

## MEDULOBLASTOMA: RESULTADOS DE TRATAMENTO DE 17 PACIENTES

VICTOR MANOEL LACÔRTE E SILVA

Centro de Oncologia Campinas – Campinas, SP

### RESUMO

*Os resultados de tratamento de 17 pacientes internados no Centro de Oncologia Campinas (São Paulo, Brasil), foram avaliados. O período de seguimento variou entre cinco e 88 meses até o levantamento dos dados. Todos os pacientes foram tratados por cirurgia e radioterapia. Houve recidiva em dois pacientes (22,5%) e a sobrevida geral foi de 94% para um ano e de 85% para cinco anos. As seqüelas neurológicas foram inexpressivas.*

**UNITERMOS:** meduloblastoma, cirurgia, radioterapia

### INTRODUÇÃO

O meduloblastoma é uma neoplasia altamente maligna, cuja origem se restringe ao cerebelo. Nas crianças, na maioria das vezes, origina-se na região do vermis cerebelar, possivelmente a partir de remanescentes microscópicos da camada granular externa do cerebelo. Nos pacientes mais velhos, os tumores podem desenvolver-se primitivamente em um dos hemisférios cerebelares. Ele é de coloração rosa-acinzentada a vermelha, de consistência friável, geralmente hemorrágico e necrótico<sup>1</sup>.

Em função dos sítios de origem, o quarto ventrículo está quase sempre ocupado pelo tumor, que é de evolução rápida, geralmente com extensões que penetram e atravessam os recessos laterais, o aqueduto cerebral, os tecidos do assoalho, paredes e teto do quarto ventrículo<sup>1</sup>.

Histologicamente, esses tumores, considerados sempre malignos, têm alta celularidade, são formados por células com pequenos núcleos, arredondados ou ovais, normalmente hiper cromáticos, com pouco citoplasma visível e com número de mitoses variável. É um tumor infiltrativo e invasivo, que cresce agressivamente e não é encapsulado<sup>1, 2</sup>.

O meduloblastoma corresponde a aproximadamente 4% de todas as neoplasias intracranianas. É o tipo mais comum de tais neoplasias em crianças (25% de todos os tumores malignos cerebrais em crianças com menos de 15 anos). De um modo geral, 80% dos casos de meduloblastoma ocorrem em crianças com menos de 15 anos de idade<sup>3, 4</sup>.

O sexo masculino predomina numa incidência de 2 a 4 para uma mulher e o prognóstico é, em geral, pior em homens do que em mulheres (elas parecem ter uma resistência maior à doença)<sup>3, 5</sup>.

O meduloblastoma é um dos tumores cerebrais que melhor respondem à irradiação ionizante. A taxa de sobrevida de cinco anos tem aumentado de 31% a 75% nos trabalhos mais recentes. Esse aumento da taxa de sobrevida, se deve a uma melhora nos meios de diagnóstico e a uma modernização das técnicas e dos aparelhos de tratamento (principalmente depois da utilização de megavoltagem na radioterapia)<sup>6, 7</sup>.

A taxa de mortalidade é maior durante os primeiros dois ou três anos após o tratamento e é também marcadamente maior em crianças pequenas, com menos de cinco anos. Aparentemente, essas crianças apresentam um risco maior de disseminação da doença pelo canal espinhal

---

*O trabalho não poderia ter sido realizado sem a valiosa cooperação de toda a equipe médica do Centro de Oncologia Campinas, particularmente dos Drs. Sérgio Luiz Faria, Werner R. Schlupp, Fernando Medina da Cunha, Ludmila Medina da Cunha, e do constante apoio de seus diretores, Honório Chiminazzo Jr. e Juvenal A. de Oliveira Filho, a quem agradecemos. Agradeço ao Instituto Ludwig, na pessoa do Dr. Eduardo Franco, pela ajuda na obtenção dos gráficos de sobrevida. Endereço para correspondência: Centro de Oncologia Campinas, Rua Alberto de Salvo, 311, Barão Geraldo, Campinas, SP, 13100.*

na época de seu diagnóstico que outros pacientes mais velhos (61,5% e 36% respectivamente)<sup>8, 9</sup>.

