

**Ministério da Saúde**



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**

**Residência Médica em Oncologia Clínica**

**CARLA FIGUEIREDO DE ANDRADE**

**Meduloblastoma em Adultos – Onde Estamos?**

**Rio de Janeiro**

**2018**

**CARLA FIGUEIREDO DE ANDRADE**

**Meduloblastoma em Adulto – Onde estamos?**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do programa de Residência Médica em Cancerologia Clínica

Orientador (a): Dr (a) Carolina Fittipaldi

Rio de Janeiro

2018

**CARLA FIGUEIREDO DE ANDRADE**

**Meduloblastoma em Adultos – Onde Estamos?**

Avaliado e Aprovado por:

Orientador (a) Dr (a). Carolina Fittipaldi

Ass. \_\_\_\_\_

Avaliador(a) Dr (a). Carolina Fittipaldi

Ass. \_\_\_\_\_

Avaliador(a) Dr. Alexandre Palladino

Ass. \_\_\_\_\_

Rio de Janeiro, 28/02/2018.

Rio de Janeiro

2018

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais, Miriam e Carlos, pelas oportunidades que me deram, pelo incentivo e por serem os meus maiores exemplos. Agradeço também ao meu irmão, Felipe e ao Pedro, pelo companheirismo e apoio diários.

Agradeço à Doutora Carolina Fittipaldi, que me ajudou não só no desenvolvimento deste trabalho, mas ao longo de toda a residência.

Agradeço aos demais preceptores e funcionários da oncologia pelo apoio durante esses três anos.

## RESUMO

ANDRADE, Carla Figueiredo. **Meduloblastoma em Adultos – Onde Estamos?** Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2018.

O meduloblastoma é um tumor maligno, invasivo e embrionário de fossa posterior, com tendência à disseminação pelo líquido cefalorraquidiano. Apesar de ser a neoplasia de sistema nervoso central mais comum em crianças e do amplo conhecimento acerca da doença nestes, ainda é um tema pouco conhecido em adultos. De acordo com suas características clínicas e patológicas podem ser classificados como de risco intermediário ou alto. Não existem estudos randomizados na população adulta, pois a baixa prevalência da doença os torna praticamente inviáveis. A maioria dos dados é proveniente de estudos retrospectivos, com baixo número de pacientes. A cirurgia e a radioterapia têm um papel bem estabelecido nesta patologia, tanto em crianças, como em adultos, configurando a base do tratamento. A quimioterapia, por sua vez, não parece ser benéfica para todos e a extrapolação de protocolos pediátricos pode não ser viável, já que os esquemas estão associados a maiores efeitos adversos em adultos. Os recentes avanços em biologia molecular permitiram um maior conhecimento das características da doença, determinando sua subdivisão em quatro subgrupos distintos, já incluídos na mais recente classificação da WHO. Em paralelo ao que vem ocorrendo em outras neoplasias, tem se buscado a individualização do tratamento, com as terapias alvo específicas para um subgrupo de pacientes. Para este trabalho foi feita uma vasta revisão da literatura. Pretende-se aglutinar o conhecimento estabelecido até o momento sobre meduloblastoma em adultos, buscando melhor compreender esta rara patologia, permitindo, assim, um tratamento mais adequado dos pacientes.

Palavras-chave: NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL; ESTUDOS RETROSPECTIVOS; RADIOTERAPIA; QUIMIOTERAPIA; BIOLOGIA MOLECULAR.

## ABSTRACT

ANDRADE, Carla Figueiredo. **Adult Medulloblastoma – Where are we?** Monography – INCA, Rio de Janeiro, 2018.

Medulloblastoma is a malignant, invasive and embryonic tumor of the posterior fossa, with a tendency to spread through the cerebrospinal fluid. Although being the central nervous system neoplasm most common in children and the widespread knowledge about the disease in this population, it is still little known in adults. According to their clinical and pathological characteristics can be classified as intermediate or high risk. There are no randomized studies in this population, since the low prevalence of the disease makes them practically unfeasible. Most of the data come from retrospective studies, with a low number of patients. Surgery and radiotherapy have a well established role in this pathology, both in children and adults, setting the basis of treatment. Chemotherapy, on the other hand, does not appear to be beneficial for all and the extrapolation of pediatric protocols may not be feasible, since the regimens are associated with greater adverse effects in adults. The recent advances in molecular biology have allowed a greater knowledge of the characteristics of the disease, determining its subdivision into four distinct subgroups, already included in the most recent WHO classification. In parallel to what has been occurring in other neoplasms, the treatment individualization has been sought, with specific target therapies for a subgroup of patients. For this work a vast review of the literature was made. It is intended to agglutinate the knowledge established to date on medulloblastoma in adults, seeking to better understand this rare pathology, thus allowing a more appropriate treatment of patients.

