

ACHADOS CLÍNICOS, DEMOGRÁFICOS, ANATOMOPATOLÓGICOS E MOLECULARES DE PORTADORES DE MEDULOBLASTOMA TRATADOS EM UMA ÚNICA INSTITUIÇÃO

Clinical, demographic, anatomopathological, and molecular findings in patients with medulloblastoma treated in a single health facility

Iva Loureiro Hoffmann^{a,*} , Izilda Aparecida Cardinali^a , José Andrés Yunes^a , Ana Luiza Seidinger^a , Ricardo Mendes Pereira^b 

RESUMO

Objetivo: Descrever as características clínicas, demográficas, anatomopatológicas, moleculares e de sobrevida de pacientes portadores de meduloblastoma.

Métodos: Estudo retrospectivo, no qual as informações dos pacientes foram obtidas pela revisão dos prontuários médicos. Análises de sobrevida global e de sobrevida livre de eventos foram realizadas por meio da construção de curvas de Kaplan-Meier e a comparação entre as curvas foi feita pelo teste *log-rank*.

Resultados: Entre os pacientes analisados, 70 pertenciam ao sexo masculino (66%) e a idade ao diagnóstico variou de dois meses a 22 anos. Os sinais e sintomas de maior frequência foram cefaleia (80,8%) e vômitos (75,8%). Em relação ao tratamento, a maioria (63,2%) dos pacientes foi submetida à ressecção cirúrgica total e apresentava como histologia predominante a forma clássica (63,2%). A taxa de sobrevida global em cinco anos foi de 67,9% e, em 10 anos, de 64,2%. Os pacientes com perfil molecular característico do subgrupo *wingless* (WNT) apresentaram melhor prognóstico, com sobrevida global em cinco anos de 75%.

Conclusões: As características clínicas, demográficas, anatomopatológicas e moleculares dos pacientes com meduloblastoma descritas no presente estudo foram majoritariamente semelhantes às descritas na literatura. Pacientes submetidos à ressecção completa do tumor tiveram melhor evolução clínica do que aqueles com ressecção incompleta/biópsia. Pacientes estratificados como de alto risco apresentaram pior sobrevida global e livre de eventos do que o grupo *standard* e a presença de metástases ao diagnóstico se mostrou associada à ocorrência de recidiva da doença.

Palavras-chave: Meduloblastoma; Neoplasias do sistema nervoso central; Oncologia.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical, demographic, anatomopathological, molecular, and survival characteristics of patients with medulloblastoma.

Methods: Retrospective study based on patient information obtained from the review of medical records. Overall and event-free survival were analyzed using the Kaplan-Meier estimator, and the curves were compared by the log-rank test.

Results: Among the patients investigated, 70 were male (66%), and age at diagnosis ranged from 2 months to 22 years. The most frequent signs and symptoms were headache (80.8%) and vomiting (75.8%). Regarding treatment, most patients (63.2%) underwent complete surgical resection, with a predominance of classic histology (63.2%). The 5-year overall survival rate was 67.9%, and the 10-year rate was 64.2%. Patients with molecular profile characteristic of the *wingless* (WNT) subgroup had a better prognosis, with 5-year overall survival of 75%.

Conclusions: The clinical, demographic, anatomopathological, and molecular characteristics of patients with medulloblastoma described in the present study were mostly similar to those reported in the literature. Patients submitted to complete tumor resection had better clinical outcomes than those who underwent incomplete resection/biopsy. Patients classified as high-risk showed worse overall and event-free survival than those in the standard-risk group, and the presence of metastasis at diagnosis was associated with recurrence.

Keywords: Medulloblastoma; Central nervous system neoplasms; Medical oncology.

*Autora correspondente. E-mail: ivaloureiro@hotmail.com (I.L. Hoffmann).

^aCentro Infantil de Investigações Hematológicas Dr. Domingos A. Boldrini, Campinas, SP, Brasil.

^bUniversidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Recebido em 21 de agosto de 2019; aprovado em 15 de novembro de 2019; disponível on-line em 11 de novembro de 2020.

INTRODUÇÃO

As neoplasias do Sistema Nervoso Central (SNC) correspondem ao segundo tipo mais frequente de câncer descrito em crianças e adolescentes.^{1,2} Os tumores do SNC representam a maior causa de mortalidade secundária ao câncer. Além disso, as sequelas causadas pelos tumores e pelos tratamentos aos quais as crianças são submetidas resultam em elevada morbidade.³⁻⁵

O meduloblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo originado no cerebelo, é um dos tumores cerebrais malignos mais comuns na infância, representando 20% dos tumores do SNC. É um tumor invasivo, classificado como grau IV pela Organização Mundial da Saúde (OMS),⁶ cujo prognóstico é especialmente desfavorável em crianças menores de três anos de idade. Em adultos, a incidência é baixa, de 0,5 a 1%.⁷

Os pacientes diagnosticados com meduloblastoma são estratificados de acordo com a idade, a extensão da ressecção tumoral e a presença de metástases. Pacientes maiores de três anos de idade com tumores completamente ressecados e sem metástases ao diagnóstico são classificados como de risco *standard*, enquanto todos os outros casos são classificados como de alto risco. Seguindo esta estratificação e com a moderna terapia multimodal, aproximadamente 70% das crianças com meduloblastoma sobreviverão até a idade adulta.⁸⁻¹⁰ Apesar da relativa melhora na sobrevida dos pacientes, os efeitos colaterais endócrinos e sequelas neurocognitivas resultantes da terapia, particularmente em crianças abaixo de sete anos de idade, constituem um desafio no tratamento do meduloblastoma.⁵

