



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ROMULO JOSÉ DE SOUSA

Estudo comparativo da sobrevida entre pacientes com meduloblastoma operados em um centro de referência oncológica e outros hospitais.

**Santarém – Pará
2022**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Romulo José de Sousa

Estudo comparativo da sobrevida entre pacientes com meduloblastoma operados em um centro de referência oncológica e outros hospitais.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Oeste do Pará, como requisito para obtenção do título de mestre.

Orientador: Dr. Maxwell Barbosa de Santana

Co-orientadora: Dra. Gabriela Oigman Bellas

Santarém – Pará

2022

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/UFOPA

S725e Sousa, Romulo José de
 Estudo comparativo da sobrevida entre pacientes com meduloblastoma operados em um centro de referência oncológica e outros hospitais./ Romulo José de Sousa. – Santarém, 2022.
 70 p. : il.
 Inclui bibliografias.

Orientador: Maxwell Barbosa de Santana.
Coorientadora: Gabriela Oigman Bellas.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Oeste do Pará, Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação Tecnológica, Instituto de Saúde Coletiva, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

1. Meduloblastoma. 2. análise de sobrevida. 3. Pediatria. I. Santana, Maxwell Barbosa de, *orient.* II. Bellas, Gabriela Oigman, *coorient.* III. Título.

CDD: 23 ed. 616.994

Bibliotecária - Documentalista: Cátia Alvarez – CRB/2 843



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Aos meus familiares e amigos pelo apoio,
carinho e incentivo.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Sumário

1. INTRODUÇÃO	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1. EPIDEMIOLOGIA DO MEDULOBLASTOMA	13
2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICA.....	16
2.3. DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÕES	17
2.4. DIAGNÓSTICO.....	24
2.5. TRATAMENTO	25
2.6. ESTADIAMENTO E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO	30
2.7. PROGNÓSTICO	32
4. OBJETIVOS.....	33
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	33
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
5. MÉTODOS E CASUÍSTICA	34
5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	34
5.2. ASPECTOS ÉTICOS.....	34
5.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	35
5.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	35
5.5. MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO E DE DESFECHO.....	36
6. RESULTADOS	36
7. DISCUSSÃO.....	50
8. CONCLUSÕES.....	60
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RESUMO

O meduloblastoma (MB) é o tumor cerebral maligno mais comum da infância, representando aproximadamente 15-20% de todos os tumores do sistema nervoso central (SNC) que acometem a população pediátrica. A sobrevida de crianças com meduloblastoma eleva-se de maneira significativa quando é empregado o tratamento combinado de cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a sobrevida entre pacientes com diagnóstico de meduloblastoma operados em um centro de referência oncológica (INCA/RJ – Instituto Nacional de Câncer/Rio de Janeiro/RJ) em comparação com hospitais públicos e privados que encaminharam seus pacientes para tratamento adjuvante (após a cirurgia) para o INCA. Foi descrita uma coorte retrospectiva, de ambos os gêneros, com diagnóstico histopatológico de meduloblastoma, com idades entre 3 e 18 anos, matriculados do setor de Oncologia Pediátrica do Instituto Nacional do Câncer/RJ (INCA/RJ). A coorte descreveu os casos ocorridos entre os anos 2010 a 2021. Considerando os dados demográficos é possível verificar que a maioria é do sexo masculino (55,4%), de etnia branca e parda empatados com 43,1% e 64,6%, respectivamente. Ademais, 95,4% dos pacientes foram submetidos à radioterapia e 87,7% à quimioterapia. Quanto à sobrevida, pacientes operados no INCA/RJ apresentaram uma sobrevida livre de doença maior que os operados fora deste centro de referência e quanto ao tempo de sobrevida global, verificou-se não haver significância estatística entre os dois grupos estudados.

Palavras-chave: Meduloblastoma, Análise de Sobrevida, Pediatria



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ABSTRACT

Medulloblastoma (MB) is the most common brain malignancy of childhood, representing approximately 15-20% of all central nervous system (CNS) tumors that affect the pediatric population. The survival of children with medulloblastoma increases significantly when the combined treatment of surgery, radiotherapy and chemotherapy is used. The main objective of this study was to evaluate survival among patients diagnosed with medulloblastoma operated in an oncology referral center (INCA/RJ – Instituto Nacional de Câncer/Rio de Janeiro/RJ) in comparison with public and private hospitals that visit their patients for treatment. adjuvant (after surgery) for INCA. A retrospective cohort of both genders was described, with histopathological diagnosis of both medulloblastoma, ages between 3 and 18 years, enrolled in the Pediatric Oncology sector of the Instituto Nacional do Câncer/RJ (INCA/RJ). Most of the ethnicities described are the events that occurred between the years 2010 to 2021. Considering the data of male cases, it is possible to verify that it is male (55.4%), and mixed with 43.1% and 44, 6% respectively. In addition, 95.4% of patients were selected for radiotherapy and 87.7% for chemotherapy. How many, patients operated at INCA/RJ showed a lifetime about how many life groups have no meaning about this referral center and disease overall survival time, about the majority between the two groups studied.

Keywords: Medulloblastoma, Survival Analysis, Pediatrics



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Lista de tabelas

Tabela 1 – Sumário dos diagnósticos mais comuns de meduloblastoma e suas correlações clínicas.....	18
Tabela 2 – Estadiamento Chang.....	31
Tabela 3 – Resumo do processamento de caso quanto ao local da cirurgia.....	37
Tabela 4 – Resumo do processamento de caso quanto ao local da cirurgia.....	39
Tabela 5 – Resumo do processamento de caso quanto residual.....	40
Tabela 6 – Resumo do processamento de caso quanto residual.....	42
Tabela 7 – Resumo do processamento de caso quanto ao risco.....	43
Tabela 8 – Resumo do processamento de caso quanto ao risco.....	45
Tabela 9 – Tabela cruzada local da cirurgia e status morte.....	46
Tabela 10 – Tabela cruzada local da cirurgia e presença de recaída após cirurgia.....	46
Tabela 11 – Tabela cruzada local da cirurgia e residual.....	47
Tabela 12 – Tabela cruzada local da cirurgia e risco	47
Tabela 13 – Descritivo e dispersão da associação local e residual para semanas até a morte.....	48
Tabela 14 – Descritivo e dispersão da associação local e risco para semanas até a recaída.....	48
Tabela 15 – Descritivo e dispersão da associação local e residual para semanas até a morte.....	49
Tabela 16 – Descritivo e dispersão da associação local e residual para semanas até a recaída.....	50



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Lista de figuras

Figura 1 – Sobrevida global em semanas quanto ao local da cirurgia (INCA e Fora do INCA).....	38
Figura 2 – Sobrevida livre de doença em semanas quanto ao local da cirurgia (INCA e Fora do INCA).....	39
Figura 3 – Sobrevida global em semanas quanto ao residual (< 1,5 e >1,5).....	41
Figura 4 – Sobrevida livre de doença em semanas quanto ao residual (< 1,5 e >1,5).....	42
Figura 5 – Sobrevida global em semanas quanto ao risco (padrão e alto).....	44
Figura 6 – Sobrevida livre de doença em semanas quanto ao risco (padrão e alto).....	45



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Lista de abreviaturas e siglas

INCA – Instituto Nacional do Câncer

MB – Meduloblastoma

SNC – Sistema Nervoso Central

WNT – Via *Wingless* -(via de sinalização que caracteriza tipo de meduloblastoma)

SHH– Via *Sonic Hedgehog*(via de sinalização que caracteriza tipo de meduloblastoma)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PTCH1 – *Protein patched homolog 1*(termo em inglês) -tipo de gene de supressão tumoral

SUFU – *SUFU negative regulator of hedgehog signaling* (termo em inglês) - tipo de gene que participa da via SHH

SMO – *Smoothed, frizzled class receptor* (termo em inglês) -tipo de gene que participa da via SHH

PTCH2 – *Protein Patched Homolog 2*(termo em inglês) -tipo de gene que participa da via SHH

GLI2 – *GLI family zinc finger 2* (termo em inglês) -tipo de gene que participa da via SHH

SFRP1 – *Secreted frizzled related protein 1*(termo em inglês) -marcador tumoral detectado pela imuno-histoquímica para meduloblastoma subtipo SHH

GAB1 – *GRB2 associated binding protein 1*(termo em inglês) -marcador tumoral detectado pela imuno-histoquímica para meduloblastoma subtipo SHH

NPR3– *Natriuretic peptide receptor 3*(termo em inglês) - marcador tumoral detectado



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

pela imuno-histoquímica para meduloblastoma subtipo WNT

MYC – MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor (termo em inglês) - marcador tumoral detectado pela imuno-histoquímica para meduloblastoma subtipo WNT

PRMT5– *Protein arginine methyltransferase 5* (termo em inglês) -Família de metiltransferases de arginina

KCNA1 –*Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily A Member 1* (termo em inglês) - é um gene codificador de proteínas

MBEN –Meduloblastoma com extensiva nodularidade (sigla em inglês)

CCG – Grupo de crianças com câncer (sigla em inglês)

SIOP – Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica

CCNU –Lamustina – droga quimioterápica

POG– Grupo de oncologia pediátrica (sigla em inglês)

SFOP – Sociedade francesa de oncologia pediátrica (sigla em inglês)

GPOH – Sociedade de Oncologia e Hematologia Pediátrica(sigla em alemão)

RM – Ressonância magnética

TCLE – Termo de Consentimento Livre Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

1. Introdução

Dentre os tumores cerebrais, aqueles do compartimento infratentorial (astrocitomas, meduloblastomas e ependimomas) correspondem a aproximadamente 60 a 70%, sendo que o restante está localizado na porção supratentorial, representado por tumores de vias óticas, hipotalâmicos, craniofaringiomas, tumores ventriculares e gliomas (5).

O meduloblastoma (MB) é o tumor encefálico maligno mais comum da infância, representando aproximadamente 25% de todos os tumores do sistema nervoso central (SNC) que acometem a população pediátrica (1).

Foi descrito por Harvey Cushing e Percival Bailey em 1925 e é considerado um tumor embrionário neuroepitelial maligno do cerebelo. Recebeu esse nome porque se acreditava que o tumor embrionário primitivo derivava de um tipo de célula indiferenciado denominado “meduloblasto”, que se acredita surgir ao redor do revestimento endimário do quarto ventrículo (2).

O tratamento para o meduloblastoma evoluiu para regimes multimodais que incluem ressecção cirúrgica máxima, irradiação cranioespinhal e quimioterapia, tornando o meduloblastoma curável em até 70% a 80% dos pacientes (3). Porém, tal melhora na sobrevida muitas vezes ocorre à custa de uma redução na qualidade de vida dos pacientes. (4). Tal redução deve-se aos efeitos colaterais do tratamento principalmente da radioterapia ou quimioterapia quando indicadas. Quando se fala em sobrevida, devemos levar em consideração os conceitos de sobrevida global, sobrevida livre de doença e sobrevida livre de progressão. A sobrevida global é o período durante o qual um paciente permanece vivo após diagnóstico da doença ou início do tratamento. Sobrevida livre de doença é o período em que não se detectam sinais e sintomas da doença após um tratamento. E sobrevida livre de progressão é



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

um período após um tratamento que não conseguiu eliminar a doença durante o qual a mesma permanece estável, não progride.

A sobrevida (global e livre de doença) de crianças com meduloblastoma eleva-se de maneira significativa quando é empregado o tratamento combinado de cirurgia, radioterapia e quimioterapia (6). Entretanto, dentre os efeitos tardios do tratamento estão incluídos: déficits motores, sensitivos, endocrinológicos, cognitivos, neuropsicológicos (7) e o desenvolvimento de neoplasias secundárias, relacionadas à quimioterapia, como as leucemias mieloides, e à radioterapia, meningiomas, osteossarcomas. Além disso, as sequelas serão mais intensas, quanto mais precoce for a idade de exposição à radioterapia e proporcionalmente ao tamanho do campo irradiado e dose utilizada(4,7).

A importância do presente estudo constitui-se na necessidade de comparar a sobrevida de pacientes com diagnóstico de meduloblastoma operados em um centro de referência oncológica (INCA – Instituto Nacional de Câncer) e outros hospitais públicos e privados que não são referência e que encaminham seus pacientes após a cirurgia (tratamento adjuvante). Através disso, promover esclarecimentos sobre o tratamento (ajudando na elaboração de protocolos hospitalares adaptados à realidade do nosso sistema de saúde) e seguimento desses pacientes nestas distintas instituições.

Desse modo, o objetivo da pesquisa foi comparar a sobrevida livre de doença e a sobrevida global entre pacientes com meduloblastoma operados em um centro de referência oncológica e outros hospitais que não são referência, independentemente se públicos ou privados. Para tanto, realizou-se a avaliação da associação entre fatores prognósticos (grau de ressecção tumoral, idade, histopatológico, metástase) e a sobrevida destes grupos de pacientes operados no



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

centro de referência e em outros hospitais. Além disso, houve caracterização dos centros de referência oncológica e possível identificação de fatores que possam contribuir no melhor prognóstico de pacientes operados com meduloblastoma em centros não especializados.

2. Referencial Teórico

2.1 Epidemiologia do meduloblastoma

A neoplasia infantil é cerca de 40 vezes menos comum que a do adulto. Apesar da raridade, excetuando-se as causas externas (acidentes e violência), pode ser considerada a causa mais comum de morte por doença em pacientes de 5 a 14 anos (16), representando 23% da taxa de mortalidade nesta faixa etária (17).

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são considerados os tumores sólidos mais frequentes, principalmente em pacientes menores de 15 anos. Entretanto, quando se considera o câncer infantil como um todo representa cerca de 25% do total dos cânceres, ocupando o segundo lugar, sendo o primeiro ocupado pela leucemia. Quando se considera a faixa etária acima de 15 anos, os tumores de SNC são o terceiro mais frequente, com incidência de 10%, precedidos pelo Linfoma de Hodgkin (16%) e pelos tumores de células germinativas (12%) (6).

O meduloblastoma é o mais frequente dentre os tumores que acometem SNC, correspondendo a aproximadamente 20-25% dos casos (1). O meduloblastoma é um tumor embrionário que por definição ocorre na fossa posterior (18) e que pode ter disseminação liquórica ou, mais raramente, hematogênica.

O meduloblastoma na infância tem distribuição bimodal, apresentando um pico de incidência entre os 3 e 4 anos de idade e o segundo entre os 8 e 9 anos (1).



