



CARACTERIZAÇÃO TUMORAL DO MEDULOBLASTOMA ACOMETIDO NA FASE INFANTO-JUVENIL

Hirisleide Bezerra Alves¹; Hirisdiane Bezerra Alves²; Adriana Raquel Araújo Pereira Soares³; Guilherme César Soares⁴; Wezila Gonçalves do Nascimento⁵.

¹ *Graduada em Biomedicina/ Faculdade Maurício de Nassau-CG. Pós-graduanda em Microbiologia/ Faculdade Maurício de Nassau, CG, hirisleidebezerra@gmail.com*

² *Graduanda em Enfermagem/ Faculdade Maurício de Nassau-CG, dianyalves06@gmail.com.*

³ *Graduada em Enfermagem/ Universidade Estadual da Paraíba – CG, dinharaquel@hotmail.com*

⁴ *Graduado em Medicina/ Faculdade de Ciências Médicas – CG, fraper21@gmail.com*

⁵ *Docente/Orientadora- Mestranda em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba; Enfermeira da Estratégia Saúde da Família e Docente do Curso de Enfermagem da Faculdade Maurício de Nassau – Campina Grande – PB. wezila@hotmail.com*

RESUMO

Os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) compõem o segundo tipo de câncer mais frequente na faixa etária pediátrica, superado apenas pelas neoplasias hematológicas (alterações das células do sangue). O Meduloblastoma é um dos tumores que acometem o SNC, sendo a sua incidência maior na faixa pediátrica (0 à 10 anos de idade), trata-se de um tumor neuroepitelial maligno, correspondente ao grau IV na classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) –, altamente invasivo e responsável por quase 10% das mortes por câncer em crianças menores de quinze anos de idade. Tal doença provoca perda do contrapeso (equilíbrio), dificuldade de andar, piora da escrita e fala lenta; dor de cabeça pela manhã ou que vai diminuindo depois de vômito; náuseas; muito sono ou mudança incomum no nível de energia; mudança da personalidade ou comportamento, entre outros sinais e sintomas. Nesse contexto, o presente estudo objetiva descrever as principais características do meduloblastoma na fase infanto-juvenil, visto que a mesma é uma doença de grande incidência nessa fase, sendo de extrema importância estudos aprofundados que respaldem as principais características de tal doença, pois por se tratar de uma patologia que abrange a faixa pediátrica a identificação muitas vezes se torna dificultada, com isso é necessário que as características sejam mais difundidas nas literaturas. O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica a partir artigos selecionados das bases de dados Scielo, Medline, Lilacs e revistas eletrônicas de saúde, aplicando os descritores em Ciências da Saúde: Meduloblastoma, Tumores Neuroectodérmicos Primitivos, Neoplasia. A pesquisa eletrônica foi baseada em estudos publicados sem restrição de data, foram achados 38 artigos e, após uma sistemática leitura e análise foram selecionados 25 artigos que estavam de acordo com o objetivo do presente estudo.

PALAVRAS-CHAVE: Meduloblastoma, Tumores Neuroectodérmicos Primitivos, Neoplasia.

INTRODUÇÃO

Um dos tumores do SNC é o meduloblastoma, um tumor maligno mais frequente na infância, representando 20% de todos os tumores do SNC (localizado na fossa posterior) (NEVES, 2006). Constitui o mais frequente na pediatria, apresentando significativa mortalidade e morbidade. Esta neoplasia progrediu expressivamente nos últimos anos em



termos de sobrevida, alcançando taxas de 70% (MARTINS et al, 2011).

O meduloblastoma é caracterizado por uma neoplasia maligna primária do sistema nervoso central, representando de 20% a 25% dos tumores encefálicos e de 30% a 40% dos tumores de fossa posterior. 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. Sabe-se ainda que, do ponto de vista clínico, os tumores pediátricos apresentam menores períodos de latência, em geral crescem rapidamente e são mais invasivos, porém respondem melhor ao tratamento e são considerados de bom prognóstico (INCA, 2007).