Keywords: NEOPLASMS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM; RETROSPECTIVE STUDIES; RADIOTHERAPY; CHEMOTHERAPY; MOLECULAR BIOLOGY.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Estadiamento Chang	4
Tabela 2. Classificação histológica da WHO 2016	6
Tabela 3. Estratificação de risco	7

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

Gy – gray

SEER– surveillance, epidemiology and end results program

SHH – sonic hedgehog

WHO – world health organization

WNT – wingless



# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E MOLECULARES .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b><i>Apresentação clínica e radiológica.....</i></b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b><i>Classificação histopatológica e molecular .....</i></b>	<b>2</b>
<b>2.3</b>	<b><i>Estadiamento .....</i></b>	<b>5</b>
<b>2.4</b>	<b><i>Fatores clínicos prognósticos.....</i></b>	<b>6</b>
<b>2.5</b>	<b><i>Diferenças entre crianças e adultos .....</i></b>	<b>7</b>
<b>2.6</b>	<b><i>Síndromes familiares predisponentes.....</i></b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>TRATAMENTO .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1</b>	<b><i>Neurocirurgia .....</i></b>	<b>9</b>
<b>3.2</b>	<b><i>Radioterapia .....</i></b>	<b>10</b>
<b>3.3</b>	<b><i>Quimioterapia.....</i></b>	<b>10</b>
<b>3.3.1</b>	<b>Grupo de Risco Intermediário .....</b>	<b>11</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Grupo de Alto Risco .....</b>	<b>12</b>
<b>3.4</b>	<b><i>Doença recorrente .....</i></b>	<b>13</b>
<b>3.5</b>	<b><i>Outras opções terapêuticas .....</i></b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>16</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>17</b>

# 1 INTRODUÇÃO

O meduloblastoma é uma neoplasia maligna da fossa posterior e foi descrito como uma entidade diferente dos gliomas em 1925 por Bailey e Cushing. É um tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) e consiste de células pequenas, redondas e azuis (MARTIN et al., 2014). Apesar de ser o tumor maligno cerebral mais comum em crianças, representa menos de 1% das neoplasias de sistema nervoso central em adultos (ZHANG et al., 2015), predominando no sexo masculino, com relação homem/mulher de 1.28 (FELLAY et al., 2011).

A sobrevida em cinco anos aumentou nos últimos anos, atingindo valores próximos a 70%. Os dados do SEER demonstram taxas de sobrevida em 5 anos semelhantes para crianças e adultos. Entretanto, ao se analisar a sobrevida relativa cumulativa temporalmente, percebe-se uma diferença significativa da sobrevida em 15 anos entre crianças e adultos – 53% e 43% respectivamente (BRANDES & FRANCESCHI, 2014).

Devido a sua localização, os pacientes frequentemente apresentam sintomas de hipertensão intracraniana, hidrocefalia e/ou sinais cerebelares. A disseminação ao fluido cerebrospinal tende a ser precoce. Em quadros mais avançados, podem estar presentes metástases extraneurais, principalmente para fígado, medula óssea, osso e pulmão – especialmente em crianças (FELLAY et al., 2011).

Devido a sua raridade em adultos, os esquemas de tratamento foram extrapolados de protocolos pediátricos. Muitos estudos são revisões retrospectivas conduzidos ao longo de décadas em que a tecnologia rapidamente se desenvolveu e os pacientes receberam abordagens heterogêneas, tornando os resultados difíceis de serem interpretados. Além disso, poucos estudos modernos reportaram um longo follow-up e as possíveis sequelas do tratamento (DE et al., 2017).

Este trabalho pretende aglutinar o conhecimento vigente até o momento sobre meduloblastoma em adultos a partir de uma revisão da literatura, tentando melhor compreender esta rara patologia e seu tratamento. As buscas foram realizadas no banco de dados do PubMed, no Journal of Neuro-Oncology e em sites de atualização médica.

## **2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E MOLECULARES**

### **2.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E RADIOLÓGICA**

Como é um tumor de fossa posterior, uma complicação frequente é a hidrocefalia devido à compressão do quarto ventrículo, levando a um aumento da pressão intracraniana. Sintomas comuns são: vertigem, vômitos, ataxia e cefaléia.

Pacientes com tumor localizado no centro do cerebelo podem ter sintomas relacionados à compressão de nervos cranianos, como nistagmo, diplopia, perda auditiva e paralisia do sétimo par. Em caso de disseminação para medula espinhal, podem estar presentes déficits neurológicos periféricos.

Os sítios mais comuns de metástases são o cerebelo, cérebro e a medula espinhal. Metástases extraneurais são infrequentes e quando ocorrem atingem predominantemente os ossos (80%), pulmões e fígado. A disseminação metastática tem maior incidência em crianças e ocorre mais precocemente nesta população.

