebellum. *Trends Neurosci.*2011;34(3):134-142.
63. Ellison DW, Dalton J, Kocak M, et al. Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. *Acta Neuropathol.*2011;121:381-396
64. Packer RJ, Cogen P, Vézina G, et al. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro-oncol.*1999;1:232-250.
65. Gerber NU, Von Hoff K, Van Bueren AO, et al. A long duration of prediagnostic symptomatic interval is not associated with unfavorable prognosis in childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer.*2012;48:2028-2036.
66. Halperin EC, Watson DM, George SL. Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma. *Cancer* 2001;91(8):1444–50.
67. Brasme JF, Chalumeau M, Doz F, et al. Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study. *Eur J Pediatr* 2011.
68. Ramaswamy V1, Remke M, Shih D, et al. Duration of the pre-diagnostic interval in medulloblastoma is subgroup dependent. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Jul;61(7):1190-1194.
69. Zee CS, Segall HD, Nelson M. Infratentorial tumors in children. *Neuroimaging Clin N Am.*1993;3:705-714.
70. Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology.*1969;93:1351-1359.
71. Gajjar, A., Fouladi, M., Walter, A.W, et al. Comparison of lumbar and shunt cerebrospinal fluid specimens for cytologic detection of leptomeningeal disease in pediatric patients with brain tumors. *J Clin Oncol.* 1999;17(6):1825–1828.
72. Koeller, K.K.1, Rushing, E.J. Medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.*2003;23(6):1613–1637.
73. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, et al. Definition of Disease-Risk Stratification Groups in Childhood Medulloblastoma Using Combined Clinical, Pathologic, and Molecular Variables. *J Clin Oncol.*2011;29(11):1400-1407
74. Massimino, M., et al., Childhood medulloblastoma. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.012>
75. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era/the current consensus. *Acta Neuropathol.*2016; 131(6):821-31

76. Von Hoff K, Hinkes B, Gerber NU, et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomized multicenter trial HIT91. *Eur J Cancer*. 2009;45:1209-1217.
77. Packer RJ, Sutton LN, Goldwein JW, et al. Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. *J Neurosurg*. 1991;74:433-440
78. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT'91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46:269-279.
79. Oyharcabal-Bourden V, Kalifa C, et al. Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4726-4734.
80. Ris MD, Packer R, Goldwein J, et al. Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2001;19:3470-3476
81. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, et al. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol* 2004;5:399-408.
82. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, 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. *J Clin Oncol* 2003;21:1581-1591.
83. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4202-4208.
84. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, et al. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol* 2000;18:3004-3011.
85. Park TS, Hoffman JH, Hendrick EB, et al. Medulloblastoma: clinical presentation and management. Experience at the Hospital for Sick Children, Toronto, 1950-1980. *J Neurosurg*. 1983;58:543-552.
86. Epstein F, Murali R. Pediatric posterior fossa tumors: hazards of the "preoperative" shunt. *Neurosurgery*. 1978;3:348-350
87. Kumar V, Phipps K, Harkness W, et al. Ventriculo-peritoneal shunt requirement in children with posterior fossa tumors :an 11 year audit. *Br J Neurosurg*. 1996;10:467-470.
88. Culley DJ, Berger MS, Shaw DW, et al. An analysis of factors determining the need for ventriculoperitoneal shunts after posterior fossa tumor surgery in children. *Neurosurgery*. 1994;34:402-408.
89. David KM, Casey AT, Hayward RD, et al. Medulloblastoma: is the 5-year survival rate

improving? A review of 80 cases from single institution. *J Neurosurg.*1997;86:13-21.

90.Kombogiorgas D, Sgouris S, Walsh AR, et al. Outcome of children with posterior fossa medulloblastoma: a single institution experience over the decade 1994-2003. *Childs Nerv Syst.*2007;23:399-405.

91.Papo I, Caruselli G, Loungo A. External ventricular drainage in the management of posterior fossa tumors in children and adolescents. *Neurosurgery.*1982;10:13-15.

92.Tew JMJ, Scodary DJ, Surgical positioning.In Apuzzo MLJ Brain Surgery Complication Avoidance and Management. Vol 2:1609-1620.1993 Churchill Livingstone New York.

93. Steinbock P, Cochrane DD, Perrin R, et al. Mutism after posterior fossa tumor resection in children:incomplete recovery on long term follow-up. *Pediatr Neurosurg.*2003;39:179-183.