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nos adultos o meduloblastoma corresponde a apenas 1% dos tumores do SNC, ocorrendo normalmente nos pacientes com menos de 40 anos, dificilmente após a quinta década de vida (18).

Embora o meduloblastoma tenha sua etiologia ainda a esclarecer, ele está associado de forma independente a certas síndromes genéticas predisponentes, como a Síndrome de Gorlin, a Síndrome de Turcot e Síndrome de Li-Fraumeni (19). Além disso, os fatores ambientais também estão incluídos na gênese de tumores cerebrais, o que pode ser corroborado pelo fato de que 1% destes tumores está presente ao nascimento e a maior parte surge até os 5 anos de idade (20). Dessa forma, sugere-se a importância da exposição pré-natal e pós-natal a substâncias tóxicas e carcinogênicas. A relação entre a exposição à radiação ionizante intra-útero e o surgimento de tumores cerebrais é bem conhecida, explicada fisiopatologicamente pela passagem transplacentária de agentes mutagênicos que podem originar tumores muitos anos depois (20).

Os tumores cerebrais tiveram um aumento de 35% entre os anos 1973 a 1994, levando epidemiologistas a questionar se este aumento foi relacionado à maior exposição a fatores etiológicos ou a um maior número de diagnósticos (a partir de 1985 com o maior uso das ressonâncias magnéticas) (20).

Sobrevidas de até 80% vêm sendo alcançadas com o uso atual das terapias multimodais no tratamento do câncer infantil nos países desenvolvidos (21,22). Contudo, 80% das crianças do mundo habitam países de baixa e média renda que concentram apenas 5% dos recursos destinados ao tratamento do câncer (23). Dessa forma, viver em países de extrema desigualdade social, sem acesso à educação e à saúde, implica indiretamente em altas taxas de mortalidade em menores de 5 anos. Existem estudos sobre as diferenças nos resultados de



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

tratamento de câncer como linfoma de Burkitt, leucemia linfóide aguda e carcinoma adrenocortical em países de baixa e alta renda (22).

De acordo com o Banco Mundial o Brasil é um país de renda média-alta (“upper middle-income”), uma vez que seu PIB é de US\$11.790 (2014). Essa classificação muda anualmente e a definição de país de renda média a alta em 2015 variou entre US\$1,045 a US\$12,736 (24). Apesar desta classificação, o país encerra diferenças regionais extremamente marcantes, principalmente nos indicadores sociais de saúde, nutrição e mortalidade infantil (25). Essas diferenças se refletem nos serviços de saúde oferecidos à população.

No que diz respeito à oncologia existem inúmeras implicações sobre as iniquidades sociais. Howard et al (22) enumeram as limitações decorrentes da pobreza em países de baixa renda: o baixo registro do câncer nestes países, barreiras para o diagnóstico de câncer, como a baixa educação dos familiares que tornam difícil o reconhecimento de sinais e sintomas da doença, o precário treinamento de profissionais de saúde da área básica, a pouca tecnologia disponível para diagnóstico além de poucos centros de tratamento de nível terciário e quaternário.

O INCA vem incentivando o estabelecimento de registros públicos de câncer em diversas cidades do Brasil desde os anos 1980, (26) já que os estudos baseados nos registros populacionais permitem uma avaliação do sistema de saúde, medindo o impacto do tratamento (27). Ademais, a descrição da incidência, sobrevida e taxas de mortalidade do câncer permitem o conhecimento da epidemiologia, ajudando na formulação de políticas públicas e medição dos progressos alcançados.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

2. 2 Manifestações clínicas do Meduloblastoma

Os tumores cerebrais produzem sintomas conforme sua localização, dimensões e grau de invasividade (5). O meduloblastoma acomete a fossa posterior, geralmente o teto do quarto ventrículo (28). Dessa forma, ocasiona sinais e sintomas de obstrução liquórica e aumento da pressão intracraniana, bem como de lesões ao cerebelo ou a estruturas do tronco cerebral.

Cerca de 80% das crianças terão apresentação clínica representada por cefaléia e vômitos secundários à hidrocefalia – obstrução da passagem do líquido pelo quarto ventrículo (6). Inicialmente a cefaléia não tem um padrão, mas à medida que a doença progride, torna-se predominante o período matutino, podendo também prejudicar a higiene do sono da criança e ser acompanhada de vômitos em jato, não precedidos por náusea.

Outros sinais também podem ocorrer, como nistagmo, torcicolo, rigidez cervical, ataxia do tronco, paralisia do VI nervo craniano e até mesmo perda de peso. O papiledema pode ocorrer em $\frac{3}{4}$ dos pacientes no momento do diagnóstico. Apesar da variedade de sinais e sintomas, estes não são suficientes para distinguir o meduloblastoma de outros tumores que ocorrem na fossa posterior como os astrocitomas e os ependimomas (5).

Em crianças de faixa etária menor, os sinais e sintomas ocasionados pelo meduloblastoma incluem a macrocefalia, a letargia intermitente, o torcicolo e alguns sinais oftalmológicos como o “olhar do sol poente”, desvio do olhar para baixo devido à compressão tectal, secundária também à hidrocefalia. Sendo assim, o diagnóstico pode se tornar difícil e tardio. A clínica de torcicolo ou rigidez de nuca sugere envolvimento tonsilar ou sinais de herniação (5).



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

O tempo para diagnóstico de tumores cerebrais está entre os mais longos dentre os tumores na infância, com média entre 2 e 5 meses (29). Quanto ao meduloblastoma propriamente dito, o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico pode variar entre 1 a 3 meses (média: 65 dias) e cerca de 1/3 das crianças recebem o diagnóstico após um evento ameaçador à vida, como a hipertensão intracraniana (30).

Em relação à sintomatologia e gravidade dos tumores, parece existir uma relação inversa, já que aqueles que possuem sintomas que perduram por mais tempo parecem ser de mais baixo grau do que aqueles que desenvolvem sintomas mais rapidamente (29,31).

Isso pode ser explicado pelo tipo de progressão dos tumores, pois aqueles que possuem maior velocidade de crescimento produzem sintomatologia mais intensa mais rapidamente. Dessa forma, diagnósticos tardios não parecem estar implicados em desfechos neurológicos piores ou diminuição da sobrevida, uma vez que seriam tumores biologicamente mais favoráveis. Meduloblastomas disseminados parecem ter menor tempo entre sintomas e diagnóstico (29).

2.3 Definição e Classificações do meduloblastoma

A Classificação da OMS de Tumores do SNC de 2007 (59) agrupa com base na morfologia, o meduloblastoma clássico e quatro variantes: desmoplásico/nodular, com nodularidade extensa, anaplásico e de grandes células, os dois últimos com algum grau de sobreposição, sendo considerado como apenas uma entidade em diversos estudos.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

A estratificação que leva em conta a idade, aspectos radiológicos e características clínicas, utilizada no meduloblastoma, não tem explicado satisfatoriamente a variabilidade do prognóstico entre os dois grupos de risco (risco padrão e alto risco) (60). Com o avanço das pesquisas em transcrições genômicas os estudos se direcionaram para análise das vias moleculares de sinalização e suas quebras, que explicariam a tumorigênese. Uma das mais importantes descobertas é a de que o meduloblastoma é uma doença heterogênea (61).

Um consenso, realizado em 2012, definiu a classificação de quatro subgrupos de meduloblastoma: WNT, SHH, Grupo 3 e Grupo 4 (62). Cada um desses grupos possui especificidades demográficas, transcricionais, genéticas e clínicas, com implicações importantes tanto no diagnóstico quanto no tratamento (63). Os grupos 3 e 4 não tem via de sinalização identificada e portanto recebem essa designação.

Em 2016, foram usados dados moleculares associados à histologia, com a intenção de aumentar o grau de “objetividade” e acurácia do diagnóstico que contribuíram para uma atualização na Classificação de Tumores de SNC da OMS (64), na qual foram incorporadas as seguintes entidades, conforme o tabela 1.

Tabela 1. Sumário dos diagnósticos mais comuns de meduloblastoma e suas correlações clínicas

Perfil genético	Histologia	Prognóstico
Meduloblastoma, WNT ativado	Clássico	Tumor de baixo risco, morfologia tipp clássico é encontrada em quase todos os tumores WNT-ativados
	Grandes células/anaplásicos	Tumor de significado clínico-patológico incerto



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

	(muito raro)	
Meduloblastoma, SHH-ativado TP53-mutado	Clássico	Incomum tumor de alto risco
	Grandes células/anaplásicos	Tumor de alto risco; prevalente em crianças com idades 7-17 anos
	Desmoplásico/nodular (muito raro)	Tumor de significado clínico-patológico incerto
Meduloblastoma, SHH-ativado TP53-selvagem	Clássico	Tumor de risco padrão
	Grandes células/anaplásicos	Tumor de significado clínico-patológico incerto
	Desmoplásico/nodular	Tumor de baixo risco em crianças, prevalente em crianças e adultos
	Nodularidade extensa	Tumor de baixo risco na infância
Meduloblastoma, grupo 3	Clássico	Tumor de risco padrão
	Grandes células/anaplásicos	Tumor de alto risco
Meduloblastoma, grupo 4	Clássico	Tumor de risco padrão, morfologia clássica é encontrada em quase todos os tumores do grupo 4
	Grandes células/anaplásicos (muito raro)	Tumor de significado clínico-patológico incerto

Fonte: Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol (Berl). 2016 Jun;131(6):803–20.

A identificação dos grupos pode ser realizada através de certas técnicas, como a expressão do perfil genético, a metilação do DNA ou a imunohistoquímica,



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

sendo que esta última permite a identificação de anticorpos em blocos de parafina e a associação deles com determinado subgrupo molecular. Caracteriza-se como a mais simples, reprodutível e acessível, sendo, portanto, a mais usada em laboratórios de todo o mundo. Estudos em diversas coortes identificou um perfil epidemiológico, características clínicas e genéticas. Atualmente se investiga a possibilidade de um valor prognóstico ou preditivo poder ser agregado a essa divisão em subgrupos (63).

A nova classificação de 2021 reforça a classificação de 2016 representada no quadro 1 acima. Temos também que, através da metilação em larga escala e perfil do transcriptoma, novos subgrupos surgiram em um nível mais granular abaixo dos 4 grupos moleculares principais: 4 subgrupos de SHH e 8 subgrupos de meduloblastomas não-WNT/não-SHH. Como os 4 principais grupos moleculares do meduloblastoma, alguns desses subgrupos estão associados a características clínico-patológicas e genéticas que fornecem utilidade clínica, tendo valor diagnóstico, prognóstico ou preditivo. Um exemplo é o delineamento de 2 (de 4) subgrupos de SHH, SHH-1 e SHH-2, ambos dominados por meduloblastomas de crianças pequenas. Esses subgrupos apresentam resultados significativamente diferentes, e dados de ensaios clínicos recentes sugerem que os esquemas podem ajudar aqueles pacientes com tumores no subgrupo de mau prognóstico, indicando que essas distinções podem ser preditivas e não apenas prognósticas. (65)

Subgrupo WNT (Wingless)

O subgrupo WNT representa tumores que em sua maioria são de histologia clássica, embora alguns tumores do tipo grandes células/anaplásicos se encaixem neste subgrupo. Tem distribuição igual entre os sexos, e são raros nos menores de 3 anos. As metástases são incomuns à apresentação. Representa aproximadamente



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

15% dos meduloblastomas, possui bom prognóstico, com sobrevidas livres de eventos em 5 anos de 90% em 5 com terapia padrão. Localizam-se usualmente nas porções centrais do cerebelo, frequentemente acometendo o tronco cerebral. Apresentam como mutação principal a do gene CTNBB1, que causa acúmulo da molécula β catenina no núcleo. Em 80 a 85% dos casos ocorre a monossomia do cromossomo 6. Embora 15% dos MB WNT demonstrem a mutação TP53, estas não estão associadas a Síndrome de Li Fraumeni nem a mau prognóstico, diferentemente do que ocorre com os tumores SHH que possuem esta mutação (61).

No contexto do diagnóstico molecular WNT MB, a análise da metilação do DNA pode ser considerada como um método de escolha para estratificar clinicamente os pacientes com meduloblastoma, principalmente em combinação com outras técnicas moleculares para confirmação. Além disso, pacientes com WNT MBs localizados podem se beneficiar com irradiações cranioespinhais de menor intensidade e esses métodos de análise podem ser úteis para orientar a redução da intensidade do tratamento, de modo a minimizar os efeitos a longo prazo das terapias utilizadas (66).

Dessa forma, grupos cooperativos têm procurado incorporar o perfil molecular para identificar os tumores WNT e assim reduzir não somente a dose de radioterapia quanto a da quimioterapia. Atualmente não se conhecem alvos terapêuticos para tumores WNT, sendo os esforços concentrados na redução da dose dos tratamentos padrão.

Subgrupo SHH

O desenvolvimento normal do cerebelo se dá através de inúmeras vias transdutorias, e a via SHH é a maior delas. Por isso o nome do subgrupo SHH (sonic



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

hedgehog) já que esta via parece estar relacionada ao surgimento da maioria dos tumores. (2). Mutações no gene de supressão tumoral PTCH1, e em outros genes participantes da via como o SUFU, SMO, PTCH2 e GLI2 parecem predispor ao surgimento do meduloblastoma (63). Estes tumores têm imunohistoquímica positiva para SFRP1 e GAB1, além da deleção do 9q.

No que concerne a fisiopatologia, modelos de camundongos de meduloblastoma, como o Ptch1 +/- de meduloblastoma SHH, provaram ser fundamentais na compreensão dos mecanismos da doença, particularmente o papel dos condutores epigenéticos e moleculares, e no estabelecimento de ensaios pré-clínicos apropriados (67)

Quanto à morfologia, embora quase todos os tumores desmoplásicos/nodulares pertençam a este subgrupo, apenas 50% dos tumores SHH tem esta histologia, sendo o restante de histologia clássica. Alguns tumores anaplásicos são descritos entre os tumores SHH, fazendo deste subgrupo o único que possui os quatro tipos histológicos principais. Quanto à incidência, é muito frequente nos menores de 3 anos e nos maiores de 16 anos e ligeiramente mais frequente entre as mulheres. Metástases à apresentação são incomuns. Tem prognóstico intermediário.

Já existem estudos em fase II abordando o alvo molecular antagonista SMO, que é específico para os meduloblastomas SHH. (68).

