



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

*Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física*

**Rafaela Caroline Antunes Faustino**

**Resultados, fatores prognósticos e sequelas associadas com o tratamento multimodal em pacientes pediátricos com *meduloblastoma* tratados nos últimos vinte anos em uma única instituição**

**Ribeirão Preto – SP**

**2022**



**Rafaela Caroline Antunes Faustino**

**Resultados, fatores prognósticos e sequelas associadas com o tratamento multimodal em pacientes pediátricos com *meduloblastoma* tratados nos últimos vinte anos em uma única instituição**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título em Mestrado Profissional. Programa de Ciências das Imagens e Física Médica  
Área de concentração: Diagnóstico por Imagem

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Viani Arruda

**Ribeirão Preto – SP**

**2022**



Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.



FICHA CATALOGRÁFICA  
Preparada pela Biblioteca Central do Campus Administrativo de  
Ribeirão Preto / USP

Faustino, Rafaela Caroline Antunes

Resultados, fatores prognósticos e sequelas associadas com o tratamento multimodal em pacientes pediátricos com *meduloblastoma* tratados nos últimos vinte anos em uma única instituição/ Rafaela Caroline Antunes Faustino; orientador: Gustavo Viani Arruda - Ribeirão Preto, 2022.

37 páginas, 5 ilustrações e 7 tabelas.

Dissertação de mestrado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física Médica. Área de Concentração: Física Médica.

- 1) Meduloblastoma
- 2) Radioterapia
- 3) Tumores de Sistema nervoso Central
- 4) Irradiação Crânioespinal

Nome: Faustino, Rafaela Caroline Antunes

Título: Resultados, fatores prognósticos e sequelas associadas com o tratamento multimodal em pacientes pediátricos com *meduloblastoma* tratados nos últimos vinte anos em uma única instituição



Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título em Mestrado Profissional.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem

Aprovado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Banca examinadora:

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_



## DEDICATÓRIA

Aos meus pais e minha irmã por sempre me incentivarem e darem todo suporte para meu crescimento pessoal e profissional

Ao meu marido por acreditar em mim, e por me impulsionar a perseguir meus sonhos

Ao meu orientador que me acolheu e me ajudou em todos os momentos



## AGRADECIMENTOS

Ao professor doutor Gustavo Viani Arruda

À equipe de funcionários do HCRP

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.



## **Resultados, fatores prognósticos e sequelas associadas com o tratamento multimodal em pacientes pediátricos com *meduloblastoma* tratados nos últimos vinte anos em uma única instituição**

### **RESUMO**

#### **Introdução:**

Os tumores embrionários compreendem uma larga parcela dos tumores de sistema nervoso central (SNC) na população pediátrica, sendo o meduloblastoma o segundo tumor de SNC mais comum na infância. Praticamente todas as crianças com tumores de fossa posterior são submetidas a craniotomia e tratamento adjuvante com radioterapia.

Avaliações iniciais da função endócrina e cognitiva devem ser realizadas durante o período pós-operatório, pois a radiação cranioespinal pode afetar adversamente as glândulas pituitária e tireoidiana, juntamente com o cérebro.

#### **Materiais e métodos**

Estudo retrospectivo da análise de dados dos pacientes com idade menor de 21 anos ao diagnóstico, que realizaram tratamento radioterápico com irradiação cranioespinal após ressecção máxima do tumor histologicamente confirmado como meduloblastoma no serviço de Radioterapia do HC- FMRP durante os últimos 20 anos (ano de 2000 a 2021)

**Palavras-chave:** meduloblastoma, radioterapia, tumores de sistema nervoso

central, irradiação cranioespinal



**Outcomes, prognostic factors and sequelae associated with multimodal treatment in pediatric patients with medulloblastoma treated in the last twenty years at a single institution**

**ABSTRACT**

**Introduction:**

Embryonic tumors comprise a large portion of central nervous system (CNS) tumors in the pediatric population, with medulloblastoma being the second most common CNS tumor in childhood. Virtually all children with posterior fossa tumors undergo craniotomy and adjuvant treatment with radiotherapy. Initial assessments of endocrine and cognitive function should be performed during the postoperative period, as craniospinal radiation can adversely affect the pituitary and thyroid glands along with the brain.

**Objective:**

will be to evaluate the complications after craniospinal irradiation in children with medulloblastoma treated in the Radiotherapy service of HC-FMRP in comparison with data from the medical literature so far.

**Materials and methods:**

Retrospective analysis of data from patients under 21 years of age at diagnosis who underwent radiotherapy with craniospinal irradiation after maximum resection of the tumor histologically confirmed as medulloblastoma in the Radiotherapy service of HC-FMRP during the last 20 years (year 2000 to 2021)

**Keywords:** medulloblastoma, radiotherapy, central nervous system tumors, craniospinal irradiation



## INTRODUÇÃO

*Meduloblastoma* (MB) é o tumor maligno de sistema nervoso central, que mais acomete a população pediátrica entre três e nove anos de idade (LOUIS et.al. 2007). O MB representa 9,2% dos tumores cerebrais pediátricos em crianças de zero a quatorze anos, e aproximadamente trezentos e trinta e oito novos casos pediátricos são diagnosticados nos Estados Unidos a cada ano, de acordo com a última classificação da OMS de tumores do sistema nervoso central (RICKERT, PAULUS, 2001). Dados epidemiológicos mostram que a incidência anual de MB é de cerca de 0,20 a 0,58 por cem mil pessoas em todo o mundo (MILLARD, BRAGANÇA, 2016). A doença pode ocorrer em todas as faixas etárias, sendo o pico do diagnóstico entre seis e oito anos. No início dos anos 2000, Reis Filho e colaboradores publicaram as características epidemiológicas dos meduloblastomas em um centro de referência de Curitiba, incluindo em sua amostra pacientes pediátricos e adultos, e demonstram incidência ajustada para idade de 1,3 casos por 100 mil crianças. Pinho e colaboradores, em 2011, analisaram a incidência de tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) em sua amostra de 735 crianças no período de 1989 a 2009 tratadas em um centro de referência oncológica em São Paulo e encontraram uma prevalência de 13,6% de meduloblastomas.

Não se encontra na literatura, dados robustos de análise de sobrevida e fatores prognósticos dos pacientes com meduloblastoma no Brasil.

Esse tumor acomete exclusivamente a região da fossa posterior (Figura 1) e apresenta um potencial de disseminação leptomeníngea. Frequentemente o crescimento desses tumores é rápido, as manifestações clínicas ocorrem ao



longo de algumas semanas com características dominadas por sintomas de aumento da pressão intracraniana como resultado de hidrocefalia obstrutiva pelo efeito de massa do crescimento tumoral. Devido à localização típica do tumor na fossa posterior, os pacientes com MB frequentemente apresentam sintomas de aumento da pressão intracraniana, cefaleia, vômitos, alterações visuais, hidrocefalia, sinais cerebelares com distúrbios da marcha ou ataxia e sinais de doença leptomeníngea. Déficits neurocognitivos também podem ocorrer, como déficit de atenção, alterações da percepção visual e fluência verbal. O exame neurológico pode evidenciar instabilidade postural e ataxia de marcha devido ao comprometimento do *vermis cerebelar*. Em aproximadamente 40% dos pacientes há evidência de disseminação leptomeníngea no momento do diagnóstico (MILLARD, BRAGANÇA, 2016).



