

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 ^{1,2}. 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 ³. Comumente, apresentam-se com uma distribuição bimodal, com picos entre o 3-4 ano de vida e, posteriormente, nos 8-9 anos⁴. Quando comparada a distribuição por gênero, o meduloblastoma incide com mais frequência no sexo masculino, com razão aproximada de 2:1 ⁵.

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 ¹.

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 ⁶. 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 ⁷.

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 ⁸, em seu estudo de caso controle específico para tumores neuroectodérmicos primitivos, encontrou resultados inconsistentes ⁹⁻¹¹.

Síndromes de câncer familiar também tem associação com o desenvolvimento de meduloblastomas, como a Síndrome de Gorlin ou Síndrome do carcinoma nevóide 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 ¹². 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 ¹³.

Considerados tumores embrionários do sistema nervoso central, no passado acreditava-se que os meduloblastomas eram derivados dos “meduloblastos” ¹⁴. 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 ¹⁵⁻¹⁷.

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 ¹⁵⁻¹⁷.

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 ¹⁸. 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 tronco¹⁹. A figura 1 esquematiza a via de sinalização intracelular Shh.

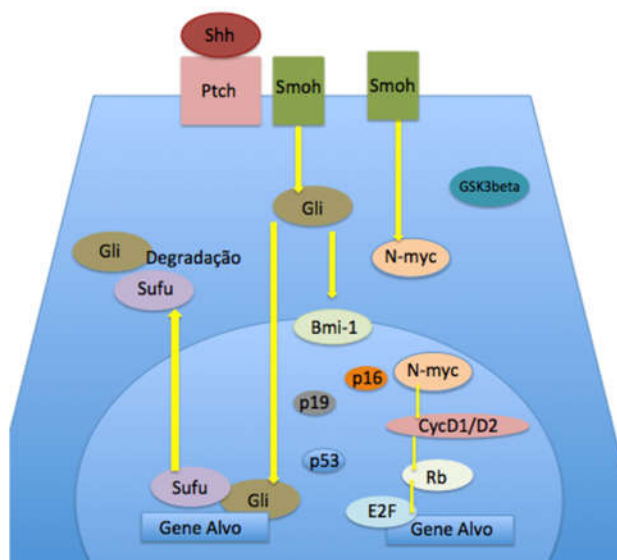


Figura 1: via de sinalização intracelular Sonic Hedgehog (Shh). Adaptado de Marino et al ¹

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 interna²⁰. 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 ¹⁵. 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 esporádicos²¹. 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 neuronal²². 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 intranuclear²³. 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^{24,25}. A figura 2 abaixo mostra esquematicamente a via Wnt.

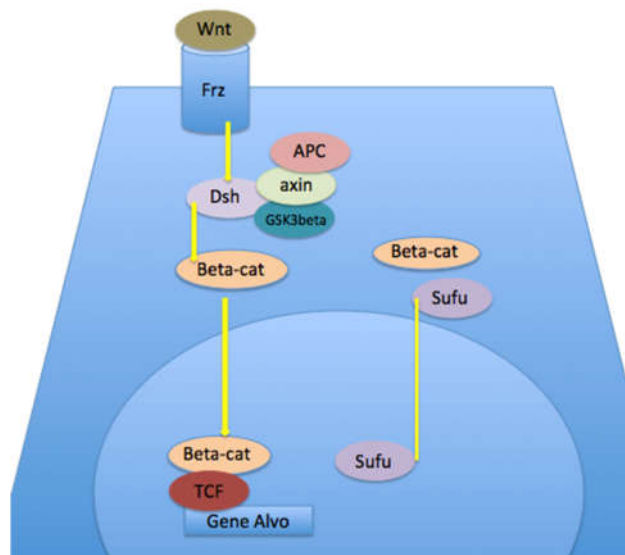


Figura 2: via de sinalização intracelular Wingless (Wnt). Adaptado de Marino et al ¹⁵

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 ²⁶⁻²⁸, 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 ²⁹.

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 ^{30,31}.

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 cérebro³⁰. 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^{32,33}.

Quanto aos aspectos patológicos, a aparência macroscópica da lesão é variável³⁴. 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^{13,34}. 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 pia⁴.

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 tumores³⁰.

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^{4,13}. 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 ventricular⁴.

O meduloblastoma desmoplásico consiste também em densos agrupamentos celulares, circundados por áreas internodulares ricas em reticulina ³⁵. 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 ^{4,36}.

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 ^{37,38}.

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 ³⁰.

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 ³⁹.

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 ³⁹⁻⁴². 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 ⁴³⁻⁴⁶.

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 ⁴⁷⁻⁵⁰.

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 ⁵¹. 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 ³³. 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 clássica³³. Contabiliza apenas 10% dos meduloblastoma, no entanto, é o subgrupo com melhor prognóstico, com índices de 90% de sobrevida livre de doença em 5 anos⁵².

Tabela 1 Subgrupos Moleculares dos Meduloblastomas

Consenso	Wnt	Shh	Grupo 3	Grupo 4
Frequência	10%	30%	25%	35%
Características Demográficas				
idade	Crianças e adultos	Lactentes, crianças e adultos	Lactentes e crianças	Lactentes, crianças e adultos
Gênero (M:F)	1:1	1:1	2:1	2:1
Características Clínicas				
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 alii³³

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 ⁵³. Não são, no entanto, um marcador efetivo, pois 50% das lesões pertencentes ao subgrupo não tem essa característica ⁵⁴⁻⁵⁶. 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 adultos⁵². 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 colaboradores⁵⁷. 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 grupo⁵⁷⁻⁵⁹.

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% apenas⁶⁰. 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 adulta⁵¹.

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 3⁶¹. Alguns autores sugerem que o grupo deveria ser chamado de grupo MYC, mas ainda não há consenso para tal⁶². Outros estudos, baseado nas diferentes características prognósticas dentro do próprio grupo, apontam uma possível subdivisão em subgrupo 3 α e 3 β , uma vez que o primeiro apresenta comportamento agressivo, e o prognóstico do segundo se parece com o grupo 4⁵².

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^{51,60,61}. 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 corrente⁶³.

Tabela 2 Imunofenótipos dos Subgrupos Moleculares dos Meduloblastomas

Grupo Molecular	Imunorreatividade			
	GAB1	β 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 ⁶³.

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 intracraniana⁶⁴. 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 algico, 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^{4,64}.

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 sobrevida⁶⁵.

Diversos outros estudos também não encontraram associação, suscitando a hipótese de que o tempo de evolução dos sintomas tenha correlação com a biologia tumoral^{66,67}. 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 molecular⁶⁸.

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^{37,69}. 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.

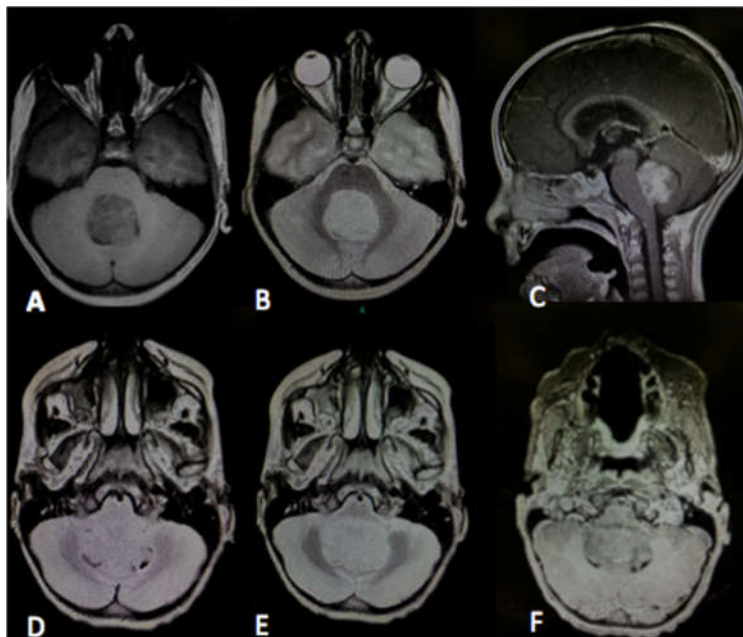


Figura 3: meduloblastoma com hipossinal em T1 (A), hiperssinal em T2 (B) e impregnação heterogênea pelo agente de contraste (C). Meduloblastoma iso/hipossinal em T1 (D) e T2 (E), sem impregnação pelo agente de contraste (F)

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 tumores⁴.

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/rabdoide⁴.

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 liquórica. 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 ⁷⁰⁻⁷².

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 cm², 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 ⁷⁰.

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 ⁷³.

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 1,5cm² 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 nodularidade⁷⁴.

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

Tabela 3 – Estadiamento Metástase segundo Chang et alii⁷⁰

M0	Sem evidencia de disseminação subaracnoideia
M1	Citologia positiva no liquor
M2	Disseminação nodular grosseira no espaço subaracnoideio cerebelar ou cerebral ou no III e/ou IV ventriculo
M3	Disseminação nodular grosseira no espaço subaracnoideio 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 ⁷⁵.

	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 ⁷⁵ 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 manutenção⁷⁶⁻⁷⁸. 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^{76,79-84}. 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 liquórico¹³.

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 necessário⁸⁵⁻⁸⁷. Grandes séries de casos sugerem que entre 19 e 36% dos pacientes irão necessitar de tratamento definitivo para a hidrocefalia⁸⁷⁻⁹⁰. De uma forma geral, crianças com meduloblastomas podem ser manejadas inicialmente com uso de corticoesteroides à derivação ventricular externa, colocada, preferencialmente, imediatamente antes da cirurgia⁹¹.

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 menores⁹². 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)^{93,94}. 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 experientes⁹⁵.

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^{93,94}.

O benefício prognóstico da ressecção grosseiramente total ou quase total dos meduloblastomas na literatura disponível apresenta divergências⁹⁶. 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%^{95,97}.

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 imagem⁷⁴. Quando analisado efeito prognóstico, Albright e colaboradores demonstraram que lesões residuais abaixo de 1,5cm² apresentavam melhor tempo livre de doença, independente de fatores como idade e estadiamento, que lesões residuais maiores⁹⁸. Em contrapartida, estudos também não demonstraram diferença de desfecho quando analisada ressecção total e ressecção maior que 90%¹³. Baseado em tais evidências, atualmente, recomenda-se o maior grau de ressecção possível, atentando-se principalmente para lesão residual aderida ao assoalho do IV ventriculo e aos nervos cranianos, de forma a não agregar morbidade cirúrgica^{98,99}.

