



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica**

ANGÉLICA FURRIEL DE ALMEIDA DA SILVA

**TRATAMENTO DO MEDULOBLASTOMA RECORRENTE EM ADULTOS:
REVISÃO DE LITERATURA**

Rio de Janeiro

2025

ANGÉLICA FURRIEL DE ALMEIDA DA SILVA

**TRATAMENTO DO MEDULOBlastoma RECORRENTE EM ADULTO:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica.

Orientadora: Dra. Carolina Fittipaldi Pessôa

Revisora: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

S586t Silva, Angélica Furriel de Almeida da.

Tratamento do meduloblastoma recorrente em adulto: revisão de literatura. / Angélica Furriel de Almeida da Silva. – Rio de Janeiro, 2025.
33f. il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica, Rio de Janeiro, 2025.

Orientadora: Prof^a Dr^a Carolina Fittipaldi Pessôa.
Revisora: Prof^a Dr^a Shirley Burburan.

1. meduloblastoma. 2. adulto. 3. terapêutica. 4. recidiva. I. Pessôa, Carolina Fittipaldi. (Orient.). II. Burburan, Shirley. (Rev). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.99483

ANGÉLICA FURRIEL DE ALMEIDA DA SILVA

Tratamento do meduloblastoma recorrente em adultos: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residencia Médica em Oncologia Clínica.

Aprovado em 19 de agosto de 2025.

Banca examinadora:

gov.br Documento assinado digitalmente
CAROLINA FITTIPALDI PESSOA
Data: 20/08/2025 20:11:18-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dra Carolina Fittipaldi Pessoa

gov.br Documento assinado digitalmente
ALICE HORA DE MOURA FONTES
Data: 20/08/2025 22:11:20-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dra Alice Hora de Moura Fontes


Luiz Henrique Araujo
Oncologia Clínica
CRM:52.79732-4

Dr Luiz Henrique de Lima Araujo

Rio de Janeiro

2025

RESUMO

SILVA, Angélica Furriel de Almeida da. **Tratamento do meduloblastoma recorrente em adultos:** revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia Clínica) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

O meduloblastoma é o tumor embrionário maligno mais comum em crianças, porém muito raro em adultos. As decisões de tratamentos são orientadas pela literatura pediátrica, já que não se manifestam em adultos com tanta frequencia. Em vista disso, vendo a necessidade de trazer mais conhecimento, o presente trabalho tem como objetivo analisar o tratamento, em pacientes adultos, que apresentam meduloblastoma recorrente, por meio de uma revisão de literatura, de cunho qualitativa, identificando suas características, a classe mais comum nos adultos, o estadiamento, o seu tratamento, e os procedimentos adotados na sua recorrência. Percebe-se que a literatura tem o mesmo posicionamento a respeito da radioterapia e de procedimento cirúrgico, que não parecem afetar a sobrevida global, porém a quimioterapia ainda não tem um papel bem estabelecido e demonstra contradições entre os autores. O tratamento eficaz para o meduloblastoma recorrente em adultos ainda não está bem estabelecido, sendo necessários mais estudos nessa população.

Palavras-chave: meduloblastoma; adulto; tratamento; recorrência.

ABSTRACT

SILVA, Angélica Furriel de Almeida da. **Treatment of recurrent medulloblastoma in adults:** a literature review. Final paper (Medical Residency in Clinical Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

Medulloblastoma is the most common malignant embryonal tumor in the pediatric population; however, it is extremely rare in adults. Consequently, treatment decisions for adult patients are largely based on pediatric literature, given the low incidence of this tumor in the adult population. In this context, this study aims to analyze the therapeutic approaches adopted for adult patients with recurrent medulloblastoma through a qualitative literature review. The objective is to identify the main characteristics of this tumor in adults, the most prevalent molecular subtype, staging, available treatment options, and the procedures recommended in cases of recurrence. It is observed that the literature presents a consensus regarding the role of radiotherapy and surgery, which, although fundamental interventions in the initial management, do not appear to significantly impact overall survival in cases of recurrence. On the other hand, the role of chemotherapy remains uncertain, with divergent results among studies, indicating the absence of a well-established protocol for this specific population. Therefore, it is concluded that an effective treatment for recurrent medulloblastoma in adults is still not clearly defined, highlighting the need for further studies and clinical trials focused on this population.

Keywords: medulloblastoma, adult; treatment; recurrence.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Etapas do processo de seleção dos trabalhos	13
Figura 2 — Representação esquemática do início e progressão do medublastoma	14

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 — Estadiamento Chang

20

LISTA DE ABREVIATURAS

HH	<i>Hedgehog</i>
MEMMAT	<i>Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PTC	<i>Patched</i>
SHH	<i>Sonic Hedgehog</i>
SMO	<i>Smoothened</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia Computadorizada
WNT	<i>Wingless</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	METODOLOGIA.....	2
3	DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	3
3.1	APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	4
3.2	CLASSIFICAÇÃO.....	5
3.3	PREVALÊNCIA EM ADULTO	7
3.4	ESTADIAMENTO.....	9
3.5	PROGNÓSTICO.....	10
4	TRATAMENTO	11
4.1.	TRATAMENTO CIRÚRGICO	11
4.2	RADIOTERAPIA	12
4.3	QUIMIOTERAPIA	13
4.4	TRATAMENTO DE MEDULOBASTOMA RECORRENTE	14
5	CONCLUSÃO.....	19
	REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

O meduloblastoma é um tumor que deriva do tecido neuropitelial do IV ventrículo (Silva *et al.*, 2022), caracterizado como o tumor embrionário maligno mais comum em crianças. Apresenta um desenvolvimento rápido e provoca sequelas bastante graves no âmbito neurológico e social (Krebs *et al.*, 2018). Representa 20% dos tumores de Sistema Nervoso Central (SNC), sendo o tumor cerebral pediátrico maligno mais comum.

Tem uma distribuição etária bimodal, com o maior pico de incidência entre 5 e 7 anos de idade. O quadro clínico costuma cursar com hipertensão intracraniana, incluindo cefaleia intensa e edema bilateral de papila, com ataxia, vômitos e problemas de visão, que incluem perda visual e/ou estrabismo (Sengupta *et al.*, 2017).

Seu contexto histórico é interessante, tendo sido descrito por Harvey Cushing e Percival Bailey, em 1925, que inicialmente recebeu a denominação de “espongioblastoma cerebral”, porém essa nomeação foi excluída por afastar a ideia de origem glial (Millard *et al.*, 2016).

O tratamento do meduloblastoma envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Pode ser dividido em quatro subgrupos, com base nas características moleculares das células tumorais: subtipo *Wingless* (WNT), subtipo *Sonic Hedgehog* (SHH), meduloblastoma do grupo 3 e grupo 4. Em relação ao seu prognóstico podem ser “baixo risco” e “alto risco”, considerando alguns fatores tais como idade, disseminação metastática ao diagnóstico e ressecção cirúrgica incompleta.