Figura 1 - Case courtesy of Associate Professor Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 7912;



A Ressonância magnética (RNM) com contraste de gadolínio é o exame de escolha para a avaliação inicial de possível *meduloblastoma*, quando da suspeita de tumor do sistema nervoso central. Nos exames de imagem, o MB geralmente aparece como uma massa que surge do *vermis cerebelar*, resultando em apagamento do quarto ventrículo e hidrocefalia obstrutiva. Geralmente são hiperdensos (90%) e a necrose de cistos é comum (40-50%).

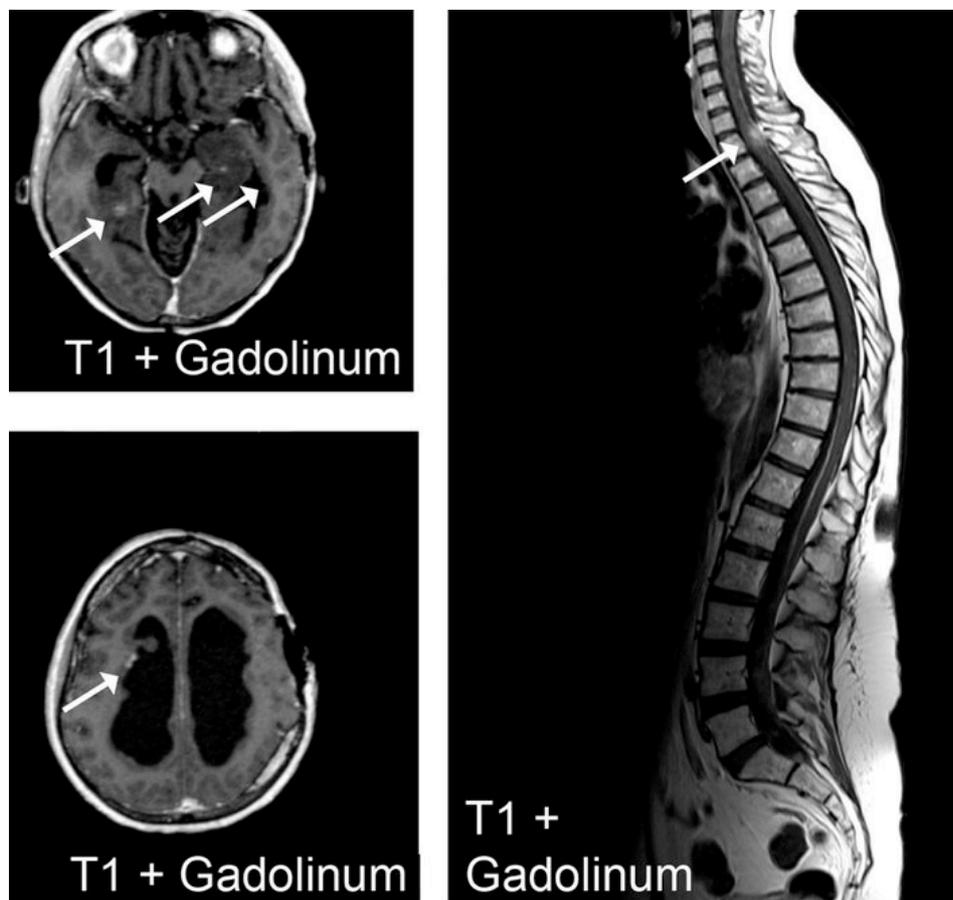


Figura 2- RNM de leito tumoral + fossa+ encéfalo +coluna



O diagnóstico definitivo é realizado pela análise do tecido tumoral obtido por biópsia ou, idealmente, por ressecção total do tumor. (MILLARD, BRAGANÇA, 2016). Histologicamente os meduloblastomas caracterizam-se por serem neoplasias hipercelulares, compostas por células pequenas e de citoplasma escasso, apresentando núcleos hipercromáticos arredondados ou em forma de "cenoura". Rosetas neuroblásticas e células ganglionares podem ser observadas, bem como mitoses atípicas e explosivas, necrose em pseudo-paliçada, proliferação vascular, calcificação, hemorragia e apoptose (REIS FILHO, et. al., 2000, p. 79)

O sistema de classificação da OMS de 2007 divide os *meduloblastomas* em 4 subtipos: o clássico, o *desmoplásico*, o *meduloblastoma com extensa nodularidade* (MBEN) e a variante *anaplásica/grandes células* (MILLARD, BRAGANÇA, 2016). A figura 3 trás os tipos histológicos de meduloblastoma:

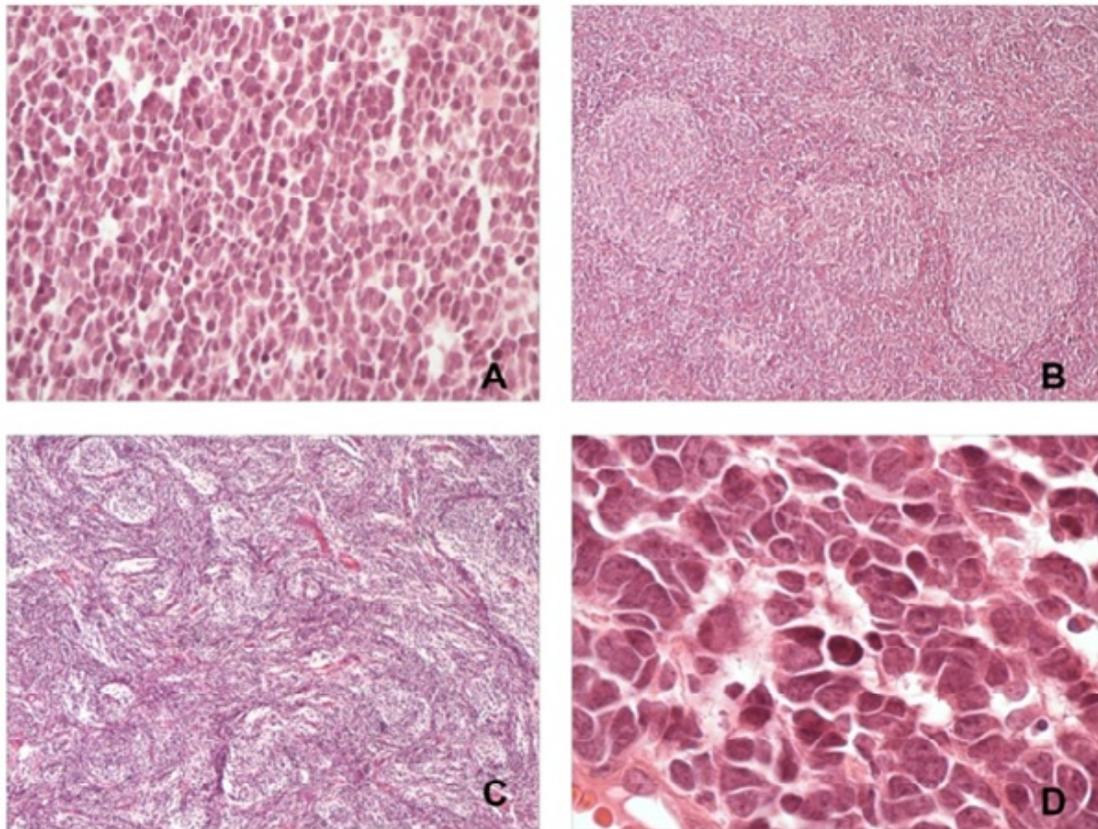


Figura 3 - Tipos histológicos de meduloblastoma. Corte A - Clássico (400x), corte B desmoplásico / modular (100x), o C com extensa modularidade (100x) e o D anaplásico / grandes células (A/GC, 1000 x). Fonte: (ALMEIDA, 2014).