No ano de 2016, a OMS atualizou a Classificação de Tumores do SNC, passando a incluir as seguintes entidades moleculares do meduloblastoma: tumores *wingless* (WNT), tumores *sonic hedgehog* (SHH) sem mutação do *TP53*, tumores SHH com mutação do *TP53* e tumores não WNT/não SHH.¹¹ O uso da classificação molecular do meduloblastoma deve ajudar a direcionar a estratificação do risco nos futuros protocolos terapêuticos. Pacientes com bom prognóstico (subtipo WNT) devem ser considerados em protocolos com redução da terapia, enquanto aqueles com pior prognóstico (subtipo não WNT/não SHH) devem ser priorizados em terapias experimentais.¹²

Com a introdução da nova classificação OMS, a estratificação e os novos protocolos terapêuticos baseados em dados moleculares, será possível delinear abordagens mais eficientes para preencher as lacunas do tratamento do meduloblastoma, e para isso é importante avaliarmos os resultados atuais dos pacientes tratados em um centro brasileiro especializado em onco-hematologia pediátrica. O presente estudo objetiva descrever as características clínicas, demográficas, anatomopatológicas, moleculares e a sobrevida de pacientes portadores de meduloblastoma.

MÉTODO

No período do estudo, entre janeiro de 2002 e dezembro de 2017, foram admitidos 4.519 casos oncológicos novos para tratamento em uma única instituição especializada em onco-hematologia pediátrica localizada em Campinas, São Paulo. Deles, 712 (15%) corresponderam a tumores do SNC e, entre esses 712, 120 (2,7% do total; 17% dos tumores do SNC) tiveram diagnóstico de meduloblastoma. Dos 120 pacientes com meduloblastoma, 14 (11,7%) foram excluídos da análise, quatro em razão de perda de seguimento e 10 porque realizaram terapia em outras instituições.

Este foi um estudo de coorte retrospectivo, no qual as informações foram obtidas pela revisão dos prontuários médicos. Os seguintes dados foram coletados: data de nascimento, sexo, idade ao diagnóstico, data do diagnóstico, sintomas, tempo entre a apresentação dos sinais e sintomas e o diagnóstico, cirurgia, histologia, perfil molecular, estadiamento, metástases, radioterapia, quimioterapia, dados de imagem, data da última consulta, *status* clínico atual, recidiva, sequelas e término da terapia.

A idade dos pacientes foi categorizada em três grupos de importância clínica: crianças menores de três anos de idade (<3); crianças com idade entre ≥ 3 anos e ≤ 16 anos; jovens e adultos com mais de 16 anos de idade (>16). Idade e presença ou ausência de metástases foram avaliadas no momento do diagnóstico.

Os tumores foram classificados histologicamente como: clássico, desmoplásico e anaplásico/grandes células (A/GC).⁶ O grau de ressecção cirúrgica foi categorizado em três grupos: total (ressecção completa ou menos de 1,5 cm² de tumor residual), parcial (igual ou mais de 1,5 cm² de tumor residual) e apenas biópsia. A análise quantitativa de remanescente tumoral foi realizada por meio de ressonância magnética (RNM) ou tomografia computadorizada (TC) de encéfalo após a cirurgia.

Os casos foram estratificados em dois grupos de risco:

- “risco *standard*”: pacientes com ≥ 3 anos de idade, com tumores totalmente ressecados e sem doença metastática.
- “alto risco”: demais casos.

Nos casos em que se realizou avaliação molecular, os tumores foram categorizados em três subgrupos, considerando-se o critério da OMS (2016): WNT, SHH e não WNT/não SHH.¹¹ A determinação dos subtipos moleculares foi realizada por exame de reação em cadeia da polimerase (PCR) quantitativo para análise da expressão de genes diferencialmente expressos em cada grupo.

Na análise estatística, para as variáveis qualitativas, calcularam-se as frequências e porcentagens. Foi testada a associação entre variáveis qualitativas pelo teste exato de Fisher. Para a análise de sobrevida global, consideraram-se como data inicial a do diagnóstico e como data final a do óbito ou da última

informação obtida em avaliação em janeiro de 2019. Para a análise de sobrevida livre de eventos, foi adotada como data inicial a do diagnóstico e como data final a da recidiva ou a do óbito, o que tivesse ocorrido primeiramente. A recidiva foi definida como o reaparecimento de lesão tumoral visualizada no exame de imagem no local do tumor original ou em qualquer outro local ou a presença de células neoplásicas no liquor. Análises de sobrevida global e sobrevida livre de eventos foram conduzidas por intermédio de curvas de Kaplan-Meier, e a comparação entre as curvas foi feita pelo teste *log-rank*. Para todas as análises, considerou-se o nível de significância de 5% e utilizou-se o *software* IBM SPSS Statistics, versão 25.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Infantil Boldrini (CIB) (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética [CAAE] nº 51995415.5.5.0000.5376). Foram obtidas as assinaturas do termo de consentimento livre e esclarecido dos responsáveis pelos pacientes que continuam em seguimento e solicitou-se, para o Comitê de Ética em Pesquisa, a dispensa da sua aplicação para aqueles que faleceram ou não fazem mais acompanhamento no serviço, a qual foi concedida.

RESULTADOS

Entre os 106 pacientes analisados, 70 (66%) eram do sexo masculino e 36 (34%) do feminino, na razão masculino: feminino de 1,94:1. A idade ao diagnóstico variou de dois meses e dois dias a 22 anos e um mês com média de sete anos e quatro meses e mediana de sete anos. O tempo entre o surgimento dos sintomas e o diagnóstico variou de três dias a três anos e teve média de 3,2 meses e mediana de dois meses. Os sinais e sintomas observados com maior frequência foram vômitos (80,8%), cefaleia (75,8%) e déficit motor (58,3%).

Ao longo de todo o período do estudo, os pacientes receberam o mesmo protocolo de tratamento. Aqueles com doença risco *standard* receberam quimioterapia e radioterapia em todo o cérebro e coluna com 23,4 Gy, com *boost* na fossa posterior de 30,6 Gy. Os pacientes de alto risco com três anos de idade ou mais receberam quimioterapia e radioterapia em neuro eixo com 36 Gy, com *boost* na fossa posterior de 18 Gy; e aqueles de alto risco com menos de três anos de idade apenas realizaram quimioterapia. Toda a quimioterapia foi baseada em protocolos, com o uso dos seguintes fármacos: cisplatina/carboplatina, vincristina, ifosfamida/ciclofosfamida e etoposide.

Vinte e quatro pacientes não apresentaram sequelas relacionadas ao tratamento; os demais apresentaram pelo menos uma seqüela, sendo os déficits motores/ataxia e alterações endócrinas as mais frequentes. Não se evidenciaram segundas neoplasias. As características gerais dos pacientes são apresentadas na Tabela 1.

A frequência dos sexos masculino e feminino nos pacientes com idade igual ou maior de três anos apresentou relação de 1,67:1. No entanto, entre os pacientes abaixo de três anos, a relação foi de 6,5:1 ($p=0,117$). Houve predomínio da forma clássica na faixa etária de três a 16 anos, e da desmoplásica em

Tabela 1 Características clínicas e demográficas de pacientes pediátricos portadores de meduloblastoma de um centro de referência brasileiro (n=106), Campinas, São Paulo.

	Total=106	
	n	%
Idade (anos)		
<3	15	14,1
3–16	87	82,1
>16	04	3,8
Local do tumor ao exame radiológico		
4º ventrículo	73	68,9
Hemisfério cerebelar	22	20,8
Pedúnculo cerebelar médio	10	9,4
Sem informações	01	0,9
Diagnóstico histológico		
Clássica	67	63,2
Desmoplásica	29	27,3
Anaplásica/grandes células	10	9,5
Estadiamento clínico		
Alto risco	64	60,4
Risco <i>standard</i>	42	39,6
Cirurgia		
Ressecção completa	67	63,2
Ressecção incompleta	36	34,0
Biópsia	03	2,8
Radioterapia		
Crânio e neuroeixo	88	83,0
Não realizada	18	17,0
Recidiva da doença		
Sim	28	26,4
Não	78	73,6
Status ao último follow-up (janeiro 2019)		
Vivos sem doença	66	62,3
Vivo com doença	01	0,9
Óbito por doença	27	25,5
Óbito por infecção	07	6,6
Óbito por complicações cirúrgicas	05	4,7

menores de três anos ($p=0,021$). Nenhum dos quatro pacientes com mais de 16 anos apresentou metástases, enquanto 4/15 menores de três anos e 38/87 entre três e 16 anos eram metastáticos ($p=0,109$). Não houve associação estatística entre a incidência de recidiva e a faixa etária ($p=1$).

Os pacientes incluídos no estudo foram acompanhados em média por 45,9 meses, com amplitude de dois dias a 238 meses. A taxa de sobrevida global em cinco anos correspondeu a 67,9% (Figura 1A) e, em 10 anos, a 64,2% (Figura 1B). A Figura 1C representa a comparação da sobrevida global dos pacientes de acordo com o tipo de cirurgia a que foram submetidos. A sobrevida global dos pacientes estratificados em cada um dos grupos de risco está representada na Figura 1D. Pacientes estratificados de como alto risco e aqueles submetidos a apenas biópsia tumoral apresentaram sobrevida global em cinco anos mais desfavorável em relação aos demais (Figuras 1C e 1D). A sobrevida livre de eventos em cinco anos correspondeu a 60,4% e, em 10 anos, a 57,5%. A associação entre as variáveis demográficas e clínicas com a sobrevida global e livre de eventos está representada na Tabela 2.

Entre os 106 pacientes analisados, 28 (26,4%) apresentaram recidiva da doença, dos quais nove pertenciam ao grupo *standard*. Dos 28 casos recidivados, 22 evoluíram para óbito por doença, um paciente estava vivo com doença e cinco estavam

vivos sem doença, resultando na sobrevida global em cinco anos de 21,4%. Na Figura 2, está representada a comparação da sobrevida global em cinco anos dos pacientes que recidivaram com a dos que não recidivaram ($p<0,001$). A presença de metástase ao diagnóstico se mostrou estatisticamente associada à ocorrência de recidiva da doença no grupo analisado ($p=0,049$).

Apenas 49 dos 106 casos de meduloblastoma analisados tiveram seu perfil molecular determinado. O subgrupo não WNT/não SHH constituiu-se no maior grupo, com 49% (24/49) dos casos, seguido pelo SHH com 34,7% (17/49) deles. O grupo WNT foi composto de 16,3% (8/49) dos casos e constituiu o menor subgrupo. Quanto à estratificação, 75% dos não WNT/não SHH e 68,8% dos SHH foram considerados de alto risco, enquanto 62,5% dos WNT foram estratificados como de risco *standard*. A integração dos dados moleculares com variáveis demográficas e clínicas está demonstrada na Tabela 3, bem como as análises de sobrevida global e livre de eventos.

Sete dos 49 pacientes apresentaram mutação no gene *TP53*. A presença de mutações nesse gene não se mostrou associada ao prognóstico dos pacientes durante o tempo de seguimento do estudo. A sobrevida global em cinco anos observada no grupo com mutação de *TP53* foi de 57%, *versus* 61% no grupo sem mutação ($p=0,408$).

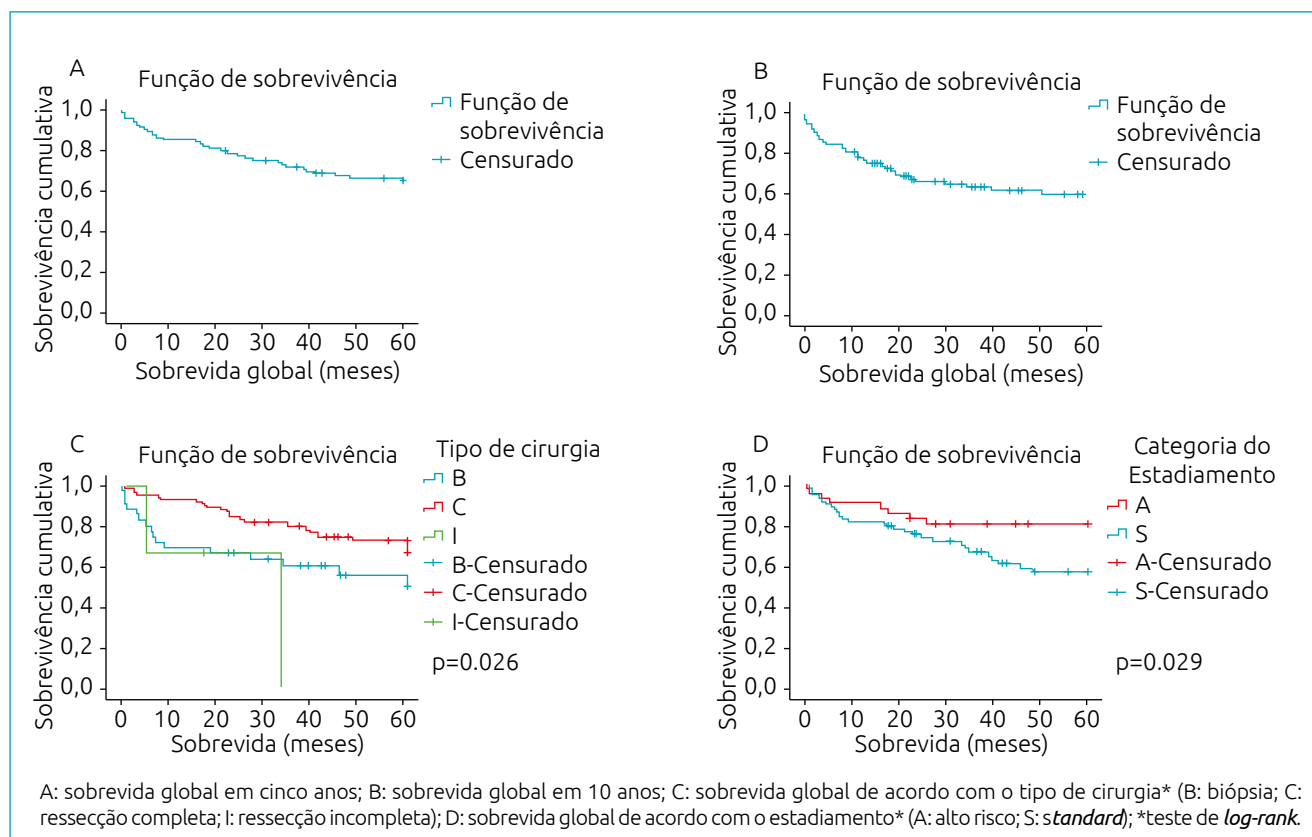


Figura 1 Curvas de sobrevida dos pacientes com meduloblastoma incluídos no estudo (n=106).

Tabela 2 Análise da sobrevida global e livre de eventos, em cinco anos, em relação às diferentes variáveis demográficas, histológicas e clínicas de pacientes pediátricos portadores de meduloblastoma de um centro de referência brasileiro (n=106), Campinas, São Paulo.

	Total de casos	Taxa de sobrevida global em 5 anos (%)	p-valor*	Taxa de sobrevida livre de eventos em 5 anos (%)	p-valor*
Faixa etária (anos)					
<3	15	60,0	0,731	53,3	0,663
3-16	87	69,0		62,1	
>16	4	75,0		50,0	
Gênero					
Feminino	36	75,0	0,395	66,7	0,533
Masculino	70	64,3		57,1	
Cirurgia					
Completa	67	68,7	0,026	61,2	0,12
Incompleta	36	55,6		52,8	
Biópsia	03	33,3		33,3	
Histologia					
Clássico	67	61,2	0,070	53,7	0,128
Desmoplásico	29	86,2		75,9	
A/GC	10	60,0		60,0	
Metástase					
Presente	42	59,5	0,183	52,4	0,231
Ausente	64	73,4		65,6	
Risco					
Alto	64	59,4	0,029	51,6	0,028
Padrão	42	81,0		73,8	

*Teste de *log-rank*; A/GC: anaplásica/grandes células.

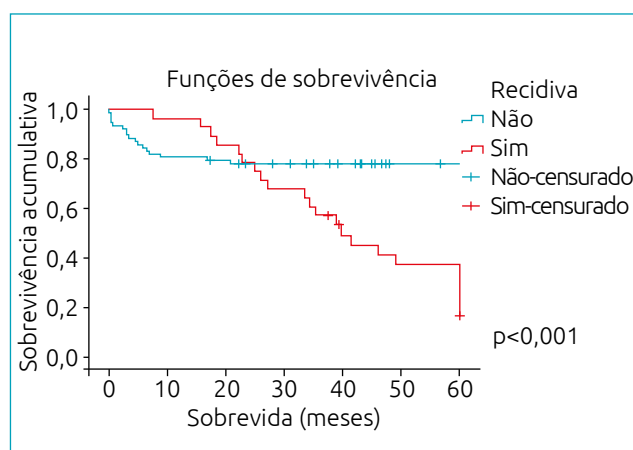


Figura 2 Curva de sobrevida global dos pacientes com meduloblastoma de acordo com a presença (SIM; n=28) ou ausência de recidiva (NÃO; n=78).