94.Robertson PL, Muraszko KM, Holmes EJ, et al.Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma:a prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg.*2006;105:444-451.

95. Albright AL, Sposto R, Holme E, et al.Correlation of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors. *Neurosurgery.*2000; 47 (4):885–887.

96. Thompson EM, Hielsche T, Bouffet E, et al. Prognostic Value of Medulloblastoma Extent of Resection After Accounting for Molecular Subgroup: An Integrated Clinical and Molecular Analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):484- 495.

97. Cochrane DD, Gustavsson B, Poskitt KP, et al. The surgical and natural morbidity of aggressive resection for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatr Neurosurg.* 1994; 20(1): 19–29.

98. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, et al. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group.*Neurosurgery.* 1996 Feb;38(2):265-71

99.Gajjar A, Sanford RA, Bhargava R, et al. Medulloblastoma with brain stem involvement:the impact of gross total resection on outcome. *Pediatr Neurosurg.*1996;25:182-187.

100.Gerber NU, Mynarek M, Von Hoff K, et al. Recent developments and current concepts in medulloblastoma.*Cancer Treat Rev.* 2014;40(3):356-65

101. Carrie C, Muracciole X,Gomez, F et al. Conformal radiotherapy, reduced boost volume, hyperfractionated radiotherapy, and online quality control in standard-risk medulloblastoma without chemotherapy: results of the French M-SFOP 98 protocol. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*2005;63(3):711–716.

102. Gatta G, Zigon G, Capocaccia, et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995–2002. *Eur. J. Cancer.*2009;45(6):992–1005.

103.Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma,medulloblastoma, and pelvic sarcoma: How do protons compare with other

conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2005;63:362-372

104.St Clair WH, Adams JA, Bues M, et al. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patients with medulloblastoma. *Int J Radiol Oncol Biol Phys.*2004;58:727-734.

105.Zeltzer PM, Boyett JM< Finlay JL, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children:conclusions from Children`s Cancer Group 921 randomized Phase III study. *J Clin Oncol.*1999;17:832-845.

106. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg.*1994;81:690-698.

107. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 Trial. *J Clin Oncol.*2012;30:3187-3193.

108.Packer RJ, Zhou T, Holmes E, et al. Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy:results of Children`s Oncology Group trial A9961. *Neuro Oncol.*2013;49:97-103.

109.Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med.*2005;352:978-986.

110.Wong TT, Liu YL, Ho DMT, et al. Factors affecting survival of medulloblastoma in children:the changing concept of management. *Childs Nerv Syst.*2015;31:1687-1698.

111. Ashley DM, Merchant TE, Strohter D, et al. Induction Chemotherapy and conformal radiation therapy for very young children with nonmetastatic medulloblastoma: Children`s Oncology Group Study P9934. *J Clin Oncol.*2012;30(26):3181-3186.

112. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvet A,et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children.*Lancet Oncol.* 2005;6(8):573-80

113. Stiller C. Childhood cancer in Britain. Oxford: Oxford University Press; 2007. <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>

114. Lannering B, Sandstrom PE, Holm S, et al. Classification, incidence and survival analyses of children with CNS tumours diagnosed in Sweden 1984 -2005. *Acta Paediatr* 2009;98(10):1620-1627. <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>

115.\_Smoll NR. Relative survival of childhood and adult medullo- blastomas and primitive neuroectodermal tumors (PNETs). *Cancer* 2012;118(5):1313-1322. <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>

116. Desandes E, Guissou S, Chastagner P, Lacour B. Incidence and survival of children with central nervous system primitive tumors in the French National Registry of Childhood Solid Tumors. *Neuro Oncol* 2014;16(7):975e83. <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>

117.\_Johnston DL, Keene D, Kostova M, et al.Incidence of medulloblastoma in Canadian children. *J Neurooncol.* 2014;120(3):575-9.

118. Tulla M, Berthold F, Graf N, R et al. Incidence, trends, and survival of children with embryonal tumors. *Pediatrics* 2015;136(3):623-632.
119. Fairley L, Picton SV, McNally RJ, et al. Incidence and survival of children and young people with central nervous system embryonal tumours in the North of England, 1990-2013. *Eur J Cancer*. 2016;61:36-43.
120. Weil AG, Wang AC, Westwick HJ, et al. Survival in pediatric medulloblastoma: a population-based observational study to improve prognostication. *J Neurooncol*. 2017;132(1):99-107.