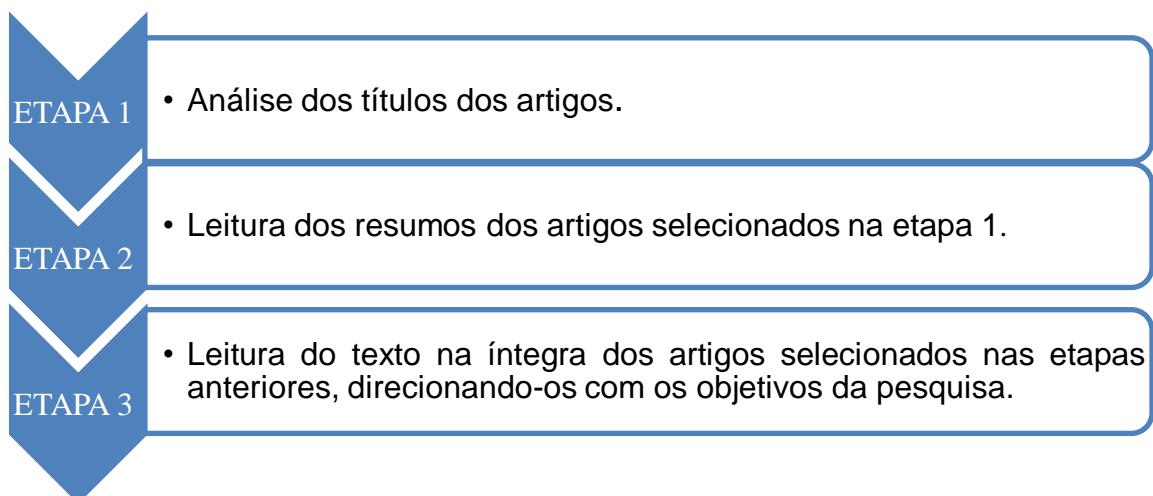
O meduloblastoma é um tumor raro em adultos, com incidência estimada de 0,6 por milhão (Eibl *et al.*, 2021). Por este motivo, torna-se difícil a realização de estudos, tanto pela escassez de pacientes, quanto pela falta de homogeneidade dessa população, a fim de melhor entender seus aspectos clínicos, genéticos e suas características radiológicas. Em observância a isso, entende-se necessário esta pesquisa, pois é uma forma de trazer mais informações para profissionais e pesquisadores, que buscam entender mais a respeito desse tumor, uma vez que o estudo tem como objetivo analisar o tratamento em pacientes adultos, que apresentam meduloblastoma recorrente.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura, que se configura como um levantamento e análise criteriosa e sistemática dos resultados e conclusões de outras pesquisas, contribuindo para ampliar a visão que temos a respeito de determinado tema a ser estudado, de cunho qualitativa (Pádua, 2011).

Usou-se como critério informações publicadas em plataformas virtuais, em português e inglês, e analisados durante o período de 1990, necessário por conta de histórico e classificação, até 2023. O material selecionado seguiu as seguintes etapas:

Figura 1 — Etapas do processo de seleção dos Trabalhos



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

As plataformas utilizadas para pesquisa foram SciELO – *Scientific Electronic Library Online*, Google Scholar, PubMed e Scopus. Foram utilizados os seguintes termos, para a pesquisa: “medublastoma”, “adulto”, “tratamento”, “classificação”, “recorrência”, sempre associando o primeiro termo aos demais, e seus equivalentes em inglês, considerando o título e o resumo. Depois foram selecionados apenas os que poderiam contribuir com a evolução do trabalho, realizando a leitura na íntegra dos textos que estavam dentro do tema e que poderiam enriquecer a pesquisa.

Cabe informar que, por conta da raridade do medublastoma em adultos, os esquemas de tratamento foram extrapolados de protocolos pediátricos.

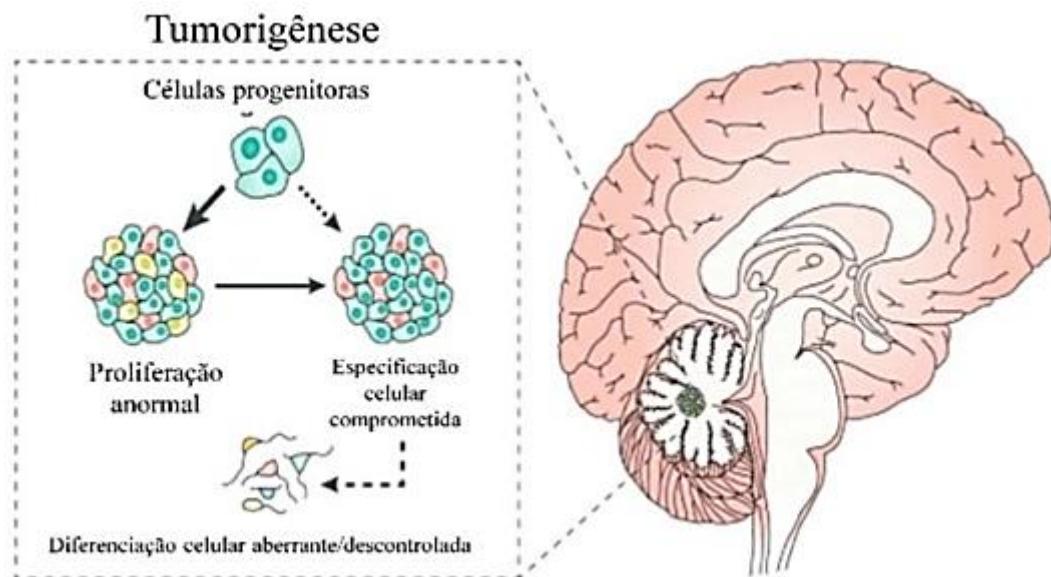
3 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O câncer é uma doença bastante antiga, pois estudos demonstram que animais em tempos pré-históricos apresentavam tumores malignos. Pesquisas a respeito do câncer vêm desde a época de Hipócrates até a era genômica contemporânea, e infelizmente, a doença ainda não está compreendida na sua totalidade (Chagas, 2021).

A carcinogênese é o processo de formação do câncer, que se caracteriza pela influência de vários fatores genéticos e ambientais, que interagem entre si. Esses fatores incluem ações de agentes químicos, biológicos, radioativos e hormonais (Peters *et al.*, 2018), que comprometem a integridade cromossômica, provocando mutações genéticas que também podem ser herdadas. São entendidos como câncer apenas os tumores malignos, onde as células apresentam potencial de invadir o tecido subjacente e migrar para outros órgãos ou outras partes do corpo (Cheng *et al.*, 2020).

Nesse contexto, o medublastoma é um tumor maligno de origem cerebelar, que acomete células precursoras neurais, que sofreram rápida e desordenada expansão proliferativa, enquanto ocorre o desenvolvimento do cerebelo no período embrionário (Northcott *et al.*, 2019).

Figura 2 — Representação Esquemática do início e progressão do medublastoma



Fonte: Northcott *et al.*, (2019)

O meduloblastoma é o tumor sólido apresentado de forma mais comum na infância e representa 8 a 30% dos canceres cerebrais pediátricos (Archer *et al.*, 2017). De acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (2021), é um tumor de alto grau, o que implica comportamento agressivo e prognóstico, em geral, reservado. Ocorre predominantemente na primeira década da vida, mas não existe definição na literatura médica do pico de incidência, que varia de 3 a 9 anos. Ele tem a capacidade de disseminação liquórica e implantes secundários à distância (Monteiro *et al.*, 2023).

De acordo com dados epidemiológicos, apenas as neoplasias do sistema hematopoiético/linfoide e os astrocitomas pilocíticos são mais frequentes que o meduloblastoma. Sua incidência anual é de 6,8 por milhão de crianças, na Europa, e 5,07 por milhão, na América do Norte. Quando comparado a distribuição por gênero, é mais frequente no sexo masculino (McKean-Cowdin *et al.*, 2013).

A incidência de tumores no SNC no Brasil, em crianças abaixo dos 19 anos, varia entre 9,6 a 32,4 por milhão, sendo mais encontrados na região Sul e Sudeste (Camargo *et al.*, 2007). Anualmente a incidência estimada é de 0,5-2 novos casos por 100.000 pessoas e, nos Estados Unidos, 350 novos casos/ano (Monteiro *et al.*, 2023).

Ocorre também em adultos, porém os dados sobre a incidência nesses casos são bastante divergentes, sendo considerados raros na maioria dos estudos, antes de 40 anos (Monteiro *et al.*, 2023). Porém, autores como Millard *et al.*, (2016) sugerem que, quando considerados os tumores cerebelares em adultos jovens, a incidência de meduloblastoma pode alcançar até 30%, dentro desse grupo específico de tumores da fossa posterior, o que é um percentual significativamente relevante.

3.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O meduloblastoma é um tumor de fossa posterior, que cursa com os principais sinais e sintomas clínicos: hipertensão intracraniana, o que pode promover vômitos, sem precedência de náuseas, cefaleia matinal, dor nas costas, alterações no equilíbrio e visuais, dificuldades de marcha (ataxia) e, com pouca frequência, bexiga neurogênica e disfunção intestinal. Podem ser apresentados também déficits neurocognitivos, déficits de atenção, alterações de percepção visuais e fluência verbal (Northcott *et al.*, 2019).