Na ressonância magnética normalmente se apresentam como massas em fossa posterior, iso a hipointensas em T1. O sinal em T2 varia de hiper a hipointenso. Usualmente impregna contraste em diferentes graus e extensões. Outros achados típicos são: aumento de sinal nas imagens em difusão e um coeficiente de difusão reduzido, o que pode ajudar a diferenciá-los de outros tumores de fossa posterior, como o astrocitoma pilocítico e o ependimoma (BRANDES et al., 2014).

### **2.2 CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA E MOLECULAR**

A classificação da WHO de 2016 define o meduloblastoma tanto histologicamente quanto geneticamente. Histologicamente, podem ser divididos em quatro subtipos: desmoplásico-nodular, clássico, grandes células-anaplásico e o com extensa nodularidade. O mais comum é o padrão clássico, enquanto o com extensa nodularidade é restrito às crianças. Geneticamente, são divididos em wingless ativados, sonic hedgehog ativados TP53 mutados, sonic hedgehog ativados TP53 não muta-

dos e o não-WNT-SHH, em que o grupo 3 e o grupo 4 estão incluídos como entidades provisórias.

De forma geral, a classificação molecular tem se mostrado mais confiável e robusta e é a base para os próximos estudos clínicos na área. Os subtipos diferem clinicamente e molecularmente (RAMASWAMY & TAYLOR, 2017):

- WNT ativado: grupo mais raro (10% dos meduloblastomas) e com melhor prognóstico, em que mais de 95% dos pacientes sobrevivem (SKOWROM et al., 2015). Entretanto, o prognóstico nos maiores de 16 anos é indeterminado. Frequentemente invadem o recesso lateral do tronco cerebral (RAMASWAMY & TAYLOR, 2017). Exibem histologia clássica, raramente metastatizam e não têm predileção por sexo. A alteração característica é a mutação somática no exon 3 da  $\beta$ -catenina (*CTNNB1*) (SKOWROM et al., 2015). A monossomia do cromossomo 6 também é frequente. A mutação em TP53 não é prognóstica, diferente do que ocorre nos tumores SHH. Foram reportadas raras mutações germinativas no gene *APC*, consistentes com síndrome de turcot, em pacientes sem a mutação *CTNNB1* (RAMASWAMY & TAYLOR, 2017). Alguns trabalhos sugerem que a origem deste subtipo pode ser fora do cerebelo, em células da porção dorsal do tronco cerebral, o que pode explicar o prognóstico e história natural diferentes (FELLAY et al., 2011).
- SHH ativado: é o subgrupo mais comum em adultos, representando 60% dos casos nesta população. Possui prognóstico intermediário, com a sobrevida global em 5 anos variando de 60 a 80% (BRANDES & FRANCESCHI, 2014). Qualquer subtipo histológico pode estar presente, mas o desmoplásico é praticamente exclusivo deste subgrupo. Metastatização é incomum e ocorre na mesma proporção entre os sexos (BRANDES et al., 2014). Em adultos, são caracterizados pela alta carga mutacional, com mutações somáticas recorrentes em *PTCH1*, *SMO*, promotor *TERT* e raramente em *IDH1* (RAMASWAMY & TAYLOR., 2017). A presença da mutação em *TP53* é prognóstica, estando associada à sobrevida pior (BRANDES et al., 2014).
- Grupo 3: subtipo de pior prognóstico, com sobrevida em 5 anos de 40 a 50%. Corresponde à aproximadamente 25% dos casos diagnosticados.

Ocorre em bebês e crianças, com predominância no sexo masculino (2:1). Raramente descrito em adultos (< 2% dos casos) (BRANDES et al., 2014). Recorre quase que exclusivamente com doença à distância, com leito tumoral intacto. As histologias mais relacionadas são a clássica e a de grandes células-anaplásica. Tem como alteração genética mais comum a alteração no proto-oncogene MYC (SKOWRON et al., 2015)

- Grupo 4: é o maior subgrupo, correspondendo a 35% de todos os meduloblastomas. Em adultos, essa proporção é de 20 a 25%, com prognóstico mais favorável do que em crianças. De forma geral, o prognóstico é intermediário, com sobrevida global de 75%. A incidência em homens é 3 vezes maior do que em mulheres. Quase todos os casos possuem histologia clássica ou grandes células-anaplásica (BRANDES et al., 2014). O tempo pré-diagnóstico normalmente é longo e 30 a 40% dos pacientes são metastáticos ao diagnóstico. A alteração genética mais comum é o isocromossomo 17q, encontrado em 80% dos pacientes (RAMASWAMY & TAYLOR, 2017).