DISCUSSÃO

O presente estudo analisou 106 casos de meduloblastoma tratados em uma única instituição especializada em onco-hematologia pediátrica na cidade de Campinas, São Paulo. As características clínicas, demográficas, anatomopatológicas e moleculares dos pacientes com meduloblastoma descritas no presente estudo foram majoritariamente semelhantes às descritas na literatura.

A frequência do meduloblastoma na casuística analisada foi maior nas crianças entre três e 16 anos de idade (87 casos), com pico entre sete e nove anos de idade. Entre os 106 casos, 96,2% ocorreram antes dos 16 anos de idade, frequência maior do que a descrita em estudos da OMS.^{6,13}

A relação entre os sexos masculino e feminino foi de 1,94:1, concordando com achados demográficos observados em outras séries de pacientes com meduloblastoma pediátrico e com dados

Tabela 3 Associação entre subtipos moleculares e dados demográficos, de histologia e de metástase ao diagnóstico de 49 pacientes e análises de sobrevida global e livre de doença em cinco anos.

	WNT	SHH	Não WNT/ Não SHH	p-valor*
Sexo				
Feminino	5	4	7	0,134
Masculino	3	13	17	
Idade (anos)				
<3	0	7	1	0,005
3–16	8	10	23	
>16	0	0	0	
Histologia				
Clássico	5	5	19	0,008
Desmoplásico	2	11	4	
A/GC	1	1	1	
Metástase				
Presente	2	4	17	0,005
Ausente	6	13	7	
Sobrevida global** (%)	75	58,8	66,7	0,762
Sobrevida livre de eventos** (%)	75	52,9	41,7	0,547

*Teste exato de Fisher; **Log-rank.

da OMS^{6,14,15} No entanto, em menores de três anos, a relação foi de 6,5:1. Essa diferença não foi significativa quando comparada com a distribuição entre os sexos nas outras faixas etárias.

A presença de tumor residual no pós-operatório é um importante fator prognóstico.⁸ Dados concordantes com a literatura foram encontrados em nosso estudo, no qual o grupo submetido a ressecção tumoral completa apresentou melhor sobrevida, o que destaca a importância da ressecção cirúrgica segura e especializada para o desfecho clínico do paciente oncológico.

A classificação de tumores cerebrais da OMS divide o meduloblastoma, com base em critérios histopatológicos, nas formas clássica (mais frequente), desmoplásica e A/GC.^{11,13,16-}

¹⁸ Na casuística avaliada, o tumor clássico foi o mais frequente (63,2%), seguido pelo desmoplásico (27,3%) e pelo A/GC (9,5%). Em comparação com a maioria dos estudos publicados, a frequência dos tumores desmoplásicos e A/GC foi maior no presente estudo, uma vez que, na literatura, são descritas frequências de 20 e 5%, respectivamente.¹⁹

Dados da literatura referem que os pacientes com tumor desmoplásico apresentam melhor prognóstico e os com A/GC, o pior.^{17,20} Neste estudo, a forma do tumor desmoplásico

apresentou a maior sobrevida global (86,2%) e a forma A/GC a menor (60%). Embora essas diferenças sejam importantes, não encontramos significância estatística. Em menores de três anos, houve apenas um caso de A/GC. A maioria dos casos desmoplásicos compreendiam menores de 16 anos de idade, corroborando as sugestões prévias de que meduloblastomas desmoplásicos são mais comuns em lactentes e crianças mais novas.²¹

A sobrevida global para as crianças menores de três anos foi a pior de todas (60%). Isso pode ser explicado pelo fato de que crianças dessa faixa etária são consideradas de “alto risco” e esse grupo de risco apresentou prognóstico pior comparado ao de risco *standard*. Nessas crianças, a imaturidade do SNC é fator impeditivo para que recebam a mesma dose de radioterapia oferecida às maiores, por causa do maior risco de sequelas neurológicas, endócrinas e psicossociais. Tomados em conjunto, os dados sugerem que o tratamento proposto para crianças com menos de três anos de idade pode ser desproporcional à agressividade da neoplasia, o que explicaria a menor sobrevida.¹⁷

Cada componente do tratamento pode causar complicações tardias que têm efeito profundo na qualidade de vida e na longevidade dos sobreviventes do meduloblastoma.¹⁸ Embora os efeitos tardios do tratamento na qualidade de vida sejam frequentemente atribuídos à irradiação cranioespinhal, a quimioterapia tem papel significativo no agravamento dos efeitos adversos da radioterapia.^{22,23} Os principais efeitos tardios são: comprometimento neurocognitivo, alterações motoras, anormalidades endócrinas e segundas malignidades. Sequelas semelhantes foram encontradas na nossa casuística, com exceção de segundas neoplasias.

Um terço dos meduloblastomas pode metastatizar para qualquer região do SNC seguindo as vias do liquor.^{8,24} Na nossa casuística, 42 (39,63%) pacientes tinham metástases ao diagnóstico, e conforme esperado a presença de metástase se mostrou associada à tendência de pior evolução clínica, pois a sobrevida em cinco anos foi de 59,5%, enquanto a dos não portadores de metástases foi de 73,4%, apesar de não termos encontrado significância estatística. A presença/ausência de metástase ao diagnóstico se mostrou um fator importante associado à ocorrência de recidiva da doença.

O atual esquema de estratificação do risco é baseado em variáveis como idade, extensão da ressecção tumoral e presença de metástases, e esta apresentou relevante correlação com a sobrevida global e a sobrevida livre de eventos dos pacientes com meduloblastoma. Contudo, cabe destacar que 21% (9/42) dos pacientes classificados como de risco *standard* apresentaram recidiva da doença. Esse achado sugere que o atual esquema de estratificação não prevê adequadamente a variabilidade do prognóstico nos pacientes alocados em cada um dos grupos. Muitas crianças classificadas como de risco *standard* e com

prognóstico favorável podem atualmente estar sendo tratadas em excesso. É o caso dos pacientes com tumor do subtipo molecular WNT, que apresenta bom desfecho clínico e raramente metastatiza. Por outro lado, pacientes que recaem nesse grupo podem estar sendo subtratados. Por essa razão, o uso da classificação molecular do meduloblastoma é fundamental para direcionar a estratificação do risco nos futuros protocolos terapêuticos. Pacientes com bom prognóstico (subtipo WNT) devem ser considerados em protocolos com redução da terapia, enquanto aqueles com pior prognóstico (subtipo não WNT/não SHH) devem ser priorizados em terapias experimentais.¹²

Dos 49 casos em que foi possível a determinação do subtipo molecular, oito foram classificados como pertencendo ao subgrupo WNT (16,3%), 17 ao SHH (34,7%) e 24 ao não WNT/não SHH (49%). As frequências absolutas que encontramos entre os subgrupos foram diferentes das descritas na literatura, porém a distribuição da proporção entre os casos é similar, sendo os tumores não WNT/não SHH os mais frequentes, seguidos pelo SHH e pelo WNT.^{15,25}

Os dados obtidos mostraram que o comportamento clínico e demográfico do grupo WNT é bastante similar ao observado em outras séries de pacientes, em que se verificam bom prognóstico e razão masculino:feminino de 1:1. O grupo SHH teve incidência de 34,7%, comparado aos 28% descritos na literatura. Também no grupo SHH houve alta proporção masculino:feminino (3,2:1), quando comparada com a de outros estudos.^{15,25,26} Essas diferenças podem ser explicadas pela casuística relativamente pequena e, portanto, seria importante ampliar o número de pacientes classificados pelo seu perfil molecular. Para fins de comparação, analisamos conjuntamente os resultados do presente estudo com os apresentados em uma meta-análise internacional que incluiu 550 pacientes de sete estudos independentes¹⁴ e com o atual consenso dos subgrupos moleculares do meduloblastoma.²⁵ A Tabela 4 apresenta um resumo comparativo desses estudos quanto às frequências estimadas para cada subtipo, bem como as variáveis demográficas, histológicas e clínicas descritas para cada um deles.

Mutações no gene *TP53* são descritas em aproximadamente 10% dos pacientes com meduloblastoma.¹⁴ Na presente pesquisa, identificamos 14% dos pacientes analisados com mutações nesse gene (n=7/49). A presença dessas mutações não se mostrou associada à tendência de pior evolução clínica, em oposição ao descrito em outras séries de pacientes na literatura. Entretanto, cabe ressaltar que o número de pacientes com mutação é pequeno (n=7) e, portanto, seria relevante o aumento no número de casos avaliados para se obterem informações mais conclusivas.

Como o meduloblastoma é uma doença relativamente rara, o estudo de uma coorte com 106 pacientes tratados apenas em

uma instituição é muito relevante, porém insuficiente para determinadas análises comparativas, destacando-se a necessidade de estudos multicêntricos. As características clínicas, demográficas, anatomopatológicas e moleculares dos pacientes pediátricos com

Tabela 4 Análise comparativa entre os resultados do presente estudo e os descritos na literatura para cada subtipo de meduloblastoma.

	Dados do presente estudo	Dados da literatura
Frequência		
WNT	16,3%	11,0% ¹⁴
SHH	34,7%	28,0% ¹⁴
Grupo não WNT/não SHH	49,0%	61,0% ¹⁴
Gênero (M:F)		
WNT	0,6:1	1:1 ^{14,25}
SHH	3,2:1	1:1 ^{14,25}
Grupo não WNT/não SHH	2,4:1	2:1 ^{14,25}
Faixa etária		
WNT	todos 3–16	maioria 3–16 ^{14,25}
SHH	maioria 3–16	maioria <3 ou >16 ^{14,25}
Grupo não WNT/não SHH	maioria 3–16	<3 e 3–16 ^{14,25}
Histologia		
WNT	maioria clássico	maioria clássico ^{14,25}
SHH	maioria desmoplásico	clássico, desmopl., A/GC ^{14,25}
Grupo não WNT/não SHH	maioria clássico	clássico, A/GC ^{14,25}
Metástase		
WNT	25%	Raro (9%) ^{14,25}
SHH	23%	Incomum (17–22%) ^{14,25}
Grupo não WNT/não SHH	70%	muito frequente (30–47%) ^{14,25}
Prognóstico*		
WNT	75%	Melhor (>90%) ^{14,25}
SHH	58,8%	Intermediário (68–75%) ^{14,25}
Grupo não WNT/não SHH	66,7%	Pior (45–58%) ^{14,25}

*Sobrevida em cinco anos; WNT: *wingless*; SHH: *sonic hedgehog*.

meduloblastoma descritas no presente estudo foram majoritariamente semelhantes às apresentadas na literatura. Essas informações e a contínua busca da validação das evidências globais com respeito aos problemas locais viabiliza a participação de instituições brasileiras em protocolos multicêntricos internacionais para o tratamento do meduloblastoma, o que pode melhorar significativamente os resultados clínicos alcançados.²⁷

O conhecimento sistemático da biologia molecular do meduloblastoma é de grande importância, pois possibilitará o surgimento de novas modalidades terapêuticas

personalizadas que objetivem alvos moleculares, visando ao aumento da sobrevida e à redução das morbidades relacionadas ao tratamento.

Financiamento

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil, Processo nº 456077/2014-6.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Li J, Thompson TD, Miller JW, Pollack LA, Stewart SL. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001-2003. *Pediatrics*. 2008;121:e1470-7. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2964>
- Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet*. 2004;364:2097-105. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17550-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17550-8)
- Chintagumpala MM, Paulino A, Panigraphy A, Hawkins C, Jae A, Parsons DW. Embryonal and pineal region tumors. In: Pizzo PA, Poplack MD, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 7th ed. Philadelphia: WoltersKlumer; 2016. p.671-99.
- Stiller CA, Nectoux J. International incidence of childhood brain and spinal tumours. *Int J Epidemiol*. 1994;23:458-64. <https://doi.org/10.1093/ije/23.3.458>
- Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol*. 2004;5:399-408. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(04\)01507-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(04)01507-4)
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114:97-109. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>
- Giordana MT, Schiffer P, Lanotte M, Girardi P, Chio A. Epidemiology of adult medulloblastoma. *Int J Cancer*. 1999;80:689-92. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19990301\)80:5%3C689::aid-ijc10%3E3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19990301)80:5%3C689::aid-ijc10%3E3.0.co;2-g)
- Packer RJ, Rood BR, MacDonald TJ. Medulloblastoma: present concepts of stratification into risk groups. *Pediatr Neurosurg*. 2003;39:60-7. <https://doi.org/10.1159/000071316>
- Eberhart CG, Kratz J, Wang Y, Summers K, Stearns D, Cohen K, et al. Histopathological and molecular prognostic markers in medulloblastoma: c-myc, Nmyc, TrkC, and anaplasia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004;63:441-9. <https://doi.org/10.1093/jnen/63.5.441>
- Gajjar A, Hernan R, Kocak M, Fuller C, Lee Y, McKinnon PJ, et al. Clinical, histopathologic, and molecular markers of prognosis: toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:984-93. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.06.032>
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131:803-20. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Ramaswamy V, Northcott PA, Taylor MD. FISH and chips: the recipe for improved prognostication and outcomes for children with medulloblastoma. *Cancer Genet*. 2011;204:577-88. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2011.11.001>
- Giagaspero F, Eberhart CG, Haapasalo H, Pietsch T, Wiestler OD, Ellison DW. Medulloblastoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. *WHO classification of tumours of the central nervous system*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007. p.132-40.
- Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DT, Schlanstein M, Northcott PA, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol*. 2012;123:473-84. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-0958-8>
- Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol*. 2011;29:1408-14. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.4324>
- Bouffet E, Frappaz D, Carrie C, Freycon F, Brunat-Mentigny M. Medulloblastoma. *Pediatric*. 1991;46:71-8.
- Rutkowski S, Bueren A, von Hoff K, Hartmann W, Shalaby T, Deinlein F, et al. Prognostic relevance of clinical and biological risk factors in childhood medulloblastoma: results of patients treated in the prospective multicenter trial HIT'91. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2651-7. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-1779>

18. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, Megahed H, Lusher ME, Ryan SL, et al. Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables. *J Clin Oncol*. 2011;29:1400-7. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.30.2810>
19. Kim W, Choy W, Dye J, Nagasawa D, Safaee M, Fong B, et al. The tumor biology and molecular characteristics of medulloblastoma identifying prognostic factors associated with survival outcomes and prognosis. *J Clin Neurosci*. 2011;18:886-90. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.01.001>
20. Ellison DW, Dalton J, Kocak M, Nicholson SL, Fraga C, Neale G, et al. Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. *Acta Neuropathol*. 2011;121:381-96. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0800-8>
21. Ellison DW. Childhood medulloblastoma: novel approaches to the classification of a heterogeneous disease. *Acta Neuropathol*. 2010;120:305-16. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0726-6>
22. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvet A, Gentet JC, Lejars O, Frappaz D, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol*. 2005;6:573-80. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(05\)70252-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(05)70252-7)
23. Bull KS, Spoudeas HA, Yadegarfar G, Kennedy CR, CCLG. Reduction of health status 7 years after addition of chemotherapy to craniospinal irradiation for medulloblastoma: a follow-up study in PNET 3 trial survivors on behalf of the CCLG (formerly UKCCSG). *J Clin Oncol*. 2007;25:4239-45. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.08.7684>
24. Miralbell R, Bieri S, Huguenin P, Feldges A, Morin AM, Garcia E, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid cytology in pediatric medulloblastoma. *Swiss Pediatric Oncology Group. Ann Oncol*. 1999;10:239-41. <https://doi.org/10.1023/a:1008363422189>
25. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol*. 2012;123:465-72. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0922-z>
26. Kool M, Koster J, Bunt J, Hasselt NE, Lakeman A, van Sluis P, et al. Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. *PLoS One*. 2008;3:e3088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003088>
27. Kravitz RL, Duan N, Braslow J. Evidence-based medicine, heterogeneity of treatment effects, and the trouble with averages. *Milbank Q*. 2004;82:661-87. <https://doi.org/10.1111/j.0887-378x.2004.00327.x>

No artigo “Achados clínicos, demográficos, anatomopatológicos e moleculares de portadores de meduloblastoma tratados em uma única instituição”, DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2019298>, publicado no periódico Rev. Paul. pediatr. [Internet]. 2020;39:e2019298. Epub November 11, na página 4.