Além da análise clínica de sinais e sintomas, o diagnóstico é feito com a ressonância magnética de crânio e de toda a coluna, punção lombar e biópsia. O diagnóstico definitivo é dado pela análise do tecido tumoral obtido por meio da biópsia ou ressecção total do tumor (Millard *et al.*, 2016).

A ressonância magnética com contraste de gadolínio é o exame ideal para a avaliação inicial das suspeitas de meduloblastomas (Gresh, 2021). O tumor caracteriza-se classicamente por uma lesão de fossa posterior com limites bem definidos, hipointensa em T1 e hiperintensa em T2 (Osborn *et al.*, 2022). O meduloblastoma aparece como uma massa que surge do *vermis cerebelar*, que resulta no apagamento do quarto ventrículo e em hidrocefalia obstrutiva (Faustino, 2022).

Caso tenha uma contraindicação em relação a ressonância, pode-se realizar a tomografia computadorizada (TC), mesmo tendo uma menor sensibilidade. Nesse caso, é descrito como uma lesão intra-axial do cerebelo, da linha média, de limites bem definidos, de forma homogênea hiperdensa, com captação de contraste acentuada (Osborn *et al.*, 2022).

Outro exame complementar relevante é a citologia de líquor, que é uma forma de detectar metástases microscópicas, o que permite o estadiamento da doença (Osborn *et al.*, 2022).

3.2 CLASSIFICAÇÃO

O meduloblastoma, até 2016, era agrupado juntamente com outros tumores embrionários, na denominação de tumores neuroectodérmicos primitivos, sendo classificado como infratentorial. Porém a classificação de tumores do SNC da OMS, em 2016, excluiu essa nomenclatura por conta de uma nova classificação que tem como base aspectos moleculares. O que permaneceu na nova classificação de 2021.

Quanto a sua caracterização histológica, aparece como grupamentos celulares densos, com núcleo hipercromático e citoplasma escasso. Reconhecido, pela OMS, como quatro tipos: clássico, células grandes/anaplásico, desmoplástico/nodular e de extensa nodularidade. O primeiro é o mais comum, com alta celularidade e índice mitótico; composto por células pequenas, redondas ou ovaladas, com núcleo hipercromático e pouco citoplasma (Monteiro *et al.*, 2023).

O desmoplástico/nodular aparece como nódulos circulares, em forma de anel, composto por tecido conjuntivo desmoplásico, com células muito próximas umas das outras. O meduloblastoma de extensa nodularidade tem a área nodular mais extensa e alongada, mostrando mais regiões nodulares dentro do tecido. O anaplásico é o de pior prognóstico, composto por células de aspecto irregular (Monteiro *et al.*, 2023).

A classificação molecular é a que se mostra mais confiável e leva em consideração alterações genômicas e vias de ativação celular. Os subtipos diferem clinicamente e molecularmente em quatro grupos (Ramaswamy *et al.*, 2017), expostos posteriormente.

O meduloblastoma do subtipo WNT geralmente possui um bom prognóstico. Foi indentificado, incialmente, no tecido da epiderme embrionária de *Drosophila sp* (Logan *et al.*, 2004). Representa o subtipo molecular menos frequente, em média 11% dos casos, com pico de incidência entre 6 e 11 anos, sem predomínio de sexo. Se comparado aos demais, o intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico costuma ser maior. De acordo com a literatura, pacientes com menos de 16 anos têm até 90% de sobrevida em 5 anos, e raramente evolui com metástase. As alterações genéticas características desse grupo são: ativações somáticas no exon 3 da betacatenina (gene CTNNB1), que são encontrados em média 90% dos tumores, e, em menor frequncia, as mutações somáticas nos genes TP53, SMARCA4 e DDX3X (Monteiro *et al.*, 2023).

No subtipo SHH, os genes principais da via SHH: *Hedgehog* (HH), *Patched* (PTC) e *Smoothened* (SMO) são responsáveis pela manutenção da divisão e proliferação de células-tronco nos estágios iniciais da oogênese e neurogênese (Van Den Heuvel *et al.*, 1996). Representam 25% dos meduloblastomas, com curto intervalo entre os sintomas e o diagnóstico e ocorre em todas as idades. Surge na camada granular externa do cerebelo, ocupando o parênquima cerebelar e não no quarto ventrículo (Ramaswamy *et al.*, 2017). O prognóstico é satisfatório com sobrevida média em 5 anos em torno de 70%, porém diferente dos tumores WNT, aqui a mutação do gene TP53 é um importante fator prognóstico. Pacientes com esse tipo de mutação apresentam sobrevida em 5 anos de menos de 40%, já em TP53 selvagem (sem mutação) pode chegar a 80%. Sua presença em adultos está relacionada à uma alta carga mutacional, com mutações somáticas recorrentes em PTCH1, SMO, promotor TERT e raramente em IDH1 (Ramaswamy *et al.*, 2017).

Em média, 19% dos pacientes são diagnosticados como grupo 3 (Cavalli *et al.*, 2017). É caracterizado por vias de ativação associadas a fotorreceptores, gabaérgicas e amplificação do MYC. Geralmente se apresentam em crianças mais jovens, do sexo masculino, com curto intervalo entre sintomas e diagnóstico e, 50% dos casos já são metastáticos ao diagnóstico (Archer *et al.*, 2017). Raramente encontra-se em adultos (Brandes *et al.*, 2014). Um dos fundamentais fatores do prognóstico é a amplificação do MYC, que acomete de 10-20% dos tumores. Tem um prognóstico ruim. Estudos recentes tem como objetivo principal pesquisar drogas capazes de inibir essa via (Monteiro *et al.*, 2023).

O grupo 4 não tem uma patogênese completamente estabelecida, e corresponde a 30% dos meduloblastomas. Acomete crianças de 3 a 16 anos, do sexo masculino, sendo metastáticos entre 30 a 40% dos casos, ao diagnóstico (Paul, *et al.*, 2020). Em adultos, a proporção é de 20 a 25% com prognóstico mais favorável do que em crianças. É o grupo menos compreendido molecularmente, porém a amplificação do oncogene MYC (6%) é uma chave no processo de estratificação dos pacientes neste subgrupo, sendo o pior biomarcador prognóstico (Menyhárt *et al.*, 2020). Envolve mutações tais como: deleção isolada do cromossomo 17p, perda de cromossomo X, mutação da histona desmetilase KDM64, entre outras. Pode apresentar histologia clássica ou anaplásicos de células grandes (Ramaswamy *et al.*, 2017).

É interessante ressaltar que os meduloblastomas dos grupos 3 e 4 apresentam um prognóstico pouco definido na prática clínica, sendo um grande desafio, para os neurocientistas, identificar a verdadeira natureza e dissecar, em nível molecular, a heterogeneidade intratumoral destes grupos (Northcott *et al.*, 2019).

3.3 PREVALÊNCIA EM ADULTO

O meduloblastoma é mais prevalente na infância. Os dados encontrados em relação aos adultos são mais escassos, quando comparados as crianças. O que é muito insuficiente para melhor conhecê-lo em adultos.

Estudos mostram que, em adultos, a maioria dos casos de meduloblastoma do subtipo SHH apresenta TP53 em estado selvagem, enquanto as variantes SHH com mutação em TP53 ocorrem predominantemente em crianças e adolescentes. A prevalência do subtipo WNT em adultos é semelhante à descrita em pacientes

pediátricos (15% vs. 10%). Já os meduloblastomas não-WNT e não-SHH são extremamente raros em adultos (aproximadamente 2,6%) e, na maioria das vezes, correspondem ao Grupo 4 (Goschzlik *et al.*, 2021).