**Tabela 1.** Classificação histológica da WHO 2016

<b>Subgrupo WHO</b>	<b>Subtipo Histológico</b>	<b>Prognóstico e Notas Demográficas</b>
<b>Meduloblastoma, WNT ativado</b>	Clássico	Baixo risco
	Grandes células/anaplásico (muito raro)	Significado clinicopatológico incerto
<b>Meduloblastoma, SHH ativado, TP53 mutado</b>	Clássico (raro)	Alto risco
	Grandes células/anaplásico	Alto risco; prevalente em crianças de 7 a 17 anos
	Desmoplásico/nodular (muito raro)	Significado clinicopatológico incerto

<b><i>Meduloblastoma, SHH ativado, TP53 não mutado</i></b>	Clássico	Risco Intermediário
	Grandes células/anaplásico	Significado clínico- patológico incerto
	Desmoplásico/nodular	Baixo risco em bebês; pre- valente em bebês e adultos
<b><i>Meduloblastoma, SHH ativado, TP53 não mutado</i></b>	Extensa nodularidade	Baixo risco em bebês
	Clássico	Risco intermediário
	Grandes células/anaplásico	Alto risco
<b><i>Meduloblastoma, não-WNT/não-SHH, grupo 3</i></b>	Clássico	Risco intermediário
	Grandes células/anaplásico	Alto risco
<b><i>Meduloblastoma, não-WNT/não-SHH, grupo 4</i></b>	Clássico	Risco intermediário
	Grandes células/anaplásico (ra- ro)	Significado clínico- patológico incerto

Fonte: ARCHER, 2017.

### **2.3 ESTADIAMENTO**

O estadiamento padrão inclui ressonância nuclear magnética contrastada do cérebro e medula espinhal, que devem ser realizadas antes e após (48h) o procedimento cirúrgico. Dessa forma, é possível avaliar a dimensão do tumor e a presença de metástases, além de evitar possíveis erros de interpretação na imagem por artefatos pós cirúrgicos.

A citologia do líquido céfalo-raquidiano também deve ser feita em todos os casos e pode ser falso-positiva nos 7 a 10 dias após a cirurgia, sendo recomendada uma segunda coleta em 3 semanas em caso de positividade.

As informações cirúrgicas e das imagens permitem o estadiamento de acordo com o sistema Chang (BRANDES & FRANCESCHI, 2014).

**Tabela 2.** Estadiamento Chang

<b>Estadio T</b>	
<b>T1</b>	Tumor < 3 cm
<b>T2</b>	Tumor ≥ 3 cm
<b>T3a</b>	Tumor > 3 cm com extensão ao aqueduto de silvius ou ao forame de luschka
<b>T3b</b>	Tumor > 3 cm com extensão ao tronco cerebral
<b>T4</b>	Tumor > 3 cm com extensão através do aqueduto de silvius ou além do forame magno
<b>Estadio M</b>	
<b>M0</b>	Sem evidência de metástase subaracnóideia ou hematogênica
<b>M1</b>	Presença de células tumorais no líquido
<b>M2</b>	Nódulos implantados no espaço subaracnóideo cerebelar/cerebral, no terceiro ventrículo ou ventrículos laterais
<b>M3</b>	Nódulos implantados no espaço subaracnóideo espinhal
<b>M4</b>	Metástases fora do eixo crânio-espinhal

Fonte: BRANDES & FRANCESCHI, 2014.

## 2.4 FATORES CLÍNICOS PROGNÓSTICOS

A influência da idade no prognóstico de adultos não é bem estabelecida, enquanto que o sexo não tem impacto na maioria dos estudos (FELLAY et al., 2011). Em contrapartida, a extensão da doença, a presença de doença residual após a cirurgia e a histologia são fatores prognósticos mais aceitos e usados na prática clínica.

Assim, os pacientes são considerados de risco intermediário quando não são metastáticos, não apresentam doença residual após a ressecção (doença residual é aquela  $> 1.5 \text{ cm}^2$ ) e têm histologia favorável. O grupo de alto risco é o que apresenta metástase e/ou doença residual e/ou histologia anaplásica/grandes células.

Uma questão que ainda encontra-se em aberto é o valor prognóstico da doença com estadio M1. Não está claro se a disseminação ao líquido cefalorraquidiano tem impacto semelhante à doença M0 ou metastática. Até o momento, esses pacientes são considerados de alto risco e tratados como tal. (BRANDES et al., 2014).

**Tabela 3.** Estratificação de Risco

<b><i>Risco Intermediário</i></b>	<b><i>Risco Alto</i></b>
Sem evidência de metástases	Metastáticos
Sem doença residual após a ressecção	Doença residual após a ressecção ( $> 1.5 \text{ cm}^2$ )
Histologia Favorável	Histologia anaplásica ou de grandes células

Fonte: BRANDES et al., 2014.