O meduloblastoma se dissemina frequentemente pelo líquido céfalo-raquidiano, estabelecendo metástases supratentoriais ou no canal espinhal com igual frequência. As metástases supratentoriais acometem a cisterna basal, sulco hemisférico anterior, lâmina cribiforme e ventrículos laterais e as metástases do canal espinhal acometem mais a região da cauda equina<sup>10, 11</sup>.

Pacientes que alcançam três anos de tratamento sem desenvolver sinais de recorrência, aparentemente têm uma boa chance de conseguir um longo período de sobrevida. Alguns pacientes têm uma recorrência de seu meduloblastoma, cinco e mesmo 10 anos após o tratamento. Em geral, são os pacientes mais velhos que têm essa recorrência tardia. São esses que se enquadram na chamada regra de Collins. A regra de Collins diz que se o paciente sobreviver por um período igual ao da sua idade, na época do diagnóstico, mais nove meses, terá menos de 2% de chance de ter recidiva<sup>3, 8</sup>.

As falhas de tratamento ocorrem quase sempre no sítio tumoral (na fossa posterior) em até 70%. Existem várias hipóteses para explicar os casos de recidiva<sup>8, 12</sup>.

A primeira dessas hipóteses é que depósitos micrometastáticos do tumor persistem na fossa posterior, ou em algum lugar do neuroeixo, a despeito da cirurgia e da radioterapia. O recrescimento é substancialmente mais vagaroso devido ao dano na cinética das células tumorais sobreviventes ao tratamento radioterápico. A segunda hipótese é a de que ficam células tumorais após o tratamento, e que a vigilância imunológica do organismo que se encarrega de neutralizá-las ou eliminá-las, em algum período falha e permite que células tumorais dormentes proliferem. A terceira hipótese sugere que o tumor original é totalmente erradicado pelo tratamento. Mais tarde, outras células normais próximas ao tumor, geneticamente predestinadas, sofrem metaplasia e neoplasia, formando um novo meduloblastoma<sup>8</sup>.

O meduloblastoma raramente tem disseminação extraneural, e as principais vias por onde ele pode ter esse tipo de disseminação são a via hematogênica e através dos "shunts" para a derivação do líquido cefalorraquidiano. Os principais locais das metástases por via hematogênica são a medula óssea, os ossos e as vísceras<sup>13</sup>.

O tratamento do meduloblastoma consiste em remoção cirúrgica seguida pelo tratamento radioterápico, quando é irradiado todo o neuroeixo. Em relação à Q.T, a validade dos vários es-

quemas terapêuticos no aumento da sobrevida está ainda sendo testada para ser corretamente estabelecida<sup>2</sup>.

Um dos grandes problemas com relação aos tumores cerebrais, e também com o meduloblastoma, é que ainda não existe um sistema de estadiamento universalmente aceito. O sistema T.N.M., estabelecido num período em que as atuais técnicas diagnósticas e cirúrgicas não eram disponíveis, foi adaptado para o SNC com pouco sucesso. O envolvimento nodal (N) não é relevante, tumor (T) e metástases (M) são em geral registrados antes da cirurgia, e este sistema não indica o quanto de tumor ficou após a operação. Uma proposta de um novo sistema de classificação foi feita pelo Pediatric Neurosurgical Service of Texas Children's Hospital, chamado de MAPS (Metástases, idade, patologia e cirurgia) resumido nas Tabelas 1, 2, 3 e 4 e que serve para todos os tumores SNC<sup>10</sup>.

**TABELA 1<sup>10</sup> – Sistema de Classificação MAPS – metástase**

M <sub>0</sub>	– Sem metástase
M <sub>1</sub>	– Presença de células tumorais na leptomenínge ou no LCR
M <sub>2</sub>	– Metástases demonstradas no compartimento supratentorial (levantadas por CT)
M <sub>3</sub>	– Metástases no compartimento espinhal (através de mielograma)
M <sub>4</sub>	– Metástases combinadas em 2 compartimentos (supratentoriais e/ou infratentorial e/ou espinhal)
M <sub>5</sub>	– Evidência de metástase hematogênica

**TABELA 2<sup>10</sup> – Sistema de Classificação MAPS – Idade**

A <sub>1</sub>	– Maior de 3 anos
A <sub>2</sub>	– Menor de 3 anos

**TABELA 3<sup>10</sup> – Sistema de Classificação MAPS – patologia**

P <sub>1</sub>	– Aparência microscópica benigna para o tipo tumoral clássico e com uma única célula bem diferenciada
P <sub>2</sub>	– Aparência microscópica anaplástica, maligna e com múltiplas linguagens celulares diferenciadas

**TABELA 4<sup>10</sup> – Sistema de Classificação MAPS –  
Cirurgia – Resíduos pós-operatórios confirmados  
por avaliação de CT**

S <sub>0</sub>	–	Sem tumor
S <sub>1</sub>	–	Tumor remanescente menor que 1,5cm (maior diâmetro)
S <sub>2</sub>	–	Tumor remanescente maior que 1,5cm (maior diâmetro)
S <sub>3</sub>	–	Tumor remanescente (de qualquer lado) invadindo tronco cerebral (medula, pon- te, diencéfalo e mesencéfalo)
S <sub>4</sub>	–	Tumor remanescente (de qualquer lado) se estendendo dentro de mais de um compartimento do SNC (supratentorial, infratentorial e espinhal)

## MATERIAIS E MÉTODOS

No Centro de Oncologia Campinas (COC), de setembro de 1977 a julho de 1985, foram atendidos 20 pacientes com diagnóstico de Meduloblastoma. Destes, três pacientes foram excluídos da presente análise, pois receberam tratamento em outro local.

Dos 17 pacientes tratados e acompanhados no COC, seis eram do sexo feminino e 11 do sexo masculino (aproximadamente 2 para 1). Nenhum foi perdido do "follow-up" que variou de cinco a 88 meses, com mediana de 33 meses e média de 42 meses. A idade dos pacientes variou de 19 meses a 43 anos, com mediana de 19 anos

e média de 17 anos. Apenas sete pacientes eram menores de 15 anos (41%) e, destes, três tinham menos de cinco anos de idade (17,6%). A Tabela 5 resume os 17 casos.

Todos os pacientes foram submetidos a intervenção cirúrgica (craniotomia posterior). Após a cicatrização receberam radioterapia. O tratamento radioterápico, feito em uma unidade de Cobalto, incluiu, inicialmente, todo o neuroeixo até a dose total de 3.000 a 3.600 rads, dados 900 rads por semana. A seguir, foi dado um reforço de dose na fossa posterior até à dose total de 5.500 rads, em média.

## RESULTADOS

Somente dois pacientes morreram pela doença dos quatro (22,5%) que recidivaram, até abril de 1986, quando este estudo foi realizado. O caso n.º 4 (Tabela 5) recidivou na fossa posterior, 66 meses após o diagnóstico. O caso n.º 7 apresentou, 21 meses após o diagnóstico, metástase na causa equina e após 52 meses estava vivo, mas com doença em atividade, após ter recebido mais 3.000 rads de radioterapia na recidiva. A sobrevida geral foi de 85% e a sobrevida livre de doença, em cinco anos, foi de 62% (Figuras 1 e 2).

O percentual de pacientes adultos (maiores de 14 anos), do total de pacientes, nesse estudo, foi de 59%. A Tabela 6 mostra percentuais de pacientes adultos em outros estudos. A variação foi de 15% a 51%.

**TABELA 5 – Resumo dos 17 casos**

Caso Nº	Paciente	Idade	Sexo	QT	Tempo de Seguimento (Meses)	Situação	Recidiva
1	EF	20a	F	–	88	SED	–
2	HF	31a	M	–	88	SED	–
3	JRT	5a	M	VM 26, BCNU	74	SED	–
4	EA	17a	M	–	66	SED	+
5	RTS	24a	M	–	66	SED	–
6	MOA	3a	M	–	54	SED	–
7	ES	19a	M	–	52	BCD	+
8	CAB	4a	M	–	42	SED	–
9	MLMT	21a	F	–	39	SED	–
10	LCM	20a	M	–	33	SED	–
11	MHSA	43a	F	–	32	SED	–
12	LCA	9a	F	MOPP, BCNU VM 26, Prednisona	20	MOCA	+
13	MRV	9a	M	–	20	SED	–
14	ZDN	19m	F	VM 26, BCNU	10	MOCA	+
15	LCAL	22a	M	–	7	SED	–
16	RCL	9a	F	–	6	SED	–
17	OSC	30a	M	–	5	SED	–

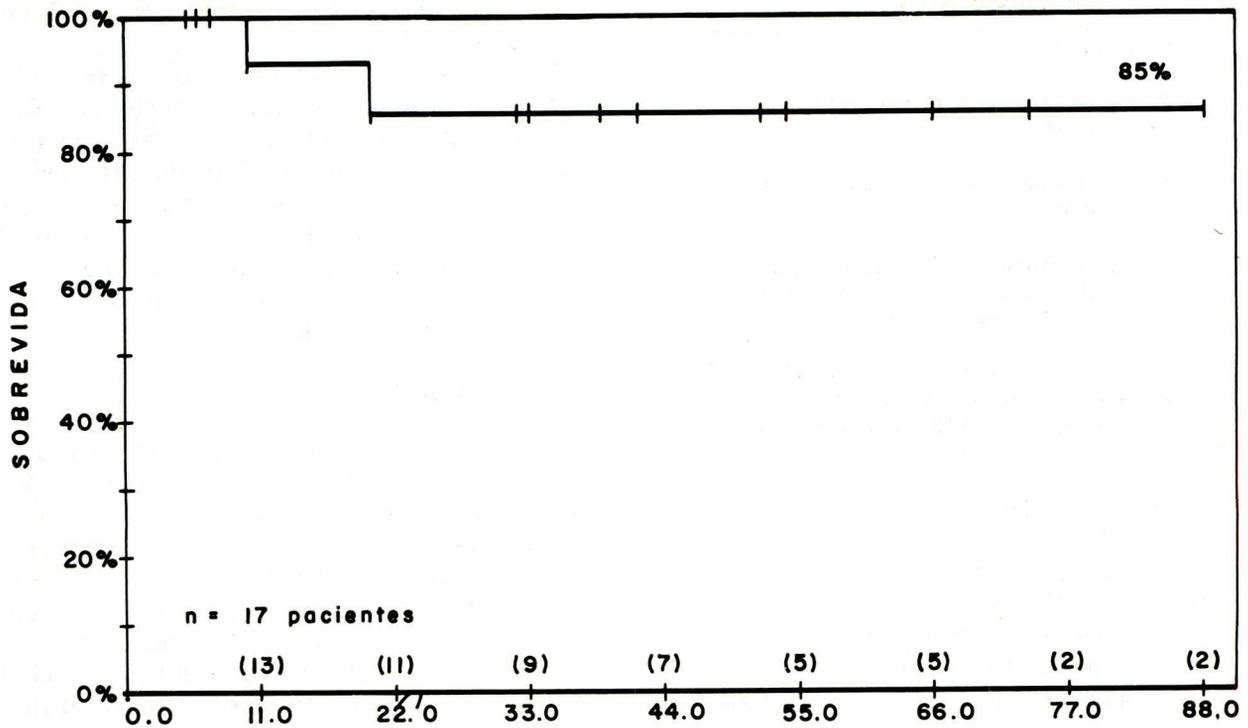


FIGURA 1 — Curva de Sobrevida geral (SOB). A curva foi feita segundo Kaplan-Meier. Os números em parênteses representam o número de pacientes em risco no período

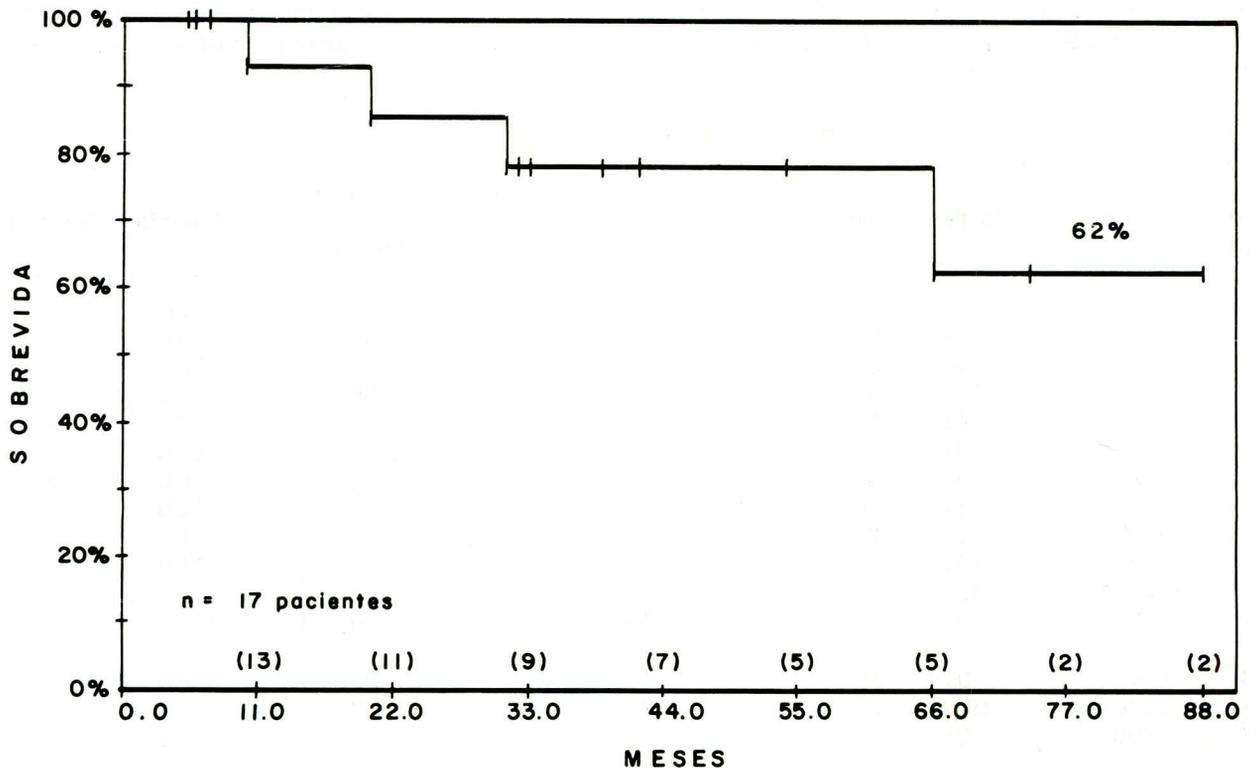


FIGURA 2 — Curva de sobrevida livre de doença (SLD). A curva foi feita segundo Kaplan-Meier. Os números em parênteses representam o número de pacientes em risco no período.

TABELA 6 – Percentuais de pacientes adultos estudados

Autor	Ano	Total de pacientes	Percentual de pacientes adultos
Aron	1969	24	7 (29%)
Berger and Eloidge	1963	128	30 (23%)
Bloom et al	1972	108	16 (15%)
Chatty and Earle	1971	105	38 (36%)
Cushing	1930	61	13 (21%)
Kopelson et al	1982	43	22 (51%)
Quest et al	1978	118	28 (24%)
Rubenstein and North Field	1964	42	15 (36%)
Spitz et al	1947	97	30 (31%)
Lacôrte (*)	1986	17	10 (59%)
		743	209 (28%)

(\*) presente trabalho

A taxa de sobrevida geral, neste estudo, em um ano foi de 94% e, em cinco anos, de 85%. A Tabela 7 mostra a sobrevida geral de um e cinco anos em outros estudos. A variação da sobrevida geral em um ano foi de 42% a 95% e a de cinco anos foi de 0% a 71%.

Todos os pacientes toleraram bem o tratamento radioterápico, mas tiveram alopecia na região da fossa posterior, praticamente irreversível. As complicações neurológicas ou no desenvolvimento esquelético axial devidos à radioterapia, foram inexpressivos.

## DISCUSSÃO

Tivemos uma relação de incidência sexo masculino x sexo feminino de acordo com a literatura mundial (aprox. 2 para 1). Obtivemos uma

taxa de sobrevida geral de 85% e de sobrevida livre de doença de 62%, que estão entre as mais altas da literatura (Tabela 7). As justificativas para esses resultados podem ser: 1) o seguimento médio foi de apenas 42 meses; 2) 59% dos pacientes eram adultos. Segundo a regra de Collins, esses pacientes estão em alto risco de recidivar no período compreendido entre o dobro de suas idades mais nove meses; 3) apenas três pacientes eram menores de cinco anos, e o grupo de pior prognóstico encontra-se nessa faixa etária.

Praticamente não obtivemos complicação neurológica ou do desenvolvimento esquelético axial. Aqui, também, uma das explicações para esse fato é a alta taxa de pacientes adultos (maiores de 14 anos), que estão em uma fase de desenvolvimento onde a cinética celular é baixa, tanto no tecido neurológico quanto no esquelé-

TABELA 7<sup>14</sup> – Comparação das taxas de sobrevida geral

Autor	Ano	Nº de Casos	Rel. m/F	Sobrevida Geral	
				1 ano	5 anos
Bailey & Cushing	1925	29	1.9:1	42%	0%
Cushing	1930	61	1.6:1	53%	3%
Bloom	1967	82	2.2:1	72%	38%
Aron	1971	22	1.6:1	79%	46%
Chaty & Earle	1971	105	2.5:1	44%	12%
Mealey & Hall	1977	45	1.3:1	80%	41%
Raimondi & Tomita	1979	51	2:1	72%	34%
Bongartz, et al	1979	28	2.1:1	83%	24%
Hirzch, et al	1979	57	1.4:1	93%	71%
Landeberg, et al	1980	50	1.8:1	73%	26%
Mazza, et al	1981	47	2.6:1	62%	25%
Leving, et al	1983	36	2.6:1	95%	45%
Lacôrte (*)	1986	17	1.8:1	94%	85%

(\*) presente trabalho

tico, o que os deixa mais resistentes às complicações do tratamento radioterápico.

Muito embora tenhamos tido uma porcentagem elevada de pacientes adultos, a incidência mundial de meduloblastoma predomina em crianças (72% dos casos) (Tabela 6).

#### SUMMARY

*Results of treatment for meduloblastoma were evaluated in 17 patients at Centro de Oncologia Campinas (São Paulo, Brazil). Follow-up periods ranged from 5 to 88 months. All patients underwent surgery and radiotherapy. Recurrences occurred in two patients (22.5%). Overall survival rate at 1 year was 94% and it was 85% at 5 years. Neurological sequelae were considered to be minimal and inexpressive.*

**UNITERMS:** medulloblastoma, surgery, radiotherapy.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson WAD, Kissane JM. Pathology. Guanabara Koogan, 1982: 1744-1745.
2. Devita JR VT, Hellman S, Rosemberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology. Lippincott. 1980: 1190-1229.
3. Bloom HJG, Lemerle J, Neidhardt MK, Netherlands PAV. Cancer in Children (Clinical Management): Spreinger-Verlag. 1975: 105-108.
4. Freeman AI. Introduction. Cancer. 1985; 56: 1743-1744.
5. Levin AV, Edwards MS, Wara WM, Fulteon D, Berger G, Wilson CB. Improvements in survival produced by sequential therapies in the treatment of recurrent medulloblastoma. Cancer. 1983; 51: 1364-1370.
6. Fletcher GH. Textbook of Radiotherapy. Lea & Febiger. 1980: 470.
7. Chin HS, Maruyama Y. Age at treatment and long-term performance results in medulloblastoma. Cancer. 1984; 53: 1952-1958.
8. Latchaw JP, Hahn JF, Moylan DS, Humphries R, Mealey J. Medulloblastoma: period of risk reviewed. Cancer. 1985; 55: 186-189.
9. Deutsch M, Laurent JP, Cohen ME. Myelography for staging medulloblastoma. Cancer. 1985; 56: 1763-1766.
10. Laurent JP, Chnag CH, Cohen ME. A classification system for primitive neuroectodermal tumor (Medulloblastoma) of the posterior fossa. Cancer. 1985; 56: 1807-1809.
11. Kun LE, D'Souza B, Teft M. The value fo surveillance testing in childhood brain tumor. Cancer. 1985; 56: 1818-1823.
12. Kolpelson G, Linggod RM, Kleinman GM. Medulloblastoma in adults: improved survival with supervoltage radiation therapy. Cancer. 1982; 49: 1334-1337.
13. Jereb B, Krishnaswami S, Allen JC. Radiation for medulloblastoma adjusted to prevent recurrence to the cribriform plate region. Cancer. 1984; 54: 602-604.
14. Farwell JR, Dohrmann GJ, Flannery JT. Medulloblastoma in childhood: an epidemiological study. J Neurosurg. 1984; 61: 655-663.