Os SHH com TP53 selvagem, representam 60% dos meduloblastomas em adultos (Goschzlik *et al.*, 2021). A ativação do SHH é predominantemente associada a mutações patogênicas de *Smoothened* (SMO) em adultos (Franceschi *et al.*, 2022). Tem-se como alterações genéticas frequentes mutações ELP11, DDX3X e KMT2D. A ampliação de PPM1D é um evento molecular determinante no meduloblastoma do subtipo SHH com TP53 selvagem, em adultos (Jones *et al.*, 2012). Outro dado interessante sobre esse grupo é que a maioria dos tumores SHH ativado com TP53 selvagem mostra padrões histológicos desmoplásicos/nodulares, já o meduloblastoma com nodularidade extensa não é observado em adultos (Franceschi *et al.*, 2022).

A mutação TP53 é rara (2,6%) no grupo SHH em adultos (Goschzlik *et al.*, 2021), no entanto, essas mutações podem emergir em casos de tumores recorrentes, sugerindo um possível papel na progressão tumoral e na resistência ao tratamento. A maioria dos casos de meduloblastomas SHH ativado com TP53 mutante, em adultos, apresentam promotor TERT somático, mutações DDX3X e U1 snRNA (Mahajan *et al.*, 2022).

Meduloblastomas não-WNT e não-SHH representam 22,2%, desses tumores, em adultos e estão dentro dos grupos 3 e 4, porém o grupo 3 é extremamente raro em adulto. Portanto, a maioria dos casos não-WNT e não-SHH pertencente ao grupo 4 (Remke *et al.*, 2011). As principais alterações genéticas envolvem KDM6A, OTX2, ZMYM3, KMT2D, TBR1 e PRDM6 (Franceschi *et al.*, 2022). Uma superexpressão de PRDM6 é característica do grupo 4. Além disso, alguns casos apresentam amplificação de CDK6, associada à progressão tumoral. No entanto, amplificações dos oncogenes MYC ou MYCN são eventos raros na população adulta com meduloblastoma do grupo 4 (Franceschi *et al.*, 2022).

Meduloblastomas do grupo WNT se fazem menos presentes, entre os grupos moleculares, em adultos. Segundo Goschzlik *et al.* (2021) 14,5% dos meduloblastomas em adultos mostram ativação WNT, provocadas por mutações somáticas ativadoras no gene CTNNB.

3.4 ESTADIAMENTO

O estadiamento é uma maneira de traduzir a história natural do tumor (Balmant *et al.*, 2022). A proposta de estadiamento do meduloblastoma foi iniciada por Chang *et al.* (1969), que classificaram os pacientes em cinco grupos, que tinham como características diferentes categorias de metástase:

Quadro 1 — Estadiamento Chang

ESTADIO T	
T1	Tumor < 3 cm
T2	Tumor ≥ 3 cm
T3a	Tumor > 3 cm com extensão ao Aqueduto de Sylvius ou ao Forame de Luschka
T3b	Tumor > 3 cm com extensão ao tronco cerebral
T4	Tumor > 3 cm com extensão através do Aqueduto de Sylvius ou além do forame magno
ESTADIO M	
M0	Sem evidência de metastase subaracnóidea ou hematogênica
M1	Presença de células tumorais no liquor
M2	Nódulos implantados no espaço subaracnóideo cerebelar/cerebral, no terceiro ventrículo ou ventrículos laterais
M3	Nódulos implantados no espaço subaracnóideo espinhal
M4	Metástases fora do eixo crânio-espinhal

Fonte: Brandes *et al.*, 2014.

Para o estadiamento, deve ser realizada, preferencialmente, uma ressonância nuclear magnética contrastada do cérebro e da medula espinhal, antes e após 48h do procedimento cirúrgico (Andrade, 2018). Essa é uma forma de observar melhor a dimensão do tumor e a presença de metástase, que pode também ser realizada por meio de citologia de fluido cérebro espinhal, uma maneira de detectar metástase microscópica.

Ressalta-se que a citologia do líquido cefalo-raquídeo deve ser feita em todos os casos, e sabe-se que de 7 a 10 dias, após a cirurgia, ela pode apresentar-se falso-

positiva. Sendo assim, quando, nesse período, o resultado é positivo, faz-se necessária uma segunda coleta, em 3 semanas (Andrade, 2018).

3.5 PROGNÓSTICO

A sobrevida global, em cinco anos, de indivíduos com meduloblastoma pediátrico é de aproximadamente 70 a 80%, caso a doença não seja disseminada. Já em pacientes de alto risco é em média de 60 a 65% (Ramaswamy *et al.*, 2017). Os fatores que afetam o prognóstico incluem: a histologia, o subtipo molecular, a idade, se trata-se de um tumor primário ou recidiva, se a cirurgia pôde remover o tumor completamente (cirurgia R0) e se houve metástase (St. Jude, 2020).

A influência da idade no prognóstico de adultos não é bem estabelecida. Os pacientes que são considerados de alto risco são os que tem idade menor que 3 a 5 anos, lesão residual maior que 1,5 cm², depois de ressecção cirúrgica, disseminação metastática e tumores classificados histologicamente como anaplásicos ou grandes células (Ramaswamy *et al.*, 2017).

Pacientes de até 3 a 5 anos devem ser poupadados de tratamento radioterápico, pois, em longo prazo, podem apresentar distúrbios cognitivos severos, por conta da radiação, entre outros riscos. Os pacientes, nessa faixa etária, são submetidos a protocolos de quimioterapia diferenciados, e dependendo da histologia molecular os resultados são satisfatórios (Gregory *et al.*, 2023).

A presença de metástases, no momento do diagnóstico, está associada a um pior prognóstico. Dessa forma, pacientes quando não metastáticos, que não têm doença residual, após a ressecção cirúrgica, e que têm histologia favorável são considerados de risco intermediário. Os que apresentam metástase e/ou doença residual e/ou histologia anaplásica/grandes células, são de alto risco. O estágio M1 é o que aparece mais controverso na literatura, o que leva esses pacientes a serem tratados como de alto risco (Gregory *et al.*, 2023).

Por fim, cabe ressaltar que os fatores clínicos prognósticos são semelhantes entre adultos e crianças, que podem ser classificados em risco intermediário e alto.

4 TRATAMENTO

O tratamento do meduloblastoma compreende três aspectos: a ressecção cirúrgica, o tratamento adjuvante com radioterapia e quimioterapia e potenciais alvos terapêuticos, através da biologia molecular desses tumores. Até o momento, existe escassez de dados para orientar o tratamento adjuvante em adultos, devido a sua relativa infrequência, quando comparada a população pediátrica. Isso o torna desafiador.

4.1. TRATAMENTO CIRURGICO

Os principais objetivos da cirurgia são promover a maior ressecção possível de massa tumoral, sem acrescentar morbidade, propiciar o diagnóstico histológico e tratar a obstrução do fluxo liquórico (Chern *et al.*, 2011).

A excisão deve ser a mais radical possível, pois a extensão da ressecção tem valor prognóstico. Nos adultos, a ressecção total ou quase total ocorre em aproximadamente 60% dos casos (Brandes *et al.*, 2015).

Geralmente os pacientes apresentam-se com hidrocefalia obstrutiva, que deve ser manejada inicialmente. Dependendo da sua gravidade, o cirurgião deve optar por fazer algum procedimento para o desvio do fluido cerebroespinal, antes ou durante a cirurgia. A derivação ventricular permanente, no incício do diagnóstico, pode oferecer risco ao paciente e pode promover hemorragias intratumorais, hérnias ascendentes, infecções, obstruções do sistema de derivação, hematomas e higromas subdurais, como também disseminação peritoneal (Kumar *et al.*, 1990).

Nos adultos, até 70% dos meduloblastomas ocorrem nos hemisférios cerebelares, com predominância do grupo SHH. Dessa forma, a abordagem cirúrgica é mais frequentemente paramediana, o que permite melhor acesso à lesão, menor manipulação das estruturas da linha média e, consequentemente, menor risco de complicações como síndrome cerebelar posterior. Além disso, a taxa de ressecção total macroscópica é mais frequentemente alcançável e viável em adultos, devido à menor infiltração em estruturas críticas, como o tronco encefálico (Hadi *et al.*, 2018). Outra localização em que o tumor pode se apresentar, porém mais raramente, é no ângulo cerebelopontino, exigindo uma abordagem retrosigmoidal (Wu *et al.*, 2020).