## **2.5 DIFERENÇAS ENTRE CRIANÇAS E ADULTOS**

Os fatores clínicos prognósticos são semelhantes entre adultos e crianças; ambos podem ser classificados em risco intermediário e alto. O subtipo histológico, por sua vez, é dependente da idade, com a histologia desmoplásica sendo mais frequente em adultos. A localização lateral e o envolvimento hemisférico também são mais frequentes nesta população.

As recorrências tardias são raras nos mais novos, porém mais de 20% dos adultos recaem após 5 anos do diagnóstico. Em contrapartida, as crianças apresen-



tam mais metástases extracraniais e quando presentes são mais frequentes no fígado. Os adultos apresentam maior acometimento de osso e pulmão.

O perfil genético também é diferente, o que provavelmente explica as diferenças clínicas entre eles. O subtipo SHH, por exemplo, tem maior incidência em adultos e está relacionado à localização hemisférica e predominância da histologia desmoplásica (FELLAY et al., 2011).

## **2.6 SÍNDROMES FAMILIARES PREDISPONETES**

A síndrome mais associada ao meduloblastoma é a de Li-Fraumeni com mutação germinativa no TP53. Em crianças com tumor SHH ativado, são muito frequentes mutações somáticas e germinativas no TP53.

Menos frequentemente, pode estar relacionado à síndrome de Gorlin, uma doença autossômica dominante caracterizada por mutações no receptor transmembrana Patched 1 (*PTCH1*). A maioria dos pacientes adquire carcinoma basocelular, mas 5 a 20% podem ter meduloblastoma.

Outras predisposições menos comuns são a síndrome de Turcot, com mutações germinativas no gene *APC*, associada a diversos outros tumores de sistema nervoso central e ao carcinoma colorretal e a síndrome de Rubinstein-Taybi, que apresenta mutação autossômica dominante na proteína ligante CREB (*CREBBP*) (SKOWRON et al., 2015).

### 3 TRATAMENTO

A origem da terapia atual é complexa e remonta aos anos de 1920s, quando Cushing e Bailey observaram que mesmo com a ressecção cirúrgica radical, as recaídas eram inevitáveis. Em 1953, a sobrevida em 3 anos atingiu 50% nos pacientes que foram submetidos à radioterapia cranioespinhal de pelo menos 30Gy, com reforço em fossa posterior de 50Gy. Por volta de 1969, descobriu-se que a disseminação metastática definida pelo estadiamento de Chang (M0 a M4) podia predizer um pior prognóstico (RAMASWAMY & TAYLOR, 2017).

#### 3.1 *NEUROCIRURGIA*

A extensão da ressecção tem valor prognóstico, portanto deve-se tentar a excisão mais radical possível (BRANDES et al., 2015). De forma geral, em adultos, a ressecção total ou quase total (tumor residual < 1.5 cm<sup>2</sup>) é reportada em aproximadamente 60% dos casos (BRANDES & FRANCESCHI, 2014).

Dependendo da gravidade da hidrocefalia, o cirurgião pode optar por fazer algum procedimento para desvio do fluido cerebrospinal antes ou durante a cirurgia. A abordagem emergencial geralmente inclui um dreno ventricular externo. O desvio permanente é feito com shunt ventriculoperitoneal ou ventriculostomia do terceiro ventrículo, na qual cria-se uma abertura na base do ventrículo, permitindo que o fluido cerebrospinal escoie diretamente às cisternas basais, contornando a área de obstrução na fossa posterior

Aproximadamente 25% dos pacientes que são submetidos à ressecção de meduloblastoma desenvolvem algum grau de mutismo cerebelar, também conhecido como síndrome da fossa posterior. Nesta complicação, os pacientes se tornam incapazes de pronunciar palavras, ficam extremamente irritáveis e desenvolvem hipotonia e ataxia. Normalmente se manifesta vinte e quatro horas após a cirurgia e pode persistir de semanas a meses, mas as dificuldades com a fala podem ser eternas. Outras complicações da cirurgia incluem infarto do parênquima cerebral sadio, por

interrupção do fluxo sanguíneo, sangramentos intra-operatórios, causando hematomas subdurais (MARTIN et al, 2014), meningite e instabilidade cervical (BRANDES et al., 2015).

### **3.2 RADIOTERAPIA**

Como a cirurgia isoladamente está associada à alta incidência de recorrência, é necessário realizar alguma terapia complementar caso o tratamento tenha intenção curativa. O pilar da abordagem é a radioterapia pós operatória, tanto para pacientes de risco intermediário quanto os de alto risco.

A radioterapia deve começar na quinta semana após a cirurgia e seu atraso está associado a piores prognóstico e controle local. Além disso, o tempo para o término da radioterapia também tem valor prognóstico, já que atrasos ou interrupções têm impacto negativo na sobrevida livre de evento (BRANDES et al., 2015).