Após análise clínica de sintomas relacionados a doença, o diagnóstico do MD é feito com a ressonância Magnética (RM) de toda a coluna, punção lombar, e biópsia após a retirada do tumor. A RM com contraste de gadolínio é o teste de escolha para a avaliação inicial de possível meduloblastoma, para diagnóstico inicial. (GRESH, 2021). No caso da realização da ressonância magnética estar contraindicada, a Tomografia Computadorizada (TAC) pode ser realizada embora tenha uma menor sensibilidade (LECTURIO, 2022). Os exames de imagem possuem papel indispensável no diagnóstico e



planejamento terapêutico dos tumores intracranianos. A ressonância magnética (RM), em particular, surgiu como a modalidade de imagem mais freqüentemente utilizada para a avaliação dos tumores intracranianos e continua a ter papel importante e crescente. Técnicas avançadas podem ser integradas às convencionais, melhorando sua acurácia, pois, mais do que informações anatômicas, fornecem dados fisiológicos e bioquímicos. Entre essas técnicas, podemos citar as seqüências de difusão e a espectroscopia de prótons (FONTE, et.al., 2008, p. 01). O diagnóstico definitivo é feito através de análise de parte do tecido tumoral retirado através de biópsia ou por ressecção total do tumor sempre que esta for possível (GRESH, 2021).

Embora em princípio a RM realizada seja a da coluna, visto que 20%–25% dos doentes têm envolvimento espinhal no momento do diagnóstico, recomenda-se também a RNM de crânio junto a Espinhal, e apresentam como achados a presença de massa cerebelar na linha média ou paramediana que realça com contraste; lesões comprimindo frequentemente o 4º ventrículo (levando em muitos casos a hidrocefalia); áreas com necroses e alterações quísticas ou hemorragias; podem apresentar ainda um realce nodular ou linear na medula (disseminação leptomeníngea) ou cauda equina (“metástases em gota”). (LECTURIO, 2022). A figura 4 apresenta uma imagem de uma RNM de crânio que apresenta alguns desses achados:

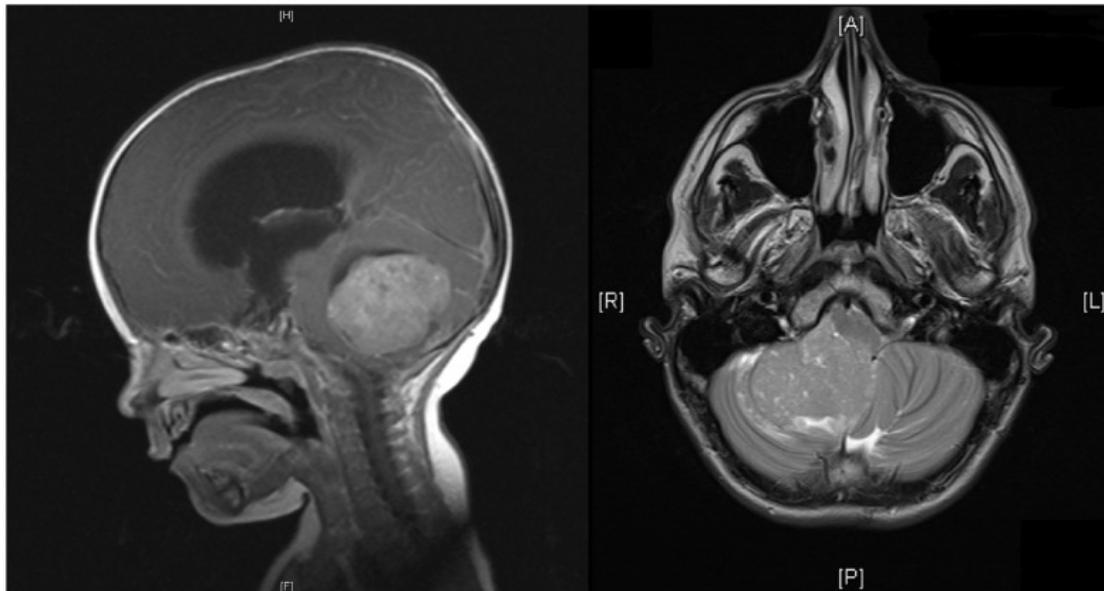


Figura 4 – RNM craniana onde se pode ver um meduloblastoma cerebelar em corte sagital e coronal: se pode ver um meduloblastoma com uma intensidade de sinal intermédia, na linha média da fossa posterior. Existe obstrução ao fluxo do LCR, hidrocefalia marcada e edema. Corte coronal com um meduloblastoma com realce homogéneo, que surge do hemisfério cerebelar direito com deslocamento do vérmis.

Após o diagnóstico, deve ser realizado o estadiamento e a determinação do grupo de risco. De acordo com a *Toronto Childhood Cancer Stage Guidelines*, em uma reunião de consenso realizada por diversos especialistas nos anos de 2014 e 2015: [...] o estadiamento traduz a extensão da doença e é de extrema importância para orientar o tratamento, como também verificar os aspectos relacionados ao diagnóstico precoce/tardio e/ou características biológicas do tumor. Um estadiamento pode traduzir a história natural do tumor, porém muitas vezes pode ser alterado por fatores externos, como por exemplo, uma biópsia, uma ruptura tumoral espontânea ou, durante o ato cirúrgico, uma ressecção incompleta do tumor, etc (BALMANT, REIS, 2022)



Para realizar o estadiamento são necessários exames complementares de RNM de coluna, punção lombar para citologia do líquido cefalorraquidiano, RNM pós-operatória para avaliar possível tumor residual. A presença de tumor residual e a evidência de disseminação da doença determinam avaliação de risco. Pacientes maiores de 3 anos de idade são estratificados com base no volume de tumor residual pós-operatório e na presença ou ausência de metástases, e assim será classificado em categorias de “Risco Padrão” e “Alto Risco” com taxas de sobrevida em longo prazo de aproximadamente 85% e 70%, respectivamente (GROSSE, et al., 2021). Será considerado Alto Risco, a presença de doença residual pós-operatória com 1,5-2 cm doença disseminada micro ou macroscopicamente; Risco Intermediário, a presença de doença residual pós-operatória com 1,5-2 cm e ausência de disseminação. A avaliação de subgrupos moleculares pode contribuir para direcionamento de prognóstico e tratamentos específicos, ainda em estudo. Os principais subgrupos moleculares do *meduloblastoma* são o WNT, SHH, grupo 3 e grupo 4 (GROSSE, et al., 2021).