Onde se lia:

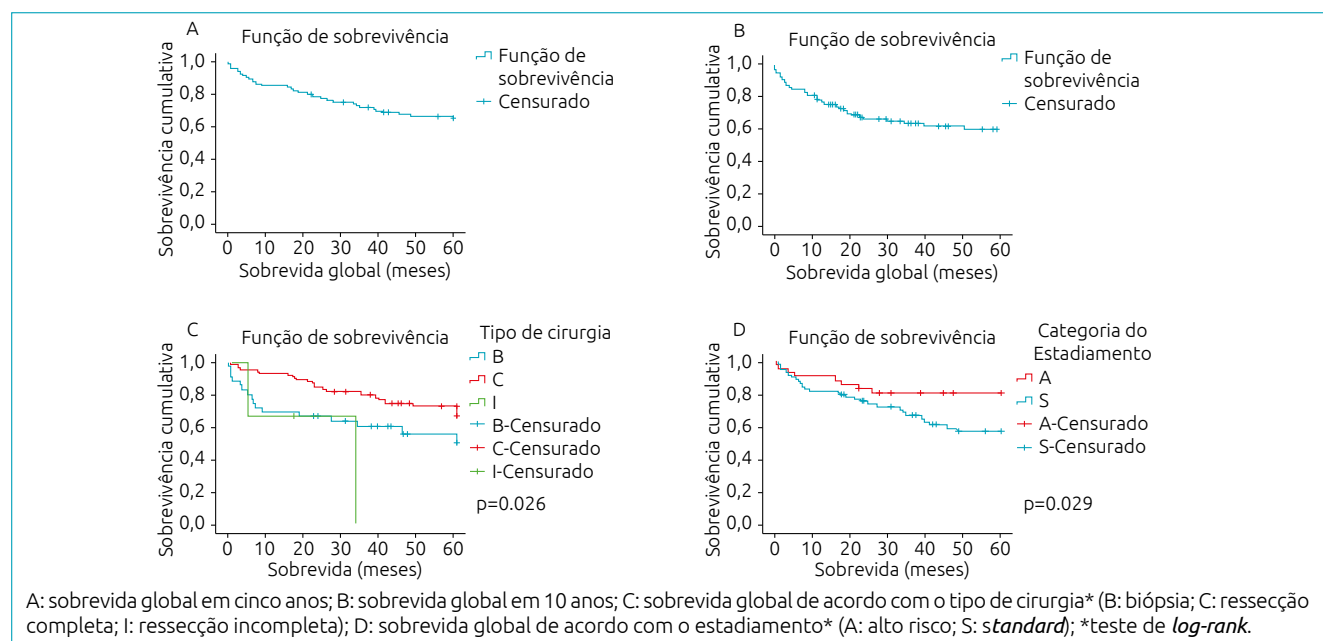


Figura 1 Curvas de sobrevida dos pacientes com meduloblastoma incluídos no estudo (n=106).

Leia-se:

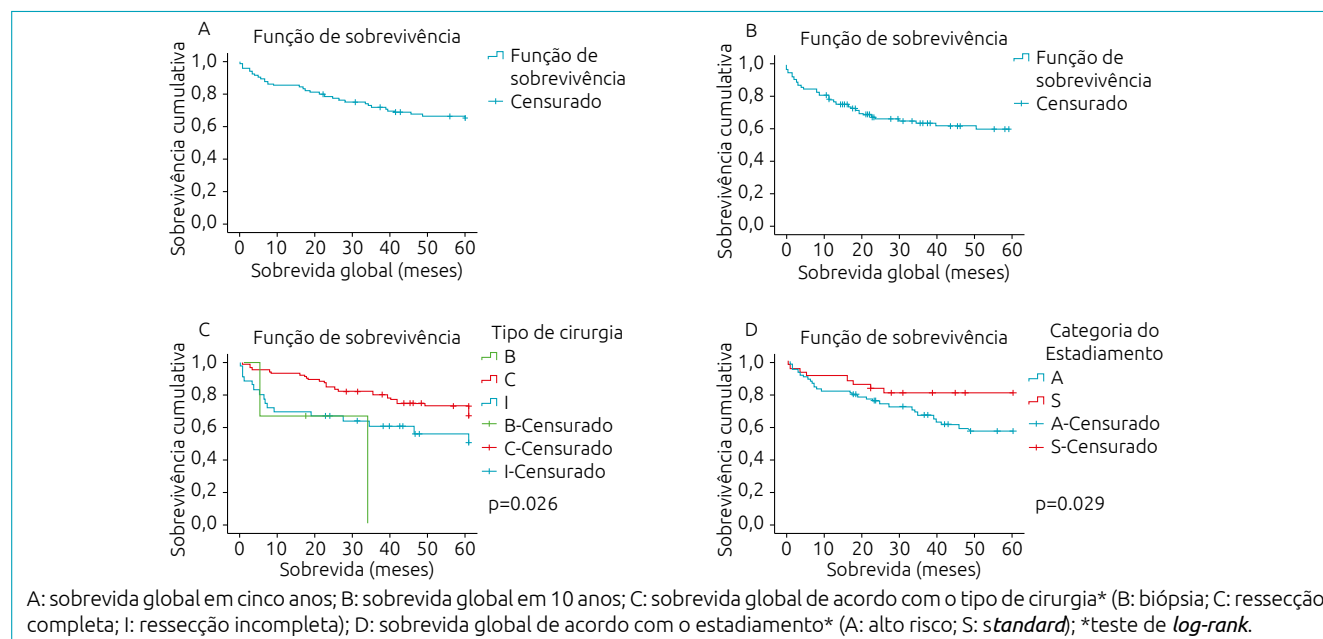


Figura 1 Curvas de sobrevida dos pacientes com meduloblastoma incluídos no estudo (n=106).