A dose cranioespinhal consiste em 36 Gy em 20 frações de 1.8 Gy, seguida de um reforço de 18.8 Gy em 10 frações na fossa posterior. A relação dose-resposta é clara em crianças e adultos. Nestes, uma dose > 54 Gy promove controle de doença em 5 anos em 70 a 90%. Esta porcentagem cai para 40 em pacientes que recebem doses < 50 Gy (BRANDES & FRANCESCHI, 2014).

Toxicidades importantes estão relacionadas à radioterapia, especialmente em crianças novas, que podem ter comprometimento neurológico e intelectual. Sempre que possível, tenta-se reduzir a dose do tratamento nesta população. Os pacientes adultos com risco intermediário normalmente são tratados apenas com cirurgia e radioterapia adjuvante, enquanto nos de alto risco associa-se quimioterapia (BRANDES et al., 2015).

### **3.3 QUIMIOTERAPIA**

É consenso geral que a radioterapia é a modalidade mais eficaz no tratamento e que a melhora das técnicas nos últimos 25 anos foi benéfica aos pacientes. Entretanto, o papel da quimioterapia não é tão bem estabelecido. Sabe-se que existe

espaço para ela, mas não é provado. Os adultos são normalmente tratados com protocolos pediátricos, enfrentando maior toxicidade e sem eficácia comprovada. É incerto se estão sendo super ou sub tratados (KOCAYAYA et al., 2015).

### **3.3.1 Grupo de Risco Intermediário**

Nos adultos a sobrevida dos pacientes com risco intermediário está em torno em 80% (BRANDES et al., 2014). O papel da quimioterapia neste grupo é controverso e não suficientemente investigado, dada a raridade da doença em adultos e a dificuldade de inclusão de pacientes em estudos clínicos (FRANCESCHI et al., 2016).

No único estudo prospectivo disponível, 10 pacientes de baixo risco receberam apenas radioterapia adjuvante, enquanto nos 26 de alto risco foi feita quimioterapia antes e depois da radioterapia adjuvante. Após um follow-up de 7.6 anos, atingiu-se uma taxa de sobrevida livre de progressão em 5 anos de 80% e 69%, nos de baixo e alto risco respectivamente, com p não significativo, enquanto que a sobrevida global foi de 80% e 73%, também com p não significativo (BRANDES et al., 2007).

Em um grande estudo retrospectivo, viu-se que nos 123 pacientes com risco intermediário, não houve diferença em sobrevida global naqueles tratados com radioterapia exclusiva com doses > 34 Gy ou os que receberam doses < 34 Gy e quimioterapia (PADOVANI et al., 2007).

Em pequenos estudos institucionais, adultos tratados com esquemas pediátricos pareceram ter resultados semelhantes às crianças, mas conforme a idade aumenta, a tolerância à quimioterapia reduz. Protocolos pediátricos como o de Packer foram completados em apenas 1 de 10 pacientes. O uso desse regime foi limitado por dor abdominal severa durante radioterapia associada à vincristina, neuropatia periférica com a vincristina, perda auditiva, neutropenia grau 4, trombocitopenia grau 3, nefrotoxicidade e diminuição da função pulmonar.

Neste subgrupo são indicados, portanto, cirurgia e radioterapia adjuvante com doses convencionais (sem redução de doses). Não há até o momento alguma evidência clara para quimioterapia adjuvante neste cenário (BRANDES & FRANCESCHI, 2014).

### 3.3.2 Grupo de Alto Risco

De forma geral, a sobrevida em 5 anos dos pacientes com meduloblastoma de alto risco é de 60 a 70% e a eficácia da quimioterapia é similar em adultos e crianças. Entretanto, devido à heterogeneidade de pacientes e protocolos, um regime não pode ser considerado superior a outro, apesar de alguns agentes como cisplatina/carboplatina e etoposide serem normalmente considerados a base do tratamento em crianças e adultos (BRANDES & FRANCESCHI, 2014). Em geral, é aceito que a adição de quimioterapia à radioterapia nos pacientes de alto risco melhora os resultados. Entretanto, algumas questões permanecem abertas, como o melhor regime, o momento certo para fazê-lo e a dose a ser feita (BRANDES et al., 2014).

No único estudo prospectivo, conduzido por Brandes et al. (2007), a quimioterapia (cisplatina/ciclofosfamida/etoposide) feita pré radioterapia foi considerada segura e viável. Além disso, esta conduta nos pacientes de alto risco resultou em resultados a longo prazo comparáveis aos obtidos nos pacientes de risco intermediário, que só fizeram radioterapia (BRANDES & FRANCESCHI, 2014).

Na maior metanálise feita até o momento de estudos de meduloblastoma em adultos, analisaram-se dados de 907 pacientes identificados em publicações entre 1969 e 2013. O endpoint pré estabelecido era a análise da sobrevida global dos pacientes que receberam quimioterapia como parte da terapia inicial (neo ou adjuvante) em relação aos que receberam apenas radioterapia. Confirmou-se a superioridade do grupo submetido à quimioterapia, que teve aumento significativo de sobrevida e, o que é ainda mais relevante, aumento da chance de sobrevida a longo prazo. O estadiamento M de Chang foi diferente entre os grupos de tratamento; os pacientes de alto risco foram expostos à quimioterapia (neo)adjuvante mais frequentemente. Entretanto, não se chegou à conclusão do esquema de quimioterapia ideal (KOCAYAYA et al., 2016).

Na busca do melhor esquema de quimioterapia em adultos, Greenberg et al. (2000) revisaram os resultados de 17 pacientes de 3 instituições diferentes, tratados com cirurgia, radioterapia cranioespinhal e quimioterapia. 10 pacientes foram tratados de acordo com o protocolo de Packer (Vincristina semanal  $1.5\text{mg}/\text{m}^2$  durante a radioterapia e nas 6 semanas após, seguida de 8 ciclos a cada 6-8 semanas de cisplatina  $75\text{ mg}/\text{m}^2$  no D1, lomustina  $50\text{mg}/\text{m}^2$  no D1 e vincristina  $1.5\text{mg}/\text{m}^2$  3 vezes

por ciclo) e 7 pacientes receberam o protocolo de Pog (quimioterapia pré-radioterapia com ciclos de cisplatina  $20\text{mg}/\text{m}^2$  no D1-D5 ou  $90\text{ mg}/\text{m}^2$  no D1 e etoposide  $75\text{-}100\text{ mg}/\text{m}^2$  de 3 a 5 dias alternando com ciclofosfamida  $450\text{-}1580\text{ mg}/\text{m}^2$  no D1 e D2 e vincristina  $1.5\text{ mg}/\text{m}^2$  no D1). Não houve diferença estatística da sobrevida global entre os dois grupos, entretanto o protocolo de Packer foi associado à toxicidade maior.

### **3.4 DOENÇA RECORRENTE**

O padrão temporal e o local de recorrência são subgrupo dependente. Os tumores do grupo 4 recorrem mais tardiamente do que os do grupo 3 e SHH, além de terem maior sobrevida após recorrerem. Em relação à localização anatômica, os tumores SHH recorrem predominantemente localmente, enquanto os grupos 3 e 4 desenvolvem doença à distância. Raramente, os tumores WNT recorrem, tanto no leito tumoral quanto com doença metastática. Metástases isoladas são mais frequentes do grupo 4 e recaídas difusas no grupo 3.

A maior barreira no tratamento da doença recorrente é a heterogeneidade temporal do tumor em um mesmo paciente. A avaliação de amostras do diagnóstico e da recorrência revelou que existe uma divergência genética importante entre as mesmas, o que representa um grande desafio no contexto das terapias personalizadas. Caso se cogite alguma terapia direcionada na recorrência, é recomendável re-biopsiar, tanto para confirmar a presença do alvo, quanto para excluir a possibilidade de glioblastoma induzido pela radioterapia, particularmente em recorrências tardias (RAMASWAMY & TAYLOR, 2017).

Não há tratamento padrão para doença recorrente até o momento. Pode ser feita nova cirurgia se possível ou radioterapia, particularmente radioterapia estereotáxica ou radiocirurgia. Tratamentos sistêmicos são reservados para recidivas multifocais. Em geral, são feitos esquemas contendo platina e etoposide em caso de recorrência após 6 meses do tratamento inicial. Na literatura, a atividade de diversos regimes já foi reportada, como: CVP (cisplatina, ciclofosfamida, etoposide), MOPP (metotrexate, procarbazona, vincristina, prednisona), temozolamida e bevacizumabe, temozolamida isolada. Outra opção de tratamento já descrita é o transplante de célu-

las tronco associado à quimioterapia com altas doses. A maior parte dos dados na literatura vêm de relato de casos ou pequenas séries e mostram aumento de sobrevida.

Novos agentes biológicos também têm sido avaliados neste cenário. Os mais promissores são os inibidores das vias hedgehog, em particular os inibidores Smo, como o vismodegib e o LDE225 (sonidegib). Existe um estudo fase III em andamento testando o LDE225 apenas em pacientes com a via hedgehog ativada. Entretanto, é importante ressaltar que já existem mecanismos de resistência descritos contra essas drogas, como uma mutação identificada em Smo (SMO-D473H) e a hiperexpressão de *Gli2* (BRANDES et al., 2014).