O tratamento é realizado com a combinação de cirurgia e radioterapia. Com as altas taxas de ressecção total cirúrgica em conjunto com tratamento adjuvante, aumentaram as taxas de sobrevida dos pacientes com *meduloblastoma*. Até a década de 80, a sobrevida geral dos *meduloblastomas* em cinco anos era de zero, com a introdução da radioterapia, entretanto, a sobrevida global alcançou índices de 50-60% sendo ainda acrescidos 10-15% de sobrevida com a introdução da quimioterapia de manutenção. Com o aumento dos sobreviventes, também apareceram as complicações tardias, estas,



decorrentes da cirurgia de ressecção tumoral, exposição à radiação e a agentes quimioterápicos (JIN et. al., 2018).

As funções neurológicas, neurocognitiva, endócrina, auditiva, ocular, nervosa periférica e renal pré-cirúrgicas e pós-cirúrgicas devem ser documentadas. A radioterapia modulada por intensidade (IMRT) fornece doses de radiação alvo altamente conformadas, mas também expõem grandes volumes de tecido saudável à radiação de baixa dose (JOHNSON, et al., 2014). A IMRT é uma evolução da 3D-RCT por ser capaz de modular o feixe de tratamento, oferecendo maior intensidade de dose na área de interesse e poupando áreas onde está intensidade não é desejada. Junges, S. & Cols analisaram vinte e um casos que se mostraram mais homogêneos, conformados e com maior queda de dose para a técnica de IMRT em comparação com planejamento tridimensional. Os planejamentos de IMRT também apresentam menor dose em órgãos de risco. Reduzindo as doses máximas e médias para os órgãos de risco com o uso do IMRT, é esperado uma redução de toxicidades tardias dose-dependente (JOHNSON, et al., 2014). O IMRT traz como principal vantagem, a minimização das doses de radiação em tecidos e órgãos adjacentes ao tumor tratado, e conseqüentemente redução de efeitos indesejáveis e possivelmente de déficits pós-tratamento. A radiação é mais prejudicial para as células cancerígenas do que para as normais, no entanto, o tecido cerebral normal também pode ser danificado por ela, especialmente em crianças com menos de 3 anos de idade. (OLIVEIRA, et. al., 2013). A Figura 5 apresenta uma imagem com a distribuição de dose no PTV do mesmo caso, em um planejamento convencional 3D e IMRT, onde é possível ver a diferença:

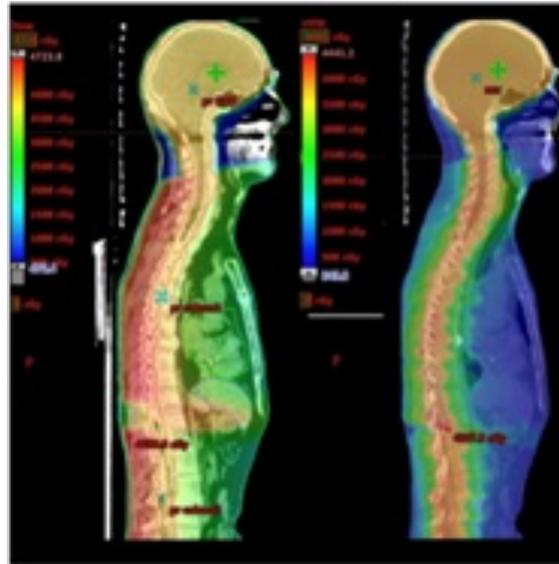


Figura 5- Distribuição de dose no PTV do mesmo caso. Sendo (A) planejamento convencional 3D e (B) IMRT. Junges, Argenta e Dalenogare (2018)

As sequelas de longo prazo da radioterapia e quimioterapia são bem descritas. Endocrinopatias, bem como deficiência neuro cognitiva e neurossensorial podem ocorrer como resultado da irradiação crânio-espinal, com suas frequência e gravidade dependentes da idade do paciente e da dose de radiação (JOHNSON, et al. (2014).). Com a melhora da sobrevida, mais crianças com *meduloblastoma* (MB) correm o risco de efeitos adversos tardios da radioterapia (PADOVANI, HORAN, AJITHKUMAR, 2019).

O monitoramento regular de complicações de longo prazo relacionadas à radioterapia e quimioterapia é necessário para melhorar a qualidade de vida desses pacientes (VON HOFFK;. et al., 2009). Conhecer o perfil epidemiológico, a apresentação clínica inicial e diagnóstico precoce desse



tumor contribui para o sucesso terapêutico e na diminuição das taxas de complicações do tratamento. Portanto a escassez de dados brasileiros e de países em desenvolvimento acerca do tema foi motivação para elaboração do presente estudo.

## **OBJETIVOS**

### **PRIMÁRIOS**

Avaliar o resultado, a longo prazo, do tratamento multidisciplinar realizado com cirurgia para a ressecção do tumor, quimioterapia e radioterapia em crianças com *meduloblastoma*.

### **SECUNDÁRIOS**

O estudo também se propôs a analisar fatores prognósticos e o desenvolvimento de sequelas tardias relacionadas ao tratamento. Para atingir tais objetivos, foi criada uma coorte de pacientes tratados nos últimos vinte anos em uma única instituição, comparando com dados da literatura.



## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### ***DESENHO DO ESTUDO***

O estudo de coorte retrospectiva de pacientes tratados entre 2000-2021 no departamento de Radioterapia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Comitês de ética locais aprovaram o estudo.

### ***CRITÉRIOS DE INCLUSÃO***

O presente estudo se caracteriza como um estudo retrospectivo realizado no período de 2000 a 2021 em única instituição, constituindo-se em uma coorte de pacientes com idade entre 1 e 21 anos com diagnóstico que apresentavam imagem radiológica compatível com tumor em fossa posterior, e que foram submetidos à ressecção tumoral, com cirurgia, podendo ser a ressecção radical total ou parcial com a confirmação do diagnóstico histologicamente confirmado de *meduloblastoma* e tratados por radioterapia crânio-espinhal com/sem quimioterapia.

Em relação ao tratamento complementar pós-operatório, foram incluídos pacientes que realizaram tratamento radioterápico crânio-espinhal, com qualquer dose compatível com protocolo vigente na época. Os pacientes foram divididos entre os que realizaram ou não quimioterapia (QT), desde que tenham recebido tratamento radioterápico crânio-espinhal.



## TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA

### Simulação e posicionamento

A simulação de tratamento foi realizada em tomógrafo simulador para obtenção de plano de tratamento adequado. Com o paciente em posição de tratamento supina, as imagens de todo o corpo foram obtidas com espessura de 5 mm a partir da abóbada do crânio até a região sacral, com espessura de 3 mm. O paciente foi imobilizado por um colchão à vácuo, VAC FIX, e por uma máscara termoplástica feita individualmente para cada paciente. Realizado delineamento dos volumes de tratamento e órgãos de risco.

O processo de definição do Volume Total de Tratamento (PTV) consiste anteriormente da definição com precisão do Volume Tumoral (GTV) e do Volume de Doença Subclínica (CTV), disseminação presumida da doença. O PTV foi criado a partir da soma dos volumes anteriores e adicionada uma margem de erro.

O volume de tratamento inicial deve incluir todo o cérebro e se estender até a borda inferior da terceira ou quarta vértebra cervical para permitir uma margem adequada abaixo do tumor primário na fossa posterior. A coluna também deve ser incluída, estendendo-se da quarta ou quinta vértebra cervical (altura dos ombros) até S2-3. Após o volume de tratamento inicial receber a dose de 23.4 - 36 Gy, o volume foi reduzido para cobrir o tumor primário. Usando a TC e fusão com a RM, o GTV para o tumor foi delineado baseado no volume de doença pré-operatória, junto com qualquer foco de doença residual após a cirurgia. Após o delineamento do GTV, podemos resumir os CTVs como: CTV 24 (baixo risco) - 36 (alto risco)Gy = medula limite superior na altura dos ombros e inferiormente até S2-3 até o forame sacral.



CTV 54fossa posterior = GTV-tumoral (RM pré-tratamento) mais a margem de 1 cm.

A margem do PTV varia de 3-5 mm de acordo com o erro de set up de cada instituição.

Doses de restrição (QUANTEC)

Órgão	Dose (Gy)	Complicação
Tronco cerebral	Dmax < 54	Neuropatia permanente
Medula espinhal	Dmax < 45–50	Mielopatia
Retina	Dose média < 45	Cegueira
Cóclea	Dose média < 45	Perda auditiva neurossensorial
Quiasma	Dmax < 54	Neuropatia óptica
Nervo Óptico	Dmax < 50	Neuropatia óptica

### Técnica de Radioterapia

A técnica de radioterapia 3D e a técnica de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) foram utilizadas ao longo do período do estudo. A IMRT é uma boa opção de tratamento, tendo benefícios para irradiação do eixo vertebral.

Os benefícios do tratamento com IMRT são os de poupar os órgãos de risco, é possível a redução de dose em diversas estruturas, com uma melhora na cobertura do PTV.



### **Critério de exclusão:**

Foram excluídos pacientes que não completaram o tratamento de radioterapia conforme o proposto e também os pacientes com tratamento radioterápico prévio.

## ***EXPOSIÇÃO/ INTERVENÇÃO***

### **Tratamento**

O grau de ressecção cirúrgica foi classificado em dois grupos, sendo considerada ressecção total, ressecção completa, pacientes com tumor residual ou menor de 1,5 cm<sup>2</sup> de tumor residual, e ressecção parcial tumor residual maior ou igual a 1,5cm<sup>2</sup> de tumor residual. A análise quantitativa de remanescente tumoral foi avaliada por Ressonância Magnética (RNM) ou Tomografia Computadorizada (TC) de encéfalo após a cirurgia.

Os pacientes foram estratificados em dois grupos de risco: 1- “risco-padrão” (ou “risco intermediário” ou “risco *standard*”) considerados como pacientes com idade maior que três anos de idade, tumores com ressecção total e sem a presença de metástase; 2- “alto risco” definido como tumor residual maior ou igual a 1,5cm<sup>2</sup>, pacientes menores de 3 anos de idade ou presença de metástase



### **Coleta dos dados**

Uma tabela estruturada foi montada com os dados incluindo idade, sexo, ano de diagnóstico, topografia do tumor, estadiamento clínico ao diagnóstico, data inicial do tratamento, presença de sintomatologia de hipertensão intracraniana, ataxia e alterações oftalmológicas e de campo de visão, presença de metástases, tipo de cirurgia (se radical ou parcial), tipo histológico do tumor, classificação em grupo de risco (em Baixo e Alto Risco), realização de quimioterapia, técnica realizada de radioterapia, dose de tratamento realizada na fossa posterior e dose na medula.

O objetivo primário do estudo foi a avaliação da sobrevida global, recorrência local, e a presença de toxicidade tardia, incluindo alterações endocrinológicas, neurológicas, auditivas e visuais. Durante o seguimento, os pacientes foram avaliados conforme dados e periodicidade de seguimento multiprofissional após diagnóstico, avaliando-se o tempo de seguimento em meses, o desfecho incluindo morte ou falha terapêutica, a presença de toxicidade tardia, incluindo alterações endocrinológicas, neurológicas, auditivas e visuais. Foram analisados os dados acompanhados com os exames de controle como a RNM de encéfalo e neuro-eixo.

### **Recorrência / progressão e resgate**

A falha local foi definida como recidiva da doença na cavidade cirúrgica ou na fossa posterior para avaliar progressão e controle local do tumor. A progressão no neuro-eixo foi definida pela presença de lesão sugestiva de doença no neuro-eixo em RNM, ou presença de células neoplásicas no líquido cefalorraquidiano, a RNM de coluna para avaliar progressão do tumor com



implante em neuro-eixo, a avaliação de exames laboratoriais para detectar alterações hormonais. Os exames de audiometria avaliação endocrinológica e oftalmológicos foram utilizados ao longo do seguimento. As sequelas tardias foram graduadas conforme o *CTC* versão 4.0. Fatores prognósticos foram analisados com *log rank test*, na análise univariada.

## **DESFECHO**

### **Análise estatística**

Valores de  $p < 0.05$  foram considerados significativos. Curvas de sobrevida utilizando o método de *Kaplan Meier* foram utilizadas para estimar a sobrevida global, controle local e sobrevida livre de progressão. A análise estatística foi realizada pelo programa *SPSS* versão 25 e *Graphprism* versão 9.

### **Resultados**

Durante o período estudado, quarenta e nove pacientes menores de 21 anos de idade preencherem os critérios de inclusão no trabalho. A idade média foi de 10 anos de idade (variando de 1 a 21 anos), com predominância de 57% do sexo masculino ( $n = 21$  sexo feminino e  $n = 28$  sexo masculino). Os sintomas iniciais relatados foram sinais de aumento da pressão intracraniana como cefaleia e vômitos em 77,5% dos pacientes, ataxia 61,2%, alterações visuais 30,6%.

O *meduloblastoma* clássico foi o tipo histológico mais comum 87,78%, desmoplásico 6,1% e anaplásico 6,1%. A cirurgia radical foi possível em 67,3%



dos pacientes. Estratificando a amostra por grupo de risco, 46,97% e 53,1% foi considerado de Alto Risco e Baixo Risco. A tabela abaixo descreve as características gerais da amostra.

