

## Meduloblastoma em Adultos

Clélia Maria Ribeiro Franco\*

Suzana Maria Fleury Malheiros\*\*

Alberto Alain Gabbai\*\*\*

### RESUMO

Meduloblastomas representam 1% dos tumores intracranianos e 6% dos tumores de fossa posterior nos adultos. A incidência populacional neste grupo é de, aproximadamente, 0,5 milhão/ano. O sexo masculino é o mais acometido e o quadro clínico predominante é de cefaléia e síndrome cerebelar. Nos adultos, essa neoplasia localiza-se, preferencialmente, nos hemisférios cerebelares, sendo o subtipo histológico desmoplásico mais freqüente. Na maioria dos casos, o tumor está limitado à fossa posterior ao diagnóstico. O tratamento inclui ressecção cirúrgica mais ampla possível, associada à radioterapia cranioespinhal com reforço em fossa posterior e, sempre que possível, quimioterapia adjuvante. O tratamento adequado permitirá um melhor controle da doença e uma maior sobrevida. A recidiva tardia é mais comum nos adultos, sendo necessário um longo seguimento desses pacientes. A sobrevida total de adultos com meduloblastomas parece ser maior que a das crianças com essa neoplasia.

### UNITERMOS

Meduloblastoma, adulto, manifestações clínicas, tratamento.

### INTRODUÇÃO

O meduloblastoma é uma neoplasia maligna primária do sistema nervoso central (SNC), de origem embrionária neuroepitelial, a partir de células pluripotenciais primitivas, que se desenvolve no cerebelo<sup>1</sup>. Quando esse tipo de tumor surge em qualquer outra parte do sistema nervoso central (SNC), como lesão primária, é chamado de tumor neuroectodérmico primitivo ou simplesmente “PNET” (Primitive Neuroectodermal Tumor). Os PNETs supratentoriais costumam ter comportamento mais heterogêneo que os meduloblastomas, geralmente com pior resposta ao tratamento, por motivo ainda não bem esclarecido<sup>2,3</sup>. O meduloblastoma ocorre em todo o mundo e não existem evidências de que ele predomine em determinada subpopulação étnica ou racial<sup>4</sup>. Sua primeira definição como entidade clinicopatológica foi feita por Bailey e Cushing, em 1925<sup>5</sup>, como um tumor maligno do vérmis cerebelar, comum na infância, densamente celular, que ocupava o assoalho do IV ventrículo e determinava um prognóstico muito reservado, com curta sobrevida.

Na infância, o meduloblastoma é a neoplasia maligna primária mais comum do sistema nervoso central (SNC), representando de 20% a 25% dos tumores encefálicos<sup>6</sup> e de 30% a 40% dos tumores de fossa posterior<sup>7</sup>. Na primeira década de vida, costuma haver uma distribuição bimodal, com picos em torno dos 3 e 5 anos e entre os 8 e 10 anos de idade<sup>3,7</sup>.

Embora a maioria dos casos de meduloblastomas ocorram em crianças, 14% a 30% deles são encontrados em indivíduos maiores de 15 anos de idade<sup>9,10,11</sup>. Russell e Rubinstein (1989)<sup>12</sup> observaram que a incidência do meduloblastoma em adultos representa 1% do total dos tumores intracranianos e 6% dos tumores de fossa posterior.

A incidência populacional do meduloblastoma em adultos (maiores de 16 anos) parece variar em torno de 0,5 por milhão/ano, a depender da população estudada, sendo nove a dez vezes menor que nas crianças<sup>13,14,15</sup>.

Em geral, a idade mediana dos pacientes adultos com meduloblastoma varia dentro do intervalo dos 20 aos 39 anos à época do diagnóstico, mais freqüentemente em torno dos 25 anos, mas pode surgir em qualquer idade, existindo descrições de casos desde os 16 até os 80 anos de idade ou mais<sup>9,10,11,13</sup>. De qualquer forma, cerca de 80% dos casos em adultos são diagnosticados antes dos 40 anos de idade<sup>9,10,11,13</sup>.

\* Pós-graduanda em Neurologia da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp

\*\* Neurologista do Setor de Neuro-oncologia da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp

\*\*\* Professor titular da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp

O meduloblastoma nos adultos, assim como nas crianças, predomina no sexo masculino em uma distribuição que varia de 1,2:1 a 3:2 na maioria das séries estudadas<sup>13,15,16,17,18</sup>.

## ETIOLOGIA

Acredita-se que esses tumores tenham origem a partir de células neuroepiteliais embrionárias indiferenciadas, presentes na camada granular externa do córtex cerebelar em desenvolvimento, chamada de camada granular fetal de Obersteiner. Essa camada subpial de pequenas células está presente ao nascimento e gradualmente deve desaparecer durante o primeiro ano de vida. A persistência focal dessas células daria início ao tumor<sup>12,19,20</sup>. Apesar dessa teoria, a célula de origem do meduloblastoma nunca foi claramente elucidada e os fatores que controlam seu crescimento ainda são desconhecidos<sup>3,7,21</sup>.

A maioria dos meduloblastomas ocorre de forma esporádica<sup>4,21</sup>. A ocorrência familiar é rara, já tendo sido descritos casos em gêmeos<sup>26</sup>. Condições herdadas têm sido associadas a 5% a 10% do total de casos<sup>45</sup>, carregando maior risco para o desenvolvimento do tumor, como a síndrome de Turcott, *blue rubber-bleb nervous syndrome*, síndrome de Gorlin (nervo de células basais) e de Li-Fraumeni, ataxia-telangiectasia e xeroderma pigmentoso<sup>21,28</sup>.

O comportamento biológico do meduloblastoma permanece mal compreendido. Citogeneticamente, o meduloblastoma é altamente heterogêneo. Estudos mais recentes têm catalogado cerca de 50 diferentes alterações em cariótipos de pacientes com essa neoplasia<sup>29,30</sup>. Todavia, aberração cromossômica única ou gene supressor específico relacionado isoladamente ao desenvolvimento do meduloblastoma ainda não foram encontrados<sup>29,30</sup>. Estudos citogenéticos em adultos são escassos, mas já foram relatados casos com cariótipo normal, com isocromossomo 17q ou com anomalias estruturais nos cromossomos 3, 9 e 12<sup>31,32</sup>. Talvez, diferentes vias genéticas estejam envolvidas na patogênese do tumor em adultos e crianças. Apesar de alguns desses estudos terem encontrado associações entre os achados citogenéticos e a evolução clínica de casos isolados, não se conhece nenhum marcador biológico específico reprodutível que possa sinalizar o prognóstico do meduloblastoma<sup>3</sup>.

## HISTOLOGIA

Do ponto de vista histológico, os meduloblastomas são altamente celulares, com células pequenas de núcleo oval ou arredondado, hipercromáticas, citoplasma

escasso, atividade mitótica variável e áreas de necrose ocasionais<sup>1,5,20,21</sup>. Estão classificados dentro do grupo de tumores de origem neuroepiteliais, na subclassificação de tumores embrionários, sendo reconhecidas quatro variantes histológicas: a forma clássica, a desmoplásica, a melanótica e a do medulomioblastoma, segundo a mais recente normatização da Organização Mundial da Saúde<sup>1</sup>. As variantes clássica e desmoplásica são as mais comuns, mas histologicamente todas elas correspondem ao grau IV de malignidade, embora possam ter comportamento biológico diverso<sup>1</sup>. Alguns autores consideram a existência de uma variante histológica mais rara do meduloblastoma, descrita em adultos, chamada de meduloblastoma lipidizado ou lipomatoso<sup>22,23</sup>. É assim chamada por conter áreas focais de acúmulo lipídico intracelular, apresentando imunorreatividade para marcadores neuronais e/ou gliais, com baixo potencial proliferativo e associada a prognóstico mais favorável<sup>22,23</sup>.

Assim, os meduloblastomas são tumores heterogêneos, com tendência à diferenciação celular divergente, predominantemente neuronal e, menos frequentemente, glial<sup>1,12,19,21</sup>. Rosetas neuroblásticas de Homer-Wright existem em torno de 40% nos tumores e marcadores imunoistoquímicos neuronais, como a sinaptofisina, a enolase neurônio-específica (ENE) e a proteína neurofilamentar, que estão presentes na maioria deles<sup>1,21,24</sup>. A variante desmoplásica é encontrada mais frequentemente nos adultos e parece estar relacionada a um melhor prognóstico segundo alguns autores<sup>14,25,26</sup>, desde a classificação histológica original de Rubinstein e Northfield, em 1964<sup>27</sup>.

## TOPOGRAFIA

Quanto à localização, na maioria dos casos, em adultos, o tumor desenvolve-se preferencialmente nos hemisférios cerebelares, enquanto nas crianças, o vérmis cerebelar é o local mais comumente acometido<sup>5,9,10,27</sup>. Por tratar-se de neoplasia com alto risco de disseminação, 1/3 dos casos, principalmente no grupo pediátrico, terão doença metastática já ao diagnóstico<sup>3</sup>.

## QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico é insidioso e progressivo, com sinais e sintomas dependentes do sítio do tumor e da ocorrência de hipertensão intracraniana<sup>3,14,21</sup>. Um quadro de início apoplético pode ocorrer devido à hemorragia aguda intratumoral<sup>21</sup>. Queixas de dor lombar ou radicular, crises

convulsivas, sintomas medulares ou encefálicos focais podem surgir devido a implantes neoplásicos<sup>7,10,11,21</sup>.

As manifestações clínicas do meduloblastoma nos adultos são descritas como semelhantes àquelas vistas nas crianças<sup>9,10,11,13</sup>. A cefaléia aparece como um sintoma predominante em adultos com este tipo de tumor, na maioria das séries, variando de 28% a 100% dos casos<sup>9,10,11,13,16,17,18,33,34</sup>. Desequilíbrio, distúrbio da marcha, tonturas e/ou náuseas e vômitos aparecem em 17% a 83%<sup>9,10,11,13,16,17,18,33,34</sup>. Outros sintomas pouco referidos em adultos são: diplopia, perda de força em membros, zumbido, surdez, fotofobia, amenorréia secundária, confusão mental, síncope, borramento visual ou cegueira, sonolência, dor nucal e dorsal, disartria, disfagia, soluços refratários, dor maxilar, incontinência urinária, perda de peso, crises epiléticas parciais ou generalizadas<sup>9,11,13,17,33,34</sup>. Nos adultos, a proporção de disseminação leptomeníngea parece ser menor e, quando ocorre, tende a ser mais tardia<sup>21,36,42</sup>.

O tempo de sintomas até o diagnóstico é variável em qualquer faixa etária. A maioria dos adultos (44% a 60%) apresenta até 3 meses de sintomas à época do diagnóstico<sup>9,11,13,16,17,18</sup>.

O exame clínico dos pacientes com meduloblastoma revela tipicamente sinais cerebelares axiais ou apendiculares e/ou de hipertensão intracraniana (HIC). Nos adultos, foram observadas freqüências variáveis de ataxia axial e/ou de membros (24% a 77%) e papiledema (50% a 80%), além de sinais menos comuns, como paresias de nervos cranianos secundárias à HIC ou infiltração direta do tronco encefálico pelo tumor, sendo o VI, VII e VIII os nervos mais afetados (6% a 39%); sinais piramidais secundários à dilatação ventricular ou invasão do tronco encefálico pelo tumor (12%); rigidez de nuca (15% a 25%); atrofia óptica pós-edema (20%); síndrome de Parinaud (10%) e redução do nível de consciência (13%)<sup>9,11,17,18</sup>.

Além da disseminação leptomeníngea e das metástases intraparenquimatosas em qualquer parte do SNC, metástases sistêmicas (fora do SNC, principalmente ósseas) podem ocorrer, principalmente nas crianças, surgindo mais freqüentemente como doença recidivante, mas também já ao diagnóstico do tumor primário ou, mais raramente, anterior a este<sup>35,36</sup>.

## DIAGNÓSTICO

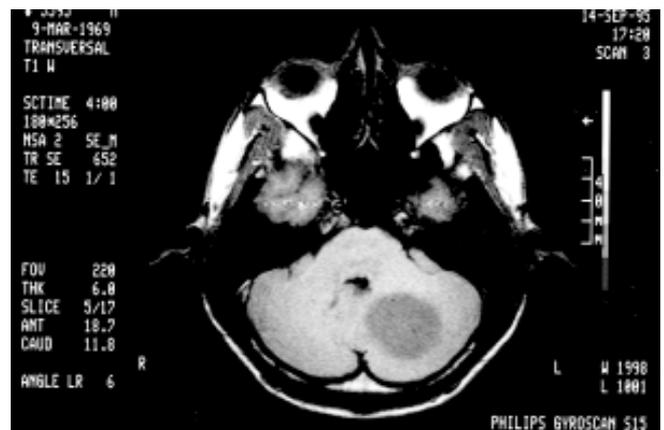
O diagnóstico por imagem do meduloblastoma é bem mais descrito em crianças que em adultos. Nos adultos, o tumor tende a ser mais lateralizado (hemisférico) e estender-se superficialmente até as meninges, com

realce difuso e homogêneo, de intensidade leve a moderada; nas crianças, tende a ser mais mediano (vermiano), com realce heterogêneo e intenso<sup>10,37</sup>. Tanto em adultos como nas crianças, o tumor costuma ser hiperatenuante em relação à substância cinzenta na tomografia de crânio (TC) sem contraste, e na ressonância magnética de encéfalo (RM), apresenta-se hipointenso em T1 e hiper ou iso-intenso em T2, semelhante ao sinal apresentado pelos gliomas<sup>10,37</sup> (Figuras 1 e 2). Pequenas diferenças à parte, não existe imagem patognomônica do meduloblastoma, podendo haver alterações císticas, edema perilesional, necrose, hemorragias e calcificações<sup>37</sup>. A hidrocefalia ocorre com freqüência e as metástases assintomáticas, ao longo do neuroeixo, podem ser vistas à RM de eixo cranioespinal em 20% a 50% dos casos pediátricos e em torno de 10% a 14% dos adultos à época do diagnóstico<sup>28,34,37</sup>.

O estadiamento da neoplasia no pós-operatório é imprescindível para avaliar o prognóstico e o planejamento terapêutico mais adequados. O estudo liquorico com pesquisa de células tumorais, ressonância magnética do encéfalo e neuroeixo devem ser realizados para determinar a existência e a extensão da disseminação neoplásica em SNC<sup>7,21</sup>. O mapeamento ósseo também deve ser solicitado para avaliar a invasão óssea, que é a forma mais comum de disseminação sistêmica<sup>2,21,35</sup>.

## TRATAMENTO

Há 74 anos, Bailey e Cushing (1925)<sup>5</sup> já preconizavam a ressecção cirúrgica seguida de radioterapia para o tratamento do meduloblastoma. Atualmente, o



**FIGURA 1**

Imagem de meduloblastoma observada em RM de crânioencéfalo, corte axial ponderado em T1 sem contraste, com lesão expansiva em hemisfério cerebelar esquerdo, em hipossinal, de limites precisos.



**FIGURA 2**

Imagem de meduloblastoma observada em RM de crânioencefalo, corte axial ponderado em T2, como lesão expansiva em hemisfério cerebelar esquerdo, em hipersinal heterogêneo.

tratamento inicial do meduloblastoma, em qualquer idade, consiste em cirurgia com ressecção macroscópica completa do tumor sempre que possível, na medida em que danos neurológicos adicionais possam ser evitados. Isto é alcançado em mais de 75% dos casos pediátricos<sup>3,6,7</sup> e na maioria dos adultos<sup>9,11,13,17,33,34</sup>. A mortalidade cirúrgica aproxima-se de 1%<sup>21</sup>. Complicações pós-operatórias incluem quadros neurológicos deficitários, mutismo, paralisia pseudobulbar, hidrocefalia comunicante, pseudomeningocele e infecções<sup>21</sup>. Alguns pacientes necessitarão de derivação líquórica permanente, o que representa um risco potencial para a disseminação sistêmica de células neoplásicas pelo líquor, devendo ser evitada sempre que possível<sup>35</sup>.

O tratamento adjuvante complementar é imprescindível na terapêutica inicial do meduloblastoma, estando a radioterapia (RT) estabelecida como padrão, de uma forma geral, para crianças e adultos, observando-se claramente que a cirurgia isolada jamais pode ser considerada como tratamento adequado para este tipo de neoplasia<sup>21,26</sup>.

A RT convencional externa cranioespinhal é a base do tratamento adjuvante pós-operatório de pacientes com meduloblastomas, com exceções nos casos de crianças muito jovens, com utilização de um reforço (*boost*) englobando o sítio primário do tumor, na fossa posterior, até uma dose máxima tolerada, de 54 a 56 Gy, pois a recidiva em fossa posterior é um importante mecanismo de falência do tratamento<sup>38</sup>. A realização da

RT “profilática” cranioespinhal, com doses em torno de 36 Gy, baseia-se nas altas taxas de disseminação leptomeníngea assintomática ao diagnóstico, permitindo melhor controle da doença a longo prazo<sup>6,7,38</sup>.

Para Skolyszanski e Glinski (1989)<sup>39</sup>, adultos com meduloblastomas devem ser tratados primariamente com RT adjuvante, sem uso de quimioterapia (QT), com doses em fossa posterior entre 50 a 54 Gy e cranioespinhal de 30 Gy. Em 13 adultos tratados com RT por esses autores, a taxa de sobrevida total em 5 anos foi de 62%.

Seqüelas tardias da RT cranioespinhal, como prejuízo cognitivo e endocrinológico, existem especialmente para as crianças muito jovens<sup>2</sup>. Kramer *et al.* (1997)<sup>40</sup> descreveram seqüelas neuropsicológicas em 10 adultos tratados com RT e acompanhados com tempo mínimo de 3 anos de sobrevida livre-de-doença após o tratamento, recebendo dose média em encéfalo total de 34,5 Gy, com prejuízos consideráveis de memória, raciocínio, habilidades visuoespaciais e cálculo. Também o risco de desenvolvimento de uma segunda neoplasia (tais como sarcomas, meningiomas e gliomas), induzida pela irradiação cranioespinhal prévia, não pode ser desprezado<sup>2</sup>.

Com o intuito de diminuir os efeitos tóxicos a longo prazo da RT cranioespinhal, principalmente no caso de crianças muito jovens, e buscando melhorar os resultados terapêuticos, a quimioterapia vem sendo utilizada no tratamento do meduloblastoma<sup>2,3,6</sup>.

Estudos prospectivos randomizados, realizados em crianças, têm demonstrado benefício na sobrevida com o uso da quimioterapia adjuvante no tratamento inicial do meduloblastoma<sup>6,41</sup>.

Nos adultos, a quimioterapia adjuvante ainda é pouco utilizada como parte do tratamento primário do meduloblastoma, e não há protocolo padronizado universalmente aceito<sup>14,33</sup>. A maioria dos autores que trataram adultos com meduloblastomas utilizaram como tratamento-padrão a cirurgia, seguida de RT cranioespinhal<sup>9,10,13,16,17,33,34</sup>.

Sharma *et al.* (1989)<sup>11</sup> utilizaram QT adjuvante (CCNU 120 mg/m<sup>2</sup>, 6/6 semanas) em 4 casos (de 16 a 30 anos) tratados com cirurgia e RT. Eles concluíram que a QT não preveniu, mas retardou a recidiva.

Em 1990, Bloom e Bessel<sup>42</sup> relataram os resultados de 47 adultos (16 a 54 anos), 20 deles tratados com QT adjuvante (12 com uso de vincristina e CCNU, 8 com vincristina pré e pós-RT e metotrexato pós-RT). A sobrevida dos pacientes tratados com QT e RT no pós-operatório foi de 76% para 5 e 10 anos, enquanto para os pacientes sem QT foi de 60% e 53%, respectivamente. Esses autores consideraram a QT de valor para adultos com meduloblastomas, qualquer que seja o grau de ressecção cirúrgica.

Carrie *et al.* (1994), em um estudo retrospectivo, com 156 pacientes dos 18 aos 58 anos, não encontraram benefícios na sobrevida pela associação de QT à RT no tratamento adjuvante do meduloblastoma em adultos em detrimento de significativa toxicidade, muito embora os autores reconheçam que a heterogeneidade dos regimes quimioterápicos utilizados impossibilitou uma maior segurança nas conclusões<sup>14</sup>. De outra forma, Prados *et al.* (1995)<sup>18</sup> observaram prolongamento da sobrevida em adultos (16 a 57 anos) tratados com QT e RT adjuvantes em comparação com os que só usaram RT pós-operatória.

Ainda no tratamento de adultos, Galanis *et al.* (1997)<sup>43</sup> estudaram, retrospectivamente, 17 pacientes maiores de 18 anos com tumores embrionários avançados, incluídos no grupo de 12 casos de meduloblastomas, tratados com QT sistêmica. Eles observaram maior resposta terapêutica aos esquemas baseados em cisplatina (84,5%), comparativamente àqueles baseados em nitrosouréias (27%).

Em 50% a 70% dos casos, as recidivas do meduloblastoma, tanto em crianças como em adultos, ocorrem na fossa posterior, sendo comum a falência leptomeníngea local e rara a isolada no leito tumoral<sup>33,42,44</sup>.

## PROGNÓSTICO

Em vigência de doença recorrente e/ou metastática, o prognóstico ainda é reservado, principalmente quando há doença leptomeníngea e/ou sistêmica, encurtando muito a sobrevida, que raramente será maior que dois anos<sup>7,13,26,35</sup>. Nos adultos, a recidiva tardia, além do terceiro ano do diagnóstico, é mais freqüente, indicando, talvez, uma progressão mais lenta nesse grupo<sup>14,42</sup>.

É possível que o meduloblastoma seja o tumor primário intracraniano que mais se propague para fora do SNC<sup>35</sup>. Nos adultos, a doença metastática “extraneural” tem sido descrita em torno de 5% a 18% das recidivas, sendo os ossos o sítio mais comum, seguido dos linfonodos e das vísceras, principalmente o pulmão<sup>10,33,35,42</sup>. Apesar dos conhecimentos já alcançados, a história natural da disseminação sistêmica no meduloblastoma não está esclarecida. Pensa-se que ela possa ocorrer a partir de infiltração de tecidos extrameníngeos contíguos, sendo os cateteres de derivações facilitadores, o que foi comprovado em alguns casos<sup>35</sup>.

Nos casos de doença recorrente ou disseminada, a QT tem um uso mais difundido e definido, associada ou não a ressecções e/ou à re-irradiação, dependendo do local acometido. Dessa forma, a QT tem sido efetiva para alguns pacientes com recidiva, com qualidade de vida

satisfatória para muitos, seja prolongando a sobrevida livre-de-doença ou a sobrevida total, ou mesmo produzindo alívio sintomático, como paliativo<sup>8,10,11,13,33,34</sup>.

Muito embora a quimioterapia tenha se mostrado valorosa tanto em crianças como em adultos com meduloblastomas, ela também pode causar danos. Seus conhecidos efeitos citotóxicos, principalmente a mielossupressão, podem limitar consideravelmente seu uso, principalmente em crianças muito jovens, adultos de mais idade e quando realizada após a RT cranioespinhal, pelo sinergismo de efeitos tóxicos<sup>2,6,14</sup>. Além do risco de potenciais seqüelas, como perda auditiva e neuropatias periféricas, seus efeitos tóxicos, a longo prazo, ainda não são bem conhecidos<sup>2</sup>. Duffner *et al.* (1998)<sup>2</sup> relataram uma freqüência alarmante de segunda neoplasia em crianças menores de três anos com tumores malignos do SNC, tratadas inicialmente com o uso prolongado de quimioterápicos alquilantes e etoposida.

É de grande interesse para os profissionais que assistem aos pacientes com meduloblastomas, como em qualquer neoplasia, o estudo de fatores que possam ter valor prognóstico, permitindo avaliar o risco e o tipo de evolução esperada para determinado paciente. Sabe-se que o estado funcional pré-tratamento, a idade, a extensão local do tumor, a presença de infiltração de tronco encefálico<sup>14,26,42</sup> e/ou a disseminação ao diagnóstico, a extensão da ressecção e a dose total de radiação em fossa posterior são fatores prognósticos determinantes no grupo infantil<sup>6,7,26,38</sup>. Nos adultos, fatores prognósticos têm sido estudados com maior dificuldade pelo menor número de casos, impossibilitando, às vezes, a validação estatística de determinado dado encontrado.

Miles e Bhandari (1970)<sup>9</sup> e Chatty e Earle (1971)<sup>25</sup> afirmaram que os adultos têm maior sobrevida que as crianças, se o tratamento for similar. Para Farwell e Flannery (1987)<sup>13</sup>, adultos seguem um curso mais benigno que crianças até o segundo ano do tratamento, e as taxas de sobrevida em 5 e 10 anos foram iguais para ambos. Assim, também Hazuka *et al.* (1991)<sup>33</sup> encontraram melhor sobrevida para os adultos apenas a curto prazo, para os 2 e 3 primeiros anos após o diagnóstico. Outros autores declaram que não há diferenças significativas no prognóstico do meduloblastoma em relação à idade infantil ou adulta, havendo diferença, no entanto, quando se referem a crianças muito jovens, nas quais a evolução tende sempre a ser pior<sup>26,42</sup>.

Rubinstein e Northfield, em 1964<sup>27</sup>, identificaram a localização lateral do tumor como fator de melhor prognóstico em adultos, associada a maiores taxas de sobrevida, como relatado por outros autores<sup>25</sup>. Entretanto, nem sempre esta correlação entre o local do tumor com a sobrevida foi observada<sup>9,26,42</sup>.

Há, ainda, muita controvérsia quanto ao valor prognóstico das características histológicas isoladas do meduloblastoma. Para alguns estudiosos, o tipo histológico<sup>9,10,42</sup>, bem como a presença e o subtipo de diferenciação celular não tiveram importância prognóstica<sup>25,26</sup>. Também a variante desmoplásica tem sido relacionada a melhor prognóstico por muitos autores<sup>11,14,16,25</sup>, possivelmente pelo fato de o tumor ser habitualmente mais circunscrito e por sua tendência à localização superficial nos lobos laterais do cerebelo<sup>1,27</sup>, o que facilitaria a ressecção completa<sup>27,34</sup>.

## CONCLUSÃO

Assim, podemos concluir que o grau de ressecção, a extensão da doença no pós-operatório, a dose total de RT em fossa posterior e a realização de RT em neuroeixo são fatores de valor prognóstico tanto para adultos como crianças com meduloblastomas<sup>26,33,38,39,42,44</sup>.

Embora o prognóstico dos pacientes com meduloblastomas tenha melhorado nas últimas três décadas, as taxas de sobrevida em 5 e 10 anos para o grupo dos adultos publicadas nos anos 90 variam, respectivamente, de 27% a 77% e de 36% a 76%<sup>10,11,14,16,17,18,33,34,42</sup>.

Apesar dos avanços no tratamento e de numerosos estudos, há ainda muitos dados controversos que limitam o conhecimento acerca do meduloblastoma. Contudo, podemos observar que se trata de um tumor agressivo, de comportamento biológico pouco conhecido, principalmente nos adultos, com alta capacidade de disseminação e recidiva, sendo a neoplasia de prognóstico ainda reservada.

## SUMMARY

### Adult medulloblastoma

Adult medulloblastoma represents 1% of the intracranial tumors and 6% of the posterior fossa tumors with an incidence rate around 0,5 annual per million. Adult medulloblastoma is more common in males and the predominant clinical manifestations are headache and cerebellar syndrome. In adults, medulloblastoma occurs more frequently in the cerebellar hemispheres being the desmoplastic variant predominant. In the majority of the cases, the tumor is limited at posterior fossa at diagnosis. The treatment includes complete macroscopic resection associated with craniospinal radiotherapy, with posterior fossa boost, and adjuvant chemotherapy. The adequate treatment improves the local control of the disease and survival. Later relapse is not uncommon in adults and longer follow-up is necessary. Prognostic in adults with medulloblastoma and the global survival seems better than children.

## KEYWORDS

Medulloblastoma, adult, clinical manifestations, treatment.

## Referências

1. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. In collaboration with Sobin LH and pathologists in 14 countries. – Embryonal

- tumors. In: Histological typing of tumors of the central nervous system. 2. ed. Berlin, Springer-Verlag, 1993, p.27-30. (World Health Organization: International Histological Classification of Tumors).
2. Duffner P, Krischer JP, Horowitz ME *et al.* Second malignancies in young children with primary brain tumors following treatment with prolonged postoperative chemotherapy and delayed irradiation: a Pediatric Oncology Group Study. *Ann Neurol*, 44:313-316, 1998.
3. Packer RJ. Brain tumors in children. *Arch Neurol*, 56:421-425, 1999.
4. Kuijten R & Bunin GR. Risk factors for childhood brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomarker Prevention*, 2:277-288, 1993.
5. Bailey P & Cushing H. Medulloblastoma cerebelli: a common type of midcerebellar glioma of childhood. *Arch Neurol Psychiatr*, 14:192-224, 1925.
6. Evans AE, Jenkins RDT, Spoto R *et al.* The treatment of medulloblastoma: results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg*, 72:572-582, 1990.
7. Packer RJ & Finlay JL. Medulloblastoma: presentation, diagnosis and management. *Oncology*, 2:35-49, 1988.
8. Crist WM, Ragab AH, Vietti TJ *et al.* Chemotherapy of childhood medulloblastoma. *Am J Dis Child*, 130:639-642, 1976.
9. Miles J & Bhandari YS. Cerebellar medulloblastoma in adults: review of 18 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 33:208-211, 1970.
10. Hubbard JL, Scheithauer BW, Kispert DB *et al.* Adult cerebellar medulloblastoma: the pathological, radiographic, and clinical spectrum. *J Neurosurg*, 70:536-544, 1989.
11. Sharma BS, Kak VK, Mittal RS *et al.* Medulloblastoma in adults – clinical observations and results of treatment. *Indian J Cancer*, 26:156-163, 1989.
12. Russel DS & Rubinstein LJ. Pathology of tumors of the nervous system. Baltimore. Williams & Wilkins, 1989.
13. Farwell JR & Flannery JT. Adult occurrence of medulloblastoma. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 86:1-5, 1987.
14. Carrie C, Lasset C, Alapetite C *et al.* Multivariate analysis of prognostic factors in adult patients with medulloblastoma. A retrospective study of 156 patients. *Cancer*, 74:2352-2360, 1994.
15. Giordana MT, Schiffer P, Lanotte M *et al.* Epidemiology of adult medulloblastoma. *Int J Cancer*, 80:689-692, 1999.
16. Iaconetta G, Lamaida E, Rossi A *et al.* Cerebellar medulloblastoma in adults: report of 15 cases and review of the literature. *Acta Neurol (Napoli)*, 16:38-45, 1994.
17. Sheikh BY & Kanaan IN. Medulloblastoma in adults. *J Neurosurg Sci*, 38:229-234, 1994.
18. Prados MD, Warnick RE, Wara WM *et al.* Medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 32:1145-1152, 1995.
19. Rorke LB. The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol*, 42:1-15, 1983.
20. Tomlinson FH, Scheithauer BW, Jenkins RB. Medulloblastoma: II. A pathobiologic overview. *J Child Dis*, 7:240-252, 1992.
21. Schiff D & Wen PY. Uncommon brain tumors. In: WEN PY & BLACK PM, ed. – Brain tumors in adults. Philadelphia, WB SAUNDERS COMPANY, 1995, p. 953-974. (Neurologic Clinics, 13).
22. Giangaspero F, Cenacchi G, Roncaroli F *et al.* Medullocytoma (lipidized medulloblastoma). A cerebellar neoplasm of adults with favorable prognosis. *Am J Surg Pathol*, 20:656-664, 1996.
23. Soylemezoglu F, Soffer D, Onol B *et al.* Lipomatous medulloblastoma in adults. A distinct clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol*, 20(4):413-418, 1996.

24. Stávale JN. Contribuição para histogênese da variante desmoplásica do meduloblastoma. São Paulo, 1989. (Tese de doutorado – Escola Paulista de Medicina – Unifesp).
25. Chatty EM & Earle KM. Medulloblastoma. A report of 201 cases with emphasis on the relationship of histologic variants to survival. *Cancer*, 28:977-983, 1971.
26. Choux M, Lena G, Hassoun J. Prognosis and long term follow-up in patients with medulloblastoma. *Clin Neurosurg*, 30:246-277, 1983.
27. Rubinstein LJ & Northfield DWC. The medulloblastoma and the so-called "arachnoidal cerebellar sarcoma". A critical re-examination of a nosological problem. *Brain*, 87:379-410, 1964.
28. Tomlinson FH, Scheithauer BW, Jenkins RB. Medulloblastoma: I. Clinical, diagnostic and therapeutic overview. *J Child Dis*, 7:142-155, 1992.
29. Thapar K, Fukuyama K, Rutka JT. Neurogenetics and the molecular biology of human brain tumors. In: Kaye AH & Laws Jr ER. – *Brain Tumors (An Encyclopedic Approach)*. New York, Churchill Livingstone, 1995, p. 69-97.
30. Scheurlen WG, Schwabe GC, Joos S *et al*. Molecular analysis of childhood primitive neuroectodermal tumors defines markers associated with poor outcome. *J Clin Oncol*, 16:2478-2485, 1998.
31. López-Ginés C, Cerdá-Nicolás M, Gil-Benso R *et al*. Involvement of the long arm of chromosome 9 in medulloblastoma in an adult. *Cancer Genet Cytogenet*, 96:81-84, 1997.
32. Bigner SH, Mark J, Friedman HS. Structural chromosomal abnormalities in human medulloblastoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 30:91-101, 1988.
33. Hazuka MB, Debiose DA, Henderson RH *et al*. Survival results in adult patients treated for medulloblastoma. *Cancer*, 69:2143-2148, 1992.
34. Peterson K & Walker RW. Medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor in 45 adults. *Neurology*, 45:440-442, 1995.
35. Kleinman GM, Hochberg FH, Richardson EP. Systemic metastases from medulloblastoma: report of two cases and review of the literature. *Cancer*, 48:2296-2309, 1981.
36. Pollono DG, Tomarchio S, Drut R. Meningeal signs as the presenting feature of medulloblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 32:477-478, 1999.
37. Bourgouin PM, Tampieri D, Grahovac SZ *et al*. CT and MR imaging findings in adults with cerebellar medulloblastoma: comparison with findings in children. *A J R*, 159:609-612, 1992.
38. Grabenbauer GG, Beck JD, Erhardt J *et al*. Postoperative radiotherapy of medulloblastoma. Impact of radiation quality on treatment outcome. *Am J Clin Oncol*, 19:73-77, 1996.
39. Skolyszewski J & Glinski B. Results of postoperative irradiation of medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 16:479-482, 1989.
40. Kramer JH, Crowe AB, Larson DA *et al*. Neuropsychological sequelae of medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 38:21-26, 1997.
41. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R *et al*. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg*, 81:690-698, 1994.
42. Bloom HJG & Bessel EM. Medulloblastoma in adults: a review of 47 patients between 1952 and 1981. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 18:763-772, 1990.
43. Galanis E, Buckner JC, Schomberg PJ *et al*. Effective chemotherapy for advanced CNS embryonal tumors in adults. *J Clin Oncol*, 15:2939-2944, 1997.
44. Fukunaga-Johnson N, Lee JH, Sandler HM. Patterns of failure following treatment for medulloblastoma: is it necessary to treat the entire posterior fossa? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 42:143-146, 1998.

**Endereço para correspondência:**

Unifesp-EPM – Disciplina de Neurologia  
 Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino  
 04023-900 – São Paulo, SP  
 E-mail: clelia@unisys.com.br/suzana@sun-nepi.epm.br