4.2 RADIOTERAPIA

A cirurgia isolada está associada a um alto índice de recorrência. Por conta disso, é necessário que seja realizada alguma terapia adjuvante. Tanto para pacientes de risco intermediário como nos de alto risco, deve ser incluída a radioterapia adjuvante, quando o tratamento tem intenção curativa (Andrade, 2018).

A radioterapia é a modalidade de tratamento adjuvante mais efetiva no manejo dos meduloblastomas (Packer *et al.*, 2012). Ela deve ser iniciada na quinta semana depois da cirurgia. Fatores que são associados a um pior prognóstico incluem atraso para o início da radioterapia e para o seu término, visto que influenciam na sobrevida livre progressão (Brandes *et al.*, 2015). Esse procedimento, aumenta o controle local do tumor e leva a uma sobrevida livre de progressão prolongada (De *et al.*, 2018).

Segundo Brandes *et al.*, (2014) a dose craniospinhal é de 36 Gy, em 20 frações de 1.8 Gy, seguida de um reforço de 1.8 Gy, em frações, na fossa posterior. Em crianças e adultos, a relação dose-resposta é evidente. Uma dose maior que 54 Gy promove uma sobrevida livre de progressão, em 5 anos, de 70 a 90%. Quando utilizadas doses menores que 50 Gy, a sobrevida livre de progressão reduz para 40% (Brandes *et al.*, 2014).

Um estudo retrospectivo, realizado por Padovani *et al.*, (2007) avaliou 253 pacientes adultos com meduloblastoma, que foram tratados em diferentes centros oncológicos, por mais de 30 anos. Esse estudo identificou que a radioterapia adjuvante foi confirmada como um fator essencial para melhorar os desfechos. Entretanto, o estudo revelou que um reforço menor na fossa posterior e uma dose menor de radiação espinhal foram identificados como marcadores prognósticos favoráveis, para sobrevida global em adultos. Isso sugere que, diferentemente do cenário pediátrico, os adultos podem se beneficiar de regimes de radioterapia menos intensivos, especialmente na fossa posterior e na medula espinhal.

Em concordância, Franceschi *et al.*, (2022), mostraram, em um estudo de braço único, que uma redução de dose para 23,4 Gy é viável e não perde a eficácia, em pacientes adultos. Cabe ressaltar que, embora o tratamento tenha evoluído bastante em crianças, não foi o mesmo caso para os adultos. O que vem sendo praticado é uma extração, a partir da experiência com crianças. Porém há fatores limitantes importantes como as diferenças moleculares e os graus de toxicidade entre crianças e adultos (Franceschi *et al.*, 2022).

4.3 QUIMIOTERAPIA

Existem poucos estudos na literatura que comprovem o benefício da quimioterapia para o tratamento de meduloblastoma e não há um protocolo quimioterápico padrão para esses pacientes.

Estudos mostram que, em grupos de crianças de 3 anos classificadas com risco intermediário, a quimioterapia isoladamente não parece aumentar de forma significativa os índices de sobrevida. No entanto, observou-se que ela permite a redução segura da dose de irradiação craniospinhal complementar, o que está associado à diminuição dos efeitos adversos tardios relacionados à radioterapia (Lanning et al., 2012).

Já em crianças abaixo de 3 anos, a quimioterapia é usada para postegar a agressão da radioterapia no SNC, que ainda está em processo de maturação. No estudo conduzido por Rutkowski et al. (2005), os melhores resultados terapêuticos foram obtidos com um protocolo que associa três ciclos de quimioterapia sistêmica composta por ciclofosfamida, vincristina, metotrexato, carboplatina e etoposídeo intravenosos, além da administração de metotrexato por via intraventricular.

Roger et al. (2006) conduziram um estudo com o objetivo de avaliar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em pacientes pediátricos, com meduloblastoma não disseminado, submetidos à radioterapia craniospinhal em dose reduzida, associada a uma de duas estratégias distintas de quimioterapia pós-radioterapia (lomustina, cisplatina e vincristina ou ciclofosfamida, cisplatina e vincristina). Em ambos os regimes, os pacientes também receberam vincristina semanal, durante o tratamento radioterápico ($1,5 \text{ mg/m}^2$, com dose máxima de 2,0 mg, limitada a oito aplicações). Em ambos os grupos se observou uma mediana de sobrevida livre de progressão maior que 80%, em cinco anos, o que pode encorajar o tratamento com radioterapia em dose reduzida, seguida de quimioterapia nessa população.

A utilização de quimioterapia adjuvante em adultos com meduloblastoma permanece limitada, não havendo, até o momento, um protocolo padronizado e universalmente aceito. Em geral, pacientes adultos com meduloblastoma são tratados segundo protocolos desenvolvidos para a população pediátrica, o que resulta em índices elevados de toxicidade e ausência de evidência robusta quanto à eficácia nesse grupo etário. De acordo com Friedrich et al. (2014), a toxicidade hematológica

associada à quimioterapia, bem como a neurotoxicidade periférica, apresentam-se de forma mais acentuada em adolescentes e adultos jovens.

4.4 TRATAMENTO DE MEDULOBlastoma RECORRENTE

O tratamento eficaz para o meduloblastoma recorrente ainda representa uma condição desafiadora. Atualmente, não há terapias aprovadas especificamente para essa condição, e os casos de sobrevida a longo prazo são limitados. Quando a doença recidiva em pacientes previamente tratados, surgem diversos questionamentos, sobretudo em relação à eficácia e aos limites das opções terapêuticas, uma vez que os procedimentos considerados padrão já foram empregados. Nesse contexto, torna-se fundamental a análise de casos descritos na literatura, a fim de compreender melhor as abordagens terapêuticas adotadas e seus respectivos desfechos.

No estudo de Cuccia *et al.* (2020), foi discutido o caso clínico de um paciente do sexo masculino, com 51 anos, diagnosticado com meduloblastoma com alto índice proliferativo. O paciente foi submetido à quimioterapia e radioterapia adjuvantes, que incluiu radioterapia craniospinhal, com dose total de 36 Gy em fracionamento convencional, seguida de um reforço sequencial na fossa posterior até a dose total de 54 Gy. O tratamento radioterápico foi realizado por meio de tomoterapia helicoidal, utilizando uma máscara termoplástica para imobilização e imagens de TC de megavoltagem diárias, antes de cada fração, garantindo maior precisão no posicionamento. Com o surgimento de recidiva tumoral, foi indicada radioterapia hipofracionada estereotáxica sobre o leito tumoral, especificamente na região do ângulo ponto cerebelar, com uma dose total de 30 Gy, distribuída em 5 frações, também utilizando a técnica helicoidal. Essa abordagem foi escolhida com o objetivo de oferecer um tratamento radical, focado em um volume restrito, reduzindo assim o risco de toxicidade em tecidos saudáveis, motivo pelo qual a quimioterapia não foi considerada neste contexto (Cuccia *et al.*, 2020).

O estudo ressalta que a reirradiação de tumores do SNC tem despertado crescente interesse, especialmente devido aos avanços nas tecnologias de imagem e de entrega de dose, que permitem um direcionamento altamente preciso dos volumes alvo. Esse progresso possibilita uma maior preservação dos órgãos de risco e tecidos saudáveis adjacentes. Entretanto, permanece uma preocupação relevante quanto à toxicidade cerebral associada à reirradiação, o que exige uma avaliação criteriosa dos

riscos e benefícios, promovendo uma abordagem terapêutica personalizada para cada paciente (Cuccia *et al.*, 2020).

Dentre as opções terapêuticas para o meduloblastoma recorrente, uma revisão institucional conduzida por Bakst *et al.* (2011) avaliou a eficácia da reirradiação externa. O estudo acompanhou 13 pacientes, entre adultos e crianças, submetidos à re-resssecção como parte de uma estratégia de tratamento multimodal. Os resultados indicaram que a reirradiação foi mais benéfica para os pacientes que não apresentavam evidência de doença após a ressecção cirúrgica, enquanto os pacientes com tumor residual macroscópico apresentaram menor benefício com essa abordagem.