Por se tratar de um tumor invasivo que crescimento acelerado é de suma importância estudos voltados para as características do meduloblastoma, visto que é uma doença que afeta a faixa infanto-juvenil, o que por esse fato o diagnóstico muitas vezes torna-se dificultado, dessa forma é crucial a difusão de estudos que mostrem como o tumor se forma, os principais sinais e sintomas, o diagnóstico e inclusive o tratamento.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica a partir artigos selecionados das bases de dados das plataformas Scielo, Medline, Lilacs e revistas eletrônicas de saúde, aplicando os descritores em Ciências da Saúde: Meduloblastoma, Tumores Neuroectodérmicos Primitivos, Neoplasia. A pesquisa eletrônica foi baseada em estudos publicados entre os anos de 2000 à 2016. Foram achados 38 artigos, dentre os quais foram selecionados 25 a fim de constituir o presente estudo, utilizando-se como critério de inclusão artigos em português e inglês intrínsecos ao tema. Todos os artigos encontrados foram sistematicamente lidos e analisados, onde os que não estavam de acordo com o objetivo do estudo foram excluídos, realizando desse modo a seleção dos artigos. O presente estudo foi realizado de modo a aclarar quais são as principais características, os sintomas, o tratamento e como a mesma acontece, visto que é de grande importância a difusão das características de tal doença.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) compõem o mais frequente grupo de neoplasias sólidas na infância e na adolescência e; correspondendo à segunda causa mais incidente, seguindo-se às leucemias (SILVA et al, 2002). O meduloblastoma trata-se do tumor cerebral mais comum em crianças de zero a 4 anos, estando na classe de neoplasias que



exibem picos agudos de incidência em crianças menores de 10 anos. É tumor raro em adultos e 75% deles acontecem em pacientes abaixo de 16 anos de idade (SMEE et al, 2012).

O Meduloblastoma trata-se de um tumor neuroepitelial maligno, correspondente ao grau IV na classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) –, altamente invasivo e responsável por quase 10% das mortes por câncer em crianças menores de quinze anos de idade (NEVES, 2006; BELCHER et al, 2009). O sítio preferencial dos meduloblastomas (MBs) é a linha média da fossa posterior, pois 94,4% dos casos envolvem o cerebelo, e destes, mais de 75% originam-se no vérmis cerebelar, comprimindo ou estendendo-se do quarto ventrículo, o seu crescimento rápido pode ocluir o fluxo do líquido cefalorraquidiano, levando à hidrocefalia. O tumor é em geral bem circunscrito, acinzentado e friável e pode se observar que se estende para a superfície da folha cerebelar e envolve as leptomeninges. Sua maior incidência ocorre na primeira década de vida, principalmente entre os cinco e sete anos de idade, e é duas vezes mais comum no sexo masculino (SANTANNA et al, 2009).

O meduloblastoma tem origem embrionária neuroepitelial, a partir de células pluripotenciais primitivas de neurônios imaturos, derivando de remanescentes da camada granular externa e véu medular do cerebelo. Ao exame microscópico, o meduloblastoma é extremamente celular, com camadas de células anaplásicas. As células tumorais individuais apresentam-se pequenas, agrupadas e unidas, com citoplasma escasso e núcleos hiper cromáticos que, frequentemente, apresentam formato alongado ou em crescente. Assim como em outro tumor primitivo, o meduloblastoma tende a invadir o espaço subaracnóide. As metástases são bem documentadas e, em algumas séries, alcançam 5% a 30%. Os sítios primários comuns são o osso e a medula óssea (SWAIMAN et al, 2011; YAZIGI-RIVARD et al, 2008).

Segundo a OMS (2007), existem vários subtipos histológicos de meduloblastomas: desmoplásico/nodular (DMB- ilhas pálidas, células altamente proliferativas, nódulos com reduzida celularidade), extensiva nodular (uniformidade nuclear intranodular, nódulos com diferenciação neurocítica, células ganglionárias), clássico (CMB- células agrupadas com o núcleo arredondado, pouco citoplasma, alta atividade mitótica), de grandes células (células de tamanho aumentado e alto índice mitótico), ou anaplásico (AMB). Historicamente, os subtipos nodular e desmoplásico têm melhores taxas de sobrevivência, possivelmente porque são mais diferenciados, tem crescimento mais lento e são mais sensíveis à quimioterapia e radioterapia (FANGUSARO et al., 2005). Como meduloblastomas de grandes células, os meduloblastomas que não são desmoplásicos, com anaplasia generalizada apresentam um pior



prognóstico, se comparados com meduloblastoma clássico (RAY et al., 2004).