Variáveis	Número (%) / mediana
<b>Idade (anos)</b>	11,3 anos (3-21 anos)
<b>Gênero</b>	
Feminino	21 (43%)
Masculino	28 (57%)
<b>Sintomas iniciais</b>	
aumento da pressão intracraniana	38 (77,5%)
ataxia	30 (61,2%)
Alterações oftalmológicas	15 (30,6%)
<b>Histologia</b>	
Clássica	43 (87,7%)
Desmoplásica	3 (6,1%)
Anaplásica	3 (6,1%)
<b>Grupo de risco</b>	
Alto	23 (46,9%)
Baixo	26 (53,1%)
<b>Ressecção cirúrgica</b>	
Máxima / total	33 (67,3%)
Subtotal / biópsia	16 (32,7%)
<b>Técnica de Radioterapia</b>	
2D	29 (59,1%)
3D	9 (18,3%)
IMRT	11 (22,4%)
<b>Dose de Radioterapia Gy</b>	
Neuroeixo	36 Gy (23-45Gy)
Fossa posterior	54 Gy (50-55.8Gy)
<b>Seguimento (meses)</b>	41 meses (4-192 meses)



A dose média da RT no neuro-eixo e na fossa posterior foi de 36 Gy (23.4- 45 Gy) e 54 Gy (50-55,8 Gy), respectivamente. A técnica 2D foi utilizada em 59% dos pacientes e a 3D/IMRT foi utilizada em 41%. O seguimento mediano foi de quarenta meses (3 -192 meses). Ocorreram trinta e uma mortes e nove falhas durante o seguimento. A sobrevida global, controle local (fossa posterior) e controle locoregional (fossa e medula), em cinco anos, foi de 68%, 90% e 84%, conforme descrito na figuras 6, 7 e 8 .

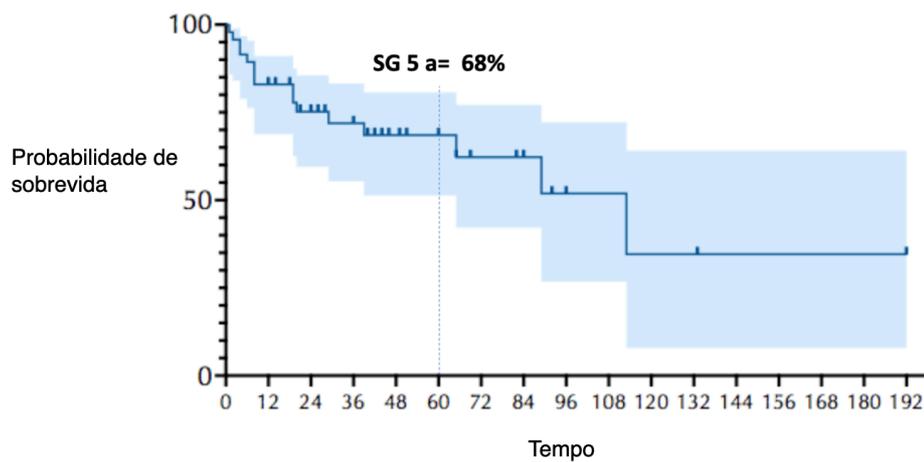


Figura 6 - Sobrevida global dos pacientes tratados com RT de neuro-eixo

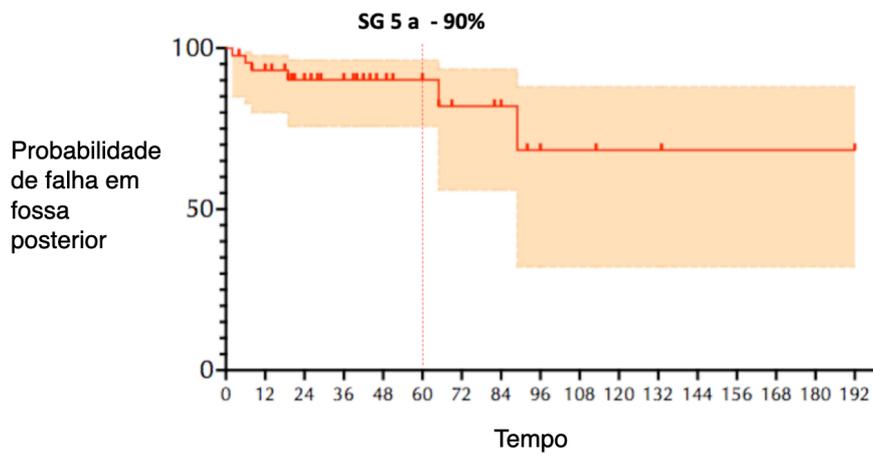


Figura 7- Sobrevida livre de falha local

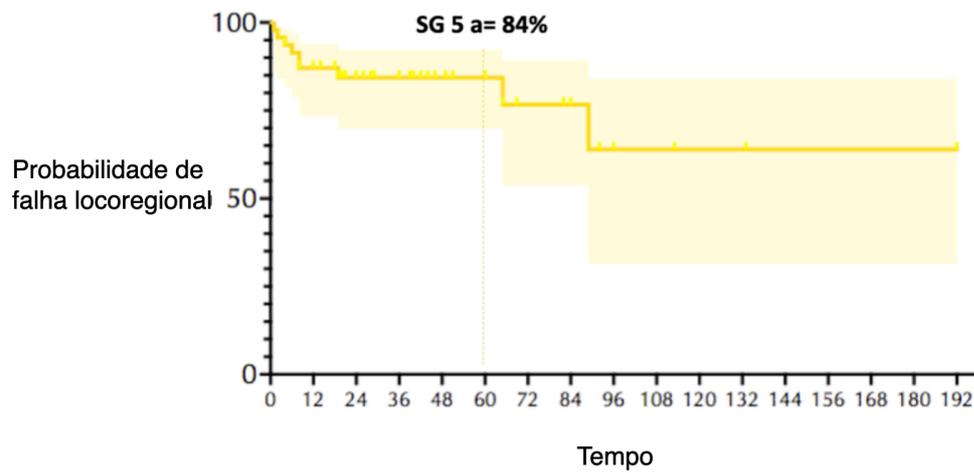


Figura 8 - Sobrevida livre de falha locoregional



Com relação aos fatores prognósticos relacionados à sobrevida global, tumores classificados como de Alto Risco ( $p=0.008$ ), ressecção máxima ( $p = 0.001$ ) e histologia anaplásica ( $p=0.02$ ) foram estatisticamente significativos. Toxicidade tardia foi observada em dezenove (38.7%), classificadas como: doze (25%) endocrinológicas, treze (26.5%) auditivas e duas (4%)

O perfil de complicações tardias encontrado foi 2% de déficit neurológico, 4% de complicações oftalmológicas, 6% de obesidade, 14% de deficiência do hormônio do crescimento (GH), 22% de hipotireoidismo, 29% do comprometimento auditivo. ( figura 9 ).