A literatura ainda é bastante limitada no que se refere ao tratamento de adultos com meduloblastoma. A maior parte dos estudos disponíveis é baseada na população pediátrica, uma vez que não há ensaios clínicos randomizados sobre a abordagem cirúrgica na recorrência da doença em adultos. No entanto, os poucos estudos existentes oferecem informações relevantes. Em um estudo realizado por Kostaras *et al.* (2013), foram descritas como opções terapêuticas para o meduloblastoma recorrente em adultos: a ressecção cirúrgica, quando o paciente apresenta condições clínicas favoráveis, seguida de quimioterapia associada à radiocirurgia estereotáxica, além de quimioterapia em altas doses com transplante autólogo de células-tronco e cuidados paliativos, com foco no melhor suporte clínico possível.

De acordo com algumas diretrizes de práticas clínicas, a realização da ressecção máxima segura é recomendada, sempre que possível, para pacientes com meduloblastoma recorrente (Brown *et al.*, 2013). Essa recomendação já possui respaldo histórico na literatura, como demonstrado por Balter-Seri *et al.* (1997), que relataram que os pacientes com maior sobrevida haviam sido submetidos à uma segunda cirurgia, no momento da recidiva. Além disso, os autores descreveram o caso de um paciente pediátrico, que obteve controle da doença, exclusivamente, por meio de ressecção cirúrgica, no contexto de recorrência.

Outro tipo de tratamento identificado é a terapia sistêmica. Brandes *et al.* (2009) acompanharam 28 pacientes com meduloblastoma até o óbito, dos quais oito apresentaram recorrência documentada e foram submetidos à quimioterapia de resgate, utilizando esquemas como CVP (ciclofosfamida, etoposídeo e cisplatina) e MOPP (metotrexato, mostarda nitrogenada, vincristina, prednisona e procarbazina). De acordo com os autores, vários pacientes apresentaram respostas duráveis após a

recorrência. Além disso, eles atribuíram a diferença significativa entre as taxas de sobrevida global (84%) e sobrevida livre de progressão em cinco anos (62%) ao sucesso do tratamento de resgate, nos casos de recidiva.

Uma pesquisa realizada por Peyrl *et al.* (2023) avaliou a recorrência de meduloblastoma em pacientes previamente submetidos à irradiação. O estudo, conduzido por meio de um ensaio clínico controlado multicêntrico, denominado o *Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial* (MEMMAT), analisou 40 pacientes pediátricos com meduloblastoma recidivado ou refratário, sem derivação ventriculoperitoneal, e com idade inferior a 20 anos no momento do diagnóstico inicial. A abordagem terapêutica foi baseada em um regime metronômico antiangiogênico combinado, composto por talidomida, fenofibrato e celecoxibe de uso oral diário, além de ciclos alternados de 21 dias de etoposídeo oral em baixa dose e ciclofosfamida. Este protocolo foi complementado com bevacizumabe intravenoso e terapia intraventricular, utilizando etoposídeo e citarabina de forma alternada. O tratamento demonstrou ser bem tolerado, com administração ambulatorial e fácil adaptação para pacientes previamente tratados, alcançando controle da doença em 57,5% dos casos.

Outra abordagem terapêutica utilizada no tratamento do meduloblastoma recorrente em adultos é a administração de temozolomida, isoladamente ou em combinação com bevacizumabe. Privitera *et al.* (2009) relataram o caso de um paciente adulto do sexo masculino tratado inicialmente com reirradiação associada à temozolomida concomitante, seguida de 13 ciclos de temozolomida isolada. Durante um ano de acompanhamento, não houve progressão de doença. Na segunda recidiva, o paciente foi tratado com bevacizumabe, obtendo como resposta uma regressão completa da doença, que se manteve por sete meses. Nessa mesma linha de tratamento, Durando *et al.* (2007) relataram o caso de um paciente do sexo masculino com meduloblastoma recorrente, tratado com seis ciclos de temozolomida na segunda recidiva. O paciente apresentou uma sobrevida livre de progressão de 8,4 meses e uma sobrevida total de 13,4 meses.

Aguilera *et al.* (2013) conduziram um estudo retrospectivo no qual analisaram nove casos de crianças com meduloblastoma recidivado, tratadas com a combinação de bevacizumabe e irinotecano, associada ou não à temozolomida. Os autores relataram que esse regime terapêutico resultou em respostas objetivas, associadas a toxicidade mínima. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 11 meses,

enquanto a mediana da sobrevida global alcançou 13 meses. A taxa de resposta tumoral objetiva foi de 67% aos três meses de tratamento e de 55% aos seis meses. Os achados reforçam a necessidade de estudos prospectivos para avaliar de forma mais robusta a eficácia dessa estratégia terapêutica.

Nesse contexto, no estudo prospectivo conduzido por Levy *et al.* (2021), foi avaliada a associação de bevacizumabe ao regime sistêmico com temozolomida e irinotecano em pacientes pediátricos com meduloblastoma recorrente. A adição de bevacizumabe demonstrou reduzir tanto o risco de morte quanto o de progressão da doença. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 5 meses no grupo tratado exclusivamente com temozolomida e irinotecano, em comparação a 10 meses no grupo que recebeu bevacizumabe em combinação. De forma semelhante, a mediana da sobrevida global aumentou de 11 meses para 19 meses com a inclusão do bevacizumabe.

A comparação entre as diferentes opções terapêuticas para o tratamento do meduloblastoma recorrente torna-se complexa devido à ampla variedade de agentes quimioterápicos e aos diferentes cronogramas de tratamento descritos na literatura. No entanto, segundo as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, 2013), pacientes com doença disseminada devem ser tratados com quimioterapia, associada a outros cuidados de suporte, incluindo radioterapia focal, quando indicada. Para pacientes com recorrência localizada no SNC, a recomendação é realizar uma re-ressecção máxima, sempre que possível e de forma segura, seguida de quimioterapia e/ou radioterapia adicional.

De acordo a NCCN (NCCN, 2013), para pacientes que não receberam quimioterapia previamente, são recomendadas combinações de ciclofosfamida e etoposídeo ou esquemas com carboplatina, etoposídeo e ciclofosfamida em altas doses. Para aqueles que já foram submetidos a tratamento quimioterápico anterior, as opções incluem altas doses de ciclofosfamida e etoposídeo, além do uso de temozolomida ou etoposídeo oral.

Em uma série retrospectiva de uma única instituição sobre meduloblastoma recorrente em adultos, Gregory *et al.* (2023) analisaram 200 pacientes atendidos em uma clínica de neuro-oncologia, neurocirurgia e radio-oncologia no Texas. Dentre esses, 82 pacientes (41%), com idade média de 29 anos, apresentaram recorrência após um intervalo médio de 8,4 anos. Os principais achados desse estudo foram: qualquer modalidade de radioterapia na recorrência esteve associada à melhora da

sobrevida global, sendo a reirradiação no momento da recidiva considerada benéfica para a sobrevivência; o prognóstico, a partir do momento da recorrência, permanece universalmente desfavorável tanto em adultos quanto em crianças com meduloblastoma; a cirurgia na recidiva não demonstrou impacto significativo na sobrevida global; terapias quimioterápicas baseadas em platina ou ciclofosfamida foram as mais frequentemente utilizadas e favorecidas no cenário de recorrência; e a quimioterapia intratecal não apresentou benefício significativo na população estudada, o que pode estar relacionado ao fato de que, na maioria dos casos, os pacientes já apresentavam doença em estágio avançado.

Por fim, a quimioterapia de alta dose seguida de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, após ressecção cirúrgica, surge como uma abordagem terapêutica potencial para pacientes com meduloblastoma recorrente (Kostaras *et al.*, 2013). Contudo, essa estratégia é indicada preferencialmente para pacientes que não apresentam evidências de doença após a cirurgia ou após a quimioterapia de indução em dose convencional. O uso do transplante de células-tronco justifica-se pelo fato de que os tumores cerebrais, incluindo o meduloblastoma, são sensíveis aos agentes quimioterápicos, cuja eficácia costuma ser limitada pela toxicidade hematopoiética. Assim, o transplante permite a intensificação da quimioterapia, elevando as doses toleráveis e, consequentemente, potencializando a eficácia do tratamento (Kostaras *et al.*, 2013).