### **3.5 OUTRAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS**

Foi sugerido que as células do meduloblastoma têm características similares às células troncos neurais. De fato, além de compartilharem vias em comum, como WNT, SHH e NOTCH, uma fração das células do meduloblastoma expressa o CD133, um marcador de células tronco.

As células-tronco normalmente têm uma alta taxa de proliferação, contribuem para o crescimento tumoral e são resistentes aos agentes terapêuticos usuais. Portanto, existe um grande interesse em agir contra elas.

Os inibidores de hedgehog já mostraram atividade contra o meduloblastoma, mas não se sabe se eles atuam contra as células tronco do tumor. Em modelos pré clínicos, os inibidores de NOTCH induziram uma resposta acentuada das células CD133.

Outra proposta terapêutica consiste em atingir o micro ambiente em torno das células tronco, composto de células de suporte, matriz extra-celular e fatores necessários para o crescimento das mesmas. Acredita-se que eliminando este ambiente, as células tronco serão eliminadas.

A imunoterapia também já foi considerada no tratamento do meduloblastoma. Os antígenos identificados como alvo são os CTAs (antígenos de câncer de testículo) e as proteínas MAGE e GAGE. Outras possíveis abordagens são a vacinação

contra o EGFRvIII e a infusão intratecal de células ativas contra linfocinas (LAK) (BRANDES et al., 2014).



## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O meduloblastoma em adultos ainda permanece como uma grande incógnita. Muito do que se aplica hoje nesta população vem do que se sabe da doença em crianças e os resultados ainda são incertos.

Está surgindo, no entanto, uma nova forma de olhar a doença. Recentemente foram descobertos diferentes tipos moleculares, com suas peculiaridades em termos de prognóstico e apresentação clínica. Esta subdivisão pode ser útil para a decisão da intensidade do tratamento. Além disso, a identificação de alterações moleculares específicas deve levar ao desenvolvimento de drogas alvo, como os inibidores Smo para os tumores SHH.

Os protocolos de tratamento atuais ainda não levam em consideração a classificação genética. A grande questão é como incorporar estes dados à prática clínica e ao tratamento. Já está em andamento um estudo fase II que seleciona o tratamento de acordo com o subtipo molecular.

Espera-se que com as novas descobertas se tenha um tratamento mais personalizado, poupando os pacientes de melhor prognóstico da grande toxicidade e melhorando a sobrevida da doença.

## REFERÊNCIAS

ZHANG, N. et al. Adult medulloblastoma: clinical characters, prognostic factors, outcomes and patterns of relapse. *Journal of Neuro-Oncology*, v. 124, issue 2, p. 255-264, 2015.

FELLAY, C. N. et al. Medulloblastoma in adults: prognostic factors and lessons from paediatrics. *Current Opinion in Neurology*, v. 24, p. 625-632, 2011.

BRANDES, A. A. et al. New perspectives in the treatment of adult medulloblastoma in the era of molecular oncology. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 94, p. 348-359, 2015.

SKOWRON, P., RAMASWAMY V., TAYLOR M. D. Genetic and molecular alterations across medulloblastoma subgroups. *Journal of Molecular Medicine*, v. 93, issue 10, p. 1075-1084, 2015.

BRANDES, A. A.; FRANCESCHI, E. Shedding Light on Adult Medulloblastoma: Current Management and Opportunities for Advances. *ASCO Educational Book*, p. 82-87, 2014.

MARTIN, M. M. et al. Management of Pediatric and Adult Patients with Medulloblastoma. *Current Treatment Options in Oncology*, v. 15, issue 4, p. 581-594, 2014.

FRANCESCHI, E. et al. Adjuvant chemotherapy in adult medulloblastoma: is it an option for average-risk patients?. *Journal of Neuro-Oncology*, v. 128, issue 2, p. 235-240, 2016.

BRANDES, A. A. et al. Long-term Results of a Prospective Study on the Treatment of Medulloblastoma in Adults. *Cancer*, v. 110, issue 9, p. 1877-2118, 2007.

KOCAKAYA, S., BEIER, C. P., BEIER, D. Chemotherapy increases long-term survival in patients with adult medulloblastoma-a literature-based meta-analysis. *Neuro-Oncology*, v. 18, issue 3, p. 408-416, 2016.

GREENBERG, H. S. et al. Adult medulloblastoma: Multiagent chemotherapy. *Neuro-Oncology*, v. 3, issue 1, p. 29-34, 2001.

RAMASWAMY, V.; TAYLOR, M. D. Medulloblastoma: From Myth to Molecular. *Journal of Clinical Oncology*, v. 35, n. 21, p. 2355-2363, 2017.

ARCHER, T. C., MAHONEY E. L., POMEROY S. L. Medulloblastoma: Molecular Classification-Based Personal Therapeutics. *Neurotherapeutics*, v. 14, issue 2, p. 265-273, 2017.