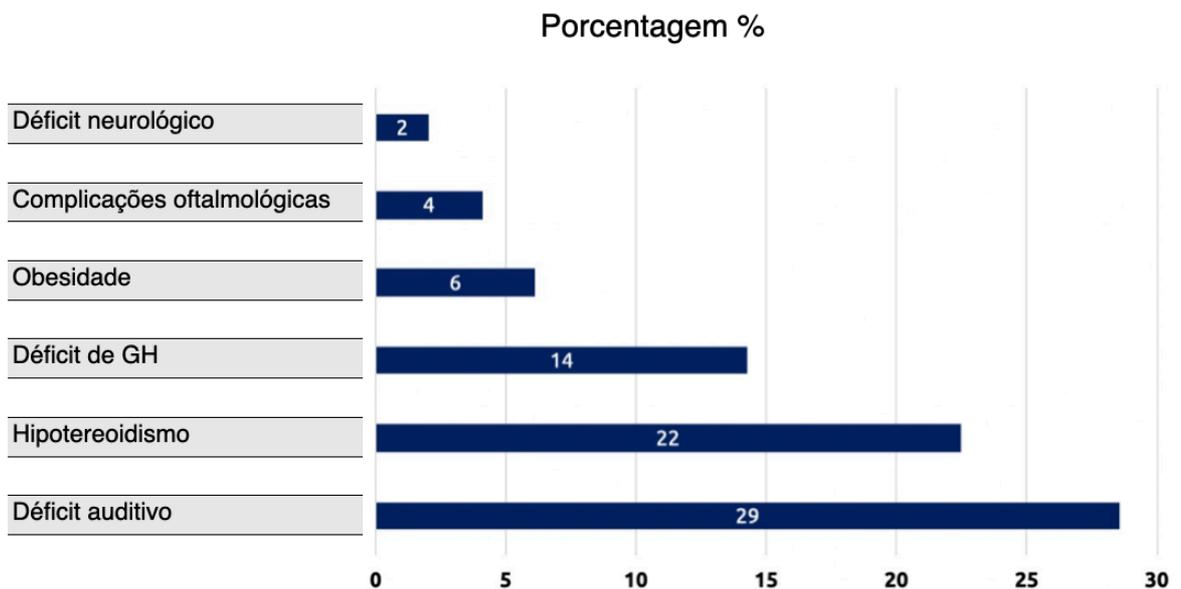


Figura 9 - Perfil de complicações tardias



Na comparação entre RT2D vs. IMRT/3D, houve um aumento de 2.7 vezes (CI95%:1.1-7.4 ,  $p=0.038$ ) para a RT2D na chance de aparecimento de toxicidade tardia total após o tratamento ( figura 10 )

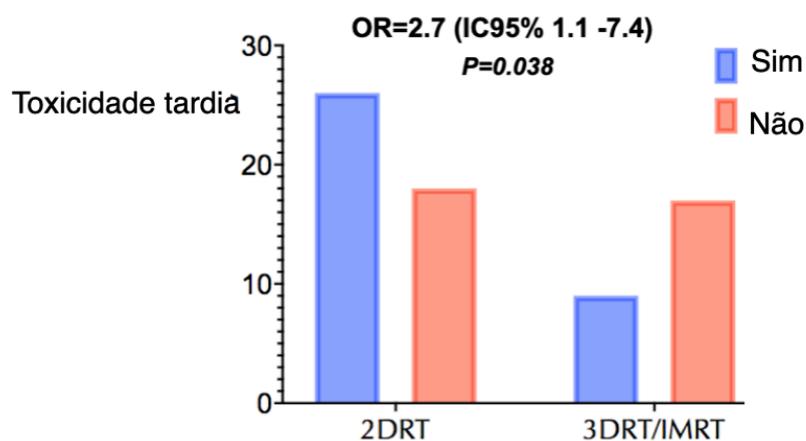


Figura 10 - toxicidade somatória

## Discussão

A presente pesquisa realizou a análise dos resultados oncológicos do tratamento multimodal do *meduloblastoma* ao longo de vinte anos em uma única instituição. Os resultados apontam uma sobrevida global de cinco anos de 68%, controle tumoral na fossa posterior de 90% e no neuro-eixo de 76%.

Esses dados são compatíveis com a literatura, como apresentado nos estudos de Hoffmann, que analisou 106 pacientes durante o período de 2002 a 2017 (15 anos), tratados no Centro Infantil Boldrini (CIB), através de análise dos prontuários médicos, de pacientes que apresentaram a doença entre 0 e 22



anos. Em seu estudo, a taxa de sobrevida global de cinco anos foi de 67,9%. Ainda em estudo realizado por Reis Filho, Gasparetto, Faoro, Araújo e Torres, corroboram com esse resultado, já que em suas pesquisas, a sobrevida de 5 anos ocorre em 50 a 70% dos casos. Foi verificada no presente estudo taxa de sobrevida global em 5 anos de 68%, o que demonstra ter sido satisfatória e com frequência de efeitos colaterais ao tratamento compatíveis com dados de literatura atual. As evidências de controle local na fossa posterior em 90% dos pacientes e em 76,2% no controle locoregional na fossa posterior e medula encontradas no trabalho são adequadas, comparadas com outros trabalhos da literatura, como visto em Fonte e outros, onde 94,4% dos casos era acometido linha média da fossa posterior.

Ao se analisar os fatores prognósticos relacionados à sobrevida global, tumores classificados como de Alto Risco ( $p=0.008$ ), ressecção máxima ( $p = 0.001$ ) e histologia anaplásica ( $p=0.02$ ) foram estatisticamente significativos na presente pesquisa. Esses dados variam bastante na literatura. Reis Filho e outros autores em seu estudo, em sua avaliação casuística, apresenta que a extensão da ressecção cirúrgica não parece ter relação com as taxas de recidiva, mas que sim a quimioterapia adjuvante mostrou resultados promissores (Reis Filho et. al., 2000). Já Hoffmann e outros, em estudo retrospectivo realizado através de prontuários médicos entre janeiro de 2002 e dezembro de 2017, chegaram à conclusão de que pacientes que foram submetidos à ressecção completa do tumor, apresentaram melhor evolução clínica do que os com ressecção incompleta/biópsia (HOFFMANN et. al. 2020). Gresh (GHESHI, 2021) defende que seja realizada a ressecção total do tumor sempre que possível, ou o máximo possível dele para melhoria do prognóstico, embora seu estudo não apresente números. Neves, em seu estudo, apresentou que em



análise univariada de 33 pacientes, a ressecção cirúrgica subtotal foi significativa em relação ao prognóstico (óbito), sendo a ressecção parcial a que apresentou maior impacto com relação a taxa de óbito (NEVES, 2006). Com relação a histologia anaplásica na presente pesquisa ( $p=0.02$ ) foi estatisticamente significativa.

Um importante achado do presente estudo foi o de que a incorporação de tecnologia ao longo dos anos contribuiu para a redução de toxicidade do tratamento do *meduloblastoma*. Em nosso estudo foi verificado que houve redução da toxicidade relacionada à tecnologia 3D/ IMRT. Junges, Argenta e Dalenogare em seu estudo realizado com 21 pacientes, com planejamento de neuroeixo para técnica 3D e IMRT, utilizando dose total de 36Gy em 20 frações, com formas de aplicação específicas para cada tipo, encontrou vantagem no IMRT, devido a redução doses máximas e médias para os órgãos de risco, o que leva a se esperar uma redução de toxicidades tardias dose dependente, como cardiotoxicidade, pneumonite e outras complicações.