Essa constatação foi evidenciada no estudo conduzido por Gill *et al.* (2008), que comparou pacientes tratados com quimioterapia em altas doses, seguida de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas e aqueles submetidos à quimioterapia convencional no contexto de recorrência. Os resultados demonstraram que o grupo que recebeu o transplante apresentou uma sobrevida global superior.

Dessa forma, em razão da raridade do meduloblastoma na população adulta, especialmente nos casos de recorrência, não há tratamentos padronizados bem estabelecidos para esse grupo. Na ausência de estudos robustos e específicos, as decisões terapêuticas são fundamentadas, majoritariamente, em dados provenientes de estudos prospectivos realizados em adultos e na extração das evidências disponíveis na literatura pediátrica.

5 CONCLUSÃO

É evidente que ainda são necessários mais experiências e estudos, envolvendo adultos com meduloblastoma, para que se possam estabelecer conclusões mais precisas. Esta pesquisa não representa um ponto final nas descobertas, mas sim um ponto de partida, capaz de estimular novos pesquisadores a aprofundarem o conhecimento sobre os casos em adultos, especialmente no que diz respeito ao manejo da recorrência.

Diante do exposto, conclui-se, primeiramente, que o meduloblastoma é um tumor raro na população adulta, com predomínio no sexo masculino. O sintoma clínico mais frequentemente observado é a cefaleia. Metástases extraneurais (fora do SNC) são incomuns. Trata-se de uma neoplasia de prognóstico reservado, especialmente nos casos de recidiva. A cirurgia e a radioterapia mantêm um papel bem estabelecido no tratamento inicial da doença, enquanto as abordagens quimioterápicas e outras terapias adjuvantes, sobretudo na recorrência, ainda carecem de maior respaldo científico específico para essa faixa etária

No que se refere à recorrência do meduloblastoma em adultos, observa-se que ela ocorre com maior frequência no primeiro ano após o tratamento cirúrgico. As opções terapêuticas envolvem a cirurgia, que, segundo os dados disponíveis, não demonstrou impacto significativo na sobrevida global. Por outro lado, pacientes com doença recidivada que recebem quimioterapia adjuvante combinada e radioterapia apresentam melhora na sobrevida. Dentre os esquemas quimioterápicos, as terapias baseadas em agentes como platina e ciclofosfamida são frequentemente empregadas e favorecidas na prática clínica. Entretanto, regimes menos tóxicos, como o uso de temozolomida em monoterapia, bem como combinações com bevacizumabe, irinotecano e temozolamida, têm demonstrado benefícios promissores em estudos voltados para a população adulta com meduloblastoma recorrente.

Por fim, é fundamental considerar um conjunto amplo de dados, incluindo as características moleculares do tumor e as variações nas estratégias terapêuticas, para que se possa compreender quais são os principais fatores que contribuem para a definição da melhor abordagem no tratamento do meduloblastoma recorrente em adultos. Esse entendimento é essencial para viabilizar a incorporação de terapias mais precisas, como terapia alvo e imunoterapias, que vêm sendo exploradas como alternativas promissoras no manejo da recidiva.

REFERÊNCIAS

- AGUILERA, D. *et al.* Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: a multi-institutional experience. **Child's Nervous System**, [s.l.], v. 29, n. 4, p. 589-596, 2013.
- ANDRADE, C. F. **Medulloblastoma em adultos – onde estamos? 2018.** Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2018.
- ARCHER, T. C.; MAHONEY, E. L.; POMEROY, S. L. Medulloblastoma: molecular classification-based personal therapeutics. **Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 17, n. 2, p. 265-273, 2020.
- BAKST, R. L. *et al.* Reirradiation for recurrent medulloblastoma. **Cancer**, [s.l.], v. 117, n. 21, p. 4977-4982, 2011.
- BALMANT, N. V.; DE PAULA SILVA, N. O.; SANTOS, M. Delays in the health care system for children, adolescents, and young adults with bone tumors in Brazil. **Journal of Pediatrics**, [s.l.], v. 95, n. 6, p. 744-751, 2018.
- BALTER-SERI, J. *et al.* Cure of recurrent medulloblastoma: the contribution of surgical resection at relapse. **Cancer**, [s.l.], v. 79, n. 6, p. 1241-1247, 1997.
- BRANDES, A. A. *et al.* Novas perspectivas no tratamento do medulloblastoma adulto na era da oncologia molecular. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s.l.], v. 94, n. 3, p. 348-359, 2015.
- BRANDES, A. A.; FRANCESCHI, E. Shedding light on adult medulloblastoma: current management and opportunities for advances. **ASCO Educational Book**, [s.l.], v. 34, n. 1, p. 82-87, 2014.
- BRANDES, E. F. *et al.* Adult neuroectodermal tumors of posterior fossa (medulloblastoma) and of supratentorial sites (stPNET). **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, [s.l.], v. 71, n. 2, p. 122-136, 2009.
- BROWN, A. P. *et al.* Proton beam craniospinal irradiation reduces acute toxicity for adults with medulloblastoma. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, [s.l.], v. 86, n. 2, p. 277-284, 2013.
- CAMARGO, B. *et al.* Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. **International Journal of Cancer**, [s.l.], v. 126, n. 3, p. 715-720, 2010.
- CAVALLI, F. M. G. *et al.* Intertumoral heterogeneity within medulloblastoma subgroups. **Cancer Cell**, [s.l.], v. 31, n. 6, p. 737-754, 2017.
- CHAGAS, P. B. Gene Musashi-1 em medulloblastoma de grupo 3 e 4. 2021. 159 f. Dissertação (Mestrado em Genética) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

- CHANG, C. H. *et al.* An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. **Radiology**, [s.l.], v. 93, n. 6, p. 1351-1359, 1969.
- CHENG, H.; FAN, R.; WEL, W. Cancer systems biology in the era of single-cell multi-omics. **Proteomics**, [s.l.], v. 20, n. 13, p. 19, 2020.
- CHERN, J. J.; RAO, G.; LANG, F. F. **Medulloblastoma in Adults**. In: WINN, H. R. (ed.). Youmans Neurological Surgery. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.
- CUCCIA, F. *et al.* Salvage Re-irradiation Options in Adult Medulloblastoma: A Case Report and Review of the Literature. **In Vivo**, [s.l.], v. 34, p. 1283-1288, 2020.
- DE, B. *et al.* Long-term outcomes of adult medulloblastoma patients treated with radiotherapy. **Journal of Neuro-Oncology**, [s.l.], v. 136, n. 1, p. 95-104, 2018.
- DURANDO, X. *et al.* Temozolomide Treatment of an Adult with a Relapsing Medulloblastoma. **Cancer Investigation**, [s.l.], v. 25, p. 470-475, 2007.
- EIBL, T. *et al.* Medulloblastoma in adults – reviewing the literature from a surgeon's point of view. **Aging**, [s.l.], v. 13, n. 2, p. 3146-3160, 2021.
- FAUSTINO, R. C. A. Resultados, fatores prognósticos e sequelas associadas com o tratamento multimodal em pacientes pediátricos com medulloblastoma tratados nos últimos vinte anos em uma única instituição. 2022. 37 f. Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.
- FRANCESCHI, E. *et al.* Adult medulloblastoma: updates on current management and future perspectives. **Cancers**, [s.l.], v. 14, n.15, p. 3708, 2022.
- FRIEDRICH, C. *et al.* Adults with CNS primitive neuroectodermal tumors/pineoblastomas: results of multimodal treatment according to the pediatric HIT 2000 protocol. **Journal of Neuro-Oncology**, [s.l.], v. 116, p. 567-575, 2014.
- FURTADO, S. V. *et al.* Adult medulloblastoma and the “dural-tail” sign: rare mimic of a posterior petrous meningioma. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [s.l.], v. 6, p. 540-543, 2009.
- GILL, P. *et al.* High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in adults with recurrent embryonal tumors of the central nervous system. **Cancer**, v. 8, p. 1805-1811, 2008.
- GOSCHZIK, *et al.* Medulloblastoma em adultos: fenótipos citogenéticos identificam subgrupos prognósticos. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, [s.l.], v. 80, p. 419-430, 2021.
- GREGORY, T. A. *et al.* Characterization of recurrence patterns and outcomes of medulloblastoma in adults: the University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. **Neuro-Oncology Advances**, [s.l.], v. 5, n. 1, 2023.

GRESH, R. Ependimomas. **MSD Manuals**, 2021. Disponível em: <https://www.msdsmanuals.com/pt-br/casa/problemas-de-sa%C3%BAdeinfantil/c%C3%A2nceres-na-inf%C3%A2ncia/ependimomas>. Acesso em: 28 mar. 2025.

HADI, I. et al. Medulloblastoma em adultos: análise retrospectiva de uma única instituição. **Strahlentherapie und Onkologie**, [s.l.], v. 194, p. 225-234, 2018.

HUPPMANN, A. R.; ORENSTEIN, J. M.; JONES, R. V. Cerebellar medulloblastoma in the elderly. **Annals of Diagnostic Pathology**, [s.l.], v. 13, p. 55-59, 2009.

JONES, D. T. et al. Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. **Nature**, [s.l.], v. 488, p. 100-105, 2012.

KOSTARAS, X.; EASAW, J. C. Management of recurrent medulloblastoma in adult patients: a systematic review and recommendations. **Journal of Neuro-Oncology**, [s.l.], v. 115, p. 1-8, 2013.

KREBS, C. L. L. et al. Medulloblastomas: análise de 17 casos. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**, 2018.

KUMAR, V. et al. Ventriculo-peritoneal shunt requirement in children with posterior fossa tumors: an 11-year audit. **British Journal of Neurosurgery**, [s.l.], v. 10, n. 5, p. 467-470, 1996.

LANNERING, B. et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 30, n. 26, p. 187-193, 2012.

LAPA, J. D. S. et al. Caracterización clínica-epidemiológica y seguimiento de niños con tumores del sistema nervioso central. **Revista Chilena de Neurocirugía**, Chile, v. 42, n. 2, p. 145-149, 2018.

LEVY, A. S. et al. Temozolomide with irinotecan versus temozolomide, irinotecan plus bevacizumab for recurrent medulloblastoma of childhood: report of a COG randomized phase II screening trial. **Pediatric Blood & Cancer**, [s.l.], v. 68, n. 8, e29031, 2021.

LIANG, X. et al. Medulloblastoma in an elderly woman: a case report and literature review. **Molecular and Clinical Oncology**, v. 5, p. 312-314, 2016.

LOGAN, C. Y.; NUSSER, R. The Wnt signaling pathway in development and disease. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, [s.l.], v. 20, p. 781-810, 2004.

MACIEL, V. M. et al. Metastatic retrograde dissemination of medulloblastoma: case report. **Brazilian Journal of Health Review**, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 2806-2814, 2021.

MAHAJAN, A. et al. The Alliance AMBUSH trial: rationale and design. **Cancers**, [s.l.], v. 14, p. 414, 2022.

MCKEAN-COWDIN. *et al.* Trends in childhood brain tumor incidence, 1973-2009. **Journal of Neuro-Oncology**, [s.l.], v. 115, n. 2, p. 153-160, 2013.

MEDULLOBLASTOMA EM CRIANÇAS. **Juntos by St. Jude**, 2020. Disponível em: <https://together.stjude.org/pt-br/sobre-o-c%C3%A2ncer-pedi%C3%A1trico/tipos/tumores-cerebrais-espinais/medulloblastoma.html>. Acesso em: 15 ago. 2025.

MENYHÁRT, O.; GYÖRFFY, B. Molecular stratifications, biomarker candidates and new therapeutic options in current medulloblastoma treatment approaches. **Cancer and Metastasis Reviews**, [s.l.], v. 39, n. 1, p. 211-233, 2020.

MILLARD, N. E.; DE BRAGANCA, K. C. Medulloblastoma. **Journal of Child Neurology**, [s.l.], v. 31, n. 12, p. 1341-1353, 2016.

MONTEIRO, J. M. *et al.* É possível prever a mortalidade molecular em medulloblastomas pela análise dos receptores de membrana CD114. **BioScience**, [s.l.], v. 31, n. 2, p. 88-96, 2023.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). Diretrizes de prática clínica da NCCN em oncologia: sistema nervoso central – cânceres. Versão 1.2013. Disponível em: https://www.nccn.org/guidelines/category_1#site. Acesso em: 12 mar. 2025.

NORTHCOTT, P. A. *et al.* Medulloblastoma. **Nature Reviews Disease Primers**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.11, 2019.

OSTROM, Q. T. *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015-2019. **Neuro-Oncology**, [s.l.], v. 24, supl. 5, p. v1-v95, 2022.

PACKER, R. J. *et al.* **Medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors**. In: GRISOLD, W.; SOFFIETTI, R. (ed.). Handbook of Clinical Neurology. 3. série, [s.l.], v. 105, Neuro-oncology. Philadelphia: Elsevier, 2012.

PADOVANI, L. *et al.* Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: a multicenter series of 253 adults. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, [s.l.], v. 68, p. 433-440, 2007.

PÁDUA, Elisabete M. M. de. Metodologia da pesquisa: abordagem teórico-prática. 17. ed. Campinas: Papirus, 2011.

PAUL, M. R. *et al.* Characterization of G-CSF receptor expression in medulloblastoma. **Neuro-Oncology Advances**, [s.l.], v.2, n.1, 2020.

PETERS, J.; GONZALEZ, F. J. The evolution of carcinogenesis. **Toxicological Sciences**, [s.l.], v. 165, n. 2, p. 272-276, 2018.

PEYRL, A. *et al.* Sustained survival benefit in recurrent medulloblastoma by a metronomic antiangiogenic regimen: a nonrandomized controlled trial. **JAMA Oncology**, [s.l.], v. 9, n. 12, p. 1688-1695, 2023.

- PRIVITERA, G. et al. Antiangiogenic Therapy in the Treatment of Recurrent Medulloblastoma in the Adult: Case Report and Review of the Literature. **Journal of Oncology**, [s.l.], v. 53, 2009.
- RAMASWAMY, V.; TAYLOR, M. D. Medulloblastoma: from myth to molecular. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 35, n. 21, p. 2355-2363, 2017.
- REMKE, M. et al. Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 29, p. 2717-2723, 2011.
- ROGER, J. P. et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 24, n. 25, p. 4202-4208, 2008.
- RUTKOWSKI, S. et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 352, n. 5, p. 978-986, 2005.
- RUTKOWSKI, S. et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. **Neuro-Oncology**, [s.l.], v. 11, n. 2, p. 201, 2009.
- SALVATI, M.; CERVONI, L. Medulloblastoma in late adults: case report and critical review of the literature. **Journal of Neurosurgical Sciences**, [s.l.], v. 3, p. 44, 2000.
- SEGUPTA, S. et al. The evolution of medulloblastoma therapy to personalize medicine. **F1000Research**, [s.l.], v. 6, p. 490, 2017.
- SILVA, M. M. G. et al. Medulloblastoma: uma análise de casos atendidos em centro de referência em oncologia pediátrica. **Revista Thêma et Scientia**, [s.l.], v. 12, n. 1E, edição especial medicina, 2022.
- SPINA, A. et al. Review of cerebellopontine angle medulloblastoma. **British Journal of Neurosurgery**, [s.l.], v. 27, n.3, p. 316-320, 2013.
- VAN DEN HEUVEL, M.; INGHAM, P. W. Smoothened encodes a receptor-like serpentine protein required for hedgehog signalling. **Nature**, [s.l.], v. 382, n. 6591, p. 547-551, 1996.
- WASZAK, S. M. et al. Germline Elongator mutations in Sonic Hedgehog medulloblastoma. **Nature**, [s.l.], v. 580, n. 7893, p. 396-401, 2020.
- WU, T. et al. The clinical treatment and outcome of cerebellopontine angle medulloblastoma: a retrospective study of 15 cases. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 9769, 2020.