8.2 Tratamento Adjuvante

8.2.1 Radioterapia

A radioterapia é a modalidade de tratamento adjuvante mais efetiva no manejo dos meduloblastomas^{4,64,83}. 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^{4,64}.

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 inadequado⁸³.

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 colaboradores⁸³. 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^{74,100}. 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 geral¹⁰⁰.

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 radiação¹⁰⁰. Agentes radiosensibilizadores como carboplatina estão em estudo para averiguar benefício sobre a sobrevida⁴. 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 risco¹⁰⁰.

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 padrão¹⁰¹. 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 grupos¹⁰². 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^{103,104}.

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^{50,64}. 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 padrão¹⁰⁵.

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^{77,106}. 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 população¹⁰⁰.

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^{83, 107,108}.

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% respectivamente¹⁰⁹. 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 apenas⁴.

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 padronização¹¹⁰. 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

Autor/ano	Estudo	Amostra	Idade	Fator em Análise	5a OS/EFS
Taylor 2003 (1992-2000) ⁸²	SIOP-PNET 3	179	>3a/s/ MTx	QT pre RTP com agentes altamente ativos	OS 70%/ EFS 67%
Gajjar 2006 (1996-2003) ⁵⁰	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) ⁷⁶	HIT91	187	>3a	Comparação de protocolos de RT pre e pos	OS 63% EFS 57%
Lantering 2012 ¹⁰⁷	HIT-SIOP PNET 4	340	>4a	Comparação de RT hiperfracionada e convencional	OS 85-87% EFS 77-78%
Packer 2013 (1996-2000) ¹⁰⁸	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 pacientes¹¹¹. A tabela 5 abaixo demonstra os resultados de sobrevida dos estudos clínicos pertinentes a este subgrupo populacional.

Tabela 5 – Estudos Clínicos Meduloblastomas <3 anos

Autor/ano	Estudo	Amostra	Idade	Fator em Análise	5a OS/EFS
Rutkowski 2005 (1992-1997) ¹⁰⁹	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) ¹¹²	SFOP prospective trial in Young children	79	<5a/ s/MTx	Avaliação da QT pos op apenas	OS 73%/EFS 29%
Ashley 2012 (2000-2006) ¹¹¹	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

Autor/ano	Local	Período	Idade	5a OS
Stiller et al 2007¹¹³	Grã- Bretanha	1991-2000	<14a	58%
Lannering et al 2009¹¹⁴	Suécia	1984-2005	<14a	63%
Smoll et al 2012¹¹⁵	USA (SEER)	2000-2006	1a – 9a	72%
Desandes et al 2014¹¹⁶	França	2000-2008	<19a	65%
Johnston et al 2014¹¹⁷	Canada	1990-2009	<18a	69%
Tulla et al 2015¹¹⁸	Alemanha	1991-2012	<14a	69%
Fairley et al 2016¹¹⁹	Norte Inglaterra	1990-2013	<14a	64%
Weil et al 2017¹²⁰	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 seguimento¹²⁰.

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 ^{4,13,74}.

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 químico 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 G₁ 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. β -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. ^[1]_[SEP]

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. ^[1]_[SEP]

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

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. ^[1]_[SEP]

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.

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Childhood Medulloblastoma: survival and prognostic factors in children treated in Southern Brazil a single center experience from 1995 to 2006.

Bleil CB, Antunes ACM, Bizzi JWJ, Bedin A, Oliveira FH

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.

1. Introduction

Medulloblastomas are the most common malignant tumor of the central nervous system (CNS) in children^{1,2}. They account for 20% of the brain neoplasm in the pediatric population and are classified as embryonal tumors according to the world health organization (WHO) classification system published in 2007. In the United States, medulloblastoma incidence is around 5,07 children per million, and they have a bimodal peak at three to four years old, and then again at 8-9 years old³⁻⁵. Epidemiological data in Brazil are rare, and real incidence of this tumor is not known. In a large series of pediatric tumors in an oncology reference center in São Paulo, medulloblastoma prevalence was around 13%⁶.

These tumors arise from the superior medullary velum of the cerebellum. They grow into the IV ventricle or in the cerebellar hemisphere leading to obstructive hydrocephalus⁷. Therefore the main symptoms at diagnosis are headache and vomiting due to intracranial hypertension. Truncal ataxia and limb dysmetria may also happen in response to cerebellar involvement. Metastatic disease is frequent at diagnosis, especially in infants, occurring in around 30% of the cases, nevertheless, symptoms due to cerebrospinal fluid (CSF) dissemination along the spinal cord are rare, and pain is the most common complaint^{5,8}.

Recent research in the genomics area suggests that medulloblastomas may be the result of the disruption of the normal cerebellum development. Genetic mutations seen in familial syndromes named Gorlin Syndrome, Li Fraumeni and Turcot, such as PTCH1, SUFU, APC,

TP53 among others, were also observed in sporadic medulloblastomas. Since these genes are part of intracellular signaling pathways related to normal cerebellum maturation, these findings raised the theory that derangement in this process might be involved in medulloblastoma tumorigenesis⁹.

Later on, Northcott et al, in 2011, analysing 103 tumors and their gene expression profiles found four distinct molecular groups among medulloblastomas¹⁰. In 2012, the first consensus was published and named them according to the signaling pathway involved: Wnt, from Wingless, Shh, from Sonic Hedgehog and group 3 and 4, both still without specific molecular correlation. Each one of them harbors their own epidemiological feature, therefore, acting as distinct entities¹¹.

Since 1969, medulloblastoma risk stratification has suffered few modifications, and Chang's original system is currently still in use¹². Patients younger than 3 years old, with metastatic disease at diagnosis or with a residual tumor greater than 1,5 cm² are considered high risk patients. More recently, other features were added to the original stratification: presence of large cell/anaplasia or myc amplification, both being part of the high-risk group, and Wnt subgroup as part of the low/average risk group¹³.

Survival rates in medulloblastoma patients improved during the end of the nineties: Craniospinal radiotherapy as an adjuvant treatment reached overall cure rates of around 70-85%, leading the risk of death to a reduction of approximately 30%¹⁴. Nowadays, current treatment protocols include maximal safe tumor resection followed by radiotherapy in children older than 3 years old, and chemotherapy with cytotoxic agents, both according to

risk stratification. For children under three years old only chemotherapy with potent agents is allowed due to the possible damage caused by irradiation on immature brain ⁷.

Despite these multimodality treatment regimens, one third of the patients remain incurable and late sequelae impaired life quality of the others two thirds. Hearing loss, impaired growth, behaviour disturbance and cognitive disorders are only a few examples of medulloblastoma treatment side effects. The new information on medulloblastoma molecular subgroups will improve tumor classification. Through the assesment of molecular profiles and evaluation of tumors biological behaviours as prognostic factors, will enable researchers to therapy intensification in high-risk children and promote the treatment de-escalation in those with low-risk disease so as to avoid the significant complications of therapy¹⁵.

In this article we reviewed our 21-year experience in diagnosing and treating medulloblastomas at Hospital da Criança Santo Antônio, Southern Brazil. The aim of our study was to evaluate epidemiological data on medulloblastoma population, determining the spectrum and frequency of the variants encountered. The analysis of overall survival and event free survival rates in our cohort, will enable us to check our institution treatment results and to compare to literature data. The secondary objective is the identification of prognostic factors for survival among the analyzed variables. In the near future we aim to validate an immunohistochemistry protocol to be able to assess molecular diagnosis in medulloblastoma.

2. Patients and Methods

We retrospectively analyzed patients presentin histological medulloblastoma diagnosis from the tumor registry data bank of Hospital da Criança Santo Antônio. Among 423 children

operated on from brain tumors, we identified 69 patients with medulloblastoma, diagnosed and treated between January 1995 and June 2016. Only those with complete medical records and follow-up were included. Exclusion criteria were supratentorial PNETs, insufficient clinical data and follow up information.

The present study was approved by the hospital Research Ethics Committee in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Patient data was collected on the following variables: age, sex, symptoms, pre-diagnostic symptomatic interval (PDSI), presence of hydrocephalus, tumor location, surgical approach, surgical resection, need of definitive hydrocephalus treatment, tumor histology, metastatic disease, tumor relapse, post operative complication and late sequelae.

Patients risk stratification was defined according to Chang's system. Adjuvant conventional radiotherapy was performed according to current protocols, therefore high-risk patients received craniospinal radiation of 36Gy and a posterior fossa boost to complete 54Gy. Low risk patients instead received 24Gy to the neuroaxis and also a posterior fossa boost to complete 54Gy. Chemotherapy (CT) standard protocol consisted of eight doses, once a week, of vincristine in a dose of 1,5mg/m² during RT. After that, eight cycles of vincristine in a dose of 1,5 mg/m², 75 mg/m² of cisplatin and also 75 mg/m² of lomustin were administered. A variation of this protocol was also used, with cyclophosphamide instead lomustin, and in certain cases etoposide was associated to these two described protocols. High risk patients received a high-risk protocol known as Headstart, with high doses of methotrexate,

vincristine, etoposide, cisplatin and cyclophosphamide in five cycles followed by autologous stem cell rescue.

The statistical analysis was performed with SPSS ® version 2.1. Quantitative variables were described by mean and standard deviation and interquartile range, depending on the distribution of the data. Categorical variables were described by absolute and relative frequencies. Overall survival (OS) and event free survival (EFS) were estimated with de Kaplan-Meier method. For OS, time was defined as the interval from the date of surgery to the date of death for all causes, with censoring at the date of the latest follow up visit for alive patients. For EFS, time was the interval also from the date of surgery to the date of an event such as relapse or death, with censoring at the latest follow up visit for alive patients and progression-free patients. For prognostic effect of the variables, multivariate cox regression analysis was applied. The criteria for entry of the variables into the multivariate model was that they had a $p < 0.20$ value in the bivariate analysis and / or being relevant according to the literature. The statistic significance level adopted was 5%.

3. Results

Among the 69 patients enrolled from January 1995 to June 2016, only 61 patients had complete information in medical records, but two were excluded because they were not confirmed as mdulloblastomas. From the 59 patients, 36 were male and 23 were female, a proportion of 1,5:1,0. Mean age in this cohort was 6 years old, ranging from five months to thirteen years old.

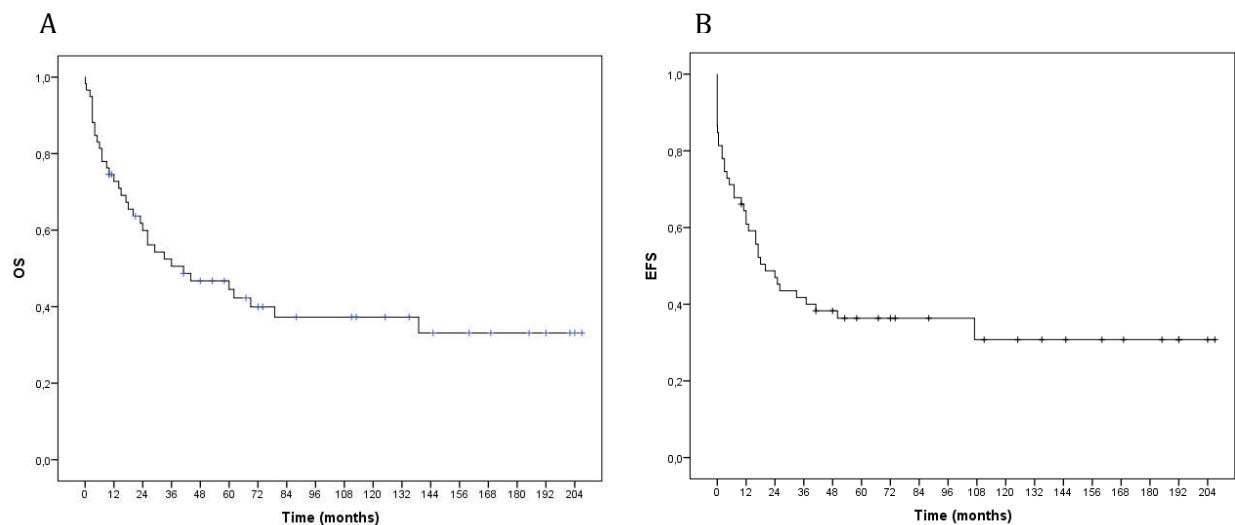
Table 1 shows the sample clinical features in means and standard deviation or medium and interquartile interval.

Table 1 – Clinical Features	
Quantitative Variables	mean ± SD [min-max]/ Md(P25-P75)
Age (months)	70±39,4 [5-165]
PDSI (days)	30(20-60)
Relapse mean time (months)	17[5,5-39]
Categorical Variables	n(%)
Age	
Less 3yo	14(23,7)
Above 3yo	45(76,3)
Symptoms	
Intracranial Hypertension	50(90,9)
Cerebelar Syndrome	23(42,6)
Cranial nerve impairment	14(25,5)
Tumor Location	
Midline (IV ventricle/vermis)	44(81,5)
Cerebelar hemisphere	10(18,5)
Presence of Hydrocephalus	48 (84,2)
EVD insertion	46(83,6)
Definitive treatment for hydrocephalus	28(47,5)
Surgical Approach	
Suboccipital craniotomy	54(91,5)
Others	5(8,5)
Surgical Resection	
Total	43(76,8)
Subtotal	12(21,4)
Biopsy	1(1,8)
Metastatic Disease at diagnose	10(18,2)
Risk Stratification	
Standard risk	33(55,9)
High risk	26(44,1)
RT	
No	18(31,6)
Standard risk	29(50,9)
High risk	10(17,5)
CT	
No	5(8,5)
Standard	22(37,3)
Headstart I/II	14(23,7)
Etoposide protocols	10(16,9)
Others	5(8,5)
Tumor relapse	21(35,6)
Relapse location	20
Local	11(55)
Mass at spine cord/brain	3(15)
CSF dissemination	6(30)
Late Sequelae	39
wihtout late sequelae	26(66,7)
Hypothyroidism	10(25,6)
Growth deficiency	5(12,8)
Hearing loss	4(10,3)

All patients underwent surgery, with gross total resection achieved of 76,8%. The patient who underwent only a biopsy had M4 stage metastatic disease diagnosed at clinical presentation,

with lung impairment. A second surgery was necessary in seventeen patients due to local relapse or as a second look surgery. Postoperative complications such as CSF leakage happened in only five cases. CSF increased cellularity was seen in fifteen cases, and despite negative cultures, all of them were treated as meningitis. Posterior fossa syndrome was diagnosed in five patients. Tumor relapse occurred in 20 patients, in a mean time of 36 months, ranging from 4 to 122 months.

After a median follow up time of 29 months, interquartile range of 10 to 79, the event free survival and overall survival rates from this cohort are shown in the graphs below.

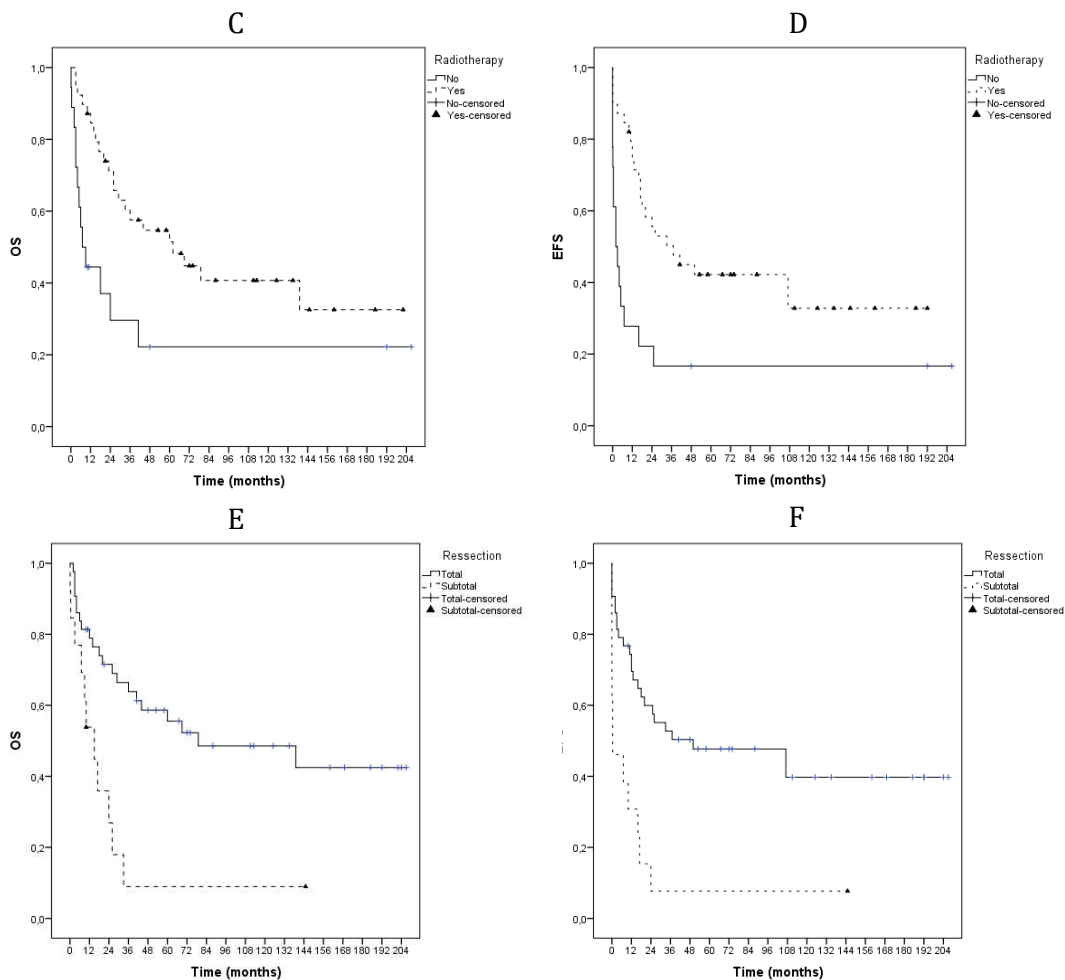


Graph A: Overall Survival in 5 years of 44,5% and in 10 years of 37,3%: Graph B: Event Free Survival in 5years of 36,4% and in 10 years of 30,8%

3.2 Long term survival according to treatment protocols

The evaluation of the impact of surgical resection, radiotherapy and chemotherapy protocols are shown in the Kaplan-Meier curves below. CT protocols had no statistical significance among them. Although both adjuvant treatments had positive impact in OS and EFS in

bivariate analysis, only RT was significant when multivariate analysis was applied (OS $p_{\text{adjusted}} = 0,003$ and EFS $p_{\text{adjusted}} = 0,005$).



Graph C and Graph D (top): OS and EFS for radiotherapy. Graph E and Graph F (bottom): OS and EFS for resection.

Fifteen patients among all who underwent chemotherapy had the protocol interrupted because of treatment complications (n=1), death due to therapy complications (n=6) or death due to disease progression (n=8). All patients who underwent RT ended the protocol.

3.3 Multivariable Analysis of Clinical risk factors.

Neither age, PDSI, need of hydrocephalus definitive treatment, nor tumor relapse had prognostic impact. Postoperative complications were statistically significant on bivariate analysis, although multivariate analysis proved the opposite ($p_{\text{adjusted}} = 0,415$). Metastatic disease at diagnosis was the only variable identified in this cohort that had significance ($p=0,022$, HR 2,76; IC 1,16-6,58). Histology was not assessed in this cohort due to lack of information on histological classification and central pathology review. Only seven tumor specimens were categorized according to the WHO hystological classification.

Table 2 and 3 describe cox regression for OS and EFS and the variables used in this analysis.

Table 2 – OVERALL SURVIVAL - COX REGRESSION ANALYSIS

Variables	n	OS (md)	OS 5yo%	OS 10 yo%	HR (IC 95%) (crude)	P	HR adjusted (IC95%)	Padjusted
Age								
<3 yo	14	26	45,9	45,9	0,96 (0,42-2,20)	0,920	0,49 (0,12-1,92)	0,304
>= 3 yo	45	41	44,5	35,5	1		1	
SPDI					1,00 (0,99-1,01)	0,300		
Hydrocephalus treatment							-	
No	31	-	68,9	59	1		1	
Yes	28	18	18,9	14,2	3,88 (1,87-8,07)	<0,001	1,96 (0,72-5,36)	0,188
Resection								
Total	43	79	55,6	48,6	1		1	
Subtotal	13	15	9	9	3,29(1,54-7,03)	0,002	2,77 (1,14-6,68)	0,024
Metastasis								
No	45	62	51,2	42,2	1		1	
Yes	10	12	18	18	2,76 (1,16-6,58)	0,022	3,45 (1,24-9,54)	0,017
Risk Stratification								
Standard	33	79	59	47	1			
High risk	26	23	24	24	2,27 (1,15-4,48)	0,018	-	
RT protocol								
No	18	7	22,2	22,2	2,56 (1,21 - 5,39)	0,014	-	
Low risk	29	62	52,8	39,1	1		-	
High risk	10	26	45,7	22,9	1,14 (0,45-2,93)	0,782	-	
RT								
No	18	7	22,2	22,2	2,47 (1,23 - 4,96)	0,011	5,71 (1,80-18,1)	0,003
Yes	39	62	51,4	40,7	1		1	
CT								
No	5	3	20,0	20,0	3,92 (1,50 - 10,2)	0,005	2,46(0,66-9,17)	0,179
Yes	53	44	45,6	37,2	1		1	
CT protocol								
No	5	3	20,0	20,0	5,49(1,86-16,2)	0,002	1,79(0,45-7,06)	0,405
Standard	22	-	62,6	50,6	1		1	
Headstart	14	12	23,8	23,8	2,40(0,96-6,03)	0,062	0,51(0,12-2,24)	0,374
Variations including	10	41	40,0	40,0	1,18(0,43-3,25)	0,750	0,40 (0,09-1,71)	0,215
Etoposide								
Others	5	18	0	0	2,39 (0,74-7,73)	0,144	0,92(0,18-4,65)	0,916
Relapse								
No	38	-	53,5	53,5	1		1	
Yes	21	36	33,3	17,9	1,62 (0,83-3,16)	0,156	1,76(0,62-5,01)	0,291
Post Operative Complications								
No	36	69	55,7	43,9			1	
Yes	23	12	26,1	26,1	2,42 (1,24-4,74)	0,010	1,49(0,57-3,88)	0,415

TABLE 3 – EVENT FREE SURVIVAL – COX REGRESSION ANALYSIS

Variables	n	EFS (md)	EFS 5yo(%)	EFS 10 yo(%)	HR (IC 95%) (crude)	P	HR adjusted (IC95%)	Padjusted
Age								
<3 yo	14	4	35,7	35,7	0,83 (0,39-1,74)	0,614	0,66(0,24-1,77)	0,404
>= 3 yo	45	25	36,5	29,2	1		1	
SPDI					1,00 (0,99-1,01)	0,277	-	
Hydrocephalus Definitive Treatment								
No	31	-	56,8	51,1	1		1	
Yes	28	13	14,3	9,5	2,89(1,49-5,61)	0,002	2,88(1,27-6,52)	0,011
Resection								
Total	43	50	47,7	39,8	1		1	
Subtotal	13	0,5	7,7	7,7	3,38(1,65-6,93)	0,001	2,83 (1,26-6,39)	0,012
Metastasis								
No	45	37	43,2	36	1		1	
Yes	10	2	10	10	3,49(1,59-7,66)	0,002	4,23(1,62-11)	0,003
Risk Stratification								
Standard	33	107	50,1	40,1	1		-	
High risk	26	5	19,2	19,2	2,51(1,32-4,76)	0,005	-	
RT Protocol								
No	18	2	16,7	16,7	2,76 (1,36 – 5,60)	0,005	-	
Low risk	29	41	42,9	36,8	1		-	
High risk	10	18	40	20	1,25 (0,52-3,03)	0,615	-	
RT								
No	18	2	16,7	16,7	2,59(1,34 – 5,02)	0,005	3,85(1,50-9,88)	0,005
Yes	39	37	42,2	32,8	1		1	
CT								
No	5	0,1	20	0	3,09 (1,19– 8,04)	0,020	1,84(0,57-5,90)	0,307
Yes	53	24	36,6	33,3	1		1	
CT Protocol								
No	5	0,1	20,0	0	4,70(1,61-13,7)	0,005	1,78(0,45-7,01)	0,411
Standard	22	107	52,5	45	1		1	
Headstart	14	5	14,3	14,3	3,17(1,38-7,26)	0,007	1,04(0,32-3,39)	0,954
Variation including Etoposide	10	25	40,0	40,0	1,13(0,42-3,05)	0,817	0,67(0,19-2,28)	0,526
Others	5	12	20	20	2,65(0,83-8,41)	0,099	1,40(0,34-5,73)	0,636
Post Operative Complications								
No	36	37	44,1	39,2			1	
Yes	23	7	24,2	18,1	2,04 (1,08-3,85)	0,029	1,02(0,45-2,34)	0,958

4. Discussion

During the nineties, overall survival in medulloblastomas improved with the inclusion of routine cranispinal radiation and chemotherapy protocols. At that time, several multicentric trials assessing treatment results on medulloblastoma began and are still in progress. The evaluation of the described overall survival (OS) and event free survival (EFS) can achieve rates as high as 90% in some trials¹⁶⁻¹⁸. Table 4 lists the trials and OS/EFS results.

Author/year	Trial	Sample	Age	Evaluation	5y OS/EFS
Taylor 2003 (1992-2000) ¹⁹	SIOP-PNET 3	179	>3yo/no MTx	Pre-RT chemotherapy with highly active agents	OS 70%/ EFS 67%
Gajjar 2006 (1996-2003) ²⁰	ST-Jude Medulloblastoma 96	134	>3yo	Risk –adapted craniospinal RT followed by high dose CT and stem cell rescue	OS AR 85% HR70% EFS AR 83% HR 70%
Von Hoff 2009 (1991-1997) ¹⁶	HIT91	187	>3yo	Compared pre-radiation and post radiation protocols	OS 63% EFS 57%
Lannering 2012 ²¹	HIT-SIOP PNET 4	340	>4yo	Compared Hyperfractionated RT versus conventional RT	OS 85-87% EFS 77-78%
Packer 2013 (1996-2000) ²²	COGA9961	379	>3yo/no MTx	Survival and incidence of secondary tumors in patients treated with RT and CT	OS 87% EFS81%

As seen above, most publications on survival of medulloblastoma patients describe results of clinical trials, which have stringent eligibility criteria that necessarily influence the survival data²³. Therefore they may not be representative of the general population²⁴. Most of them analyze children older than 3 years old and with no evidence of metastatic disease at diagnosis, two clinical data that previously were recognized as prognostic factor in other series²⁵.

In regard to epidemiological data, population based studies are more reliable. Weil et al analysing the SEER data (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program – a central

cancer registry of the U.S.), identified the year of 1990 as a critical time-point. They labeled two cohorts, the historic one, from 1973 to 1989 and the contemporary cohort (1990-2012) and compared their 5-year OS. They observed that OS ranged from 51% to 69% among both, thus being statistically significant ($p < 0,001$)²⁴. Johnston et al also described this 5-year OS uplift, from 60% to 73% in their cohort in Canada. For both authors medulloblastoma incidence remained stable²³.

The OS rates resulted from this cohort analysis were lower than the ones in the current literature. The possible cause of this difference in outcome is unclear but one should consider some points: better access to health care, faster initial diagnosis, greater recruitment into clinical trials, types of adjuvant therapy, aggressiveness of management at relapse and better supportive care. The average time interval between symptom onset and diagnosis in our review has a median time of 30 days, in accordance with the current literature. Reulecke et al reported an interval of 24 days in a German center while Dobrovoljac et al reported a higher interval of 60 days^{26,27}. According to Kukal et al who compared prediagnostic symptomatic interval to patient's age, tumor histology, tumor location and OS, an association was found between tumor histology and location but there was no correlation between PSI and outcome in their series. Higher grade tumors tend to have a smaller PSI than lower grade tumors which can explain their finding²⁸.

On the other hand, our series comprises patients at high risk stratification, including the ones younger than 3 years old. We also observed that among patients under CT protocols, 15 of them had treatment interruption due to medical complications or death, meaning a loss of 30%. Von Hoff et al reported that 70% of the patients under Packer CT protocol in the HIT91 cohort needed CT dose reduction due to toxicity but all of them accomplished at least four

cycles. Their analysis did not find any negative influence on survival rates²⁹. Still concerning CT protocols in our study, patients who were submitted to the Headstart protocol had a tendency to worse prognosis (EFS $p=0,007$) not confirmed in multivariate analysis ($p=0,954$). In general we did not find any difference between CT protocols, nor that CT in our series was a prognostic factor.

When we analyzed data according to stratification risk, the achieved rates in our cohort were more similar to some population based studies. Fairley et al found an OS of 54% in 5 years for children under fourteen years old in The U.K¹⁴. Similarly, Smoll, in 2012, calculating the cumulative relative survival estimate found a 5-year OS and ten-year OS of 25% / 25% and 56% / 52% for infants and children respectively³⁰. The lack of information from Brazilian cohorts does not allow internal comparisons.

Looking only at children younger than 3 years old we observed an OS rate in 5 and 10 years of 45,9%. None of them underwent radiotherapy protocols, receiving only high dose chemotherapy. Rutkowski et al, in a meta-analysis, evaluated survival and prognostic factors in children under 5 years old. They found OS in 8 years of 56%. Prognostic factors included the extent of resection, metastatic stage and the presence of desmoplasia/extensive nodularity and anaplasia/large cell tumor in histology³¹. Jonhston et al analyzed 96 children under five years old treated in Canadian pediatric oncology centers between 1990 and 2005. In this population-based study, the 5-year OS rate was 45,7%, however 20% of their population was treated with CNS irradiation. As prognostic factors radiotherapy and chemotherapy were statistically significant in their evaluation²³.

In our analysis we did not prove that younger children have worse prognosis. Quite the opposite, our 5-year survival rates are similar in both groups ($p=0,92$). Comparing our 5-year and ten-year OS, as well as EFS rates, especially in the youngest population, we observed minimal difference between them, meaning that our case losses occurred mostly before five years follow up period. According to death in our cohort, we found that only one happened six years after the diagnosis. Another series found that 8 years following the initial diagnosis is a critical time point after which the odds of mortality from medulloblastoma are much lower when compared to all other-cause mortality²⁴.