A toxicidade tardia foi constatada em 38.7% dos pacientes, entre elas 25% de alterações endócrinas, 26.5% auditivas e 4% oftalmológicas. O perfil de complicações tardias encontrado foi 2% de déficit neurológico, 4% de complicações oftalmológicas, 6% de obesidade, 14% de deficiência do hormônio do crescimento (GH), 22% de hipotireoidismo, 29% do comprometimento auditivo. Neves em seus estudos apresentou resultados diferentes, onde os pacientes ao final do tratamento, apresentaram maior taxa (45,4%) de ataxia de marcha, 21,2% estrabismo, paraparesia apresentou em 18,2% dos pacientes, e 15,1% apresentaram dificuldades de aprendizado, ou seja, não apresentou deficiências hormonais e obesidade, vou esses fatores não foram considerados. Já Hoffmann e outros, em seus estudos encontrou como



resultado para as complicações tardias como sendo os principais: comprometimento neurocognitivo, alterações motoras, anormalidades endócrinas, assim como na presente pesquisa.

Em nosso estudo foi verificado que houve redução da toxicidade relacionada à tecnologia *3D/ IMRT*, porém mais estudos ainda se fazem necessários. Dados de estudos da literatura que tentaram realizar redução de dose, com objetivo de diminuir a toxicidade em pacientes classificados como Alto Risco não foram factíveis devido às evidências de aumento de recidiva e redução da sobrevida (KORTMSNN et al., 2000).

Apesar de o presente estudo ter avaliado vinte anos de um serviço especializado, devido à baixa incidência do *meduloblastoma* na população geral, apenas quarenta e nove pacientes foram avaliados durante o período, o que pode acarretar em limitações na avaliação. Mesmo sendo um seguimento retrospectivo relativamente curto, os dados encontrados em prontuário são adequados, pois os pacientes foram acompanhados pelas equipes de Neuropediatria, Pediatria Geral, Oncopediatria, Endocrinopediatria, Oftalmologia e Radioterapia o que substanciam nossos achados.

## **Conclusão**

Radioterapia crânio - espinhal para pacientes com meduloblastoma realizada num centro universitário terciário produziu satisfatória taxas de sobrevida global, controle local e locoregional, sendo compatíveis com os dados da literatura atual. Importantes fatores prognósticos relacionados ao grupo de risco, extensão da ressecção cirúrgica e histologia tumoral foram



associados estatisticamente com a sobrevida global. Esses dados podem ser relevantes para a discussão do melhor manejo destes pacientes. A presença de complicações tardias foram observadas, sendo a deficiência do hormônio do crescimento, hipotireoidismo, e redução da acuidade auditiva, as mais frequentes. Esses achados corroboram com a sugestão que estes pacientes deveriam ser seguidos por equipe multidisciplinar com o intuito de mitigar os efeitos colaterais tardios relacionados com o tratamento.

A incorporação tecnológica ocorrida nos últimos 20 anos, com a migração da radioterapia convencional 2D para o IMRT/3D foi associada com significativa redução no desenvolvimento de toxicidade tardia, o que sugere que o sistema de saúde deveria subsidiar a incorporação de tecnologia neste cenário.



## Referencias

1. LOUIS, D.N.; OHGAKI H.; WESTLER, O.D.; CAVENEE, W.K.; BURGER, P.C.; JOUVET, A.; SCHEITHAUER, B.W. & KLEIHUES, P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007, Aug. 114(2):97-109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4. Epub, 2007, Jul 6. Erratum in: *Acta Neuropathol.* 2007, Nov;114(5):547. PMID: 17618441; PMCID: PMC1929165.
2. RICKERT, C.H.; PAULUS, W. Epidemiology of central nervous system tumors in <sup>childhood</sup> and adolescence based on the new WHO classification. *Childs Nerv Syst.*, 2001 Sep;17(9):503-11. doi: 10.1007/s003810100496. PMID: 11585322.
3. MILLARD N.E.; BRAGANÇA de K.C. Medulloblastoma. *J Child Neurol.* Oct., 31<sup>st</sup>, 2016(12):1341-53. doi: 10.1177/0883073815600866. Epub Sep 2<sup>nd</sup>, 2015. Erratum in: *J Child Neurol.* Sep. 15, 2016: PMID: 26336203; PMCID: PMC4995146.
4. GROSSE, F.; RUECKRIEGEL, S.M.; THOMALE, U.W. et al. Mapping of long-term cognitive and motor deficits in pediatric cerebellar brain tumor survivors into a cerebellar White matter atlas. *Childs Nerv Syst* 37, 2787–2797 (2021). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00381-021-05244-2> .
- \* (É preciso colocar a data da coleta do texto da Internet).
5. JIN S.Y., CHOI, J.Y., PARK, K. D.; KANG, H.J.; SHIN, H.Y.; PHI, J.H.; KIM, S.K.; WANG, K.C.; KIM, I.H., LEE, Y. A.; SHIN, C. H.; YANG, S.W. Thyroid dysfunction in patients with childhood-onset medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* Jun, 23<sup>rd</sup>, 2018(2):88-93. doi: 10.6065/apem.2018.23.2.88. Epub Jun, 20<sup>th</sup> 2018. PMID:29969880; PMCID: PMC6057023.
6. AL-WASSIA. R.K.; GHASSAL, N.M.; NAGA, A.; AWAD, N.A.; BAHADUR, Y.A.; CONSTANTINESCU, C. Optimization of Craniospinal Irradiation for Pediatric Medulloblastoma Using VMAT and IMRT. *J Pediatr Hematol Oncol.*, Oct, 2015. 37(7):e405-11. doi: 10.1097/MPH.0000000000000418. PMID: 26334433.



7. JOHNSON, K.J.; CULLEN, J., BARNHOLTZ-SLOAN, J.S. et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent* 2014;23:2716–36.
8. PADOVANI L.; HORAN, G.; AJITHKUMAR, T. Radiotherapy Advances in Paediatric Medulloblastoma Treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. Mar, 31<sup>st</sup>, 2019(3):171-181. doi: 10.1016/j.clon.2019.01.001. Epub Jan, 14<sup>th</sup> 2019. PMID: 30655168.
9. VON HOFFK; HINKES B.; GERBER, N.U. et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomized multicenter trial HIT91. *Eur J Cancer*.2009;45:1209-1217.
10. KORTMSNN, R.D.; KUHL, J.; TIMMERMANN, B. et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT'91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2000;46:269-279.
11. Pinho RS, Andreoni S, Silva NS, Cappellano AM, Masruha MR, Cavalheiro S, Vilanova LC. Pediatric central nervous system tumors: a single-center experience from 1989 to 2009. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Dec;33(8):605-9. doi: 10.1097/MPH.0b013e31822031d9. PMID: 22031123.

## **CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O projeto foi dispensado do Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP.