

Tratamento do Meduloblastoma: seus impactos e perspectivas de novas terapias

Treatment of Meduloblastoma: its impacts and prospects of new therapies

Recebido em: 30/5/2023

Aceito em: 2/4//2024

**Vanessa de Freitas Pereira Rocha¹, Evellyn Pereira¹, Francisca Ana Furtado¹,
Felipe Marrocos Costa¹, Mayara De Lira Lial¹, Helen Paredes de Souza²,
Barbara Rodrigues Geraldino¹**

¹Centro Universitário Celso Lisboa – R. Vinte e Quatro de Maio, 797 – Engenho Novo, Rio de Janeiro – RJ, 20950-092, ²Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) – Rua Marquês de Pombal, 125 – 5º andar, Rio de Janeiro-RJ, 70058-900.

E-mail: mayaralira.lial@hotmail.com

ABSTRACT

Childhood cancer is the second leading cause of death in children aged 5 to 14 years. It is characterized by the proliferation of abnormal cells, and can develop in any tissue in the body. Acute lymphoblastic leukemia (26%), central nervous system tumors (21%), neuroblastoma (7%) and non-Hodgkin's lymphoma (6%) stand out in this age group. Medulloblastoma (MB) is a solid tumor of the central nervous system (CNS) most common in children, it occurs more frequently in the region of the posterior fossa, where the cerebellum and brainstem are located. It metastasizes in 30-40% of initial diagnoses, due to high dissemination in the cerebrospinal fluid. The aim of this study was to gather information about the general aspects of MB and the treatments associated with longer patient survival. For this, we used the methodology of narrative literature review. Due to technological advances, currently about 80% of patients can be cured, however the increase in survival shows the persistence of limiting side effects in the lives of these patients. There is a lack of knowledge about risk factors and prevalence such as medulloblastoma in children, knowing only that the latency period in the pediatric population is shorter and the tumor evolution. It is significantly faster than in mature individuals. Cerebrospinal fluid (CSF) can be used not only for initial diagnosis, but also to observe treatment responses and relapse, tracking biomarker levels after surgery, radiotherapy or chemotherapy. New perspectives emerge from ongoing studies with different therapies: monoclonal antibodies, oncolytic viruses, Natural Killer cells and CAR-T cells, which promise to be more specific in their actions, with a lower profile of toxic effects and better quality of life for MB patients.

Keywords: Medulloblastoma. Childhood cancer. Chemotherapy.

RESUMO

O câncer infantojuvenil é a segunda maior causa de óbitos em crianças de 5 a 14 anos. É caracterizado pela proliferação de células anormais, e pode se desenvolver em qualquer tecido do organismo. Destaca-se, nessa faixa etária, a leucemia linfoblástica aguda (26%), tumores do sistema nervoso central (21%), neuroblastoma (7%) e linfoma não-Hodgkin (6%). O meduloblastoma (MB) é um tumor sólido do sistema nervoso central (SNC) mais comum em crianças, ocorre mais frequentemente na região da fossa posterior, onde estão o cerebelo e o tronco cerebral. Apresenta metástase em 30-40% dos diagnósticos iniciais, devido à alta disseminação no líquido cefalorraquidiano. O objetivo desse trabalho foi reunir informações sobre os aspectos gerais do MB e os tratamentos associados à maior sobrevida dos pacientes. Para tal utilizamos a metodologia de revisão narrativa da literatura. Devido aos avanços tecnológicos atualmente cerca de 80% dos pacientes podem ser curados, todavia o aumento da sobrevida evidencia a persistência de efeitos colaterais limitantes na vida desses pacientes. Há uma lacuna de conhecimentos sobre os fatores de risco e a prevalência como o meduloblastoma, sabendo-se somente que o período de latência na população pediátrica é mais curto e a evolução tumoral. É significativamente mais rápida que em indivíduos maduros. O líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ser usado não apenas para diagnóstico inicial, mas também para observar as respostas ao tratamento e reincidência, acompanhando os níveis de biomarcadores após cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Novas perspectivas surgem a partir de estudos em andamento, com diferentes terapias: anticorpos monoclonais, vírus oncolíticos, células Natural Killer e células CAR-T, que prometem ser mais específicos em suas atuações, com menor perfil de efeitos tóxicos e melhor qualidade de vida para os pacientes com MB.

Palavras chaves: Meduloblastoma. Câncer infantojuvenil. Quimioterapia.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda maior causa de morte em crianças de 5 a 14 anos, ficando atrás apenas dos acidentes. E quando se fala em mortes por doenças, o câncer representa a primeira causa, 8% do total, entre 1 a 19 anos ⁽¹⁾. Nessa faixa etária os tumores mais frequentes são a leucemia linfoblástica aguda (26%), tumores do sistema nervoso central (21%) e linfoma não-Hodgkin (6%) ^(1,2).

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são os tumores sólidos mais comuns em pediatria e representam a maior causa de mortalidade relacionada ao câncer infantil ⁽³⁾. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), acredita-se que mais de 8 mil novos casos de tumores infantis tenham sido registrados no Brasil em 2020, com estimativa de 4.310 do sexo masculino e 4.150 do sexo feminino, desses, 20% são tumores do sistema nervoso central ⁽⁴⁾. A prevalência de tumores infantojuvenil no Brasil é 15,4 casos para cada

100 mil pessoas menores de 20 anos ⁽⁵⁾. Tumores do SNC possuem desfechos clínicos muito diversificados ⁽⁶⁾.

Os pacientes com tumor no SNC geralmente apresentam déficits do tumor ou secundários à terapia. Estes incluem comprometimento neurocognitivo, disfunção neuroendócrina e déficits neurológicos focais, como convulsões; déficits de nervos cranianos, motores ou sensoriais; ataxia e acidente vascular cerebral (AVC). O perfil molecular de tumores foi incorporado na classificação mais recente da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2016 e novas abordagens terapêuticas direcionadas à biologia desses tumores estão sendo investigadas para melhorar a sobrevida geral e diminuir a morbidade relacionada ao tratamento ⁽³⁾.

O meduloblastoma (MB) é um tumor sólido do sistema nervoso central (SNC) mais comum em crianças. É um tumor neuroectodérmico primitivo, ou seja, tumor de pequenas células arredondadas, altamente malignas, originadas das células da crista

neural. Ocorrem com mais frequência na região da fossa posterior, onde estão o cerebelo e o tronco cerebral ⁽⁷⁾.

O MB acomete o cerebelo em 94,4% dos casos, onde a maioria (> 75%) origina-se no vermis cerebelar, localizado na zona medial córtico-medular do cerebelo. Em crianças maiores e adolescentes, o acometimento costuma ser mais lateral, no hemisfério cerebelar. O tumor geralmente cresce para dentro do IV ventrículo, preenchendo-o, podendo se estender através do forame de Magendie e, em alguns casos, por meio dos forames de Luschka ⁽⁸⁾.

Esse tipo de câncer possui a característica de se disseminar no líquido cefalorraquidiano (LCR), fato que contribui para o diagnóstico da doença já disseminada em 30-40% dos diagnósticos iniciais, indicando presença de metástase. Esse fato também é comum em reincidência ⁽⁹⁾. Vale ressaltar que o MB não dispõe de um biomarcador sensível e específico que permita rastrear a doença precocemente ⁽¹⁰⁾. Nas últimas décadas os avanços tecnológicos em neuroimagem, radioterapias e neurocirurgia permitiram um grande progresso no tratamento do MB, 80% dos pacientes podem ser curados se houver diagnóstico precoce e se forem submetidos a terapias intensivas ⁽¹⁾.

Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi reunir informações sobre os aspectos gerais do MB e os tratamentos associados à maior sobrevida dos pacientes. Para tal utilizamos a metodologia de revisão narrativa da literatura.

2. METODOLOGIA

O trabalho foi desenvolvido mediante pesquisa bibliográfica, do tipo exploratória integrativa, tendo como fontes bibliográficas relacionadas com o tema do estudo, publicações periódicas acessadas on-line nos sites do *Library Scientific Electronic* (SciELO), *National Library of Medicine* (PubMed), EMBASE) e LILACS. Ao finalizar as pesquisas em cada base, as referências duplicadas foram excluídas.

A pesquisa utilizou os descritores ‘meduloblastoma’, ‘câncer infantojuvenil, câncer de SNC’. Os critérios de seleção dos documentos foram a relevância do tema e sua relação com os objetivos deste

trabalho, publicados a partir do ano do ano 2000, na língua portuguesa e inglesa. Foram selecionados, artigos, monografias, dissertações, e teses publicadas em português, além de ensaio clínico (fase I, II e III). Os descritores foram selecionados para título, resumo e palavras-chave. Não sendo incluídos trabalhos fora dos idiomas de publicação e dos tipos de trabalhos não enquadrados nas categorias consideradas.

Para evitar vieses na seleção dos estudos, esta etapa foi realizada por dois pesquisadores de maneira independente e com base nos critérios de elegibilidade da revisão, A seleção dos estudos foi realizada de maneira independente por dois revisores, por meio do Rayyan®, que é uma plataforma gratuita que permite organizar a leitura e seleção dos artigos. Cada revisor registrou se concorda ou não com a inclusão do estudo, com base na avaliação dos títulos e dos resumos. Os casos discordantes foram resolvidos por consenso.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo foram incluídos 57 estudos, em que um total de 49 artigos foram indexados e 8 foram ensaio clínico (fase I, II e III) cadastrados na *International Clinical Trials Register Platform* (ICTRP, pela Organização Mundial da Saúde). Os resultados foram organizados por tema e divididos para a apresentação dos resultados.

3.1. DEFINIÇÃO DO MEDULOBLASTOMA

O meduloblastoma é o tumor cerebral embrionário mais comum, sendo clinicamente e biologicamente heterogêneo ⁽¹¹⁾. É um tipo de tumor do Sistema Nervoso Central (SNC), sendo o segundo tipo mais comum de câncer em crianças, geralmente entre 4 e 7 anos, sendo 65% dos casos do sexo masculino. A doença tem início formando-se no cerebelo, podendo se espalhar para coluna e outras partes do corpo. No entanto, apesar de ser um dos tumores infantis mais frequentes e maléficos, ele tem grandes chances de sobrevivência, apresentando sobrevida livre da doença em 5 anos em 50 a 70% dos casos ⁽¹²⁾. É classificado como tumor de grau IV conforme sua malignidade pela OMS.

O tratamento multimodal atual consiste em cirurgia, radioterapia e quimioterapia, o que per-

mite boas chances de cura, mas aumenta a incidência de neoplasias subsequentes e condições de saúde crônicas graves e incapacitantes e falham em reconhecer a heterogeneidade dentro dos pacientes⁽¹³⁾. As taxas de mortalidade persistentes e os sérios efeitos colaterais das terapias citotóxicas não direcionadas indicam a necessidade de abordagens terapêuticas mais refinadas.

Inicialmente, a OMS classificou o MB de acordo com suas variantes histológicas, dividin-

do-o em meduloblastoma clássico, desmoplásico nodular, extensa nodularidade e anaplásico de células grandes⁽¹⁴⁾. Contudo, em uma versão mais recente, de 2016, a OMS tomou um novo rumo conceitual quando classificou o MB conforme padrões moleculares, dividindo em 4 subtipos: *wingless-activated* (WNT), *sonic-hedgehog-activated* (SHH) e tipos 3 e 4 (não WNT, não SHH). O Quadro 1 retrata as duas classificações e suas características clínicas.

QUADRO 1: Características gerais do MB

Característica Molecular	WNT (10%)	SHH (30%)		Grupo 3 (25%)	Grupo 4 (35%)
		TP53 – mutante	TP53 – tipo selvagem		
Histologia	Clássico, Anaplásico de células grandes	Clássico, Anaplásico de células grandes, Dermoplásico nodular (muito raro)	Clássico, Anaplásico de células grandes, Dermoplásico nodular, Extensa modularidade	Clássico, Anaplásico de células grandes	Clássico, Anaplásico de células grandes
Idade	> 4 anos	< 3 anos, > 16anos		< 4 anos, < 16 anos, > 16 anos	Todas as idades
Propensão à metástase	Baixa	< 3 anos, > 16anos		Alta	Alta
Prognóstico	Excelente	Intermediário		Ruim	Intermediário

Fonte: Modificado de Louis, D. N. *et al*⁽¹⁵⁾ e Rawal, Z.D. *et al*, 2020⁽¹⁶⁾

A etiologia do meduloblastoma não é completamente compreendida. Sabe-se que algumas vezes essa doença ocorre em pessoas com patologias hereditárias, tais como síndrome de Gorlin ou síndrome de Turcot⁽¹⁷⁾. O grupo 4 MB, o subgrupo mais comum, representa 35% de todos os MB e é visto no final da infância, início da adolescência, com sobrevida global em 5 anos relatada em 70%⁽³⁾. O subgrupo WNT representa 10% de todos os MB e se manifesta mais frequentemente em crianças mais velhas. Os pacientes nesse subgrupo têm o melhor prognóstico, com sobrevida global em 5 anos de 95% e são estratificados como de baixo risco⁽³⁾.

O subgrupo SHH representa aproximadamente 30% de todos os MBs e tem distribuição

etária bimodal, ocorrendo mais frequentemente em crianças menores de 3 anos ou maiores de 16 anos. O grupo 3 representa aproximadamente 25% de todos os MB e é manifestado em lactentes e crianças, já é metastático em 40% dos pacientes no diagnóstico inicial. Esse subgrupo está associado ao pior prognóstico, com sobrevida global em 5 anos menor que 60%⁽¹¹⁾.

3.2. FATORES DE RISCO

De acordo com Soares (2013), embora se tenha o mapeamento de fatores de risco em relação aos adultos, não há muitas associações entre causa e incidência de neoplasias malignas como o meduloblastoma nas crianças, sabendo-se somente que o período de latência na população pediátrica é mais

curto e a evolução tumoral significativamente mais rápida ⁽¹⁸⁾. No entanto, a resposta ao tratamento também é mais célere e melhor entre as crianças, na maior parte dos casos.

Alguns estudos mostraram algumas correlações com o surgimento do MB. Harder e seus colaboradores realizaram uma meta-análise de estudos de 1966 a 2007 que revelavam a relação do alto peso ao nascer com o desenvolvimento do MB ⁽¹⁹⁾. Descobriu-se que o alto peso ao nascer estava relacionado ao maior risco de desenvolvimento do tumor cerebral.

Foi descrito um aumento de 11 vezes no risco de desenvolvimento desse tipo de câncer ⁽²⁰⁾. Um estudo realizado por Milne e colaboradores (2013) mostrou que o uso do tabaco pela mãe durante a gravidez aumenta o risco de câncer no SNC em bebês, já que substâncias como neurocarcinógenos encontradas no tabaco podem atravessar a barreira hematoencefálica ⁽²¹⁾.

Alguns distúrbios genéticos e síndromes hereditárias podem elevar o risco de crianças apresentarem tumores cerebrais. Essas síndromes incluem Síndrome de Gorlin, em que ocorrem mutações no gene *patched-1* (*PTCH-1*), um componente importante na via *Sonic Hedgehog*. Essa é uma doença autossômica caracterizada por múltiplos carcinomas basais, calcificação intracraniana, anormalidades esqueléticas e ceratocistos odontogênicos e em alguns casos, está presente nos locais onde foi administrada a radioterapia ⁽²²⁾; Síndrome de Turcot: ocorre mutações na via *WNT*, é uma síndrome hereditária muito rara em que o paciente desenvolve vários adenomas de cólon malignos também se relaciona a tumores do SNC como o MB. Nessa síndrome ocorre mutações no gene *APC* (*Adenomatous polyposis coli*) conhecidas como mutações de truncagens.

Essas mutações prejudicam a atividade regulatória do processo mitótico responsáveis pela supressão tumoral ⁽²³⁾; Síndrome de Li-Fraumeni: que é causada pela mutação do gene *TP53*, que tem papel importante no controle do ciclo celular e indução da apoptose em células com defeitos, ou seja, seu papel é suprimir tumores. Portadores dessa Síndrome possuem em torno de 70% de risco de desenvolver câncer antes dos 70 anos e o seu aparecimento na infância pode levar o paciente a

desenvolver mais de um tipo de câncer na vida ⁽²²⁾.

A radiação é conhecidamente um fator de risco ambiental associado ao desenvolvimento de câncer, inclusive do MB, já que é capaz de provocar mutações no DNA de forma direta e indireta ⁽²⁴⁾.

3.3. DIAGNÓSTICO

Embora os grandes avanços nos exames de imagem tenham contribuído para o diagnóstico e monitoramento da doença, a correlação da resposta terapêutica com os achados de imagem nem sempre é fácil, já que os diferentes tratamentos podem interferir nas imagens do tumor ⁽²⁵⁾.

As recorrências, particularmente doença metastática dentro dos ventrículos, nem sempre se encontram aumentadas na Ressonância Nuclear Magnética (RNM) e, quando detectadas, já revelam estágio incurável culminando em mortalidade ⁽²⁶⁾.

O diagnóstico inicial é feito mediante avaliação clínica, Tomografia Computadorizada Cerebral (TC), RNM das regiões: cranioencefálica, coluna cervical, torácica e lombar. A comprovação é feita por biópsia do tecido tumoral ou por ressecção do tumor quando ele aparecer pela primeira vez. Os MB são visualizados como massas sólidas, homogêneas ou heterogêneas, realçadas por contraste, localizadas na fossa posterior, comprimindo ou estendendo-se para o interior do IV ventrículo ⁽⁸⁾.

A biópsia líquida é um método minimamente invasivo que permite detectar e monitorar doenças, medindo células tumorais circulantes, RNA, DNA ou outras substâncias na urina, no LCR e amostras de sangue. Como o LCR está em íntima ligação com o SNC acredita-se que isso seja uma maneira de fornecer uma janela para os tumores que aí surgem e se espalham pelos fluidos corporais ⁽²⁷⁾. O RNA não é suficiente para identificar o tipo de MB, mas pode ser utilizado para caracterizar a presença do câncer ou não. Esses são resultados animadores que fornecem dados para o desenvolvimento de novos biomarcadores para detectar e rastrear o MB ⁽²⁷⁾.

Os pacientes com MB foram caracterizados também por ter um perfil metabólico e lipídico único em seu LCR. Esses dados refletem também mudanças biológicas consistentes com a presença do MB no sistema nervoso central ⁽²⁷⁾.

Por fim, o LCR pode ser usado não apenas para diagnóstico inicial, mas também para observar as respostas ao tratamento e reincidência, acompanhando os níveis de biomarcadores após cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Além disso, devido à presença da barreira hematoencefálica, a análise do LCR constitui um meio ideal para identificar e testar biomarcadores decorrentes de tumores cerebrais que podem não necessariamente atingir a circulação sanguínea ⁽²⁷⁾.

A busca por biomarcadores no LCR e no sangue periférico tem sido de extrema importância com finalidade de facilitar o diagnóstico, estratificar a terapia, detectar reincidências e metástases. Diversos estudos têm se concentrado na análise de mutações e nas diferentes expressões gênicas, um deles, realizado em 2015, investigou o papel de quatro genes que codificam fatores relacionados à pluripotência: OCT4, LIN28, L1TD1, e miR-367. Esses genes estão principalmente expressos em células-tronco embrionárias presentes na primeira semana após a fecundação, no blastocisto, sendo importantes para essa fase do desenvolvimento. A expressão desses genes em células do MB confere a eles algumas propriedades de células-tronco, como alta capacidade de autorrenovação e de disseminação ⁽⁶⁾.

Estudos recentes demonstraram que características agressivas em células de MB tem ligação com a expressão aberrante de fatores de pluripotência como OCT4A (uma isoforma do gene OCT4) e miR-367 e que uma superexpressão desses genes está diretamente ligada à baixa sobrevida ⁽²⁸⁾. Sendo assim, a investigação de células que superexpressam OCT4A pode contribuir significativamente para o manejo clínico de pacientes com MB.

3.4. SINTOMAS

Os principais sintomas do MB incluem cefaleia, náuseas e vômitos. Outros fatores como alterações comportamentais, diplopia (percepção de duas imagens de um único objeto), oftalmoplegias, fontanela anterior abaulada, hidrocefalia, desequilíbrio, perda de força podem estar presentes ⁽²⁹⁾. Isso se deve ao fato de o espaço intracraniano ser pequeno, e qualquer aumento de volume leva à compressão de nervos e diversas estruturas acarretando uma série de sintomas.

Um estudo de 2006 revelou a presença dos sintomas mais comuns em crianças. A cefaleia se destacou em 78,8% dos casos, vômitos 66,6% e ataxia de marcha em 63%. Os demais foram: estrabismo, diplopia e tontura ⁽²²⁾. Um estudo no Brasil, a partir de revisão retrospectiva de 114 crianças de 3 a 18 anos diagnosticadas com MB no período de 1997 a 2016, no Instituto Nacional de Câncer (INCA), mostrou que a proporção homem/mulher foi de 1,32 e a mediana de idade ao diagnóstico foi de 8,2 anos. Cefaleia (83%), náusea/vômito (78%) e distúrbios visuais (37%) e ataxia (31%) foram os sintomas mais comuns ⁽³⁰⁾.

3.5. TRATAMENTO

O tratamento do MB em crianças tem sido uma área de pesquisa muito promissora, principalmente se tratando do ponto de vista assistencial, levando em consideração que estamos diante de uma patologia com um índice de cura cada vez maior ⁽³¹⁾. No entanto, a quimioterapia convencional utilizada para MB pode causar neuropatia e ototoxicidade ⁽³⁾.

O MB afeta as crianças de maneira diferente dos adultos e, por isso, o tratamento é feito de maneira diferente nos dois casos. Em crianças os tumores crescem de forma acelerada durante seu desenvolvimento e regredem da mesma forma em resposta aos tratamentos ⁽³¹⁾. Isso ocorre porque durante a infância uma enorme quantidade de células está em constante fase de crescimento e multiplicação, isso faz com que, durante essa fase, a patologia se torne muito agressiva, mas por outro lado, muito sensível ao tratamento.

O tratamento atual para MB que consiste em cirurgia, radioterapia e quimioterapia permite 60-80% de sobrevida a longo prazo e ocorre geralmente em três etapas, que incluem intervenção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia ⁽³²⁾. Para escolha da melhor terapia após a cirurgia, leva-se em consideração, o risco de recorrência e a toxicidade dos tratamentos, este último é de extrema relevância em crianças menores de 3 anos. Em presença de metástase ou quando a ressecção cirúrgica resultou em resíduo tumoral $\geq 1,5\text{cm}^2$ há um grande risco de reincidência ⁽³²⁾.

O estadiamento determinará a que grupo de risco o paciente pertence e ajudará a definir qual a melhor terapia a ser utilizada. O método de esta-

diamento de Chang e colaboradores, em 1969 foi o primeiro a ser proposto e é muito difundido, ele divide os pacientes em dois grupos por meio dos critérios de extensão da lesão e da ressecção cirúrgica. Packer correlacionou esses dados com a idade do paciente conforme tabela a seguir ^(26, 33).

TABELA 1: Critérios de estadiamento de Packer

Risco padrão	Alto risco
Doença residual < 1,5 cm ²	Doença residual > 1,5 cm ²
Sem metástase	Doença disseminada
Idade > 3 anos	Idade < 3 anos

Fonte: Modificado de (26, 33).

Atualmente, devido à biologia molecular, sabe-se que crianças > 3 anos também podem ser consideradas de alto risco desde que a citologia do LCR seja positiva, em presença de metástases, ou resíduo de ressecção cirúrgica > 1,5cm² ou anaplasia ou presença de amplificação MYC. Da mesma forma, crianças < 3 anos podem ser consideradas risco padrão se houver extensa nodularidade ou caso haja presença de desmoplasia na histologia ⁽³⁴⁾.

3.5.1 INTERVENÇÃO CIRÚRGICA E EFEITOS ADVERSOS

A ressecção é um procedimento cirúrgico agressivo que deve ser realizado de forma a manter o máximo da integridade neurológica do paciente. Com o aumento do tumor, ocorre uma compressão na área que pode acarretar o bloqueio do fluxo do líquido e no aumento a pressão intracraniana ⁽³⁵⁾. Esse procedimento visa remover o máximo de tecido tumoral de maneira segura, a fim de evitar qualquer possível sequela, fazendo com que ocorra uma diminuição do aumento da pressão intracraniana, restaurando o livre fluxo do líquido, além disso, a análise da massa tumoral removida resulta no diagnóstico histológico definitivo ^(27, 36). Em presença de hidrocefalia a implantação de dispositivos de derivação ventrículo peritoneal (DVP), dispositivos ligados a um cateter que promove a drenagem do líquido, poderá ser avaliado.

Estudos relataram que pacientes submetidos à ressecção completa conferiram maiores taxas de sobrevivência, comparados com aqueles que foram submetidos à ressecção subtotal ⁽³⁵⁾.

Como em todo procedimento cirúrgico, na remoção do tumor de meduloblastoma também há riscos. Um deles é a embolia aérea clínica ou subclínica, que pode ocorrer mesmo estando o paciente em posição prona. Na embolia aérea venosa ocorre entrada de ar em grande quantidade que produz um bloqueio impedindo o enchimento adequado do coração, resultando em parada cardíaca. Havendo um forame oval patente, que é a comunicação entre o lado direito e esquerdo do coração, o ar pode entrar no lado esquerdo e se deslocar até os seios coronários, causando isquemia do miocárdio, ou se depositar nos vasos cerebrais resultando em acidente vascular cerebral ⁽³⁷⁾.

Infelizmente, a Síndrome da fossa posterior ou mutismo cerebelar (incapacidade de articular palavras) ainda ocorre em cerca de um quarto dos pacientes submetidos à ressecção do MB ⁽³⁸⁾, esses sintomas em geral desaparecem dentro de semanas ou meses. Infecções no SNC, pseudomeningocele e disfunção cerebelar também podem ocorrer.

Há casos em que a cirurgia não é indicada, como quando a localização do tumor é aprofundada dentro do cérebro, ou há disseminação para áreas como o tronco cerebral. Casos de tentativa de retirada do tumor do tronco cerebral são demasiadamente arriscados mesmo em presença de modernos aparatos tecnológicos e podem resultar em incapacidade de deglutição, ataxia, paralisia das cordas vocais, quadriparesia e/ou pneumonia aspirativa recorrente, levando o paciente a necessitar de traqueostomia ou suporte ventilatório e de gastrostomia alimentar.

3.5.2 RADIOTERAPIA E EFEITOS ADVERSOS

A radioterapia é o tratamento por irradiação de feixe externo para a região do eixo crânio-espinhal para inibir o crescimento ou destruir as células tumorais. A RT utiliza radiações do tipo magnéticas (Raio X ou Gama) e elétrons (aceleradores lineares de alta energia). A RT não deve ser utilizada em crianças menores de 3 anos devido aos altos riscos relacionados ao desenvolvimento cerebral a longo prazo ⁽³⁹⁾.

Ocorrem variações na dose de radiação dependendo do grupo de risco. Cerca de 50-70% das recorrências são locais, por conta disso o tratamento é feito de forma local, evitando estruturas cerebrais críticas. Sabe-se que a radioterapia deve ser ini-

ciada em 30 dias após a cirurgia, pois o tempo de sobrevida global foi menor em pacientes quando iniciada dentro de 21 dias, indicando a necessidade de cicatrização local ⁽⁴⁰⁾.

Pacientes que se enquadram na categoria de risco padrão recebem 23,4 Gy de irradiação cranioespinhal (CSI), com uma dose de reforço de 54 Gy na fossa posterior, enquanto isso, pacientes que se enquadram na categoria de alto risco recebem 36-39,6 GyCSI, com reforço na região do tumor de 54-55,8 Gy. A radiação nessa dose tem sido associada ao comprometimento neurocognitivo, com maior impacto negativo em crianças pequenas ⁽⁴¹⁾.

Os efeitos colaterais mais comuns são: alterações endócrinas como hipotireoidismo, deficiência do hormônio do crescimento, obesidade, disfunção gonadal e pulmonar, insuficiência cardíaca, ototoxicidade, insuficiência renal, convulsões, tumores secundários no SNC e até morte. Isso se deve a atividade de modulação química e biológica irreversíveis causadas pela irradiação que atingem as células normais além das células tumorais. Essa atividade resulta em morte celular ⁽⁴²⁾.

Alterações cognitivas também podem ser encontradas, como alterações de personalidade, perda de memória, perda de atenção, alterações no desempenho acadêmico e intelectual, isso se deve a atuação da irradiação na supressão de células, na desmielinização e na vascularização, gerando perda de substância branca e cinzenta do cérebro, atingindo regiões de intensa neurogênese ⁽⁴³⁾.

Entre os tipos de câncer secundários decorrentes da RT craniana, o carcinoma papilar é o mais comum, chegando a 78% de casos ⁽⁴⁴⁾. Isto porque a RT pode induzir a mutações no DNA, de forma direta e/ou indireta. No primeiro caso ocorre rompimento das ligações covalentes de DNA, RNAm e proteínas e consequente quebra delas de forma irreversível. As lesões indiretas são responsáveis por 60% dos danos, e ocorrem devido à formação de espécies reativas de oxigênio e radicais livres consequente da ligação de partículas ionizadas e água livre no tecido, sendo assim, estruturas adjacentes também são rompidas ⁽²⁴⁾. A consequência dessas lesões são morte celular, todavia até que a célula morra, muitas mitoses já ocorreram ⁽⁴²⁾.

Um estudo comparou o desenvolvimento cognitivo de 22 pacientes pediátricos que receberam

diferentes tratamentos: crianças com leucemia linfóide aguda (LLA) que recebeu QT, crianças com astrocitoma tratadas com cirurgia e crianças com MB tratadas com cirurgia, RT e QT. Os pacientes com MB tiveram os piores desempenhos cognitivos ⁽⁴⁵⁾, reforçando a informação de que a RT tem maior impacto prejudicial sobre efeitos neurocognitivos.

3.5.3 QUIMIOTERAPIA E EFEITOS ADVERSOS

A quimioterapia torna-se aceita como forma de tratamento padrão no MB na década de 90 quando um estudo mostrou os benefícios de sua associação à RT em pacientes de alto risco ⁽²⁶⁾. Crianças menores de 3 anos são preferencialmente tratadas apenas com cirurgia e quimioterapia devido ao alto risco induzido pela radiação ⁽³⁶⁾.

De forma geral, os quimioterápicos sozinhos não possuem uma alta eficácia, principalmente pela dificuldade dos quimioterápicos em cruzar a barreira hematoencefálica (BHE) e isso faz com que haja uma baixa penetração da droga no tumor. Essa barreira é um ponto chave quando se trata de terapia quimioterápica para meduloblastoma ou outros cânceres que atingem o SNC. Se trata de uma barreira com diversas características exclusivas, que a tornam muito seletiva limitando e impedindo a penetração de drogas quimioterápicas ⁽⁴⁶⁾.

Muito tem se trabalhado para tentar contornar a BHE, atualmente são explorados sistemas de entrega que utilizam métodos não invasivos com vetores especiais, como nanossistemas (vetores coloidais) que possuem características farmacocinéticas e farmacodinâmicas favoráveis ⁽⁴⁶⁾. Outro método explorado é a entrega aprimorada por convecção (CED) que permite uma entrega de drogas de forma mais precisas em concentrações maiores, nesse procedimento ocorre a infusão de drogas sob uma pressão controlada na região do parênquima cerebral e isso é feito por meio de microcateteres direcionados ⁽⁴⁷⁾.

Além desses, ainda existe o método que se utiliza de administração direta no LCR, porém esse método possui algumas exceções e grande parte dos compostos possui alta toxicidade neurológica, por conta disso, esse método só é utilizado em alguns casos específicos, como por exemplo, no tratamento de metástase leptomeningea ⁽⁴⁶⁾.

Existem numerosos estudos e ensaios clínicos que foram usados em protocolos de tratamento. Atualmente, as abordagens de tratamento incluem RT ajustada ao risco e 4 ciclos de QT de ciclofosfamida (juntamente com vincristina, ciclofosfamida e cisplatina) em dose intensiva, acompanhada de resgate de medula óssea ou células-tronco. De acordo com Menyhart e Gyorffy, este regime produziu 85% de sobrevida em 5 anos (IC 95% 75-94) na população MB de risco médio e 70% de sobrevida em 5 anos (IC 95% 54-84) na população de alto risco.”⁽³⁶⁾.

O protocolo proposto por Packer e colaboradores em 1999 segue sendo o mais difundido, ele consiste em um uso combinado de cisplatina, lomustina (CCNU), vincristina. Durante a RT uti-

liza-se vincristina 1,5 mg/m² no total de 8 doses. Após intervalo de 6 semanas do fim da RT, inicia-se cisplatina 75 mg/m² intravenosa (IV) e CCNU 75 mg/m² via oral a cada 6 semanas. Utiliza-se vincristina 1,5 mg/m² uma vez por semana por 3 semanas consecutivas ⁽²⁶⁾.

Deve-se submeter os pacientes a exames audiológicos e avaliação renal (depuração de creatinina e taxa de filtração glomerular) ao iniciar cada ciclo de QT. Na presença ototoxicidade, neurotoxicidade, hematotoxicidade ou nefrotoxicidade deve-se reduzir as doses conforme tabela 2: A RNM do cérebro deve ser realizada a cada 6 semanas após a RT e a cada 3 meses após 2 ciclos de QT. É importante realizar testes neurocognitivos após a cirurgia ou conforme necessidade.

TABELA 2: Ajuste de tratamento em toxicidade

Toxicidade	Conduta
Redução 25-49% função renal ou Perda auditiva entre 10-20 decibéis na faixa de 500 a 3.000 Hz e/ou Perda >40 decibéis na faixa de 4.000 a 8.000 Hz	Reduzir cisplatina em 50%
Redução >50% função renal ou Perda auditiva for >20 decibéis na faixa de 500 a 3.000 H	Retirar cisplatina
Neutropenia <500/mm ³ com febre ou Trombocitopenia <50.000/mm ³ ou Infecção que precisa ser tratada em âmbito hospitalar	Reduzir CCNU em 50%
Parestesia grave	Reduzir vincristina em 50%
Íleo paralítico ou Fraqueza >1 (graduação de 1 a 5)	Retirar vincristina

Fonte: elaborada pelos autores com base em Felix e Fontenele, 2019 ⁽⁴⁸⁾

Huang (2021) descreve as recomendações atuais para risco padrão pós radiação são: cisplatina, lomustina (CCNU) e vincristina e para manutenção utiliza-se a ciclofosfamida por até um ano após a RT. Nos pacientes de alto risco a terapia é a mesma, todavia estudos empregando a carboplatina diária tem tido bons resultados. A terapia em bebês tem sido baseada em até cinco ciclos utilizando metotrexato em altas doses, seguida de no máximo, três ciclos de tiotepa, carboplatina com ou sem etoposídeo e resgate de células-tronco autólogas. Ainda

relata que estudos relacionando o estadiamento de risco molecular com tratamento ainda são escassos ⁽⁴⁹⁾.

Quando se trata da QT, os efeitos indesejáveis também estão presentes, geralmente são: perda de apetite e, conseqüentemente, perda de peso, apatia, sangramento nasal e bucal, diarreia, náuseas, vômitos queda de cabelo, tonturas e outros. Um efeito adverso muito temido é a neutropenia, que pode levar o paciente à morte por infecções ⁽⁵⁰⁾. A Tabela 3 mostra os efeitos adversos específicos atribuídos a cada tipo de antineoplásico.

TABELA 3: Efeitos adversos antineoplásicos

Antineoplásico	Efeitos adversos
Vincristina	Constipação, neurotoxicidade motora neurosensorial e periférica
Lomustina	Toxicidade gastrointestinal e mielossupressão
Cisplatina	Náuseas e vômitos, queda de cabelo, nefrotoxicidade, ototoxicidade, distúrbios eletrolíticos e mielossupressão
Ciclofosfamida	Náuseas e vômitos, queda de cabelo, cistite hemorrágica e mielossupressão
Metotrexato	Náuseas e vômitos, mucosite, nefrotoxicidade e mielossupressão
Etoposídeo	Queda de cabelo, queda pressão arterial, gosto metálico, reações à infusão e mielossupressão

Fonte: elaborada pelos autores com base em Felix e Fontenele, 2019 ⁽⁴⁸⁾

3.6. MB REFRACTÁRIOS, RECORRENTES E PROGRESSIVOS

As metástases e as recorrências são as maiores dificuldades a serem vencidas, sendo a recorrência responsável por 95% das mortes. A reincidência após RT inicial indica uma taxa de recuperação < 10% ⁽⁵¹⁾.

Os tumores tipo SHH costumam recorrer no leito tumoral, sendo assim, terapias com foco na fossa posterior são mais necessárias. Já os do Grupo 3 e 4 costumam desenvolver metástases à distância. Os pacientes do Grupo 4 recorrem mais tardiamente em comparação com os demais subtipos e sobrevivem por mais tempo após a recorrência. Em MB ativados por WNT, a recorrência pode ocorrer localmente com ou sem disseminação sistêmica ⁽⁵¹⁾.

Não existe tratamento padrão para recidivas, e há uma enorme preocupação quando o paciente já foi submetido a RT anteriores devido aos efeitos nocivos relacionados ao acúmulo de toxicidade, todavia pode-se apostar em um pequeno aumento da RT ⁽⁴⁹⁾.

Um estudo realizado na China com 60 crianças com tumor recidivo mostrou que a administração de metotrexato intratecal aumentou a sobrevida quando comparado a crianças que não receberam (3,73 x 2,06 anos). A taxa de sobrevida global aumentou de 14,6%±6,9% para 49,5%±11,1% naqueles que receberam metotrexato intratecal ⁽⁹⁾.

3.7. AVANÇOS E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DO MB

Com o aumento da sobrevida dos pacientes com MB fica mais evidente a presença de efeitos colaterais e de sequelas consequentes dos tratamentos antineoplásicos convencionais ⁽¹³⁾. Por se tratar de um câncer com grande potencial mitótico e, por conseguinte, com alto grau de malignidade, é necessária muitas vezes, a utilização de terapias de quimioterapia e radioterapia em complementação à cirurgia ⁽⁵²⁾, a essa dificuldade soma-se o fato de o local da implantação do tumor ser uma área sensível que, quando sofre danos, esses são na maioria das vezes, irreversíveis ⁽⁵³⁾.

A quimioterapia pode trazer efeitos debilitantes na criança em desenvolvimento e destacam a necessidade de tratamentos direcionados molecularmente com toxicidade reduzida ⁽⁵⁴⁾. Grandes esforços têm sido empenhados na busca de tratamentos com menos efeitos colaterais, que permitam à criança e ao adolescente não somente a cura, como também uma vida plena sem limitações consequentes dos tratamentos convencionais.

As imunoterapias são uma tendência relativamente recente no tratamento do câncer, com o número de ensaios cada vez maior. Sua aplicação em tumores sólidos, como câncer renal e melanoma metastático despertou interesse quanto a sua aplicação em cânceres do SNC ⁽³⁶⁾. Sua atuação é especialmente atraente nos casos de pacientes com quadro clínico avançado e opções de tratamento limitadas. Tem como principal vantagem a redução

de efeitos adversos quando comparada às terapias convencionais. Neste sentido, diversos estudos atuais se concentram em imunoterapias, inibidores de enzimas, agentes oncolíticos virais, radioimunoterapia, terapia com células T modificadas (CAR-T). Adicionalmente, nos últimos anos, a pesquisa na área de oncologia tem se concentrado em aumentar a penetração de medicamentos no cérebro, com a nanomedicina emergindo como uma abordagem promissora.

As imunoterapias mais utilizadas no tratamento do câncer são anticorpos monoclonais e a infusão de células T, todavia é necessário um antígeno específico para reconhecimento do tumor, o que tem sido alvo de estudo atualmente. A barreira hematoencefálica também é um obstáculo para que o sistema imune chegue até o tumor ⁽⁵⁵⁾.

Alguns estudos foram realizados com agentes imunoterápicos nos quais se destacaram o nivolumabe e o ipilimumabe, principalmente em pacientes pediátricos e atualmente um estudo tem sido feito para avaliar a eficácia e segurança do pembrolizumabe ⁽³⁶⁾. Muitos estudos estão em andamento para verificar segurança e efetividade de novas drogas. A maioria deles não é exclusiva para meduloblastoma abrangendo diversos tumores do SNC, em todo caso o benefício de novas drogas principalmente para casos de recidiva é indiscutível.

O estudo NCT02359565 de fase clínica I pretende avaliar a resposta e os efeitos adversos do pembrolizumabe em MB recorrente ou refratário pediátrico. O pembrolizumabe age inibindo o PD-1 é um receptor que limita a atividade dos linfócitos T nos tecidos periféricos e que pode ser utilizado pelas células tumorais para bloquear a vigilância imunológica desses linfócitos. Sendo assim, inibindo o PD-1 o pembrolizumabe reativa os linfócitos T específicos para o tumor ⁽⁵⁶⁾.

O estudo NCT00089245 avaliou a eficácia da radioimunoterapia utilizando o anticorpo monoclonal 8H9 acrescido de uma dose de radiação 131-I capaz de induzir à morte celular. Esse modelo de tratamento reduziu significativamente os efeitos colaterais provenientes da radioterapia convencional ⁽⁵⁷⁾.

O estudo NCT03893487, atualmente na fase clínica I pretende avaliar a capacidade do

fimepinostat (CUDC-907) de atravessar a barreira hematoencefálica, sua farmacocinética, farmacodinâmica e efetividade. Sabe-se que o fimepinostat interrompe o crescimento de células cancerígenas através da inibição de enzimas que são necessárias para esse crescimento ⁽⁵⁸⁾.

Crianças de 0 a 18 anos foram recrutadas para testar o medicamento entrectinibe (Rxdx-101) no estudo PNOC016, de fase I/II. O medicamento demonstrou ter atividade antitumoral em tumores sólidos. Estudos anteriores mostraram que o entrectinibe é capaz de penetrar na barreira hematoencefálica, produzir efeitos duradouros e seguros ⁽⁵⁹⁾. Outro estudo, o NCT03598244, de fase I visa a descobrir os efeitos colaterais e doses recomendadas e máximas toleradas do samolitinibe em pacientes pediátricos com tumores do SNC recorrentes ⁽⁶⁰⁾.

Dois medicamentos, ainda experimentais e não aprovados pela FDA (Food and drug Administration), também estão sendo estudados em ensaio clínico de fase I (NCT03936465) são eles BMS-986158 e BMS-986378. Pesquisas em laboratório demonstraram que ambos têm atividade antitumoral através do bloqueio de proteínas importantes para leitura do DNA e consequentemente replicação celular ⁽⁶¹⁾.

Um estudo multicêntrico de fase I/II (NCT03904862) avaliou o desempenho do silmitasertib sódico (CX 4945) em crianças com MB refratários ou recorrentes do grupo SHH ⁽⁶²⁾. Essa droga se mostrou capaz de parar o ciclo celular, induzindo seletivamente a apoptose nas células tumorais. Seu principal mecanismo de ação é a inibição da proteína quinase CK2 que media a sinalização da oncogênese ⁽⁶³⁾.

A terapia utilizando vírus oncolíticos baseia-se no fato desses vírus se desenvolverem preferencialmente em células tumorais, preservando as células normais. Esses vírus são capazes de promover a lise das células tumorais e através da liberação de neoantígenos ativarem o sistema imune a agir contra o tumor. Os vírus utilizados são geneticamente atenuados ou não causam doenças significativas.

O estudo NCT02962167 ⁽⁶⁴⁾, em fase clínica I avalia a utilização do vírus do sarampo modificado (MV-NIS) em crianças e adultos jovens com MB

recorrente. O vírus do sarampo (MV) induz à fusão das células vizinhas, formando agregados multinucleados gigantes metabolicamente ativos, que contribuem para a morte celular. Muitas células tumorais superexpressam o receptor CD46 do MV, isso direciona o vírus a esses alvos ⁽⁶⁵⁾.

Um estudo *in vivo* em xenoenxertos de MB em camundongos analisou a eficácia do vírus do herpes simplex (HSV) geneticamente codificado, o rRp450, que demonstrou favorecer a bioativação da pró-droga ciclofosfamida no tumor, além de prolongar a sobrevida. Os camundongos que sobreviveram ao final do estudo não evidenciaram a presença do tumor ⁽⁶⁶⁾.

Um estudo atualmente em fase clínica I (NCT02271711) busca esclarecer a efetividade, dose máxima e efeitos colaterais do uso de células natural killer expandidas administradas diretamente em tumores refratários no quarto ventrículo ou ventrículo lateral ⁽⁶⁷⁾. Esses tipos de células representam linfócitos granulares integrantes do sistema imune inato, que através de imunomodulação e citotoxicidade, produzem respostas rápidas a infecções virais e bacterianas bem como em presença de células tumorais. Não requerem sensibilização e efetuam sua ação citotóxica por meio da liberação de perforinas e granzimas que fazem poros nas membranas das células-alvos induzindo-as à apoptose ⁽⁶⁸⁾.

Um estudo de fase clínica I do Seattle Children's Hospital, o NCT03500991, recrutou 48 pacientes para administração locoregional do SNC com células T CD4 e CD8 autólogas bioengenhas que tem como alvo, células tumorais que expressam HER2 (receptor localizado na membrana celular). As Células Car-T modificadas serão administradas por intermédio de um cateter localizado no local da ressecção do tumor. O estudo visa, entre outras coisas, determinar a segurança, a distribuição da terapia no LCR, e a resposta à doença ⁽⁶⁹⁾. Isso baseado em estudos pré-clínicos que evidenciaram a eficácia dessa terapia em meduloblastoma de camundongo ⁽⁷⁰⁾.

Levando em consideração os avanços nas descobertas moleculares, o estudo NCT01878617, de fase II, pretende avaliar diferentes abordagens de tratamentos com base no risco clínico e no subgrupo molecular. Redução de dose de RT e de QT no

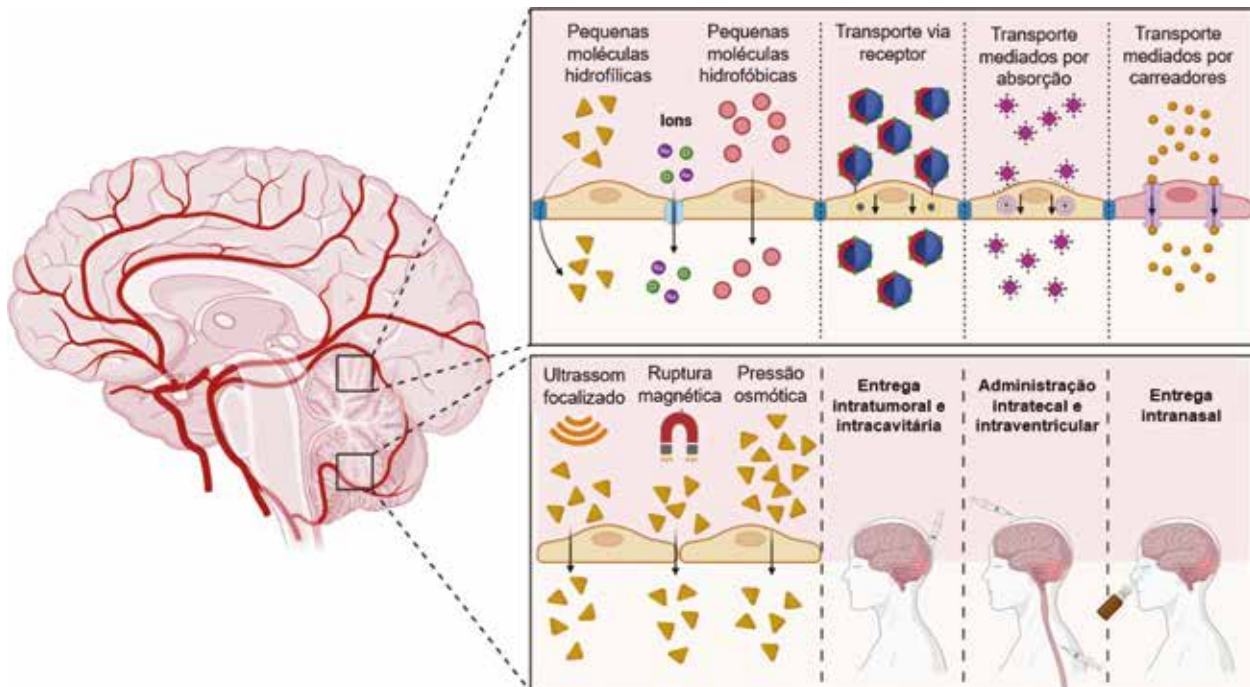
subgrupo WNT, adição de novos quimioterápicos nos grupos 3 e 4, são alguns dos alvos do estudo, atualmente em fase de recrutamento ⁽⁷¹⁾.

Embora a medicina de precisão ofereça novas esperanças para reduzir a citotoxicidade dos medicamentos, ainda é difícil entregá-los eficientemente ao cérebro e atingir o local da lesão. Um estudo recente descreve os desafios e avanços na entrega de medicamentos antineoplásicos no cérebro, especificamente para o tratamento do MP. A Figura 1 mostra um esquema que aborda essas terapias. Diversas tecnologias têm sido aplicadas para facilitar a passagem dos medicamentos através da barreira hematoencefálica, como transcitose mediada por receptor, peptídeos penetrantes celulares, interrupção da integridade da membrana hematoencefálica via ultrassom e métodos mecânicos, além da administração intranasal ou local ⁽⁷²⁾.

Utilizando um sistema de nanopartículas magnéticas multifuncionais revestidas com fluoropolímero, outro estudo avaliou a efetividade para facilitar a penetração da barreira hematoencefálica (BHE) e o silenciamento genético no tratamento do meduloblastoma. As nanopartículas demonstraram penetração aprimorada da BHE, entrega eficaz de siRNA funcional para células de meduloblastoma e inibição significativa da expressão de proteínas em ambientes extracelulares ácidos *in vitro*. *In vivo*, as nanopartículas cruzaram a BHE intacta, forneceram contraste para ressonância magnética e retardaram o crescimento tumoral sem causar toxicidade. Além disso, mostraram estabilidade prolongada na circulação sistêmica e silenciamento genético eficaz em condições de pH extracelular baixo (pH 6,7), característico do microambiente tumoral ⁽⁷³⁾.

À medida que a compreensão das barreiras ao tratamento do meduloblastoma avança, os sistemas de entrega terapêutica direcionada têm mostrado vantagens significativas em relação às formulações tradicionais, proporcionando um melhor equilíbrio entre eficácia e toxicidade. O desenvolvimento de novos biomateriais que aumentam a capacidade de carga dos medicamentos e a eficiência do direcionamento cerebral estabelece uma base robusta para o desenvolvimento e aplicação de estratégias inovadoras no tratamento do meduloblastoma ⁽⁷⁴⁾.

FIGURA 1: Representação esquemática dos mecanismos disponíveis para transporte de fármacos através da barreira hematoencefálica. Adaptado de Wang *et al.*, 2023⁽⁷²⁾.



4. CONCLUSÃO

O estudo evidenciou a complexidade e os desafios envolvidos no diagnóstico e tratamento do meduloblastoma (MB) em crianças, destacando a importância de uma abordagem multimodal que inclui cirurgia, radioterapia (RT) e quimioterapia (QT). A heterogeneidade biológica e clínica dos subtipos de MB, classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) com base em características moleculares e histológicas, exige estratégias terapêuticas personalizadas para melhorar os desfechos dos pacientes.

Os avanços recentes em neuroimagem, técnicas cirúrgicas e tratamentos adjuvantes, como a RT e QT, contribuíram significativamente para o aumento da sobrevivência dos pacientes pediátricos com MB. Contudo, os tratamentos convencionais ainda estão associados a sérios efeitos adversos e complicações a longo prazo, como comprometimento neurocognitivo, disfunção endócrina e risco de neoplasias secundárias.

O desenvolvimento de novas terapias direcionadas, incluindo imunoterapias, inibidores de enzimas, terapia com células T modificadas (CAR-T), vírus oncolíticos e sistemas que envolvem nanotecnologia, apresenta um potencial significativo para reduzir a toxicidade e melhorar a eficácia do tratamento. Apesar dos progressos alcançados, a alta taxa de recorrência e a mortalidade associada ao MB recorrente ou refratário sublinham a necessidade contínua de pesquisa e desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras.

Em conclusão, a gestão do meduloblastoma requer um equilíbrio delicado entre agressividade terapêutica e minimização de efeitos adversos, visando não apenas a cura, mas também a qualidade de vida a longo prazo dos pacientes. A contínua evolução nas abordagens terapêuticas e o entendimento aprofundado da biologia do MB são fundamentais para alcançar melhores resultados clínicos e proporcionar esperança para pacientes e famílias afetados por esta doença devastadora.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Câncer Infantojuvenil. MS, 2022 [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/infantojuvenil>.
2. WARD, E. *et al.* Estatísticas de câncer na infância e adolescência, 2014. CA A Cancer Journal for Clinicians, v. 64, ed.2, p. 83-103, mar./abr. 2014 [acesso 18 mai 2022]. Disponível em <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21219>.
3. MALBARI, F. Neuro-Oncologia Pediátrica. Neurol Clin, 2021 [acesso 05 mai 2022]; v. 39, ed. 3, p. 829-45. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733861921000402?via%3Dihub>.
4. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2020. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro. RJ, 2019 [acesso 15 out 2022]. Disponível em <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
5. DI LEONE, O. *et al.* Sinais e sintomas precoces na detecção de neoplasias infantis. Acta Medica, v. 39, n. 2, p. 425-33, 2018 [acesso 18 mai 2022]. Disponível em <https://ebooks.pucrs.br/edipucrs/accsolivre/periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2018-2/arquivos/pdf/39.pdf>.
6. KAID, C. *et al.* MiR-367 como alvo terapêutico em células-tronco de tumores embrionários do sistema nervoso central. Molecular Oncology, vol. 13, ed. 12, p. 2574-87, ago. 2019 [acesso 07 jun 2022]. Disponível em <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/1878-0261.12562>.
7. ROMERO, I.L. *et al.* Tumor neuroectodérmico primitivo periférico primário da órbita: relato de caso. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, vol. 71, ed. 6, dez. 2008 [acesso em 18 mai 2022]. Disponível em [https://www.scielo.br/j/abo/a/9nCW4WzcSqWqMqcPr775dXD/?lang=pt#:text=Tumor%2oneuroctod%20C3%A9rmico%20primitivo%20\(PNET\)%20C3%A9,sistema%20nervoso%20central\(1\)](https://www.scielo.br/j/abo/a/9nCW4WzcSqWqMqcPr775dXD/?lang=pt#:text=Tumor%2oneuroctod%20C3%A9rmico%20primitivo%20(PNET)%20C3%A9,sistema%20nervoso%20central(1)).
8. FONTE, M. V. M. *et al.* Meduloblastoma: correlação entre ressonância magnética convencional, difusão e espectroscopia de prótons. Radiol Bras, vol. 41, ed. 6, dez. 2008 [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rb/a/bgXqyhkk859FTPcBPR6N7Cs/?lang=pt>.
9. DU, S. *et al.* Características clínicas e resultados de crianças com meduloblastoma recidivado: um estudo retrospectivo em um único centro na China. Journal of pediatric Hematology/Oncology, vol. 40, ed. 8, p. 598-604, nov. 2018 [acesso em 07 jun 2022]. Disponível em https://journals.lww.com/jpho-online/Abstract/2018/11000/Clinical_Characteristics_and_Outcome_of_Children.6.aspx.
10. BRUSCHI, M. *et al.* Potenciais biomarcadores de tumor cerebral infantil identificados por proteômica do líquido cefalorraquidiano da drenagem extraventricular (DVE). Scientific reports, vol. 11, n. 1818, jan. 2021 [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://www.nature.com/articles/s41598-020-80647-w#>.
11. NORTHCOTT, P.A, PFISTER, S.M, JONES, D.T. Drivers (epi) genéticos de próxima geração de tumores cerebrais infantis e perspectivas para terapias direcionadas. Lancet Oncol, 2015 [acesso 18 out 2022], v. 16, ed. 6, p. 293-302. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26065614/>.
12. ALVES, H. B. *et al.* Caracterização tumoral do meduloblastoma acometido na fase infanto-juvenil. Anais II CONBRACIS, Campina Grande, 2017 [acesso 05 mai 2022]. Disponível em <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/29171>.
13. RIEKEN, S. *et al.* Desfecho e fatores prognósticos da radioterapia para meduloblastoma. Diário Internacional de Oncologia de Radiação, Biologia e Física, vol. 81, ed. 3, p. 7-13, nov. 2011 [acesso em 16 out 2022]. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0360301611000307>.
14. LOUIS, D.N. *et al.* Classificação de Tumores do Sistema Nervoso Central da OMS de 2007. Acta Neuropathol. 2007 [acesso em 20 ago 2022], v. 114, ed. 6, p. 97-109. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1929165/>.
15. LOUIS, D.N. *et al.* A Classificação de Tumores do Sistema Nervoso Central de 2016 da Organização Mundial da Saúde: um resumo. Acta Neuropathol, vol. 131, ed. 6, p. 803-20, jun. 2016 [acesso em 20 ago 2022]. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-016-1545-1>.
16. RAWAL, Z. D. *et al.* Meduloblastoma sob cerco: dissecação genética e molecular sobre os avanços recentes nas estratégias terapêuticas. Journal of

- pediatric neurosciences, vol. 15, ed. 3, p. 175-82, set. 2020 [acesso em 18 mai 2022]. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33531929/>.
17. FARREL, C. J. *et al.* Causas genéticas de tumores cerebrais: neurofibromatose, esclerose tuberosa, von Hippel-Lindau e outras síndromes. *Neurologic Clinics*, vol. 25, ed. 4, p. 925-46, nov. 2007 [acesso em 18 mai 2022]. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733861907000801?via%3Dihub>.
 18. SOARES, A. N. L. M. *et al.* Epidemiologia dos tumores do sistema nervoso central em idade pediátrica. Orientador: Maria João Gil da Costa. 2013. Dissertação (Mestrado) – Curso de Medicina, Universidade do Porto, Porto, 2012-2013 [acesso em 18 mai 2022]. Disponível em <https://core.ac.uk/download/pdf/143390472.pdf>.
 19. HARDER, T. *et al.* Peso ao nascer e risco subsequente de tumores cerebrais primários na infância: uma meta-análise. *American Journal of Epidemiology*, vol. 168, ed. 4, p. 366-73, ago. 2008 [acesso em 18 jun 2022]. Disponível em <https://academic.oup.com/aje/article/168/4/366/106154?login=false>.
 20. LINOS, A. *et al.* Influenza relatada na gravidez e tumor infantil. *European journal of epidemiology*, vol. 14, ed. 5, p. 471-5, jul. 1998 [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9744679/>.
 21. MILNE, E. *et al.* Tabagismo dos pais e risco de tumores cerebrais na infância. *International journal of câncer*, vol. 133, ed. 1, p. 253-9, jul. 2013 [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23280760/>.
 22. NEVES, J. A. L. L. Meduloblastomas: experiência de dez anos no hospital infantil Joana de Gusmão. Orientador: Marcelo Neves Linhares. 2006. TCC (Graduação) – Curso de Graduação em Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006 [acesso em 18 jun 2022]. Disponível em <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/118321/226439.pdf?sequence=1>
 23. HUANG, H. *et al.* Mutações APC em Meduloblastomas Esporádicos. *The American journal of pathology*, vol. 156, ed. 2, p. 433-7, fev. 2000 [acesso 05 out 2022]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1850060/>.
 24. BARCELLOS-HOFF, M. H. *et al.* Sinalização Extracelular através do Microambiente: Uma Hipótese Relacionando Carcinogênese, Efeitos de Espectadores e Instabilidade Genômica. *Radiation Research*, vol. 156, ed. 5, p. 618-627, nov. 2001 [acesso em 15 ago 2022]. Disponível em [https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-156/issue-5/0033-7587\(2001\)156%5b0618%3aESTTMA%5d2.o.CO%3b2/Extracellular-Signaling-through-the-Microenvironment--A-Hypothesis-Relating-Carcinogenesis/10.1667/0033-7587\(2001\)156\[0618:ESTTMA\]2.o.CO;2.short](https://bioone.org/journals/radiation-research/volume-156/issue-5/0033-7587(2001)156%5b0618%3aESTTMA%5d2.o.CO%3b2/Extracellular-Signaling-through-the-Microenvironment--A-Hypothesis-Relating-Carcinogenesis/10.1667/0033-7587(2001)156[0618:ESTTMA]2.o.CO;2.short).
 25. PECA, C. *et al.* Piora clínica e neurorradiológica precoce após radioterapia e temozolomida concomitante em pacientes com glioblastoma: progressão tumoral ou radionecrose? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, vol. 111, ed. 4, p. 331-4, mai. 2009 [acesso em 15 ago 2022]. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0303846708003910?via%3Dihub>.
 26. PACKER, R. J. *et al.* Tratamento de crianças com meduloblastomas com radioterapia cranioespinhal de dose reduzida e quimioterapia adjuvante: um estudo de grupo de câncer infantil. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 17, ed. 7, p. 2127, jul. 1999 [acesso em 15 ago 2022]. Disponível em <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1999.17.7.2127>.
 27. LEE, B. *et al.* O líquido cefalorraquidiano de meduloblastoma revela metabólitos e lipídios indicativos de hipóxia e RNAs específicos do câncer. *Acta Neuropathologica Communications*, vol. 10, n. 25, fev. 2022 [acesso em 05 out 2022]. Disponível em <https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-022-01326-7#citeas>.
 28. DA SILVA, P. B. G. *et al.* Níveis elevados de OCT4A impulsionam tumorigenicidade e potencial metastático de células de meduloblastoma. *Oncotarget*, vol. 8, ed. 12, p. 19192-19204, mar. 2017 [acesso em 03 out 2022]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5386677/>.
 29. GERBER, N. U. *et al.* Uma longa duração do intervalo sintomático pré-diagnóstico não está associada a um prognóstico desfavorável no meduloblastoma infantil. *European Journal of cancer*, vol. 48, ed. 13, p. 2028-36, set. 2012 [acesso 15 ago 2022]. Disponível em [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(11\)00905-1/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(11)00905-1/fulltext).
 30. OIGMAN, G., OSORIO, D.S., FERMAN, S., *et al.* Características epidemiológicas e desfechos de sobrevida de crianças com meduloblastoma atendidas no Instituto Nacional de Câncer (INCA) no Rio de Janeiro, Brasil. *Brazil. Pediatr Blood Cancer*, 2022 [acesso em 20 ago 2022];69(1):e29274. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pbc.29274>.

31. FERREIRA, R. M. Tumores do sistema nervoso central: fatores prognósticos relacionados à sobrevida em crianças e adolescentes em duas coortes hospitalares. 183 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1999 [acesso em 03 out 2022]. Disponível em <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4459>.
32. RAMASWAMY, V. *et al.* Estratificação de risco do meduloblastoma infantil na era molecular: o consenso atual. *Acta Neuropathologica*, vol. 131, p. 821–31, abr. 2016 [acesso em 03 out 2022]. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-016-1569-6>.
33. CHANG, C. H. *et al.* Um sistema de estadiamento operatório e uma técnica radioterapêutica de megavoltagem para meduloblastomas cerebelares. *Radiology*, vol. 93, n. 6, dez. 1969 [acesso em 03 out 2022]. Disponível em https://pubs-rsna-org.translate.google.com/doi/10.1148/93.6.1351?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt-BR&_x_tr_pto=sc.
34. MASSIMINO, M. *et al.* Meduloblastoma infantil. *Revisões Críticas em Oncologia/Hematologia*, vol. 105, p. 35-51, set. 2016 [acesso em 05 out 2022]. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842816301196?via%3Dihub>.
35. THOMPSON, E. M. *et al.* Valor prognóstico da extensão da ressecção do meduloblastoma após contabilização do subgrupo molecular: uma análise clínica e molecular integrada retrospectiva. *The Lancet Oncology*, vol. 17, ed. 4, p. 484-95, abr. 2016 [acesso em 15 ago 2022]. Disponível em [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00581-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00581-1/fulltext).
36. MENYHART e GYORFFY. Estratificações moleculares, candidatos a biomarcadores e novas opções terapêuticas nas abordagens atuais de tratamento de meduloblastoma. *Revisões de câncer e metástase*, vol. 39, p. 211-33, jan. 2020 [acesso em 15 ago 2022]. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s10555-020-09854-1>.
37. SUTTON, L. N. *et al.* Tratamento cirúrgico do meduloblastoma. *J Neuro-Oncol. Revista de Neuro-Oncologia*, vol. 29, p. 9-21, jul. 1996 [acesso em 15 ago 2022]. Disponível em <https://doi.org/10.1007/BF00165514>.
38. PINHEIRO, J. A. B. *et al.* Mutismo Cerebelar Transitório após Cirurgia para Tumor de Fossa Posterior em Criança. *Jornal brasileiro de neurocirurgia*, vol. 23, ed. 4, p. 337-41, 2012 [acesso em 13 ago 2022]. Disponível em <https://jbnc.emnuvens.com.br/jbnc/article/view/1231/1099>.
39. Radioterapia para tumores cerebrais e da medula espinhal em crianças. American Cancer Society, jun. 2018 [acesso em 13 ago 2022]. Disponível em https://www.cancer.org/cancer/brain-spinal-cord-tumors-children/treating/radiation-therapy.html#written_by.
40. CHIN, A. L. *et al.* Impacto da sobrevida do tempo de radioterapia pós-operatório em meduloblastoma pediátrico e adolescente. *Neuro-Oncology*, vol. 20, ed. 8, p. 1133-41, ago. 2018 [acesso em 15 ago 2022]. Disponível em https://academic-oup-com.translate.google.com/neuro-oncology/article/20/8/1133/4788577?_x_tr_sl=auto&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt-BR.
41. THOMAS, P. R. M. *et al.* Meduloblastoma em estágio: análise de estudo final comparando a dose padrão com a dose baixa de irradiação. *Journal of clinical oncology*, vol. 18, ed. 16, p. 3004-11, ago. 2000 [acesso em 14 ago 2022]. Disponível em https://ascopubs-org.translate.google.com/doi/10.1200/JCO.2000.18.16.3004?_x_tr_sl=auto&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt-BR.
42. BONATO e ELNECAVE. Alterações tireoidianas associadas à radiação externa em crianças e adolescentes. *Lume – Repositório digital UFRGS, São Paulo*, vol 55, n. 6, p. 359-66, 2011 [acesso em 14 ago 2022]. Disponível em <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/40094?locale-attribute=en>.
43. RODGERS, S. P. *et al.* Neurogênese, exercício e efeitos cognitivos tardios da radioterapia pediátrica. *Neural Plasticity*, vol. 2013, p. 1-12, abr. 2013 [acesso em 05 out 2022]. Disponível em <https://www.hindawi.com/journals/np/2013/698528>.
44. SIGURDSON, A. J. *et al.* Câncer primário de tireoide após um primeiro tumor na infância (Estudo de Sobreviventes de Câncer na Infância): um estudo de caso-controlado aninhado. *The Lancet*, vol. 365, ed. 9476, p. 2014-23, jun. 2005 [acesso em 03 out 2022]. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673605666950>.
45. HAZIN, I. *et al.* Desempenho Intelectual Pós Tratamento de Câncer: Um Estudo com Crianças. *Psychology/Psicologia Reflexão e Crítica*, Natal, Rio Grande do Norte, vol. 28, ed. 3, p. 565-73, 2015 [acesso em 14 ago 2022]. Disponível em <https://www.scielo.br/j/prc/a/9dCF73NNcchrgCYRdTHfMjK/?format=pdf&lang=pt>.
46. DEVITA, V.T. J; LAWRENCE, T. S; ROSENBERG, S. A. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Editora Wolters Kluwer, ed. 11, dez. 2018.

47. ZACHAROULIS, S. *et al.* DDEL-07: Um estudo de fase I examinando a viabilidade da entrega aumentada por convecção intermitente (CED) de MTX110 para o tratamento de crianças com gliomas de linha média difusos recém diagnados, *Neuro Oncology*, vol. 22, ed. 3, p. 284-5, 2020 [acesso em 05 out 2022]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7715104/>.
48. FELIX, F. H. C. e FONTENELE, J. B. 2019. Manual de tratamento clínico de pacientes pediátricos com tumores cerebrais – Protocolos de quimioterapia. Centro Pediátrico do Câncer, Hospital Infantil AlbertSabin, Fortaleza, Ceará, out. 2019 [acesso em 05 out 2022]. Disponível em <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:JvonwQM8t-kj:https://osf.io/62ysr/download&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>.
49. HUANG, M. A. *et al.* Diretrizes de Meduloblastoma Pediátrico. *Medscape*, set. 2021 [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://reference.medscape.com/article/987886-guidelines?reg=1>.
50. CIOGNA, E. C. *et al.* Crianças e adolescentes com câncer: experiências com a quimioterapia. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, vol. 18, ed. 5, p. 1-9, out. 2010 [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rlae/a/PwZfZ37N3T6dBJQtHrg7jgw/?format=pdf&lang=pt>.
51. SABEL, M. *et al.* Padrões de recaída e resultado após recaída em meduloblastoma de risco padrão: um relatório do estudo HIT-SIOP-PNET4. *Revista de Neuro-Oncologia*, vol. 126, p. 515-24, jul. 2016 [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-016-2202-1>.
52. MOXON-EMRE, I. *et al.* Impact of Craniospinal Dose, Boost Volume, and Neurologic Complications on Intellectual Outcome in Patients With Medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 32, n. 17, p. 1760-8, jun. 2014 [acesso em 16 out 2022]. Disponível em <https://www.slaop.org/pdf/389SNCImpactofCraniospinalDoseBoostVolumeandNeurologicComplications.pdf>.
53. MERCHANT, T. E. *et al.* Tumores cerebrais em todo o espectro de idade: biologia, terapia e efeitos tardios. *Seminários em Radiologia Oncológica*, vol. 20, ed. 1, p. 58-66, jan. 2010 [acesso em 16 out 2022]. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053429609000666>.
54. NORTHCOTT, P.A., BUCHHALTER, I., MORRISSY, A., *et al.* A paisagem de todo o genoma dos subtipos de meduloblastoma. *Nature*, 547, 311–17 (2017) [acesso em 05 mai 2022]. Disponível em <https://www.nature.com/articles/nature22973>.
55. JACOBS, J. F. M. *et al.* As células T reguladoras e a via PD-L1/PD-1 medeiam a imunossupressão em tumores cerebrais humanos malignos. *Neuro Oncology*, vol. 11, ed. 4, p. 394-402, nov. 2008 [acesso em 16 out 2022]. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19028999/>.
56. ClinicalTrials.gov. Pembrolizumabe no tratamento de pacientes mais jovens com gliomas de alto grau recorrentes, progressivos ou refratários, gliomas pontinos intrínsecos difusos, tumores cerebrais hiper-mutados, ependimoma ou meduloblastoma. Bethesda: National Library of Medicine, atualizada em set. 2022 [acesso em 14 out 2022]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02359565>.
57. YERRABELLI, R. S. *et al.* Radioimunoterapia compartimental IntraOmmaya usando 131 I-oMBurtamab – modelagem farmacocinética para otimizar o índice terapêutico. *Rev Europeia de Medicina Nuclear e Imagem Molecular* vol. 48, p. 1166-77, 2021 [acesso em 16 out 2022]. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-020-05050-z>.
58. ClinicalTrials.gov. Fimepinostat no tratamento de tumores cerebrais em crianças e adultos jovens (PNOCo16). Bethesda: National Library of Medicine, atualizada em ago. 2022 [acesso 14 out 2022]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03893487>.
59. DOEBEL, R. C. *et al.* Entrectinibe em pacientes com tumores sólidos positivos para fusão NTRK avançados ou metastáticos: análise integrada de três estudos de fase 1-2. *Lancet Oncology*, vol. 21, ed. 2, p. 271-82, fev. 2020 [acesso em 15 out 2022]. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838007/>.
60. ClinicalTrials.gov. Volitinibe no tratamento de pacientes com tumores primários do SNC recorrentes ou refratário. Bethesda: National Library of Medicine, atualizada em out. 2022 [acesso em 14 out 2022]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03598244>.
61. ClinicalTrials.gov. Estudo dos Inibidores de Bromodomínio (BRD) e Domínio Extra-Terminal (BET) BMS-986158 e BMS-986378 em Câncer Pediátrico. Bethesda: National Library of Medicine, atualizada em jan. 2022 [acesso 14 out 2022]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03936465#wrapper>.

62. ClinicalTrials.gov. Testando a segurança e tolerabilidade do CX-4945 em pacientes com meduloblastoma recorrente que podem ou não fazer cirurgia. Bethesda: National Library of Medicine, atualizada em ago. 2022 [acesso em 14 out 2022]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03904862?cond=Medulloblastoma&draw=2&rank=5>.
63. SIDDIQUI-JAIN, A. *et al.* CX-4945, um inibidor seletivo biodisponível por via oral da proteína quinase CK2, inibe a sinalização pró-sobrevivência e angiogênica e exibe eficácia antitumoral. *Cancer Research*, vol. 70, ed. 24, p. 10288-98, dez. 2010 [acesso em 16 out 2022]. Disponível em [https://aacrjournals.org/cancerres/article/70/24/10288/561243/CX-4945-an-Orally-Bio available-Selective-Inhibitor](https://aacrjournals.org/cancerres/article/70/24/10288/561243/CX-4945-an-Orally-Bio-available-Selective-Inhibitor).
64. ClinicalTrials.gov. Vírus do sarampo modificado (MV-NIS) para crianças e adultos jovens com meduloblastoma recorrente ou ATRT recorrente. Bethesda: National Library of Medicine, atualizada em out. 2022 [acesso em 22 out 2022]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02962167?cond=Medulloblastoma%2C+Childhood&draw=2&rank=19#wrapper>.
65. AREF, BAILEY e FIELDING, 2016. Sarampo ao Resgate: Uma Revisão do Vírus Oncolítico do Sarampo. *Viruses*, vol. 8, ed. 10, p. 294, out. 2016 [acesso em 15 out 2022]. Disponível em <https://www.mdpi.com/1999-4915/8/10/294>.
66. STUDEBARKER, A. W. *et al.* Vírus Herpes Oncolítico rRp450 Mostra Eficácia em Meduloblastomas do Grupo 3/ de Xenoenxerto Ortotópico e Tumores Teratóides/Rabdóides Atípicos. *Molecular Therapy Oncology*, vol. 6, p. 22-30, set. 2017 [acesso em 19 out 2022]. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2372770517300244>.
67. ClinicalTrials.gov. Infusão expandida de células assassinas naturais no tratamento de pacientes mais jovens com tumores cerebrais recorrentes/refratários. Bethesda: National Library of Medicine, atualizada em set. 2020 [acesso em 22 out 2022]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02271711>.
68. DUARTE, M. Q. Ação das células imunitárias natural killer contra células tumorais. Orientador: Maria Creuza do Espírito Santo Barros. TCC (Graduação) – Curso de Bacharelado em Biomedicina, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, 2016 [acesso em 18 jun 2022]. Disponível em <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/11074/1/21483554.pdf>.
69. VITANZA, N. A. *et al.* Infusão locorregional de células T CAR T específicas para HER2 em crianças e adultos jovens com tumores do SNC recorrentes ou refratários: uma análise interina. *Nature medicine*, vol. 27, ed. 9, p. 1544-52, set. 2021 [acesso em 15 out 2022]. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34253928/>.
70. NELLAN, A. *et al.* Regressão durável de meduloblastoma após administração regional e intravenosa de células T receptoras de antígeno quimérico anti-HER2. *Journal for immunotherapy of câncer*, vol. 6, ed. 1, abr. 2018 [acesso em 15 out 2022]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5925833>.
71. ClinicalTrials.gov. Uma terapia direcionada ao risco clínico e molecular para o meduloblastoma recém-diagnosticado. Bethesda: National Library of Medicine, atualizada em mai. 2022 [acesso em 14 out 2022]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01878617>.
72. WANG, Q. *et al.* Medulloblastoma Targeted Therapy: From Signaling Pathways Heterogeneity and Current Treatment Dilemma to the Recent Advances in Development of Therapeutic Strategies. *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 250, ed.1, p. 108527. [acesso em mar. 2024]. Accessed 4 Mar. 2024. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838007/>.
73. FORGHAM, H. *et al.* Multifunctional Fluoropolymer-Engineered Magnetic Nanoparticles to Facilitate Blood-Brain Barrier Penetration and Effective Gene Silencing in Medulloblastoma. *Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)* vol. 11,25 (2024): e2401340. Accessed 4 Mar. 2024. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38647396/>.
74. WANG, S. *et al.* PUMC-MB1 is a novel group 3 medulloblastoma preclinical model, sensitive to PI3K/mTOR dual inhibitor. *Journal of Neuro Oncology*, vol.168 ed.1, p.139–49. Accessed 4 Mar. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38662151/>.