We achieved gross total resection in 76,8% of the children in our series. This number is in accordance to the literature^{5,7}. Twelve children underwent subtotal resection and one had just a biopsy. Multivariate analysis showed that these two groups have one hundred and seventy seven percent more chance of dying from medulloblastoma than the ones who had total resection ($p=0,024$). Gajjar et al did not find advantage in gross total resection in their series, neither association between extent of resection and the occurrence of posterior fossa syndrome²⁰. Taylor et al in the PNET 3 Study also did not find this association¹⁹. Still there are articles that do correlate the extent of resection with better outcome³².

Curiously hydrocephalus definitive treatment and postoperative complications were correlated to worse outcome in bivariate analysis. Shunt placement or endoscopic third ventriculostomy was needed in almost 50% of the patients and those ones had one hundred eighty eight percent higher chances of dying from the tumor, yet multivariate analysis was only statistically significant for EFS ($p=0,011$). This might be related to the clinical presentation but further studies are necessary.

There are several limitations to this study. Both central pathological and radiological review were not able to be performed due to the lack of the access to the paraffin embedded tissue blocks as well as to the neuroaxis exams pre-MRI era. Also metastatic stage analysis was not possible because of the small number of patients in M2/M3 groups as well as bias from false negative neuroimaging exams from pre MRI era and incomplete information from CSF sample acquisition. Finally this study is subject to all the potencial biases of a retrospective cohort.

5. Conclusion

As far as we know, this retrospective cohort is the largest one in Brazil that evaluated medulloblastomas treatment outcome. Avaliable information in the literature commonly is derived from multicenter clinical randomized trial that includes several countries and sample size can reach hundreds of patients. Eventhough a limited sample, we were able to analyze overall survival and event free survival rates in our institution. The results that we have found are similar to population based studies from the last two decades. Nevertheless one should consider that due to living in a developing country we face more difficulties to promote the more appropriate treatment for medulloblastomas patients.

Similarly to other series we found that extent of resection, presence of metastatic disease, posterior fossa and craniospinal irradiation as prognostic factor. On the other hand age less than 3 years old was not correlated to worse prognosis.

Finally the study of this cohort of medulloblastoma epidemiological data offers us the main features of this significant pathology and in the near future we hope to be able to perform the molecular classification, which will provide the best treatment advances to our patients.

6.Funding Sources

None

7. Conflict of Interest

None declared.

REFERENCES

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. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OK, et al. WHO classification of Tumors of the Central Nervous System. 2007. IARC Lyon, France
5. 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.
6. 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.
7. Chern JJ, Rao G, Lang FF. Medulloblastoma. In Winn R. *Youmans Neurological Surgery.* Elsevier, 6ª Edição, 2011. Cap 126.
8. Packer RJ, Cogen P, Vézina G, et al. Medulloblastoma:clinical and biologic aspects. *Neuro-oncol.*1999;1:232-250
9. Coluccia D, Figuereido C, Isik S, et al. Medulloblastoma: tumor biology and relevance to treatment and prognosis paradigm. *Curr Neuro Neurosci Rep.*2016;16:43
10. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma compromises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol.*2010;29(11):1408-1414
11. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.*2012;123:465-472
12. Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology.*1969;93:1351-1359
13. 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
14. 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.
15. Gerber NU, Mynarek M, Von Hoff K, et al. Recent developments and currents concepts in medulloblastoma. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(3):356-65.
16. Von HoffK, 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.

17. 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

18.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.

19. 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

20. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long- term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*.2006;7:813–20.^{[[1]]}_{SEP}

21. 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

22. 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.

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

24. 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.

25. Massimino, M., et al., Childhood medulloblastoma. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.012>

26. Reulecke BC, Erker CG, Fiedler BJ, et al. Brain tumors in children: initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. *J Child Neurol*. 2008;23(2):178–183.^{[[1]]}_{SEP}

27. Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, et al. Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr*. 2002;161(12): 663 – 667.^{[[1]]}_{SEP}

28. Kukal K, Dobrovoljac M, Boltshauser E, et al. Does diagnostic delay result in decreased survival in paediatric brain tumours? *Eur J Pediatr* .2009;168:303–310

29. Von HoffK, 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.

30. Smoll NR. Relative survival of childhood and adult medullo- blastomas and primitive neuroectodermal tumors (PNETs). *Cancer* 2012;118(5):1313-1322. ^[1]_[SEP]

31. 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.

32. 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.

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

Meduloblastoma na infância: sobrevida e fatores prognósticos em crianças tratadas no sul do Brasil entre 1995 e 2016.

Bleil CB, Antunes ACM, Bizzi JWJ, Bedin A, Oliveira FH

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 doenças, ressecção total.

1. Introdução

Meduloblastomas são os tumores malignos mais comuns do sistema nervoso central (SNC) em crianças^{1,2}. Eles representam 20% das neoplasias cerebrais na população pediátrica e são classificados como tumores embrionários de acordo com o sistema de classificação da Organização Mundial da Saúde publicado em 2007. Nos Estados Unidos, a incidência de meduloblastoma é de aproximadamente 5,7 crianças por milhão, tendo um pico bimodal entre 3 e 4 anos de idade e outro entre 8 e 9 anos³⁻⁵. Dados epidemiológicos no Brasil são raros, e a incidência real deste tumor é desconhecida. Em centro de referência em oncologia em São Paulo, a prevalência do meduloblastoma é de cerca de 13%⁶.

São tumores originados a partir do véu medular superior do cerebelo. Eles crescem em direção ao IV ventrículo ou no hemisfério cerebelar levando à hidrocefalia obstrutiva: portanto os principais sintomas no diagnóstico são cefaléia e vômitos secundários à hipertensão intracraniana⁷. Ataxia de marcha e dismetria podem ocorrer também em resposta

ao envolvimento cerebelar. Doença metastática é frequente no diagnóstico, especialmente em crianças, ocorrendo em cerca de 30% dos casos. Sintomas devidos à disseminação ao longo da medula espinhal são raros e dor é a apresentação mais comum^{5,8}.

Pequisas recentes em biologia molecular sugerem que os meduloblastomas podem ser o resultado da interrupção do desenvolvimento normal do cerebelo. Mutações genéticas vistas em síndromes familiares: Síndrome de Gorlin, Li Fraumeni e Turcot, como mutações do PTCH1, SUFU, APC, TP53 entre outros, são também observadas em meduloblastomas esporádicos. Uma vez que estes genes são parte de vias de sinalização intracelular relacionadas com a maturação normal do cerebelo, estes fatos sugerem a teoria de que o rompimento neste processo pode estar envolvido com a tumorigênese do meduloblastoma⁹.

Porteriormente, Northcott et alii, em 2011, analisando 103 tumores e o seu perfil de expressão gênica, identificaram 4 grupos moleculares distintos entre os meduloblastomas¹⁰. Em 2012, o primeiro consenso foi publicado, nomeando-os de acordo com a via de sinalização envolvida: Wnt, de wingless, Shh, de Sonic Hedgehog e grupo 3 e 4, ambos sem correlação molecular específica. Cada um deles abriga suas próprias características epidemiológicas, agindo como entidades distintas¹¹.

Desde 1969, a estadiamento do meduloblastoma sofreu poucas modificações, e o sistema original de Chang é ainda utilizado¹². Pacientes com menos de 3 anos de idade, com doença metastática ou com tumor residual maior que 1,5 cm² são considerados pertencentes ao grupo de alto risco. Mais recentemente, outras características foram adicionadas à estratificação original: presença de tumor com grandes células/anaplasia ou amplificação do gene Myc, como grupo de alto risco, e o subgrupo Wnt como parte do grupo de baixo/médio risco¹³.

No final da década de noventa, observou-se melhora nos índices de sobrevida de pacientes com meduloblastoma tratados, principalmente com o advento da irradiação do neuroeixo. Alcançou-se, assim, índices de sobrevida próximos a 85% e uma redução do risco de morte de 37%¹⁴. Atualmente, os protocolos de tratamento consistem em máxima ressecção tumoral, seguida de radioterapia e quimioterapia com agentes citotóxicos em crianças maiores de 3 anos de idade, ambos de acordo com a estratificação de risco. Para crianças menores de 3 anos, apenas a quimioterapia é permitida, uma vez que a irradiação em cérebros imaturos pode levar a sequelas tardias.

Apesar de todo o esforço do tratamento multidisciplinar, um terço dos pacientes permanece sem cura e os dois terços restantes com danos neurológicos irreversíveis. Perda de audição, déficit de crescimento, distúrbios cognitivo-comportamentais são apenas algumas consequências do tratamento. O entendimento dos subgrupos moleculares vai aprimorar a classificação de tumores : através da avaliação de perfis moleculares e biológicos dos tumores como fatores de prognóstico, será possibilitada a intensificação do tratamento em crianças de alto risco, bem como a promoção do deescalonamento do mesmo nos pacientes de baixo risco¹⁵.

Neste artigo, revisamos a experiência de 21 anos no diagnóstico e tratamento de meduloblastomas no Hospital da Criança Santo Antonio, no sul do Brasil. O objetivo deste estudo foi avaliar os dados epidemiológicos desta população, determinando o espectro e a frequência das variáveis encontradas. Através da análise da taxa de sobrevida geral e taxa de sobrevida livre de doença em nossa coorte, verificar a resposta ao tratamento em nossa instituição e comparar com os dados da literatura. O objetivo secundário foi a identificação de

fatores prognósticos para a sobrevida entre as variáveis analisadas. Em um futuro próximo, visamos validar protocolo imunohistoquímico, de maneira a realizar o diagnóstico molecular dos meduloblastomas.

2. Pacientes e métodos

Foram analisados, retrospectivamente, pacientes com diagnóstico histológico de meduloblastoma a partir do banco de registro de tumores do Hospital da Criança Santo Antonio. Dentre as 423 crianças operadas de tumores cerebrais, 69 pacientes com meduloblastoma diagnosticados e tratados entre janeiro de 1995 e junho de 2016 foram identificados. Apenas aqueles que tinham registros médicos completos e acompanhamento foram incluídos. Os critérios de exclusão foram PNETs supratentoriais, dados clínicos e informação de acompanhamento insuficientes.

O presente estudo foi enviado ao comitê de ética em pesquisa e aprovado, tendo sido realizado de acordo com os padrões éticos estabelecidos na declaração de Helsinki de 1964 e suas alterações posteriores.

Os dados das seguintes variáveis foram coletados: idade, sexo, sintomas, intervalo sintomático pré-diagnóstico (ISPD), presença de hidrocefalia, local do tumor, abordagem cirúrgica, ressecção cirúrgica, necessidade de tratamento definitivo para hidrocefalia, histologia do tumor, doença metastática, recidiva tumoral, complicações pós-operatórias e sequelas tardias.

O sistema de Chang foi utilizado para o estadiamento. Radioterapia adjuvante convencional foi realizada de acordo com os protocolos correntes: pacientes de alto risco receberam radiação em neuroeixo de 36Gy e reforço na fossa posterior até completar 54 Gy. Pacientes de baixo risco, por outro lado, receberam 24Gy de radiação no neuroeixo e o mesmo complemento na fossa posterior. O protocolo padrão de quimioterapia utilizado consistia em oito doses semanais de vincristina (1,5mg/m²) durante o tratamento radioterápico. Após, eram administrados oito ciclos de vincristina (1,5mg/m²), cisplatina (75 mg/m²) e lomustina (75 mg/m²). Uma variação deste protocolo consistia na troca de lomustina por ciclofosfamida, ou ainda a associação de etoposide a esses dois protocolos descritos. Pacientes de alto risco recebiam o protocolo HeadStart, com altas doses de metotrexate, vincristina, etoposide, cisplatina e ciclofosfamida em cinco ciclos, seguida de transplante autólogo de medula óssea.

A análise estatística foi realizada no programa SPSS® versão 2.1. As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão e amplitude interquartílica, dependendo da distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para avaliar a sobrevida geral e livre de doença, as curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas. Para controle de fatores confundidores, a análise multivariada de regressão de Cox foi aplicada. Os critérios de entrada das variáveis no modelo multivariado foi de que as mesmas apresentassem um valor $p < 0,20$ na análise bivariada e/ou fossem relevantes de acordo com a literatura. O nível de significância adotado foi de 5%.

3. Resultados

Dentre os 69 pacientes operados desde janeiro de 1995 até junho de 2016, apenas 61 pacientes apresentavam histórico médico completo. Dentre esses, um foi diagnosticado com tumor teratóide/rabdóide e outro com tumor PNET supratentorial, ambos excluídos. Dos 59

pacientes restantes, 36 eram masculinos e 23 femininos, o que representa uma proporção aproximada 1,5:1,0. A média de idade na apresentação foi de 6 anos, variando de 5 meses a 13 anos de idade.

Tabela 1 : características da amostra em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartilico.

Tabela 1 – Características Clínicas	
Variáveis Quantitativas	média ± DP [min-max]/ Md(P25-P75)
Idade (meses)	70±39,4 [5-165]
ISPD (dias)	30(20-60)
Tempo médio recidiva (meses)	17[5,5-39]
Variáveis Categóricas	n(%)
Idade	
Menor 3 anos	14(23,7)
Maior 3 anos	45(76,3)
Sintomas	
HIC	50(90,9)
Síndrome Cerebelar	23(42,6)
Comprometimento Nervo Cran.	14(25,5)
Localização do Tumor	
Linha média(IV vent./vermis)	44(81,5)
Hemisfério Cerebelar	10(18,5)
Presença de Hidrocefalia	48 (84,2)
Necessidade de DVE	46(83,6)
Tratamento definitivo hidrocefalia	28(47,5)
Abordagem cirúrgica	
Craniotomia suboccipital	54(91,5)
Outras	5(8,5)
Extensão Ressecção Cirúrgica	
Total	43(76,8)
Subtotal	12(21,4)
Biópsia	1(1,8)
Doença Metastática no diagnóstico	10(18,2)
Estadiamento	
Risco padrão	33(55,9)
Alto risco	26(44,1)
RT	
Não	18(31,6)
Baixo risco	29(50,9)
Alto risco	10(17,5)

QT	
Não	5(8,5)
Standard	22(37,3)
Headstart	14(23,7)
Associação com Etoposide	10(16,9)
Outros	5(8,5)
Recidiva Tumoral	21(35,6)
Local Recidiva Tumoral	20
Local	11(55)
Nodulo medula/cérebro	3(15)
Disseminação líquor	6(30)
Sequelas Tardias	39
ausentes	26(66,7)
Hipotireoidismo	10(25,6)
Deficit de crescimento	5(12,8)
Deficit auditivo	4(10,3)

Todos os pacientes foram submetidos à cirurgia, atingindo-se ressecção grosseira total em 76,8% dos casos. O paciente submetido apenas a biópsia apresentava doença metastática no diagnóstico (estadiada em grau M4), com comprometimento pulmonar. Uma segunda intervenção foi necessária em 17 pacientes. Complicações pós-operatórias, como fístula líquórica, ocorreram em 5 casos; aumento da celularidade no líquor, por outro lado, ocorreu em 15 casos, e apesar de culturas negativas todos foram tratados como meningite. Síndrome da fossa posterior foi diagnosticada em 5 pacientes. Recidiva tumoral ocorreu em 20 pacientes, em uma média de tempo de 36 meses, variando de 4 a 122 meses.

O tempo de seguimento é dado pela mediana de 29 meses, com intervalo interquartil variando de 10 a 79 meses. As taxas de sobrevida global e sobrevida livre de doença desta coorte são demonstradas no gráfico abaixo.

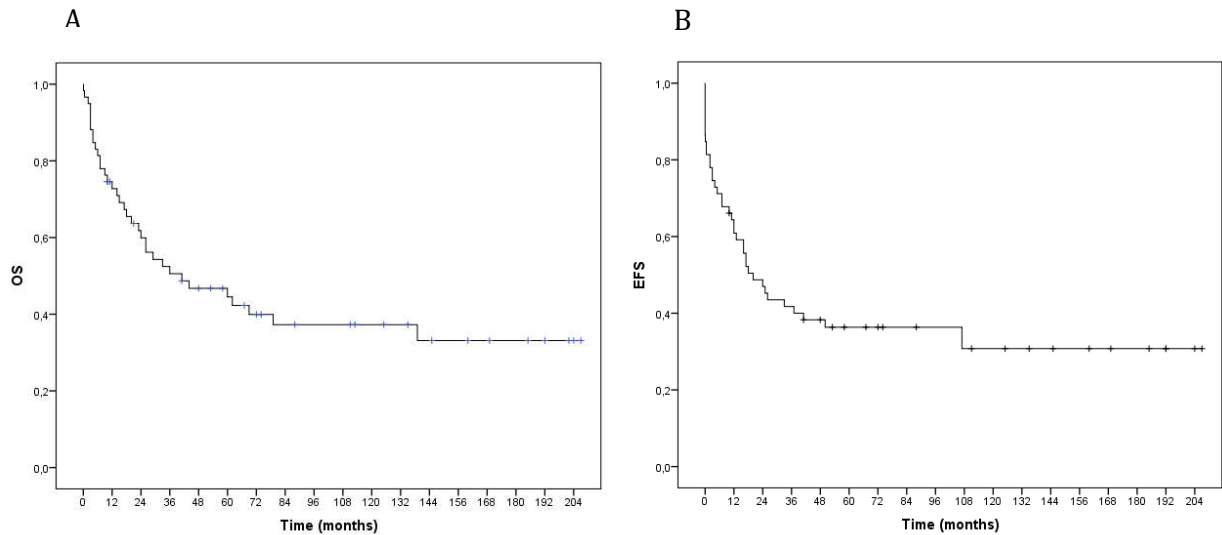


Gráfico A: Sobrevida global em 5 anos - 44,5% e em 10 anos - 37,3%; Gráfico B: Sobrevida livre de doença em 5 anos - 36,4% e em 10 anos - 30,8%

3.2 Sobrevida de acordo com o protocolo de tratamento

A avaliação do impacto da ressecção cirúrgica, da radioterapia e da quimioterapia na sobrevivida dos pacientes é demonstrada nas curvas de Kaplan-Meier abaixo. Os protocolos de quimioterapia não apresentaram significância estatística quando analisados entre eles. Apesar de ambos tratamentos adjuvantes apresentarem impacto positivo na SG e na SLD na análise bivariada, mas apenas a radioterapia se mostrou significativa quando aplicada análise multivariada (SG $p_{ajustada} = 0,003$ and SLD $p_{ajustada} 0,005$).

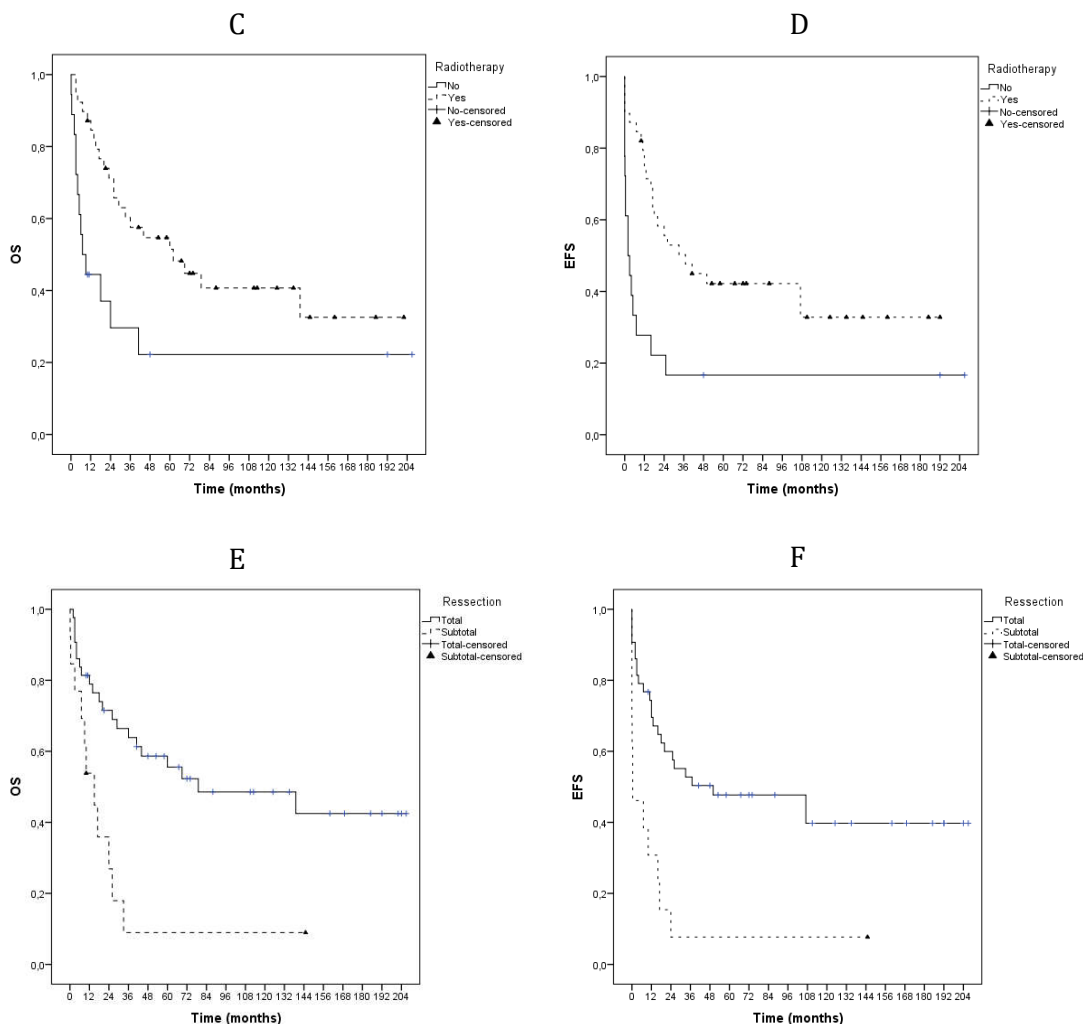


Gráfico C e Gráfico D (topo): SG e SDL para radioterapia. Gráfico E e Gráfico F (base): SG e SDL para ressecção.

Dos pacientes submetidos à quimioterapia, 15 tiveram seu protocolo interrompido: complicações do tratamento (n=1), morte por complicação (n=6) ou por morte por progressão da doença (n=8). Todos os pacientes que realizaram radioterapia terminaram o tratamento.

3.3 Fatores de risco: análise multivariada

Em nosso estudo, não encontramos impacto no prognóstico para as seguintes variáveis: idade, intervalo sintomático pré-diagnóstico, necessidade de tratamento definitivo da hidrocefalia e recidiva tumoral. Complicações pós-operatórias apresentaram significância estatística na análise bivariada, no entanto a análise multivariada provou o oposto ($p_{\text{adjusted}} 0,415$). Doença

metastática no momento do diagnóstico foi a única variável estudada que apresentou significância ($p= 0,022$, HR 2,76; IC 1,16-6,58). Não se realizou estudo da variável histologia nesta coorte, devido à ausência de informações da classificação histológica da OMS. Apenas 7 espécimes tumorais foram categorizadas conforme classificação da OMS 2007.

A Tabela 2 e 3 descrevem a regressão de Cox para SG e SLD e as variáveis utilizadas na análise.

Tabela 2- – SOBREVIDA GERAL – ANÁLISE DA REGRESSÃO DE COX

Variáveis	n	SG(md)	SG 5a%	SG 10 a%	HR (IC 95%) (crude)	P	HR adjusted (IC95%)	Padjusted
Idade								
<3 a	14	26	45,9	45,9	0,96 (0,42-2,20)	0,920	0,49 (0,12-1,92)	0,304
>= 3 a	45	41	44,5	35,5	1		1	
ISPD					1,00 (0,99-1,01)	0,300		
Tratamento Hidrocefalia							-	
Não	31	-	68,9	59	1		1	
Sim	28	18	18,9	14,2	3,88 (1,87-8,07)	<0,001	1,96 (0,72-5,36)	0,188
Ressecção								
Total	43	79	55,6	48,6	1		1	
Subtotal	13	15	9	9	3,29(1,54-7,03)	0,002	2,77 (1,14-6,68)	0,024
Metástase								
Não	45	62	51,2	42,2	1		1	
Sim	10	12	18	18	2,76 (1,16-6,58)	0,022	3,45 (1,24-9,54)	0,017
Estadiamento								
Standard	33	79	59	47	1			
Alto risco	26	23	24	24	2,27 (1,15-4,48)	0,018	-	
Protocolo de RT								
Não	18	7	22,2	22,2	2,56 (1,21 - 5,39)	0,014	-	
Baixo risco	29	62	52,8	39,1	1		-	
Alto risco	10	26	45,7	22,9	1,14 (0,45-2,93)	0,782	-	
RT								
Não	18	7	22,2	22,2	2,47 (1,23 - 4,96)	0,011	5,71 (1,80-18,1)	0,003
Sim	39	62	51,4	40,7	1		1	
QT								
Não	5	3	20,0	20,0	3,92 (1,50 - 10,2)	0,005	2,46(0,66-9,17)	0,179
Sim	53	44	45,6	37,2	1		1	
Protocolo de QT								
Não	5	3	20,0	20,0	5,49(1,86-16,2)	0,002	1,79(0,45-7,06)	0,405
Standard	22	-	62,6	50,6	1		1	
Headstart	14	12	23,8	23,8	2,40(0,96-6,03)	0,062	0,51(0,12-2,24)	0,374
Variações com Etoposide	10	41	40,0	40,0	1,18(0,43-3,25)	0,750	0,40 (0,09-1,71)	0,215
Outros	5	18	0	0	2,39 (0,74-7,73)	0,144	0,92(0,18-4,65)	0,916
Recidiva								
Não	38	-	53,5	53,5	1		1	
Sim	21	36	33,3	17,9	1,62 (0,83-3,16)	0,156	1,76(0,62-5,01)	0,291
Complicações pós-operatórias								
Não	36	69	55,7	43,9			1	
Sim	23	12	26,1	26,1	2,42 (1,24-4,74)	0,010	1,49(0,57-3,88)	0,415

Tabela 3 – SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA – ANÁLISE DA REGRESSÃO DE COX

Variáveis	n	SLD (md)	SLD5a(%)	SLD 10 a(%)	HR (IC 95%) (crude)	P	HR adjusted (IC95%)	Padjusted
Idade								
<3 a	14	4	35,7	35,7	0,83 (0,39-1,74)	0,614	0,66(0,24-1,77)	0,404
>= 3 a	45	25	36,5	29,2	1		1	
ISPD					1,00 (0,99-1,01)	0,277		
Tratamento da Hidrocefalia							-	
Não	31	-	56,8	51,1	1		1	
Sim	28	13	14,3	9,5	2,89(1,49-5,61)	0,002	2,88(1,27-6,52)	0,011
Ressecção								
Total	43	50	47,7	39,8	1		1	
Subtotal	13	0,5	7,7	7,7	3,38(1,65-6,93)	0,001	2,83 (1,26-6,39)	0,012
Metástase								
Não	45	37	43,2	36	1		1	
Sim	10	2	10	10	3,49(1,59-7,66)	0,002	4,23(1,62-11)	0,003
Estadiamento								
Standard	33	107	50,1	40,1	1			
Alto risco	26	5	19,2	19,2	2,51(1,32-4,76)	0,005	-	
Protocolo RT								
Não	18	2	16,7	16,7	2,76 (1,36 – 5,60)	0,005	-	
Baixo risco	29	41	42,9	36,8	1		-	
Alto risco	10	18	40	20	1,25 (0,52-3,03)	0,615	-	
RT								
Não	18	2	16,7	16,7	2,59(1,34 – 5,02)	0,005	3,85(1,50-9,88)	0,005
Sim	39	37	42,2	32,8	1		1	
QT								
Não	5	0,1	20	0	3,09 (1,19– 8,04)	0,020	1,84(0,57-5,90)	0,307
Sim	53	24	36,6	33,3	1		1	
QT Protocol								
Não	5	0,1	20,0	0	4,70(1,61-13,7)	0,005	1,78(0,45-7,01)	0,411
Standard	22	107	52,5	45	1		1	
Headstart	14	5	14,3	14,3	3,17(1,38-7,26)	0,007	1,04(0,32-3,39)	0,954
Variações com Etoposide	10	25	40,0	40,0	1,13(0,42-3,05)	0,817	0,67(0,19-2,28)	0,526
Outros	5	12	20	20	2,65(0,83-8,41)	0,099	1,40(0,34-5,73)	0,636
Complicações pós-operatórias								
Não	36	37	44,1	39,2	1		1	
Sim	23	7	24,2	18,1	2,04 (1,08-3,85)	0,029	1,02(0,45-2,34)	0,958

4. Discussão

Durante os anos noventa, os índices de sobrevida geral dos pacientes com meduloblastoma apresentaram melhora após a inclusão dos protocolos de quimioterapia e de irradiação do neuroeixo. Na mesma época, diversos estudos multicêntricos foram iniciados para avaliação do resultado do tratamento de pacientes com meduloblastoma, e até hoje continuam. A análise de SG e SLD descrita por eles alcança taxas de até 90%¹⁶⁻¹⁸. A tabela 4 lista os estudos e os respectivos resultados de SG/SLD.

Tabela 4 – Estudos Clínicos Meduloblastoma

Autor/ano	Estudo	Amostra	Idade	Fator em Análise	5a OS/EFS
Taylor 2003 (1992-2000) ¹⁹	SIOP-PNET 3	179	>3a/s/ MTx	QT pre RTP com agentes altamente ativos	OS 70%/ EFS 67%
Gajjar 2006 (1996-2003) ²⁰	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) ¹⁶	HIT91	187	>3a	Comparação de protocolos de RT pre e pos	OS 63% EFS 57%
Lannering 2012 ²¹	HIT-SIOP PNET 4	340	>4a	Comparação de RT hiperfracionada e convencional	OS 85-87% EFS 77-78%
Packer 2013 (1996-2000) ²²	COGA9961	379	>3a/ s/MTx	Sobrevida e incidencia de tumores secundarios pos RT e QT	OS 87% EFS81%

Como demonstrado acima, a maior parte das publicações referentes à sobrevida dos pacientes com meduloblastoma descreve resultados de estudos clínicos, os quais apresentam estrito critério de elegibilidade, comprometendo o resultado da sobrevida²³. Em outras palavras, estes estudos não são representativos da população em geral²⁴. Não só isso, eles analisam apenas

pacientes acima de 3 anos e sem evidência de doença metastática no momento do diagnóstico, duas informações clínicas que previamente foram identificadas com o fatores prognósticos²⁵.

No que tange aos dados epidemiológicos, estudos populacionais são mais confiáveis. Weil et alii analisaram as informações do banco de dados norte-americano SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program), identificando o ano de 1990 como marco temporal crítico. Os mesmos autores nomearam uma coorte histórica, do período 1973 a 1989, e uma coorte contemporânea, de 1990 a 2012. Compararam a SG em 5 anos e observaram diferença estatística entre as mesmas (51% versus 69%, $p < 0.001\%$)²⁴. Ao analisar a coorte de pacientes tratados no Canadá, Johnston et alii também identificaram aumento nas SG em 5 anos, de 60% a 73%. A incidência de meduloblastomas neste período em ambos estudos se manteve estável^{23,24}.

Comparando os índices de SG resultantes da análise desta coorte, podemos perceber eles são ligeiramente mais baixos que a literatura em geral aponta. A causa desta diferença em desfecho é desconhecida. Podemos considerar alguns pontos: melhor acesso ao sistema de saúde, diagnóstico precoce, recrutamento para estudos clínicos, melhores tecnologias para terapia adjuvante, maior agressividade no manejo da recidiva tumoral e melhor sistema de saúde. Sobre o intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença, em nossa revisão encontramos a mediana de 30 dias, o que está de acordo com a literatura corrente. Reulecke et alii relataram um intervalo médio de 24 dias em um centro alemão, enquanto Dobrovolic et alii descreveram um intervalo maior de 60 dias^{26,27}. De acordo com Kukal et alii, que comparam um intervalo sintomático pré-diagnóstico com idade do paciente, histologia tumoral, localização tumoral e SG, houve associação apenas entre histologia e localização tumoral. Em sua série, não foi encontrada correlação entre ISPD e desfecho.

Tumores de alto grau tem uma tendência a apresentar menor ISPD, enquanto tumores de baixo grau apresentam maior ISPD, fato este que pode explicar tais achados²⁸.

Por outro lado, nossa coorte compreende pacientes estratificados como alto risco, incluindo pacientes com menos de 3 anos. Também observamos que entre os pacientes submetidos à quimioterapia, 16 deles interromperam o protocolo devido à morte ou complicações, o que representa uma perda de 30% da amostra. Von Hoff et alii descreveram que 70% de seus pacientes sob o protocolo quimioterápico de Packer na coorte HIT91 necessitaram de redução de dose devido à toxicidade, contudo todos atingiram o término do tratamento. Sua análise não encontrou influência negativa na sobrevida destes pacientes apesar desta alteração²⁹. Ainda considerando os protocolos de quimioterapia em nosso estudo, pacientes submetidos ao tratamento HeadStart apresentaram uma tendência a pior prognóstico (SLD $p=0,007$), não confirmada, no entanto, na análise multivariada ($p=0,954$). De uma forma geral, não encontramos diferença entre os protocolos de quimioterapia em nossa análise, nem tampouco identificamos a quimioterapia como fator prognóstico

Quando verificamos os dados de acordo com a estratificação de risco, os índices que a nossa coorte atinge são similares a estudos populacionais. Fairley et alii encontraram SG em 5 anos de 54% nas crianças abaixo de 14 anos no Reino Unido¹⁴. Nesta tendência, Smoll (2012) descreveu o cálculo estimado de SG em 5 anos e em 10 anos de 25%/25% e 56%/52% em lactentes e crianças respectivamente³⁰. A ausência de informações de coortes brasileiras não permitem comparações nacionais.

Analisando apenas pacientes abaixo de 3 anos, observamos SG de 5 e 10 anos de 45,9%. Nenhum deles foi submetido à irradiação, mas apenas altas doses de quimioterapia.

Rutkowski et alii em sua meta-análise avaliaram sobrevida e fatores prognósticos em crianças menores que 5 anos, encontrando também SG em 8 anos de 56%. Os fatores prognósticos identificados foram grau de ressecção tumoral, estadiamento metastático, presença de desmoplasia/extensa nodularidade e anaplasia/grandes células na histologia tumoral³¹. Jonhston et alii estudaram 96 crianças com menos de 5 anos, tratadas em centro oncológico canadense de referência, entre 1990 e 2005. Encontraram, em seu estudo populacional, índices de SG em 5 anos de 45,7%, muito embora 20% da população tenha recebido tratamento de irradiação no SNC. Os fatores prognósticos identificados neste estudo foram radioterapia e quimioterapia²³.

Em nossa análise, não provamos que criança menor que 3 anos apresenta pior prognóstico, sendo as taxas de sobrevida geral em 5 anos semelhantes para os dois grupos ($p=0,92\%$). A comparação entre SG de 5 anos e SG de 10 anos, bem como a comparação de SLD em 5 anos e SLD em 10 anos, especialmente nos mais novos, apresentou mínima diferença. Tal fato sugere que as perdas por morte ocorreram antes dos 5 anos de seguimento. Avaliando a presença do evento morte em nossa coorte, encontramos que apenas uma ocorreu após 6 anos do diagnóstico. Outros estudos descrevem 8 anos de seguimento como ponto crítico, a partir do qual as chances de óbito decorrentes da progressão da doença são menores que outras causas de mortalidade²⁴.

Quanto a extensão da ressecção cirúrgica, atingimos ressecção grosseira total em 76,8% das crianças estudadas, o que está de acordo com o descrito na literatura^{5,7}. Doze crianças foram submetidas à ressecção subtotal, enquanto apenas uma foi submetida à biópsia. A análise multivariada demonstrou que ambos os grupos apresentam uma chance cento e setenta e sete vezes maior de morrer devido ao meduloblastoma que aqueles submetidos à ressecção total

($p=0,024$). Gajjar e col. não identificaram vantagem em atingir máxima ressecção tumoral em sua série, nem correlação entre o grau de ressecção e a ocorrência de síndrome de fossa posterior²⁰. Taylor et alii no estudo PNET 3 também não encontraram associação entre extensão de ressecção tumoral de desfecho clínico¹⁹. Ainda assim, diversos relatos na literatura correlacionam positivamente ressecção tumoral e sobrevida³².

Curiosamente, a necessidade do tratamento definitivo da hidrocefalia e a presença de complicação pós-operatória foram correlacionados com pior prognóstico na análise bivariada. A necessidade de colocação de derivação ventrículo-peritoneal ou terceiro ventriculostomia endoscópica foram necessárias em 50% dos pacientes e nestes a chance de óbito devido ao tumor foi 188 vezes maior do que nos pacientes que não requereram tratamento ($p=0,011$). Tal fato pode estar correlacionado à apresentação clínica, contudo mais estudos são necessários.

Existe uma série de limitações neste estudo: tanto a revisão diagnóstica de exames anátomo-patológicos quanto a revisão radiológica não foram realizadas devido à falta de acesso aos blocos de parafina e às imagens de RM do neuroeixo.

Além deste fato, também não foi realizada a análise dos pacientes de acordo com estadiamento metastático devido ao pequeno número de pacientes em estágio M2/M3, assim como presença de viés de falso negativo resultante de exames de imagem anteriores à época da RM ou às informações incompletas da coleta de liquor. Por fim, o estudo está também sujeito aos potencial viés inerente aos estudos de coorte retrospectiva.

5. Conclusão

Até onde é conhecido, esta é a maior coorte retrospectiva descrita no Brasil avaliando pacientes com diagnóstico de meduloblastoma tratados em centro brasileiro. As informações disponíveis na literatura comumente são decorrentes de grandes estudos clínicos randomizados que contemplam centros de diversos países e amostras com centenas de pacientes. Apesar de nossa amostra mais restrita, fomos capazes de analisar sobrevida geral e sobrevida livre de doença em nossa instituição. Os resultados encontrados são similares aos estudos de base populacionais realizados nas duas últimas décadas. Mesmo assim, devemos ainda considerar que vivemos em um país em desenvolvimento onde nos deparamos com uma série de dificuldades em promover o tratamento mais adequado aos pacientes portadores de meduloblastoma.

Em semelhança com outras séries, encontramos que a extensão da ressecção tumoral e o tratamento radioterápico correlacionan-se positivamente com desfecho, enquanto que presença de doença metastática, não. Por outro lado, não verificamos que pacientes menores que 3 anos apresentem pior prognóstico.

Finalmente, os dados epidemiológicos desta coorte de pacientes portadores de meduloblastoma nos proporciona o conhecimento mais aprofundado desta importante afecção, que poderá em um futuro próximo nos possibilitar a realização do diagnóstico molecular destes tumores.

7. Fontes de Financiamento

Nenhuma

8. Conflitos de Interesse

Nenhum

REFERENCES

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. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OK, et al. WHO classification of Tumors of the Central Nervous System. 2007. IARC Lyon, France
5. Packer RJ, Macdonald T, Vezina G, et al. Medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors. In Grisold W e Soffietti R. *Handbook of Clinical Neurology* Vol105 3rdseries Neuro-oncology. Elsevier 2012.
6. 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.
7. Chern JJ, Rao G, Lang FF. Medulloblastoma. In Winn R. *Youmans Neurological Surgery.* Elsevier, 6ª Edição, 2011. Cap 126.
8. Packer RJ, Cogen P, Vézina G, et al. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro-oncol.*1999;1:232-250
9. 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
10. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma compromises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol.*2010;29(11):1408-1414
11. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.*2012;123:465-472
12. Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology.*1969;93:1351-1359
13. 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
14. 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.
15. Gerber NU, Mynarek M, Von Hoff K, et al. Recent developments and currents concepts in medulloblastoma. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(3):356-65.
16. 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.

17. 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

18.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.

19. 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

20. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long- term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*.2006;7:813–20.

21. 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

22. 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.

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

24. 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.

25. Massimino, M., et al., Childhood medulloblastoma. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.012>

26. Reulecke BC, Erker CG, Fiedler BJ, et al. Brain tumors in children: initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. *J Child Neurol*. 2008;23(2):178–183.

27. Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, et al. Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr*. 2002;161(12): 663 – 667.

28. Kukal K, Dobrovoljac M, Boltshauser E, et al. Does diagnostic delay result in decreased survival in paediatric brain tumours? *Eur J Pediatr* .2009;168:303–310

29. Von HoffK, 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.

30. Smoll NR. Relative survival of childhood and adult medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors (PNETs). *Cancer* 2012;118(5):1313-1322.

31. 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.

32. 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.