Subgrupo 3

Embora a maioria dos tumores do grupo 3 é constituída de meduloblastomas clássicos, do ponto de vista morfológico, é o que abarca o maior número de meduloblastomas anaplásicos. Dessa forma, é o subgrupo que apresenta o pior



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

prognóstico de todos e frequentemente apresenta metástases. Tem imunohistoquímica positiva para NPR3 e expressa MYC. Apresenta ganho de 1q. É mais frequente no sexo masculino do que no feminino e raro em adultos. Além disso, recentemente, a expressão da proteína arginina metil transferase (PRMT) 5 tem sido intimamente associada à função aberrante de MYC em vários tipos de câncer, incluindo tumores cerebrais como o glioblastoma. No entanto, o papel do PRMT5 e sua associação com MYC no meduloblastoma ainda não foram explorados (69).

Subgrupo 4

Mais frequente no sexo masculino do que no feminino (2:1) ele tem prognóstico intermediário. O grupo 4 é considerado o protótipo do meduloblastoma. Apresenta imunohistoquímica positiva para KCNA1 e isocromossomo 17q. No sexo feminino, 80% apresenta perda do cromossomo X.

Em 2021, a OMS alterou a classificação de meduloblastomas para espelhar novos conhecimentos de sua heterogeneidade clínica e biológica. Inicialmente, o consenso estabeleceu 4 grupos moleculares principais: ativado por WNT, *sonic hedgehog* (SHH) ativado, grupo 3 e grupo 4. No entanto, através de metilação em larga escala e perfil de transcriptoma, novos subgrupos têm emergido em um nível mais específico em relação aos 4 principais grupos moleculares: 4 subgrupos de SHH e 8 subgrupos de meduloblastomas que não são WNT e nem SHH. (70)

A classificação histopatológica do meduloblastoma listados na classificação da OMS de 2016 compreendeu 4 tipos morfológicos: clássico, desmoplásico/nodular, meduloblastoma com nodularidade extensa (MBEN, sigla em inglês) e meduloblastoma com células grandes/anaplásicas. Estes foram agora combinados em uma seção que os descreve como padrões morfológicos de um tipo de tumor inclusivo (Meduloblastoma com histologia definida). As diferenças morfológicas têm



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

suas próprias associações clínicas específicas, e molecularmente, os meduloblastomas definidos demonstram associações distintas com os padrões morfológicos. Por exemplo, é fato que os meduloblastomas desmoplásicos/nodulares e MBENs se alinham com o grupo molecular SHH e a maioria está no grupo SHH-1 e subgrupos SHH-2. Quase todos os tumores WNT têm morfologia clássica e a maioria dos tumores de células grandes/anaplásicos pertencem ao subgrupo SHH-3 ou ao subgrupo Grp3/4 2. (70)

2.4 Diagnóstico

Em relação à propedêutica diagnóstica, a tomografia computadorizada (TC) é geralmente o primeiro exame de imagem que deve ser realizado em uma criança que apresente história de cefaléia e vômitos não explicados em um setor de emergência. Na TC o meduloblastoma pode ser descrito como uma massa localizada na linha média, homogênea, que realça contraste no vermis cerebelar, acompanhada ou não por calcificações.

A partir desta suspeição deve-se lançar mão de uma ressonância nuclear magnética (RNM), exame que permite melhor definição das relações entre a lesão e as estruturas anatômicas adjacentes. Neste exame o meduloblastoma pode ser visto como uma massa heterogênea, hipointensa em T1 e com sinal intermediário entre o cinza e o branco em T2. O realce pós contraste é usualmente heterogêneo. Como as metástases espinhais podem ocorrer em cerca de 40% dos pacientes, antes do tratamento adjuvante é imperativo que uma ressonância da coluna cervical, torácica e lombossacra seja feita para descartá-las.

Dentre os diagnósticos diferenciais de lesões expansivas em TCs e RNMs estão os astrocitomas pilocíticos e os ependimomas de fossa posterior.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

O diagnóstico definitivo somente pode ser dado pelo estudo da peça cirúrgica, por meio de laudo histopatológico.

2.5 Tratamento

Cirurgia

O tratamento para meduloblastoma é multimodal e representado por um tripé terapêutico: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Historicamente, quem primeiro descreveu o surgimento do meduloblastoma a partir do vermis cerebelar, seu potencial de metástase e sua maior incidência no sexo masculino foi o neurocirurgião Harvey Cushing, no início do século XX. Dessa forma, nessa época o tratamento empregado constituía-se apenas em cirurgia, com mortalidade pós-operatória em torno de 30% (32). Cushing percebeu uma relação direta entre os pacientes com ressecções mais extensas e maiores sobrevidas, ao contrário daqueles submetidos à biópsia ou à ressecção parcial (33).

O emprego de técnicas microcirúrgicas, monitorização eletrofisiológica e uso de aspirador ultrassônico contribuíram para que a ressecção macroscópica ocorra com mínimo déficit neurológico (5). Nesse sentido, tumores com infiltração de tronco cerebral (aproximadamente 15%) devem ser cuidadosamente abordados, sem intenção de ressecção total.

Em relação ao meduloblastoma, um dos fatores prognósticos mais importantes é o grau de ressecção cirúrgica, podendo este ser avaliado pela visão macroscópica do cirurgião ou pela ressonância magnética pós-operatória. Estudos mostram haver correlação positiva, principalmente em crianças mais velhas e com doença localizada (34). Além disso, o grau de ressecção cirúrgica pode ser controlado pelo cirurgião ao contrário da idade e do estágio M, também fatores fundamentais associados ao desfecho (35).



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

No que diz respeito às complicações pós-operatórias estas podem ser transitórias ou permanentes e incluem mutismo cerebelar (36,37), hipotonia, disfagia, hemiparesia, alterações de humor.

Radioterapia

A radioterapia realizada nos meduloblastomas envolve todo o cérebro, meninges, a medula espinhal até o fim do saco tecal, com *boost* no tumor primário e pode ocorrer até cerca de quatro semanas após a abordagem cirúrgica (38). As doses preconizadas para a radioterapia cranioespinhal são de 2340Gy para pacientes com baixo risco, 3600Gy para paciente de alto risco. O reforço no leito tumoral pode ser feito com doses de até 5400Gy.

Algumas sequelas podem ocorrer após o tratamento com radioterapia, dentre elas endocrinológicas (deficiências hormonais como pan-hipopituitarismo), sequelas neurológicas (déficits de atenção, de memória, dificuldades cognitivas), e ortopédicas, dentre outras. Quanto maior a dose empregada e menor a idade do paciente irradiado, mais graves serão as sequelas, daí a importância de se utilizar estratégias de tratamento que dispensem ou retardem o uso da radioterapia para crianças menores de 5 anos.

Déficits neurocognitivos relacionados à radioterapia em crianças pequenas

Em 1969 está descrito o primeiro estudo que reconheceu as consequências do tratamento radioterápico para a qualidade de vida em crianças com meduloblastoma (39). Oitenta e quatro crianças foram estudadas e foi observado um risco alto de demência associado ao uso de radioterapia craniana e cranioespinhal



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

em menores de 2 anos. Desde então vêm sendo realizados estudos que comprovam essa observação, a de que crianças irradiadas possuem prejuízo na qualidade de vida.

Embora a fisiopatologia ainda não esteja elucidada, a exposição à radioterapia tem sido identificada com um fator de interrupção do processo de mielinização, levando às lesões vistas na substância branca, que é constituída por várias células gliais, como os oligodendrócitos (no sistema nervoso central), que formam e mantêm a bainha de mielina. Esta é uma membrana lipídica (composta por glicofosfolípídeos e colesterol), e tem como função envolver os axônios mantendo a velocidade de condução dos impulsos nervosos, promovendo uma conexão neuronal. O processo de mielinização inicia-se no segundo trimestre da gestação (40), acelera-se ao nascimento e é completado na terceira década de vida.

Nas tomografias computadorizadas é possível visualizar atrofia cerebral, lesões difusas e focais da substância branca e aumento dos ventrículos (41). Já a ressonância magnética (RNM) permite medições volumétricas dos vários tecidos cerebrais.

Atualmente o método mais utilizado para se documentar os efeitos neurocognitivos em crianças tratadas para tumores cerebrais é a medição do quociente de inteligência (QI), já que, em pessoas saudáveis, esta medida não é esperada que se altere durante a vida (42).

Embora os estudos que abordam os déficits neurocognitivos tenham enfoque nas consequências da radioterapia, existem outros fatores que também podem afetar o QI como hidrocefalia e síndrome da fossa posterior (mutismo cerebelar), além do próprio efeito da histologia e localização do tumor e cirurgia (43). Além disso, tumores supratentoriais acarretam maior grau de incapacidade cognitiva comparados aos de fossa posterior quando tratados apenas cirurgicamente.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Déficits cognitivos severos são esperados em crianças irradiadas menores de 5 anos, sobretudo principalmente nas menores de 2 anos, quando os déficits são mais severos. Nesse sentido, a idade, que representa o estágio de maturação cerebral em que a criança se encontra é um dos fatores mais importantes. Embora alguns neuropsicólogos acreditem que crianças pequenas têm maior “neuroplasticidade”, ou seja, maior capacidade de recuperação e desenvolvimento, outros defendem o fato de que estruturas vitais (responsáveis pelas funções compensatórias) são lesadas muito precocemente, sem possibilidade de recuperação (43).

Alterações na capacidade de aquisição de memória, performance acadêmica, atenção e processamento do discurso são apresentados como possíveis sequelas do tratamento radioterápico. Além de intervenções para garantir maior qualidade de vida e independência aos pacientes, a busca por protocolos de tratamento que permitam tratamentos proporcionais à gravidade e à extensão da doença, também contribuem para diminuir as injúrias oferecidas a esses pacientes, que podem permanecer por toda a vida.

Quimioterapia

A sobrevida aumentou de 20-30% na década de 1960, quando foi instituída a quimioterapia, para 62% nos anos 1970 e atualmente está em 83% com o acréscimo da cirurgia e radioterapia no tratamento do câncer em crianças(17).

O meduloblastoma é um tumor quimiossensível. Dois estudos prospectivos mostraram o aumento na sobrevida com a adição da quimioterapia ao tratamento de crianças recém-diagnosticadas: o do Children’s Cancer Group (CCG) e o da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP) no final dos anos 1970 e início dos anos 1980 (44). Ambos os estudos fizeram uma análise comparativa dos



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

tratamentos com radioterapia e radioterapia seguida de quimioterapia (lomustine+vincristina). Nestes, o braço que aliou quimioterapia e radioterapia alcançou sobrevidas livres de evento maiores, sendo pela primeira vez estatisticamente significativa a adição de quimioterapia ao tratamento.

Tendo em vista estes resultados, o grupo colaborativo que reuniu o Children's Hospital of Philadelphia, o Children's National Medical Center (Washington, DC), e o Children's Medical Center of Dallas propôs uma estratégia de tratamento que intensificasse a quimioterapia pós-radioterapia (45). O tratamento consistia de radioterapia cranioespinhal, além de reforço no leito tumoral. Concomitantemente, adicionou-se vincristina durante toda a radioterapia seguida de oito ciclos de cisplatina, CCNU e vincristina. A sobrevida livre de progressão em 5 anos para o grupo foi de 85%.

Quando se considera pacientes menores de 3 anos de idade ao diagnóstico, o tratamento tem mostrado resultados inferiores aos relatados em crianças mais velhas (46–49), possivelmente devido à presença de metástases ao diagnóstico e biologia desfavorável (50).

Com o objetivo de eliminar ou retardar o uso de radioterapia em pacientes menores de 3 anos devido às sequelas endocrinológicas e neurocognitivas, diversos protocolos internacionais foram desenvolvidos, sendo que o primeiro protocolo foi desenvolvido pelo grupo americano *Pediatric Oncology Group* (POG) (51), chamado *Pediatric Oncology Baby Protocol*.

Os resultados destes grupos cooperativos mostraram que apenas pacientes com doença localizada ou totalmente ressecada, a minoria deles, poderia ser tratada apenas com quimioterapia convencional. Aqueles com doença residual pós cirurgia ou doença metastática tinham sobrevidas baixas, mostrando que a doença não estava sendo controlada com o tratamento padrão.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nesse sentido, outras estratégias foram tentadas: quimioterapia sistêmica de altas doses, seguida de radioterapia em caso de recidiva do grupo da *French Society of Pediatric Oncology* (SFOP) (52); o protocolo americano *Head Start* (47) de quimioterapia intensa com resgate com células-tronco; quimioterapia sistêmica e intraventricular do grupo alemão *Gesellschaft fuer Paediatrische Onkologie und Haematologie* (GPOH) (53,54); e quimioterapia sistêmica e radioterapia conformacional local (COG) (55).

2.6 Estadiamento e estratificação de risco do Meduloblastoma

O estadiamento e a estratificação de risco são determinantes no manejo do meduloblastoma. O estadiamento é feito por meio da análise do líquido colhido após a cirurgia por punção lombar e da análise das imagens por RM crânio espinhal pré e pós-operatória de modo a se determinar o volume de doença residual. Caso haja suspeita de doença medular deve-se proceder a biópsia de medula óssea e mielograma, e em caso de suspeita de metástase óssea, proceder a cintilografia.

Com base nessas informações é feita a estratificação de risco e programado o tratamento adjuvante. Os pacientes podem ser classificados em risco padrão ou alto risco quando se considera o volume de doença residual ($>1,5 \text{ cm}^2$), a idade (menores de 3 anos são alto risco) e na vigência de doença metastática. A histologia também é adotada na estratificação e pode ser considerada como fator prognóstico para recidiva, já que meduloblastomas com histologia de grandes células/anaplásico são considerados como alto risco (8).

Aumento na sobrevida pode estar associado a um maior número de ressecções totais alcançadas, o que pode ser demonstrado pelo fato de que



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

pacientes com risco padrão tinham sobrevidas de 60% nos anos 1980, passando para 80 a 85% na atualidade (56).

A Classificação de Chang (tabela 2) é utilizada como estadiamento tradicional e leva em conta o tamanho, localização do tumor (T1 a T4) e a presença de metástases (M0 a M4) conforme o quadro 2. Este estadiamento utiliza imagens pré-operatórias, a impressão do cirurgião quanto ao grau de ressecção e a presença de metástases (6). Atualmente o estadiamento considera as imagens pós-operatórias, avaliando o grau de extensão da ressecção cirúrgica e, portanto, o volume de doença residual. A presença das metástases permanece como importante valor prognóstico.

As crianças pequenas e lactentes são mais suscetíveis a terem disseminação extraneural, embora seja rara. Ademais, quando se considera todos os tumores de sistema nervoso central, o meduloblastoma é o que tem maior risco de disseminação, variando sua incidência de 4% a 25-30% dependendo da referência considerada (6).

Em relação às metástases, os locais mais comuns são o osso e a medula óssea (cerca de 80%), mas já foram descritas metástases em outros sítios como linfonodos, fígado e pulmão. Há também relatos de disseminação tumoral extraneural via derivação ventrículo peritoneal, com implante peritoneal (57).

Tabela 2. Estadiamento Chang

Estadiamento Clínico do Meduloblastoma
Extensão do tumor



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

T1	Tumor primário < 3 cm em diâmetro
T2	Tumor primário ≥ 3 cm em diâmetro
T3	Tumor primário ≥ 3 cm em diâmetro com extensão radiográfica ou operatória para além da fossa posterior
T3a	Extensão até Aqueduto de Sylvius e/ou Foramen da Luschka
T3b	Extensão para o tronco cerebral
T4	Tumor primário ≥ 3 cm em diâmetro com extensão para além do Aqueduto de Sylvius e/ou Foramen Magno
Extensão das Metástases	
M0	Sem evidência de disseminação hematogênea ou subaracnóide microscópica ou macroscópica
M1	Células tumorais microscópicas presentes no fluido cerebroespinal
M2	Metástases nodulares macroscópicas no III ou IV ventrículo ou no espaço subaracnóide do cerebelo ou do cérebro
M3	Metástases nodulares macroscópicas no canal espinal
M4	Metástases sistêmicas fora do eixo cranioespinal

Fonte: Traduzido de Raleigh et al (58)

2.7 Prognóstico

Atualmente as sobrevidas globais em um período de 5 anos são maiores que 80% quando se considera pacientes de risco padrão devido ao uso do



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

tratamento multimodal (cirurgia, quimioterapia e radioterapia). Quando se considera os pacientes com doença metastática, as sobrevidas globais em 5 anos giram em torno de 30-50%. Com a intensificação das quimioterapias (esquemas mieloablativos com transplante autólogo hematopoiético) e uso de esquemas de radioterapia não convencionais (hiperfracionadas) tem-se atingido sobrevidas de até 70% também para estes pacientes, que, no entanto precisam ser confirmadas em estudos futuros (7).

4. Objetivos

4.1 Objetivo principal

Comparar a sobrevida livre de doença e a sobrevida global entre pacientes com meduloblastoma operados em um centro de referência oncológica e outros hospitais que não são referência, independente se públicos ou privados.

4.2 Objetivos específicos

Avaliar a associação entre fatores prognósticos (grau de ressecção tumoral, idade, histopatológico, metástase) e a sobrevida destes grupos de pacientes operados no centro de referência e em outros hospitais.

Caracterização dos centros de referência oncológica e possível identificação de fatores que possam contribuir no melhor prognóstico de pacientes operados com meduloblastoma em centros não especializados



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

5. Métodos e Casuística

5.1 Delineamento do estudo

Foi descrita uma coorte retrospectiva, de ambos os gêneros, com diagnóstico histopatológico de meduloblastoma, com idades entre 3 e 18 anos, matriculados do setor de Oncologia Pediátrica do Instituto Nacional do Câncer (INCA). A coorte descreveu os casos ocorridos entre os anos 2010 a 2021 com objetivo de estudar a sobrevida livre de doença e global de pacientes com meduloblastoma operados em um centro de referência oncológica (Instituto Nacional do Câncer – INCA/RJ) e outros hospitais (públicos ou privados) – estes últimos encaminhados ao INCA para seguimento de tratamento.

Foram realizadas revisões radiológicas (ressonâncias magnéticas de crânio e coluna) dos exames pré-operatórios e os de seguimento que estavam registrados no banco de imagem do INCA/RJ. Os prontuários dos pacientes foram revistos e foram preenchidas fichas de dados com o levantamento das seguintes informações: dados sócio-demográficos, idade, sintomas iniciais, data e local de cirurgia, extensão de ressecção, estadiamento, estratificação, tratamentos realizados, recaída/progressão e status do paciente.

5.2 Aspectos Éticos:

Esta pesquisa respeitou os princípios bioéticos da autonomia, da não maleficência e da beneficência; o primeiro princípio refere-se à necessidade de o indivíduo manifestar sua concordância, mediante um consentimento livre e esclarecido, em fazer parte do estudo cedendo informações pessoais para a análise. O segundo princípio, não maleficência, determina que a pesquisa não pode causar



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

danos físicos, psíquicos ou morais aos seres humanos envolvidos. Deve-se, pois, assegurar aos mesmos que os procedimentos não lhes acarretarão prejuízos.

A pesquisa seguiu estritamente as prescrições de caráter bioético contidas na Resolução nº466/12 do Ministério da Saúde, a qual disciplina as pesquisas científicas envolvendo seres humanos. Este trabalho é uma extensão do projeto de pesquisa “Estudo retrospectivo das características sócio-demográficas, clínicas, histológicas, radiológicas, terapêuticas e fatores prognósticos de pacientes com meduloblastoma no Instituto Nacional do Câncer” aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA-RJ, CAAE: 57814516.1.0000.5274.

Ressalta-se que os dados não foram divulgados separadamente, mas através de uma análise de todas os participantes envolvidos que ficarão sob responsabilidade do pesquisador responsável e serão arquivados, físico e digital, por um período de 5 anos após o término da pesquisa. O coordenador da pesquisa ficará à disposição dos participantes para qualquer informação técnica, metodológica ou outras orientações que se fizerem necessárias por demanda espontânea dos participantes do estudo.

5.3 Critérios de inclusão:

- Pacientes entre 3 e 18 anos, matriculados no INCA entre 2010 e 2021
- Ter realizado cirurgia ou biópsia diagnóstica.
- Possuírem diagnóstico histopatológico de Meduloblastoma

5.4 Critérios de exclusão:

- Ausência de exame de imagem pré e pós-operatória.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

5.5 Medidas de associação e de desfechos

Para caracterizar os participantes foram realizadas frequências e porcentagem, além de medidas de tendência central (média) e dispersão (desvio padrão). A fim de descrever a ocorrência de óbito e a sobrevida global e sobrevida livre de doença entre os grupos foi utilizada a significância determinada pelo teste de qui-quadrado, e comparação por meio da análise de sobrevida através do método proposto por Kaplan-Meier. Para controlar o efeito dos múltiplos fatores considerados (tamanho do tumor, risco do paciente pós cirurgia) foram realizadas associações e comparações por meio do teste Anova. Nas análises foi adotada a probabilidade de erro alfa igual a 0,05. Os dados serão processados e analisados através do programa SPSS versão 25.

6. Resultados

A partir dos dados coletados com pacientes abordados cirurgicamente no INCA e fora do INCA, totalizando 65, pode-se identificar características demográficas e relacionadas com a cirurgia realizada, as quais estão descritas a seguir e subsidiam a discussão e conclusões do presente trabalho. Em um primeiro momento, considerando os dados demográficos é possível verificar que a maioria é do sexo masculino (55,4%), de etnia branca e parda empatados com 43,1% e 64,6%, respectivamente. Ademais, 95,4% dos pacientes foram submetidos à radioterapia e 87,7% à quimioterapia.

Quando estratificados em relação ao local de intervenção cirúrgica, aqueles abordados no INCA totalizam 12 pacientes, sendo a maioria do sexo masculino (66,7%) e da etnia parda (50%), com 75% deles residindo na cidade do Rio de Janeiro. Ademais, todos os pacientes foram submetidos à radioterapia e 83,3% à



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

quimioterapia. Naqueles operados fora do INCA, representando 53 pacientes, tem-se que um pouco mais da maioria é do sexo masculino (52,8%), a etnia prevalente é branca (45,3%) e 62,3% residem na cidade do Rio de Janeiro. Ademais, 94,3% dos pacientes fizeram radioterapia e 88,7% fizeram quimioterapia.

Na sequência, a fim de atingir o objetivo geral do estudo buscou-se verificar a sobrevida global e sobrevida livre de doença quanto ao local da cirurgia (INCA e fora do INCA). Na Tabela 3, observa-se a porcentagem dos que permaneceram vivos (censurados) em cada condição. No grupo dos pacientes operados no INCA, a porcentagem é maior (66,7%). Porém, na figura 1 é apresentada a sobrevida global em semanas e de acordo com a comparação realizada de Kaplan-Meier, por meio do teste de Mantel-Cox para comparar as duas curvas, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as duas condições de local da cirurgia ($p = 0,21$).

Tabela 3 – Resumo do processamento de caso quanto ao local da cirurgia

Local Cirurgia	N total	N de evento	Censurado	
			N	Porcentagem
INCA	12	4	8	66,7%
Fora do INCA	53	23	30	56,6%
Geral	65	27	38	58,5%

Nota. Evento: status do paciente morto



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

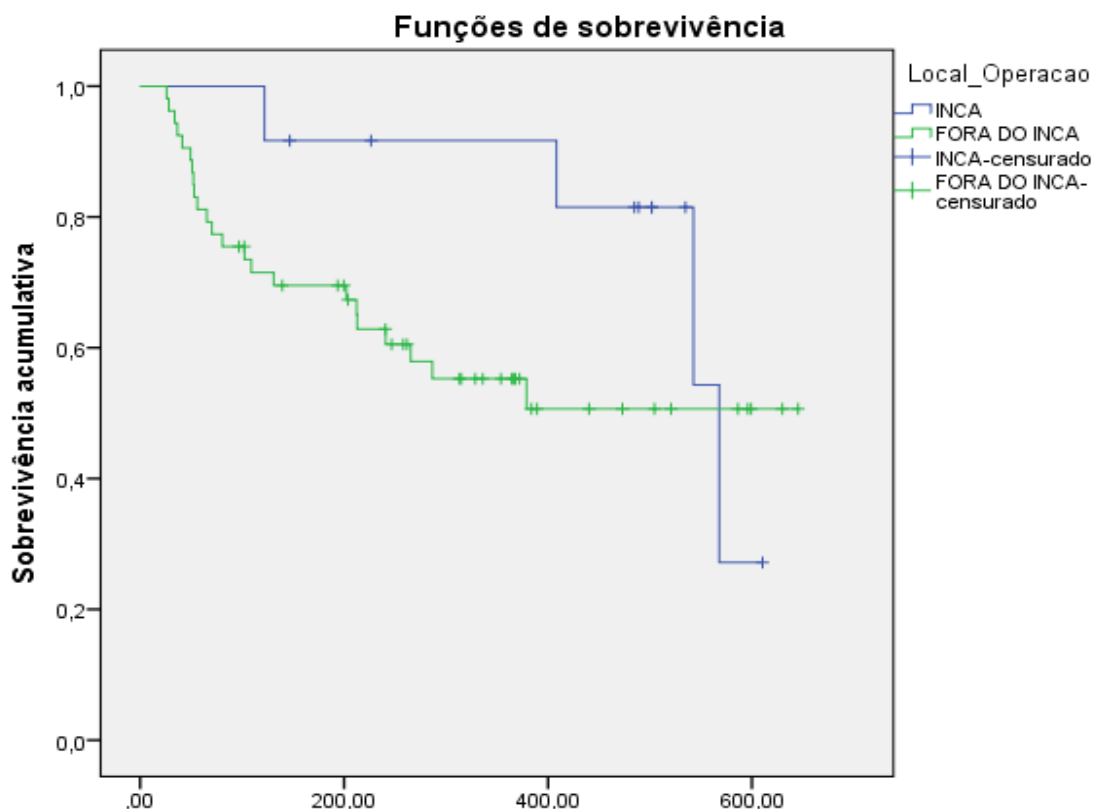


Figura 1. Sobrevida global em semanas quanto ao local da cirurgia (INCA e Fora do INCA)

Na Tabela 4, observa-se a porcentagem dos que permanecem sem sinais e sintomas (censurados) em cada condição. No grupo dos que foram operados no INCA a porcentagem é maior (75%). Dados corroborados pelas estimativas na figura 2, na qual é apresentada a sobrevida livre de doença em semanas e de acordo com a comparação por meio do teste de Mantel-Cox e foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as duas condições de local da cirurgia ($p = 0,02$). Os participantes operados fora do INCA apresentam sinais ou sintomas de recaída da doença mais cedo.

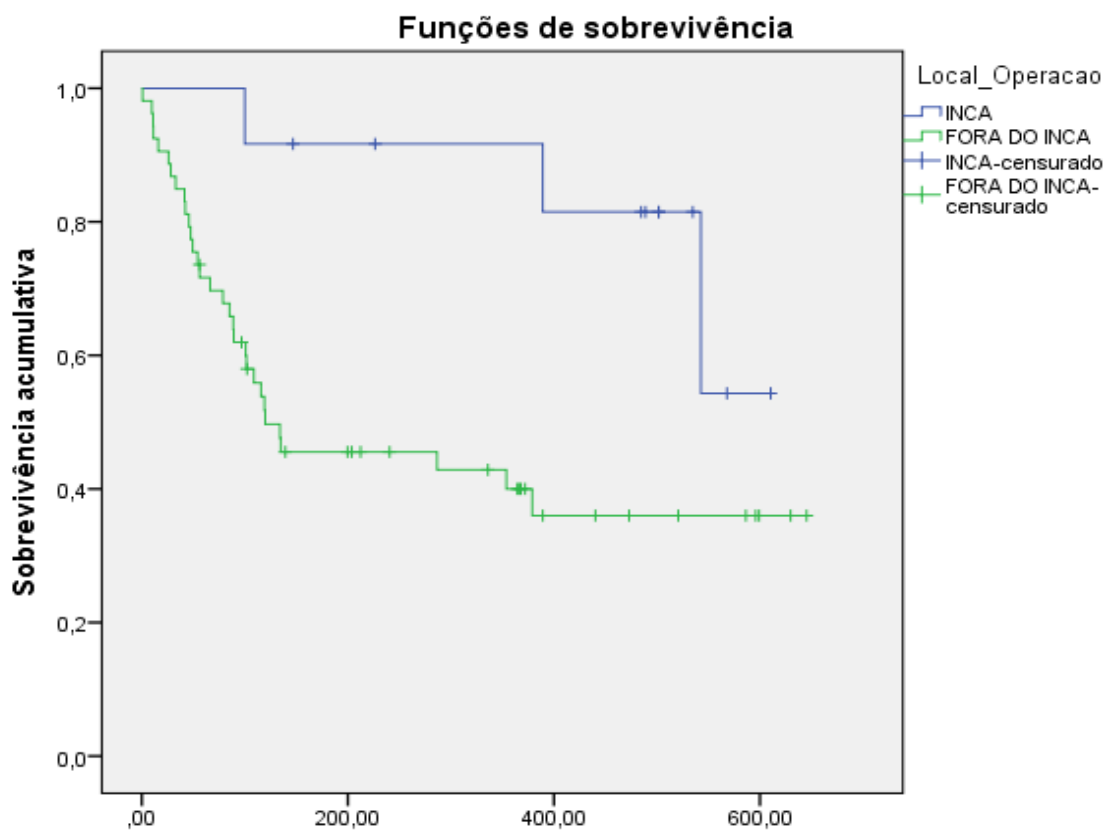


UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Tabela 4 – Resumo do processamento de caso quanto ao local da cirurgia

Local Cirurgia	N total	N de evento	Censurado	
			N	Porcentagem
INCA	12	3	9	75,0%
Fora do INCA	53	31	22	41,5%
Geral	65	34	31	47,7%

Nota. Evento: presença de algum sinal ou sintoma da doença após a cirurgia





UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Figura 2. Sobrevida livre de doença em semanas quanto ao local da cirurgia
(INCA e Fora do INCA)**

Já na Tabela 5, pode-se verificar que dos pacientes que participaram do evento morte em cada condição, no grupo com residual $> 1,5 \text{ cm}^2$ todos morreram. Dados corroborados pelas estimativas na figura 3, na qual é apresentada a sobrevida global em semanas e de acordo com a comparação por meio do teste de Mantel-Cox foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as duas condições ($p = 0,001$). Os participantes abordados cirurgicamente com residual $< 1,5 \text{ cm}^2$ apresentam tempo de sobrevida global maior, além de quantitativos de vivos (70,4%).

Tabela 5 – Resumo do processamento de caso quanto residual

Residual	N total	N de evento	Censurado	
			N	Porcentagem
$> 1,5$	11	11	0	0,0%
$< 1,5$	54	16	38	70,4%
Geral	65	27	38	58,5%

Nota. Evento: status do paciente morto



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

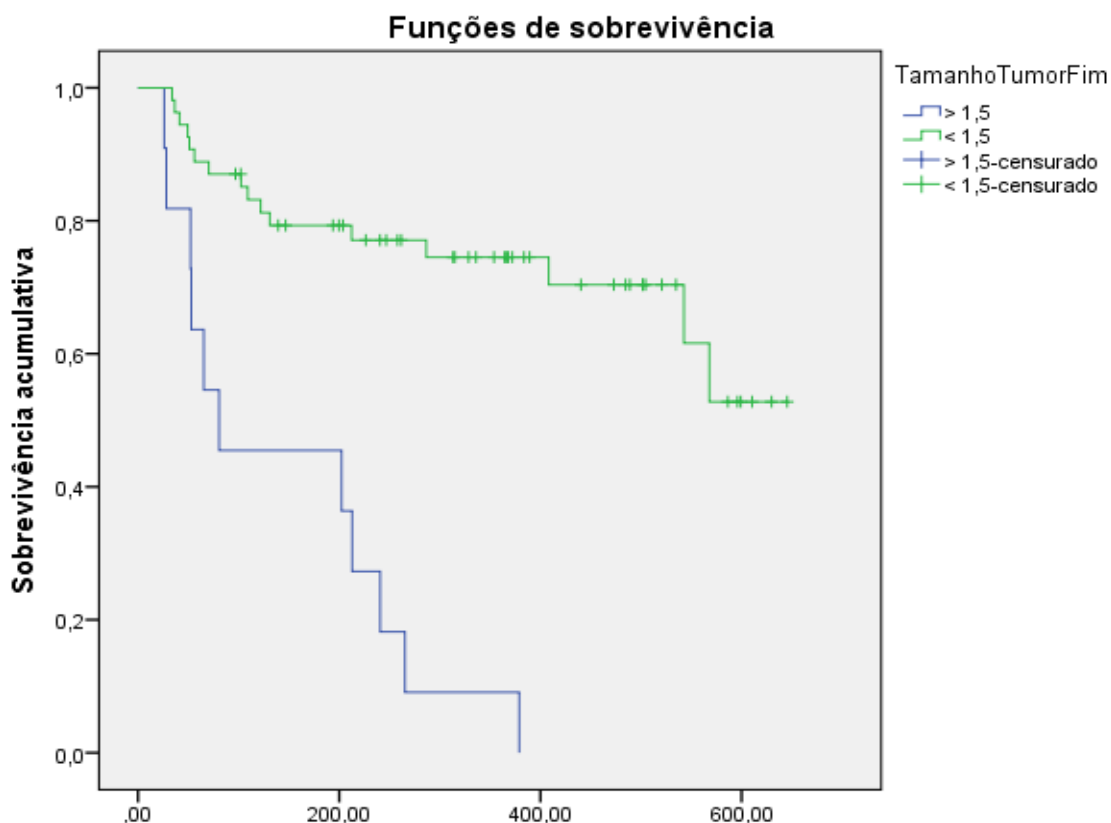


Figura 3. Sobrevida global em semanas quanto ao residual (< 1,5 e >1,5)

Na Tabela 6 é possível verificar a porcentagem dos pacientes que permanecem sem sinais e sintomas (censurados) em cada condição, sendo que no grupo que ficou com residual > 1,5 cm² todos os 11 apresentaram alguma recaída da doença. Dados complementados pelas estimativas na figura 4, que apresenta a sobrevida livre de doença em semanas, e de acordo com a comparação por meio do teste de Mantel-Cox foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as duas condições de local da cirurgia ($p = 0,001$). Os participantes que ficaram com



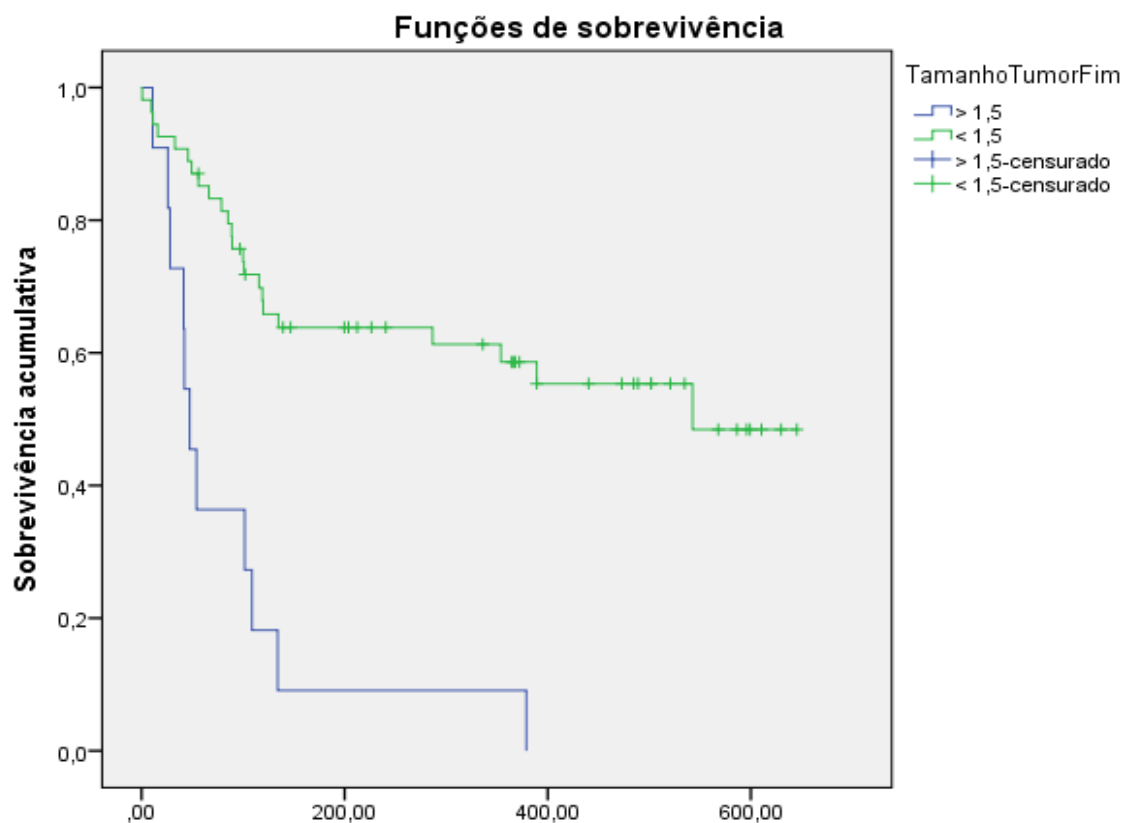
UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

residual > 1,5 cm² apresentaram sinais ou sintomas de recaída da doença mais precocemente.

Tabela 6 – Resumo do processamento de caso quanto residual

Residual	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentagem
> 1,5	11	11	0	0,0%
< 1,5	54	23	31	57,4%
Geral	65	34	31	47,7%

Nota. Evento: presença de algum sinal ou sintoma da doença após a cirurgia





UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Figura 4. Sobrevida livre de doença em semanas quanto ao residual (< 1,5 e >1,5)

Já na Tabela 7, foi possível verificar que a porcentagem dos pacientes que participaram do evento morte em cada condição de risco, no grupo risco padrão a porcentagem é maior nos censurados, ou seja, 68,2% permaneceram vivos. Entretanto, a análise pelas estimativas na figura 5, na qual é apresentada a sobrevida global em semanas e de acordo com a comparação por meio do teste de Mantel-Cox, sugere que não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as duas condições ($p = 0,40$).

Tabela 7 – Resumo do processamento de caso quanto ao risco

Risco	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentagem
Padrão	22	7	15	68,2%
Alto riscc	43	20	23	53,5%
Geral	65	27	38	58,5%

Nota. Evento: status do paciente morto



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

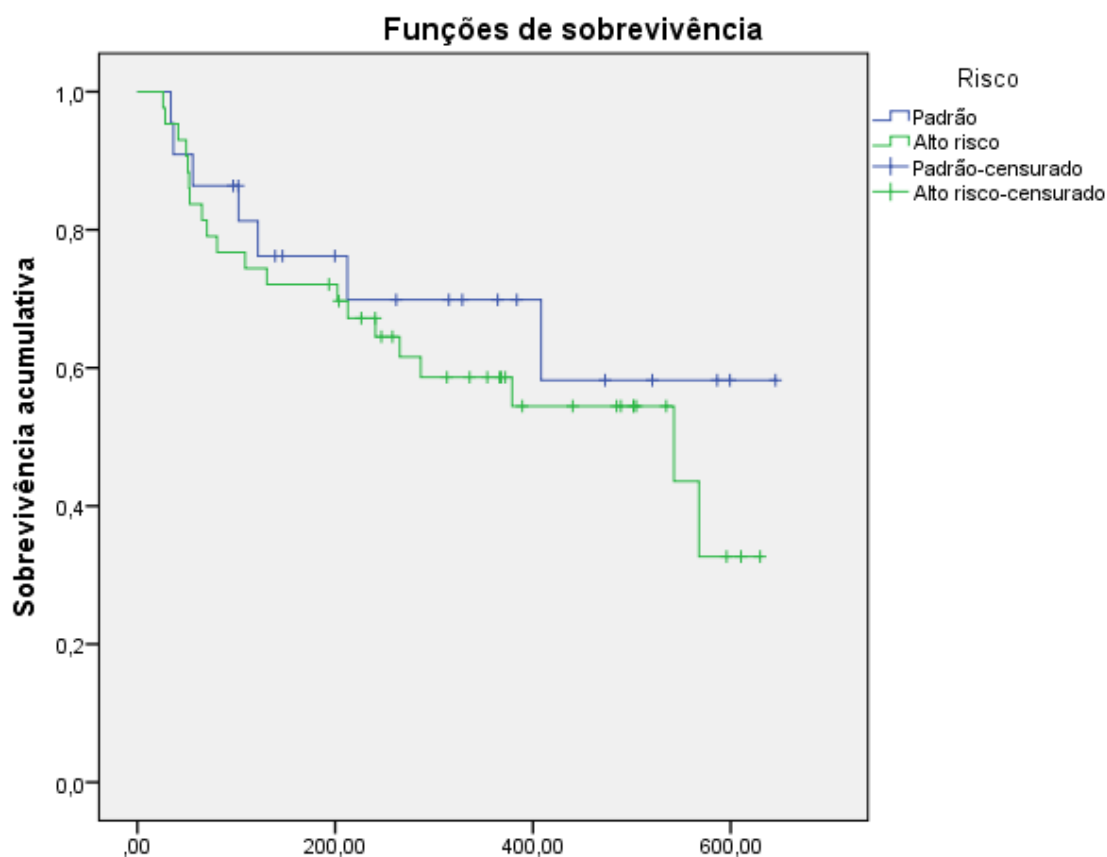


Figura 5. Sobrevida global em semanas quanto ao risco (padrão e alto)

Por fim, quanto às análises de sobrevida livre de doença, na Tabela 8 observa-se a porcentagem dos que permanecem sem sinais e sintomas (censurados) em cada condição de risco, sendo que no grupo com risco padrão a porcentagem é maior (59,1%). Contudo, as estimativas de tempo para apresentarem algum sinal e sintomas, quando comparadas por meio do teste de Mantel-Cox, não apresentam diferenças estatisticamente significativas entre as duas condições do tipo de risco após cirurgia ($p = 0,38$).



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Tabela 8 – Resumo do processamento de caso quanto ao risco

Risco	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentagem
Padrão	22	9	13	59,1%
Alto risco	43	25	18	41,9%
Geral	65	34	31	47,7%

Nota. Evento: presença de algum sinal ou sintoma da doença após a cirurgia

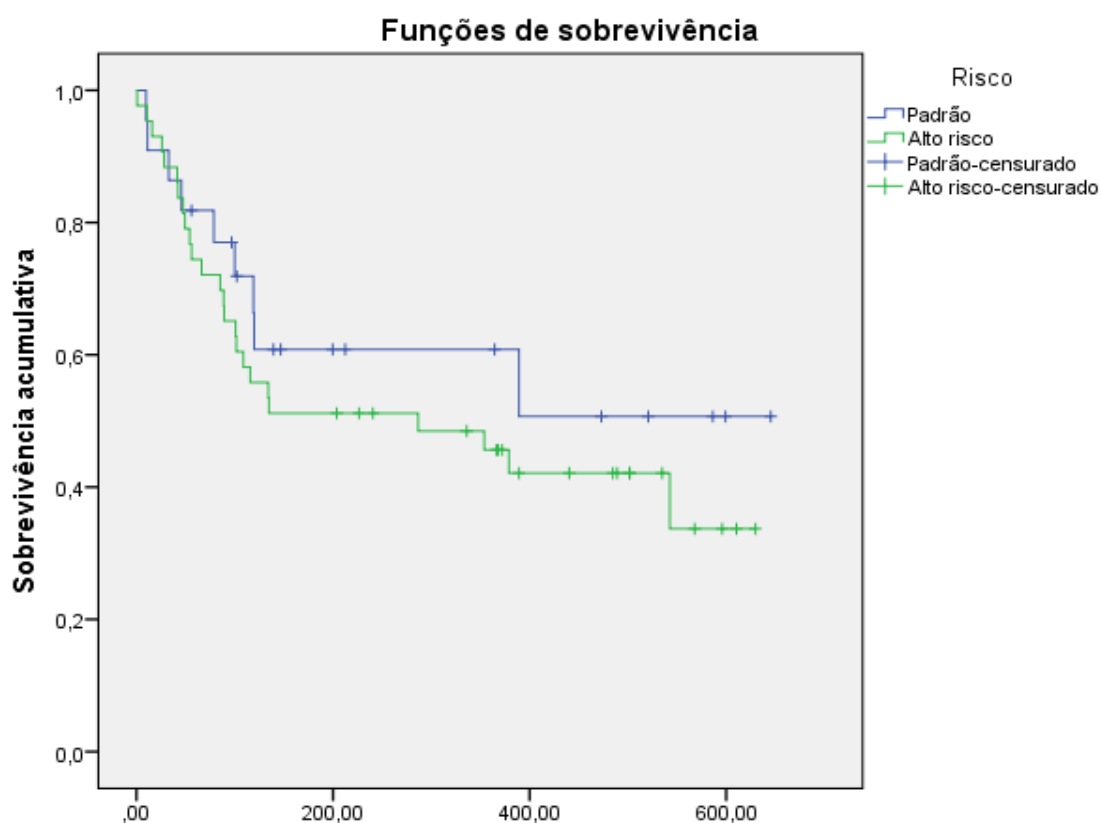


Figura 6. Sobrevida livre de doença em semanas quanto ao risco (padrão e alto)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Posteriormente às análises individuais, buscou-se verificar se existem associações entre as variáveis consideradas no estudo com o local da cirurgia (INCA e fora do INCA). No primeiro momento, verificou-se que não existe associação estatisticamente significativa entre o local da cirurgia e o status morte ($p = 0,52$), conforme visto na tabela 9. Porém, na tabela 10, quanto a presença de algum sinal e sintomas (recaída da doença), a associação foi estatisticamente significativa ($p = 0,03$) e a maioria dos operados no INCA (9 pacientes) não apresentaram nenhum tipo de recaída.

Tabela 9 – Tabela cruzada local da cirurgia e status morte

		Status morte		Total
		Vivo	Morto	
Local da cirurgia	INCA	8	4	12
	Fora do INCA	30	23	53
	Total	38	27	65

Nota. * $p < 0,05$

Tabela 10 – Tabela cruzada local da cirurgia e presença de recaída após cirurgia

		Recaída		Total
		Sim	Não	
Local da cirurgia	INCA	3	9	12
	Fora do INCA	31	22	53
	Total	34	31	65



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nota. * $p < 0,05$

A seguir foram realizadas análises quanto ao local da cirurgia (INCA e fora do INCA) e as características dos pacientes operados. Sendo possível verificar na tabela 11 que houve associação estatisticamente significativa ($p = 0,03$) com o tamanho residual, observando que todos os 12 operados no INCA ficaram com $< 1,5$ cm², já os operados fora do INCA, 11, apresentaram $> 1,5$ cm². Na tabela 12, percebe-se que a associação com o tipo de risco (padrão e alto) não sugere significância estatística ($p = 0,54$).

Tabela 11 – Tabela cruzada local da cirurgia e residual

		Residual		Total
		$> 1,5$	$< 1,5$	
Local da cirurgia	INCA	0	12	12
	Fora do INCA	11	42	53
	Total	11	54	65

Nota. * $p < 0,05$

Tabela 12 – Tabela cruzada local da cirurgia e risco

		Risco		Total
		Padrão	Alto	
Local da cirurgia	INCA	3	9	12
	Fora do INCA	19	34	53
	Total	22	43	65

Nota. * $p < 0,05$



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Na sequência, foram criados grupos com a associação das condições: local da cirurgia (INCA e fora do INCA) e tipo de risco (padrão e alto). Nesse sentido, é possível verificar na tabela 13 que a maior média de semanas até a morte foi de pacientes operados no INCA com risco alto, seguidos dos operados no INCA, com risco padrão e essa diferença foi estatisticamente significativa por meio do teste Anova ($p = 0,03$).

Tabela 13 – Descritivo e dispersão da associação local e risco para semanas até a morte

	Local da Cirurgia	Risco	Média	Desvio padrão	N
Morte em semanas	INCA	Padrão	265,14	74,765	2
		Alto risc	555,36	74,765	2
	Fora do INCA	Padrão	88,20	47,285	5
		Alto risc	130,22	24,922	18

Considerando os grupos com a associação das condições: local da cirurgia (INCA e fora do INCA) e tipo de risco (padrão e alto) também foi possível verificar na tabela 14 que a maior média de semanas até o surgimento de recaída foi de pacientes operados no INCA com risco alto, seguidos dos operados no INCA, com risco padrão e essa diferença foi estatisticamente significativa por meio do teste Anova ($p = 0,02$).

Tabela 14 – Descritivo e dispersão da associação local e risco para semanas até a recaída



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
 PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
 INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

	Local Cirurgia	Risco	Média	Desvio padrão	N
Recaída em semanas	INCA	Padrão	244,5714	204,45488	2
		Alto risco	542,7143	.	1
	Fora do INCA	Padrão	59,5714	46,97213	7
		Alto risco	100,7024	100,67557	24

Quando se consideram os grupos criados com a associação das condições: local da cirurgia (INCA e fora do INCA) e tamanho residual (<1,5 e > 1,5 cm²) e evento morte, a diferença não foi estatisticamente significativa pelo fato de não existirem grupos de pacientes com intervenção cirúrgica realizada no INCA e tamanho residual acima e abaixo de 1,5 cm². Uma vez que os 4 operados no centro de referência que faleceram apresentam residual <1,5 cm², a seguir a descritiva pode ser vista na tabela 15.

Tabela 15 – Descritivo e dispersão da associação local e residual para semanas até a morte

	Local da Cirurgia	Residual	Média	Desvio padrão	N
Morte em semanas	INCA	< 1,5	2871,75	1431,85948	4
		> 1,5	1021,36	833,11503	11
	Fora do INCA	< 1,5	688,33	550,78297	12

Por fim, com esses mesmos grupos criados com a associação das condições: local da cirurgia (INCA e fora do INCA) e tamanho residual (< 1,5 e > 1,5



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

cm²) e recaída, a diferença não foi estatisticamente significativa por todos do INCA serem < 1,5, destaca-se que a descritiva pode ser vista na tabela 16.

Tabela 16 – Descritivo e dispersão da associação local e residual para semanas até a recaída

	Local Cirurgia	Residual	Média	Desvio padrão	N
Semanas	INCA	< 1,5	343,9524	224,79017	3
Recaída	Fora do INCA	> 1,5	88,5065	103,81955	11
		< 1,5	93,0143	88,13728	20



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

7. Discussão

O meduloblastoma é o tumor cerebral pediátrico mais estudado (8), porém existem poucos estudos epidemiológicos brasileiros. Após uma pesquisa no banco de dados bibliográficos MEDLINE utilizando os descritores “MEDULLOBLASTOMA”, “BRAZIL”, “BRAZILIAN” e “PEDIATRIC” obtém-se como resultado 68 artigos. Destes, três abordam a epidemiologia de tumores pediátricos cerebrais (9–11) sem discorrer exclusivamente sobre o meduloblastoma. Os demais artigos escritos sobre este tumor abordaram principalmente a biologia molecular e a pesquisa básica, sendo que um destes, publicado em 2014, os autores Cordeiro et al (12) correlacionaram as características clínico-patológicas do meduloblastoma com a expressão de genes envolvidos na ativação das principais vias de sua tumorigênese.

No banco de dados Scielo, pesquisou-se os descritores “MEDULLOBLASTOMA”, “BRASIL”, “BRASILEIRO” e “PEDIATRIA”, tendo como resultado apenas 1 artigo (10) que descreve os fatores relacionados ao prognóstico de pacientes de 0 a 18 anos com tumores cerebrais e traz uma análise da sua sobrevida em um centro de tratamento de Fortaleza/CE. Dentre os pacientes incluídos no estudo, trinta e cinco de 103 pacientes tiveram diagnóstico de meduloblastoma. Além disso, o único fator prognóstico independente foi o tratamento com radioterapia.

Na base de dados Lilacs, a pesquisa com os descritores “MEDULLOBLASTOMA” e “PEDIATRIA” obteve como resultado 2 artigos sobre avaliações histopatológicas e clínicas de tumores cerebrais em um hospital em Curitiba/PR (13,14), 1 artigo já citado (10), e uma série sobre meduloblastomas de 1986 que inclui 17 casos, dentre eles crianças e adultos (15).

É notório que precisamos investir mais em pesquisa sobre tumores



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

pediátricos já que a literatura ainda é escassa no Brasil. Não encontramos na literatura, trabalhos que comparem sobrevida entre pacientes operados nos centros de referência oncológica e outros hospitais, atestando assim, a relevância deste trabalho.

O meduloblastoma é um tumor embrionário (18) altamente agressivo do cerebelo e o tumor cerebral maligno mais comum em crianças, representando cerca de 15 a 20% de todos os tumores do sistema nervoso central (SNC) na faixa etária pediátrica(71,72,73).

Alguns estudos estimam a incidência de meduloblastoma entre todas as faixas etárias em cerca de 1,5 por milhão por ano e a incidência de todos os tumores embrionários primitivos em cerca de 2 por milhão por ano (74,75),sendo que as taxas médias anuais de incidência ajustadas por idade variam de 0,20 a 0,58 casos por 100.000 pessoas (1).

O meduloblastoma na infância tem distribuição bimodal, apresentando um pico de incidência entre os 3 e 4 anos de idade e o segundo entre os 8 e 9 anos (76). Além disso, de um modo geral, em 70-80% dos casos, o meduloblastoma afeta pacientes de 16 anos ou menos (1). De todos os tumores cerebrais em crianças de 0 a 14 anos, o meduloblastoma representa 9,2% e aproximadamente 338 novos casos pediátricos são diagnosticados nos Estados Unidos a cada ano (74-77).

Em crianças, o meduloblastoma é um pouco mais comum no sexo masculino, com uma taxa de incidência entre homens e mulheres de 0,63 e não há predisposição racial ou étnica aparente (78-80), embora alguns estudos sugiram que em adultos haja disparidade na incidência de meduloblastoma entre pacientes com diferentes origens culturais, sendo que aqueles com um tom de pele claro são mais propensos a ter um meduloblastoma (32).



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nesse sentido, a partir dos dados coletados no presente estudo com pacientes operados no INCA e fora do INCA, totalizando 65 pacientes, observa-se que no grupo abordado no INCA (12 pacientes) a maioria é do sexo masculino (66,7%), a etnia parda (50%) e 75% residem no Rio de Janeiro. Já no grupo de pacientes abordados fora do centro de referência (53 pacientes), tem-se que 52,8% é do sexo masculino e a etnia prevalente é branca (45,3%), 62,3% residem na cidade do Rio de Janeiro.

Atualmente, o tratamento para meduloblastoma é multimodal e representado por um tripé terapêutico: cirurgia, radioterapia e quimioterapia que juntos tornam o meduloblastoma curável em até 70% a 80% dos pacientes (3,82,83,84). No presente estudo, todos os pacientes tratados no INCA fizeram radioterapia e 83,3% fizeram quimioterapia. Entretanto, no grupo de pacientes assistidos fora do centro de referência tem-se que 94,3% dos pacientes fizeram radioterapia e 88,7% fizeram quimioterapia.

Ademais, a classificação prognóstica atual divide os meduloblastomas em “Risco Padrão” e “Alto Risco” com base na idade, presença de metástases, extensão da doença residual pós-cirúrgica e histologia. Cinco subtipos histológicos são individualizados: clássico, desmoplásico/nodular, com extensa nodularidade, anaplásico e variantes de grandes células. Os meduloblastomas de grandes células e anaplásicos se sobrepõem em um número considerável de características citológicas e, consequentemente, esses tipos são muitas vezes considerados juntos e agrupados como “histologia de grandes células/anaplásicos”, (8) o que está relacionado ao mau prognóstico(76). Meduloblastoma com extensa nodularidade, que está intimamente relacionada à variante desmoplástica/nodular, tem um resultado mais favorável (59).



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Dessa forma, pacientes com três anos de idade ou mais são estratificados como “risco padrão” ou “risco alto” com base no volume de tumor residual pós-operatório e na presença ou ausência de doença disseminada. Crianças de risco médio são definidas como tendo $<1,5$ cm² de tumor presente após ressecção cirúrgica e citologia líquórica negativa e nenhuma evidência de disseminação da doença na ressonância magnética do cérebro e da coluna. Em contraste, crianças de alto risco são aquelas com $\geq 1,5$ cm² de tumor residual pós-operatório e/ou disseminação da doença. Um terceiro grupo de pacientes, aqueles com menos de três anos de idade, são tratados sem radioterapia inicial devido ao risco inaceitavelmente alto de comprometimento neurocognitivo grave. Os resultados nos pacientes mais jovens geralmente são ruins. O estudo CCG-9921 do Children's Cancer Group relatou sobrevida livre de eventos em cinco anos, variando de 25% em bebês com doença metastática ao diagnóstico a 41% em pacientes não metastáticos com tumor residual mínimo no pós-operatório (85).

O tratamento convencional, para pacientes padrão e de alto risco, envolve uma combinação de cirurgia de ressecção máxima, irradiação cranioespinhal e quimioterapia citotóxica. Essa combinação atinge sobrevida global de longo prazo em 60–80% dos pacientes (86-88). Assim, com base nesta classificação clínica e histológica, os pacientes de risco padrão – cerca de 70% dos meduloblastomas no momento do diagnóstico²⁰ – são crianças com idade >3 anos sem evidência de doença disseminada na ressonância magnética cranioespinhal ou citologia do líquido cefalorraquidiano, tumor residual pós-operatório abaixo de 1,5 cm² e histologia de células não grandes/anaplásticas (89). Nesse grupo a sobrevida em cinco anos atinge cerca de 85% (81,90). Entretanto, se um ou mais desses critérios não estiver disponível, então o paciente é considerado de alto risco e a sobrevida em 5 anos cai para aproximadamente 60% (7,91,92).



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Em relação ao aumento na sobrevida, este pode estar associado a um maior número de ressecções totais alcançadas, o que pode ser demonstrado pelo fato de que pacientes com risco padrão tinham sobrevidas de 60% nos anos 1980, passando para 80 a 85% na atualidade (56).

Considerando os critérios cirúrgicos, pacientes com menos de 1,5 cm² de doença residual após a cirurgia apresentam resultados significativamente melhores (90). Nesse sentido, ao verificar a porcentagem dos que participaram do evento morte em cada condição no presente estudo, no grupo com residual tumoral > 1,5 cm² todos morreram. Dados corroborados pelas estimativas de sobrevida global em semanas e de acordo com a comparação por meio do teste de Mantel-Cox foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as duas condições ($p = 0,001$). Os participantes operados com residual < 1,5 cm² apresentaram maior sobrevida global, além de quantitativos de vivos (70,4%), o que corrobora o encontrado na literatura atual acerca da sobrevida em pacientes pediátricos com meduloblastoma. Além disso, é possível constatar que a porcentagem dos que permanecem sem sinais e sintomas (censurados) em cada condição, no grupo que ficou com residual > 1,5 cm², todos os 11 apresentaram alguma recaída da doença. Em relação à sobrevida livre de doença em semanas e de acordo com a comparação por meio do teste de Mantel-Cox foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as duas condições de local da cirurgia ($p = 0,001$). Os participantes que ficaram com residual > 1,5cm² apresentaram sinais ou sintomas de recaída da doença mais cedo.

Na classificação clínica atual, uma doença residual pós-cirúrgica >1,5 cm² é considerada um marcador de pior prognóstico e distingue o paciente como de alto risco, necessitando, portanto, de maiores doses de radioterapia. No entanto, considerando os importantes efeitos colaterais da radioterapia e cirurgia, a



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

implicação prognóstica da extensão da ressecção precisa ser atualizada, já que a classificação prognóstica foi revisada em função dos avanços moleculares, questão já destacada em 2016 por especialistas. (92)

Uma revisão recente analisou 50 artigos sobre a implicação da extensão de ressecção no desfecho clínico, (93) mostrando um número quase igual de estudos, com e sem associação significativa entre extensão de ressecção e sobrevida. Três dos artigos analisados consideraram o subagrupamento molecular,(94-96) e não foi encontrada associação entre extensão de ressecção e sobrevida neste grupo. Considera-se que para que haja uma determinação confiável da implicação prognóstica da extensão de ressecção cirúrgica dos tumores, o ideal seria um estudo prospectivo de pacientes com doença residual acima de 1,5 cm² e randomizado com esses pacientes em esquema de radioterapia de 24 Gy vs 36 Gy para avaliar se a radioterapia intensificada pode melhorar a doença controle de pacientes com doença residual maior que 1,5 cm². Posteriormente, a estratificação molecular poderia ser utilizada.

Um estudo mostrou que tal estudo exigiria 2.890 pacientes com doença residual acima de 1,5 cm² para detectar uma diferença com poder de 90%, tornando a estratificação tecnicamente inviável, principalmente quando se considera uma abordagem estratificada por subgrupo (93).

É importante ressaltar que a ressecção do tumor é realizada para obter tecido tumoral para exame histopatológico, classificação molecular e diagnóstico. O valor prognóstico da ressecção total do tumor não é definitivamente clara em pacientes adultos. No entanto, as diretrizes recomendam uma ressecção grosseira do tumor, se possível (96,97) e alguns estudos sugerem um benefício prognóstico para pacientes submetidos à remoção grosseira do tumor (98).



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Os dados mostram que existe uma correlação entre o tumor residual e o estágio T, sugerindo que a ressecção total e radical da maior massa tumoral na fossa craniana posterior muitas vezes não é factível, já que os neurocirurgiões tentam manter a segurança do paciente e os resultados neurológicos em um nível aceitável. Dessa forma, a decisão de não deixar tumor residual deve ser tomada se o resultado funcional para o paciente for favorável e o risco de complicações for aceitável. Ademais, a ressecção total do tumor também ajuda a reduzir a pressão intracraniana, a pressão no tronco cerebral e a hidrocefalia. Portanto, a ressecção macroscópica do tumor trata os sintomas causados pelo tumor (97).

Além da idade mais jovem, maior volume residual do tumor após a cirurgia e presença de doença metastática ao diagnóstico, prognóstico inferior também tem sido associado à amplificação de MYC, histologia de células anaplásicas ou grandes e tumores categorizados molecularmente como grupo 3 ou via sonic hedgehog com mutações TP53 (99).

Os resultados em pacientes com doença recidivante são geralmente ruins, com taxas de sobrevida de cinco anos relatadas de aproximadamente 25% (100,101). Várias estratégias de tratamento foram investigadas, incluindo ressecção cirúrgica repetida, reirradiação, radiocirurgia estereotáxica, quimioterapia de alta dose com resgate autólogo de células-tronco, etoposídeo oral de baixa dose, uso de agentes biologicamente direcionados ou alguma combinação das modalidades acima. O tratamento de pacientes com recorrência localizada é mais bem-sucedido em geral do que o tratamento de pacientes com recorrência disseminada (101-105).

Quanto à estratificação entre pacientes 'padrão' e de 'alto risco' não houve diferença significativa neste estudo entre a sobrevida global e a sobrevida livre de doenças destes pacientes que foram submetidos à cirurgia e tratamento complementar.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Sobrevidas de até 80% vêm sendo alcançadas com o uso atual das terapias multimodais no tratamento do câncer infantil nos países desenvolvidos (21,22). Contudo, 80% das crianças do mundo habitam países de baixa e média renda que concentram apenas 5% dos recursos destinados ao tratamento do câncer (23). Dessa forma, viver em países de extrema desigualdade social, sem acesso à educação e à saúde, implica indiretamente em altas taxas de mortalidade em menores de 5 anos. (22).

Apesar de o Brasil ser um país de desigualdade social considerável, sua heterogeneidade, suas dimensões continentais e culturais, há diferenças também quanto o acesso à saúde e tratamento de câncer. O INCA por ser uma instituição nacional que recebe recursos federais e é destinado exclusivamente ao tratamento e pesquisa de doenças cancerígenas, é uma instituição diferenciada neste sentido.

Sendo assim, o estudo atual verificou a sobrevida global e sobrevida livre de doença quanto ao local da cirurgia (INCA e fora do INCA), sendo que no grupo operados no INCA a porcentagem é maior (66,7%). Porém, de acordo com a comparação realizada de Kaplan-Meier, por meio do teste de Mantel-Cox para comparar as duas curvas, não é encontrada diferença estatisticamente significativa entre as duas condições de local da cirurgia ($p = 0,21$). Ao considerar a porcentagem dos que permanecem sem sinais e sintomas (censurados) em cada condição, no grupo operados no INCA a porcentagem é maior (75%). Dados corroborados pelas estimativas de sobrevida livre de doença em semanas e de acordo com a comparação por meio do teste de Mantel-Cox foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as duas condições de local da cirurgia ($p = 0,02$). Os participantes operados fora do INCA apresentaram sinais ou sintomas de recaída da doença mais cedo.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Buscou-se verificar se existem associações entre as variáveis consideradas no estudo com o local da cirurgia (INCA e fora do INCA). No primeiro momento, verificou-se que não existe associação estatisticamente significativa entre o local da cirurgia e o status morte ($p = 0,52$). Porém, quanto a presença de algum sinal e sintomas (recaída da doença), a associação foi estatisticamente significativa ($p = 0,03$) e a maioria dos operados no INCA (9 pacientes) não apresentaram nenhum tipo de recaída.

Quanto às análises entre local da cirurgia (INCA e fora do INCA) e as características dos pacientes operados, houve associação estatisticamente significativa ($p = 0,03$) com o tamanho residual e local de cirurgia, observando que todos os 12 operados no INCA ficaram com $< 1,5 \text{ cm}^2$; já os operados fora do INCA, 11, apresentaram $> 1,5 \text{ cm}^2$. Ademais, percebe-se que a associação com o tipo de risco (padrão e alto) não sugere significância estatística ($p = 0,54$).

Estudou-se também a associação das condições: local da cirurgia (INCA e fora do INCA) e tipo de risco (padrão e alto) e a maior média de semanas até a morte foi de pacientes operados no INCA com risco alto, seguidos dos operados no INCA, com risco padrão e essa diferença foi estatisticamente significativa por meio do teste Anova ($p = 0,03$). Além disso, ao associar os grupos com as condições: local da cirurgia (INCA e fora do INCA) e tipo de risco (padrão e alto) também possível verificar que a maior média de semanas até a alguma recaída foi de pacientes operados no INCA com risco alto, seguidos dos operados no INCA, com risco padrão e essa diferença foi estatisticamente significativa por meio do teste Anova ($p = 0,02$).

Em relação à estrutura do Instituto Nacional do Câncer (INCA-RJ) observa-se que o mesmo dispõe de estrutura e fluxograma direcionados a um melhor tratamento das doenças oncológicas em relação a serviços que não são referência nes-



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

tas patologias. O Instituto, por exemplo, possui ferramentas importantes para melhor ressecção cirúrgica como neuronavegação intraoperatória, ultrassonografia intraoperatória, microscópios cirúrgicos de última geração, dentre outros. A maioria dos serviços de Neurocirurgia do Brasil não dispõe dessas ferramentas ou não as utiliza com frequência. Além disso, o corpo de profissional de saúde recebe treinamento e formação continuada especializada. O fluxo de paciente exclusivamente oncológico acarreta em experiência para toda a equipe multidisciplinar. O INCA-RJ não é só um serviço assistencialista, é um centro vinculado aos Ministérios da Saúde e de Ciência e Tecnologia sendo responsável por produção científica e tecnológica nesse campo.

8. Conclusões

Foi verificado diante deste trabalho que pacientes operados em um centro de referência oncológica (INCA/RJ) apresentaram uma sobrevida livre de doença maior que os operados fora deste centro, corroborando com a ideia que o tempo deste tipo de sobrevida nestes centros são mais significativos. Quanto ao tempo de sobrevida global, verificou-se não haver significância estatística entre os dois grupos estudados. Quanto ao grau de ressecção, foi demonstrado que pacientes com ressecção tumoral (residual $<1,5 \text{ cm}^2$) apresentaram maior sobrevida global e livre de doença, ratificando a tendência de maiores sobrevidas nestes pacientes, demonstradas em outros estudos da literatura científica. Não encontramos na literatura, trabalhos que comparem sobrevida entre pacientes operados nos centros de referência oncológica e outros hospitais, atestando assim, a relevância deste trabalho. Quanto a estrutura e formação dos profissionais de saúde que trabalham em centros de referência, estes são mais bem direcionados ao tratamento do



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

paciente oncológico por causa da educação continuada e fluxo exclusivamente oncológico. Nestes centros há ferramentas cirúrgicas que não estão disponibilizados em todos os outros serviços de Neurocirurgia que auxiliam, sobremaneira, numa melhor ressecção dos tumores do sistema nervoso central.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

9. Referências bibliográficas

1. Bouffet E, Scheinmann, K. Pediatric Neuro-oncology. 1st ed. New York: Springer; 2015.
2. Orr, B. A. (2020). Pathology, diagnostics, and classification of medulloblastoma. *Brain Pathology*, 30(3), 664-678.
3. Salloum R, Chen Y, Yasui Y, Packer R, Leisenring W, Wells E et al (2019) Late morbidity and mortality among medulloblastoma survivors diagnosed across three decades: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 37:731–740.
4. Kaur K, Kakkar A, Kumar A, Mallick S, Julka PK, Gupta D, et al. Integrating Molecular Subclassification of Medulloblastomas into Routine Clinical Practice: A Simplified Approach. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2015 Jul 29;
5. Nejat F, Khashab ME, Rutka JT. Initial Management of Childhood Brain Tumors: Neurosurgical Considerations. *J Child Neurol*. 2008 Oct;23(10):1136–48.
6. PIZZO PA. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams; 2011.
7. Massimino M, Giangaspero F, Garrè ML, Gandola L, Poggi G, Biassoni V, et al. Childhood medulloblastoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Jul;79(1):65–83.
8. Gajjar A, Packer RJ, Foreman NK, Cohen K, Haas-Kogan D, Merchant TE. Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Central Nervous System Tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jun;60(6):1022–6.
9. Pinho RS, Andreoni S, Silva NS, Cappellano AM, Masruha MR, Cavalheiro S, et al. Pediatric central nervous system tumors: a single-center experience from 1989 to 2009. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Dec;33(8):605–9.
10. Araujo OL de, Trindade KM da, Trompieri NM, Fontenele JB, Felix FHC. Analysis of survival and prognostic factors of pediatric patients with brain tumor. *J Pediatr (Rio J)*. 2011 Oct;87(5):425–32.
11. Espíndola AA de, Matushita H, Pimenta JM, Fernandes AC da S, Rosemberg S, Reed UC. Brain tumors in the first three years of life: a review of twenty cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007 Dec;65(4A):960–4.
12. Cordeiro BM, Oliveira ID, Alves MT de S, Saba-Silva N, Capellano AM, Cavalheiro S, et al. SHH, WNT, and NOTCH pathways in medulloblastoma: when cancer stem cells maintain self-renewal and differentiation properties. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2014 Jul;30(7):1165–72.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

13. Torres LF, Almeida R, Avila S, Alessi S, Freitas R. Brain tumours in south Brazil: a retrospective study of 438 cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 1990 Sep;48(3):279–85.
14. Torres LF, Jacob GV, Reis-Filho JS, de Noronha L. [Primary pediatric tumours of the central nervous system. Anatomopathological study of 623 cases]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997 Dec;55(4):795–800.
15. Silva, Victor Manoel Lacôrte. Meduloblastoma: resultados de tratamento de 17 pacientes. *Rev bras cancerol*. 1986; 32 (2).
16. Câncer na Criança e no Adolescente no Brasil [Internet]. [cited 2016 May 1]. Available from: http://www.inca.gov.br/tumores_infantis/
17. Saletta F, Seng MS, Lau LMS. Advances in paediatric cancer treatment. *Transl Pediatr*. 2014 Apr;3(2):156–82.
18. Packer RJ, Cogen P, Vezina G, Rorke LB. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro-Oncol*. 1999 Jul;1(3):232–50.
19. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene*. 2004 Aug 23;23(38):6429–44.
20. Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood--a review. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 Sep 1;199(2):118–31.
21. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Alcasabas P, Antillon F, Banavali S, Castillo L, et al. Toward the Cure of All Children With Cancer Through Collaborative Efforts: Pediatric Oncology As a Global Challenge. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Sep 20;33(27):3065–73.
22. Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA, Quintana Y, Pui C-H, Robison LL, et al. Childhood cancer epidemiology in low-income countries. *Cancer*. 2008 Feb 1;112(3):461–72.
23. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Morrissey L, Frazier L. Global challenges in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr*. 2013 Feb;25(1):3–15.
24. New Country Classifications | Data [Internet]. 2015 [cited 2016 May 1]. Available from: <http://data.worldbank.org/news/new-country-classifications-2015>
25. Brazil Overview [Internet]. [cited 2016 May 1]. Available from: <http://www.worldbank.org/en/country/brazil/overview>
26. de Camargo B, de Oliveira Santos M, Rebelo MS, de Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: First report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer*. 2010 Feb 1;126(3):715–20.
27. 2_apresentacao.pdf [Internet]. [cited 2016 Apr 19]. Available from: http://www.inca.gov.br/tumores_infantis/pdf/2_apresentacao.pdf



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

28. Bartlett F, Kortmann R, Saran F. Medulloblastoma. *Clin Oncol*. 2013 Jan 1;25(1):36–45.
29. Brasme J-F, Grill J, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, et al. Long Time to Diagnosis of Medulloblastoma in Children Is Not Associated with Decreased Survival or with Worse Neurological Outcome. *PLOS ONE*. 2012 Feb 4;7(4):e33415.
30. Brasme J-F, Chalumeau M, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, et al. Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study. *Eur J Pediatr*. 2012 Jan;171(1):25–32.
31. Gerber NU, Hoff K von, Bueren AO von, Treulieb W, Deinlein F, Benesch M, et al. A long duration of the prediagnostic symptomatic interval is not associated with an unfavourable prognosis in childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer*. 2012 Sep 1;48(13):2028–36.
32. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol*. 2015 Sep 2;
33. JAMA Network | JAMA Neurology | Harvey Cushing and Medulloblastoma [Internet]. [cited 2016 apr 17]. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=781701>
34. Adamski J, Ramaswamy V, Huang A, Bouffet E. Advances in managing medulloblastoma and intracranial primitive neuro-ectodermal tumors. *F1000Prime Rep* [Internet]. 2014 Jul 8 [cited 2016 Apr 17];6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4108954/>
35. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery*. 1996 Feb;38(2):265–71.
36. Gudrunardottir T, Morgan AT, Lux AL, Walker DA, Walsh KS, Wells EM, et al. Consensus paper on post-operative pediatric cerebellar mutism syndrome: the Iceland Delphi results. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2016 May 3;
37. Gudrunardottir T, Sehested A, Juhler M, Grill J, Schmiegelow K. Cerebellar mutism: definitions, classification and grading of symptoms. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2011 Sep;27(9):1361–3.
38. Bernier V. Technical aspects in cerebrospinal irradiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 May;42(5):447–51.
39. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol*. 2004 Jul;5(7):399–408.
40. ORIGEM E DESENVOLVIMENTO DA MIELINA NO SISTEMA NERVOSO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

- CENTRAL -UM ESTUDO DE REVISÃO ORIGIN AND DEVELOPMENT OF MYELIN IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM -A REVIEW OF THE LITERATURE [Internet]. [cited 2016 Apr 24]. Available from https://www.researchgate.net/publication/274084327_ORIGEM_E_DESENVOLVIMENTO_DA_MIELINA_NO_SISTEMA_NERVOSO_CENTRAL_UM_ESTUDO_DE_REVISAO_ORIGIN_AND_DEVELOPMENT_OF_MYELIN_IN_THE_CENTRAL_NERVOUS_SYSTEM_A_REVIEW_OF_THE_LITERATURE
41. Palmer SL, Reddick WE, Gajjar A. Understanding the Cognitive Impact on Children Who are Treated for Medulloblastoma. *J Pediatr Psychol*. 2007 Oct 1;32(9):1040–9.
 42. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol*. 2004 Jul;5(7):399–408.
 43. Oliveira M, Almeida S, Silva E. Sequelas Neurocognitivas Em Crianças Com Tumores Cerebrais: Uma Revisão Da Literatura [Internet]. *Psicologia, Saúde e Doenças*. 2010 [cited 2016 Apr 24]. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=36219018007>
 44. Packer RJ, Finlay JL. Chemotherapy for Childhood Medulloblastoma and Primitive Neuroectodermal Tumors. *The Oncologist*. 1996 Dec 1;1(6):381–93.
 45. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, Lange B, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg*. 1994 Nov;81(5):690–8.
 46. Rutkowski S, Cohen B, Finlay J, Luksch R, Ridola V, Valteau-Couanet D, et al. Medulloblastoma in young children. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Apr;54(4):635–7.
 47. Dhall G, Grodman H, Ji L, Sands S, Gardner S, Dunkel IJ, et al. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the “Head Start” I and II protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Jun 1;50(6):1169–75.
 48. Johnston DL, Keene D, Bartels U, Carret A-S, Crooks B, Eisenstat DD, et al. Medulloblastoma in children under the age of three years: a retrospective Canadian review. *J Neurooncol*. 2009 Aug;94(1):51–6.
 49. Rutkowski S, Hoff K von, Emser A, Zwiener I, Pietsch T, Figarella-Branger D, et al. Survival and Prognostic Factors of Early Childhood Medulloblastoma: An International Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20;28(33):4961–8.
 50. von Bueren AO, von Hoff K, Pietsch T, Gerber NU, Warmuth-Metz M, Deinlein F, et al. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: Results of the prospective, multicenter trial HIT 2000



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

- confirming the prognostic impact of histology. *Neuro-Oncol.* 2011 Jun;13(6):669–79.
51. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, et al. Postoperative Chemotherapy and Delayed Radiation in Children Less Than Three Years of Age with Malignant Brain Tumors. *N Engl J Med.* 1993 Jun 17;328(24):1725–31.
 52. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvét A, Gentet J-C, Lejars O, Frappaz D, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol.* 2005 Aug;6(8):573–80.
 53. Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, Gnekow A, Bode U, Graf N, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro-Oncol.* 2009 Apr;11(2):201–10.
 54. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, et al. Treatment of Early Childhood Medulloblastoma by Postoperative Chemotherapy Alone. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):978–86.
 55. Jakacki RI, Burger PC, Zhou T, Holmes EJ, Kocak M, Onar A, et al. Outcome of Children With Metastatic Medulloblastoma Treated With Carboplatin During Craniospinal Radiotherapy: A Children's Oncology Group Phase I/II Study. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2648–53.
 56. Babcock MA, Kostova FV, Fountain J, Guha A, Packer RJ, Pollack IF, et al. Tumors of the Central Nervous System: Clinical Aspects, Molecular Mechanisms, Unanswered Questions, and Future Research Directions. *J Child Neurol.* 2008 Oct;23(10):1103–21.
 57. Pettersson D, Schmitz KR, Pollock JM, Hopkins KL. Medulloblastoma: seeding of VP shunt tract and peritoneum. *Clin Pract [Internet].* 2012 Mar 5 [cited 2016 Apr 28];2(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3981282/>
 58. Clinical, Histopathologic, Radiographic and Molecular Classification of Medulloblastoma. [cited 2016 Jul 12]; Available from: http://openaccesspub.org/journals/jnrt/view-article.php?art_id=117&jid=33
 59. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvét A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl).* 2007 Aug;114(2):97–109.
 60. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, et al. Medulloblastoma Comprises Four Distinct Molecular Variants. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 10;29(11):1408–14.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

61. Gajjar A, Bowers DC, Karajannis MA, Leary S, Witt H, Gottardo NG. Pediatric Brain Tumors: Innovative Genomic Information Is Transforming the Diagnostic and Clinical Landscape. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Sep 20;33(27):2986–98.
62. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho Y-J, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2012 Apr;123(4):465–72.
63. Northcott PA, Korshunov A, Pfister SM, Taylor MD. The clinical implications of medulloblastoma subgroups. *Nat Rev Neurol*. 2012 Jun;8(6):340–51.
64. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016 Jun;131(6):803–20.
65. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, et al. The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2021 Jun; 23(8), 1231–1251 .
66. Andrey K, Felix S, Olga Z, Andrey G, Damian S, Daniel S et al (2019) DNA methylation profiling is a method of choice for molecular verification of pediatric WNT-activated medulloblastomas. *Neuro-Oncology* 21:214–221.
67. Roussel, M. F., & Stripay, J. L. (2020). Modeling pediatric medulloblastoma. *Brain Pathology*, 30(3), 703-712.
68. Gajjar A, Packer RJ, Foreman NK, Cohen K, Haas-Kogan D, Merchant TE, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: central nervous system tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jun;60(6):1022–6.
69. Chaturvedi, N. K., Mahapatra, S., Keshewani, V., Kling, M. J., Shukla, M., Ray, S., ... & Coulter, D. W. (2019). Role of protein arginine methyltransferase 5 in group 3 (MYC-driven) Medulloblastoma. *BMC cancer*, 19(1), 1-11.
70. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-oncology (Berl)*. 23(8), 1231–1251, 2021.
71. Taillandier L, Blonski M, Carrie C, et al. Les médulloblastomes: revue générale [Medulloblastomas: review] *Rev Neurol*. 2011;167(5):431–448.
72. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol*. 2014;16(suppl 4):iv1–iv63.
73. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffiatti R, Jaal J, Weber DC, Riccardi U, Slowinski J, Brandes A, and RARECARE working



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

- group. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer*. 2012; 48:1532–42. 10.1016/j.ejca.2011.12.013
74. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci*. 2012; 19:1541–44. 10.1016/j.jocn.2012.04.009
75. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a Brain Tumor Epidemiology Consortium Review. *Canc Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(12):2716–2736.
76. 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(9):503–11.
77. McNeil DE, et al. Incidence and trends in pediatric malignancies medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: a SEER update. *Surveillance Epidemiology and End Results. Med Pediatr Oncol*. 2002;39(3):190–4.
78. Ostrom QT, et al. Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol*. 2015;16(Suppl 10):x1–x36.
79. Ostrom QT, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol*. 2015;17(Suppl 4):iv1–iv62.
80. Park TS, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Becker LE. Medulloblastoma: clinical presentation and management. Experience at the hospital for sick children, Toronto, 1950-1980. *J Neurosurg*. 1983; 58:543–52. 10.3171/jns.1983.58.4.0543
81. 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* 24:4202-4208, 2006
82. 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* 7:813-820, 2006
83. von Bueren AO, Kortmann RD, von Hoff K, et al: Treatment of children and adolescents with metastatic medulloblastoma and prognostic relevance of clinical and biologic parameters. *J Clin Oncol* 34:4151-4160, 2016.
84. Ellison DW, Dalton J, Kocak M, et al. Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. *Acta Neuropathol*. 2011;121(3):381–396.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

85. Geyer JR, et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7621–31.
86. Moxon-Emre I, Bouffet E, Taylor MD, et al. Impact of craniospinal dose, boost volume, and neurologic complications on intellectual outcome in patients with medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(17):1760–1768.
87. Moxon-Emre I, Taylor MD, Bouffet E, et al. Intellectual outcome in molecular subgroups of medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(34):4161–4170.
88. Fossati P, Ricardi U, Orecchia R. Pediatric medulloblastoma: toxicity of current treatment and potential role of protontherapy. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(1):79–96.
89. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(26):3187–3193.
90. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):832–845.
91. 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):821–831.
92. Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR, et al. High-risk medulloblastoma: a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031) *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2936–2941.
93. Thompson EM, Bramall A, Herndon JE, Taylor MD, Ramaswamy V. The clinical importance of medulloblastoma extent of resection: a systematic review. *J Neurooncol.* 2018;139(3):523–539.
94. Pietsch T, Schmidt R, Remke M, et al. Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT2000 multicenter clinical trial cohort. *Acta Neuropathol.* 2014;128(1):137–149.
95. Schwalbe EC, Lindsey JC, Nakjang S, et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):958–971.
96. Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, et al. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):484–495.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

97. Franceschi E, Hofer S, Brandes AA, Frappaz D, Kortmann RD, Bromberg J, Dangouloff-Ros V, Boddaert N, Hattingen E, Wiestler B, Clifford SC, Figarella-Branger D, Giangaspero F, et al. EANO-EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma. *Lancet Oncol.* 2019; 20:e715–28. 10.1016/S1470-2045(19)30669-2
98. Call JA, Naik M, Rodriguez FJ, Giannini C, Wu W, Buckner JC, Parney IF, Laack NN. Long-term outcomes and role of chemotherapy in adults with newly diagnosed medulloblastoma. *Am J Clin Oncol.* 2014; 37:1–7. 10.1097/COC.0b013e31826b9cf0
99. Millard, N. E., & De Braganca, K. C. (2016). Medulloblastoma. *Journal of child neurology*, 31(12), 1341-1353.
100. Bowers DC, et al. Impact of site of tumor recurrence upon survival for children with recurrent or progressive medulloblastoma. *J Neurosurg.* 2007;107(1 Suppl):5–10.
101. Dunkel IJ, et al. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2010;12(3):297–303.
102. Milker-Zabel S, et al. Results of three-dimensional stereotactically-guided radiotherapy in recurrent medulloblastoma. *J Neurooncol.* 2002;60(3):227–33.
103. Wetmore C, et al. Reirradiation of recurrent medulloblastoma: does clinical benefit outweigh risk for toxicity? *Cancer.* 2014;120(23):3731–7.
104. Yamada A, et al. Proposed strategy for the use of high-dose chemotherapy with stem cell rescue and intrathecal topotecan without whole-brain irradiation for infantile classic medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(12):2316–8.
105. Gururangan S, et al. Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow rescue in young children with recurrent malignant brain tumors. *J Clin Oncol.* 1998;16(7):2486–93.