A divisão mitótica é constante e estroma é reduzido, com tendência a formar aglomerados, os marcadores de proliferação celular, como o Ki-67, são detectados em uma alta porcentagem das células. O meduloblastoma pode expressar fenótipos neuronais (grânulos neurosecretores ou rosetas de Homer Wright, conforme ocorre no neuroblastoma; e gliais (GFAP+) (ROBBINS et al, 2010).

De acordo com Robbins et al (2010), as áreas de resposta estromal, caracterizam-se por colágeno e depósito de reticulina e nódulos de células formando “ilhas pálidas” que possuem mais neurópilo e mostram maior expressão de marcadores neuronais, compondo a variante desmoplástica. Nas bordas da massa tumoral principal, as células do meduloblastoma, possuem uma predisposição para formar cadeias lineares de células que se infiltram através do córtex cerebral para se agregar abaixo da pia-máter, atravessá-la e se implantar no espaço subaracnóideo. A disseminação através do líquido cefalorraquidiano é uma complicação comumente encontrada, se apresentando como massas nodulares por todo o SNC, incluindo as metástases para a cauda equina que algumas vezes são chamadas de metástases em gota.

Pode-se encontrar nos hemisférios cerebrais, tumores com histologia similar e baixo grau de diferenciação, que se assemelham aos meduloblastomas. Esta lesão é conhecida como tumor supratentorial neuroectodérmico primitivo (PNET do SNC). Essa denominação pode gerar confusão com a lesão periférica (tumor neuroectodérmico periférico), que compartilha uma alteração genética com o sarcoma de Ewing. O PNET supratentorial é geneticamente distinto do meduloblastoma e do tumor periférico. O tumor neuroectodérmico primitivo ou simplesmente “PNET” (Primitive Neuroectodermal Tumor) ocorre quando o as células tumorais se aglomeram em qualquer outra parte do sistema nervoso central (SNC), como lesão primária. Os PNETs supratentoriais costumam ter comportamento mais heterogêneo que os meduloblastomas, geralmente com pior resposta ao tratamento, por motivo ainda não bem esclarecido (MARTINS et al, 2011).

Os sinais e sintomas produzidos pela presença do tumor dependem da idade da criança. Nos primeiros anos de vida (crianças <2 anos), manifesta-se com macrocrania, irritabilidade, vômitos, irritabilidade, letargia, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, aumento do perímetro cefálico. Nas crianças maiores, sinais de hipertensão intracraniana são evidentes observa-se cefaleia, predominantemente matutina, vômitos por invasão do assoalho do IV ventrículo e papiledema. A disfunção cerebelar, predominantemente de linha média, caracteriza-se por perda de aquisição motora, incoordenação, ataxia axial, hipotonia, hipo ou



arreflexia. Inclinação cefálica pode expressar ftalmoparesia ou herniação cerebelar incipiente (SWAIMAN et al, 2011; YAZIGI-RIVARD et al, 2008).

A inconstância de humor ou comportamento, a redução do aproveitamento escolar e a anorexia podem ser sinais iniciais do aumento da pressão intracraniana nos primeiros anos de vida. Com isso, a aferição da circunferência da cabeça precisa ser realizada, visto que as suturas cranianas podem permanecer abertas neste período e levar a uma macrocefalia. Nesses casos a realização do exame de fundo de olho pode revelar apenas palidez, sem evidências de papiledema, que é o inchaço do disco óptico, sendo causado por uma pressão intracraniana aumentada, esse inchaço é geralmente bilateral (Manual de Oncologia, 2008). Os diagnósticos mais tardios são observados em pacientes menores, pela incapacidade de descreverem sintomas como cefaleia ou diplopia. Sendo dúvida os sintomas devem ser acompanhados de perto nos dois primeiros meses, pois anormalidades neurológicas e oculares costumam ocorrer mais frequentemente neste período (VENIZA, 2005).

O meduloblastoma é um tumor maligno, como já citado, e o seu prognóstico para pacientes que não estão realizando uma terapia adequada é terminantemente sem chances à vida; entretanto, ele é particularmente sensível à radioterapia. Com a sua exérese completa e irradiação, a taxa de sobrevida por 5 anos pode alcançar 75% (ROBBINS et al, 2010). Contudo, o meduloblastoma progrediu expressivamente em termos de sobrevida nos últimos anos, quando comparado com outras neoplasias do sistema nervoso central, apresentando atualmente 60 a 70% de sobrevida livre da doença. Este aumento deve-se aos avanços das técnicas de diagnóstico por imagem, às ressecções cirúrgicas mais agressivas, à irradiação do leito tumoral e do neuroeixo após a cirurgia, associadas ao advento da quimioterapia (QT), durante e após a radioterapia (RT) e à construção de Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) especializadas em pacientes pediátricos (NEVES, 2006; RONDINELLI et al., 2004).

Quanto às possibilidades atuais de cura, 70% das crianças acometidas de câncer podem ser curadas se diagnosticadas precocemente e tratadas em centros especializados. O tratamento inicial consiste na ressecção cirúrgica ampla do tumor. A cirurgia deve ser agressiva, procurando, no entanto, manter ao máximo a integridade das funções neurológicas. Além de permitir o diagnóstico histológico definitivo, deve restaurar o livre fluxo do líquido cefalorraquidial. Se possível, a derivação ventrículo peritoneal deve ser evitada pelo risco de metástases (SWAIMAN et al, 2011). Sandoval e Santiago (2000) em seus estudos, relatam quanto à extensão cirúrgica, que pacientes submetidos à ressecção completa apresentaram taxas de sobrevida superiores e, Nascimento et al (2009) completamente tal afirmação em sua



pesquisa ao comparar os pacientes submetidos à ressecção parcial, onde estes tiveram seu risco aumentado em duas vezes em relação aos que foram submetidos à ressecção completa. De acordo com Neves (2006) e Rondinelli et al. (2004), a ressecção parcial do tumor é o fator isolado de maior impacto na mortalidade, isto é, um fator de mau prognóstico. A cirurgia é o ponto mais importante do tratamento do meduloblastoma e idealmente deve-se obter a ressecção completa do tumor.

A radioterapia é outro tipo de tratamento para o meduloblastoma. Estudos realizados tem comprovado a sua eficácia. Em uma pesquisa publicada numa revista mexicana por Sandoval e Santiago (2000) sobre a radioterapia no controle de tumores do SNC, os meduloblastomas obtiveram sobrevida de 56%. Na experiência de dez anos de Rondinelli et al. (2004) no Hospital do Câncer de São Paulo, a sobrevida foi de 51% em três anos. No Japão, o estudo de Liu et al. (2005) indicou taxas para três e cinco anos de sobrevida global de 68,8% e 55,7%, respectivamente. E as taxas de sobrevida livre da doença foram de 57,8% para três anos e de 51,4% para cinco anos. Segundo Neves (2006) os pacientes que recebem o tratamento com radioterapia apresentam risco de óbito 2,9 vezes menor do que aqueles que não a realizam. O tratamento radioterápico é tão eficaz em virtude do meduloblastoma ser um tumor de caráter radiosensível, onde a terapia com radiação acaba por se tornar um padrão neste tipo de neoplasia cerebral, principalmente em focos metastáticos. Com o intuito de minimizar os efeitos nocivos dessa terapia, alguns autores têm proposto a redução da dose de irradiação para o grupo de pacientes de baixo risco. Supõe-se que a diminuição da irradiação, em pacientes de baixo risco, resulta em menores complicações neurocognitivas a estas crianças sem que haja prejuízo no índice de sobrevida (NEVES, 2006). Crianças com idade inferior a três anos, com a forma histológica desmoplásico/nodular ou extensiva nodular não são candidatas à radioterapia (RT) (REIS et al, 2013).

O estadiamento, com estudo do líquido e ressonância magnética (RM) de canal raquiano é uma prática importante, pois através dela pode-se saber se o tumor está ou não disseminado ao diagnóstico. O tratamento deve ser complementado com quimioterapia e/ou radioterapia. E, embora se considere o meduloblastoma numa classe de tumores mais quimiossensíveis, esse tipo de terapia só é indicada para crianças menores de três anos de idade portadoras de tumores de alto grau de malignidade, com o objetivo de suprimir ou postergar a radioterapia, que seria responsável por sequelas muito graves para esta faixa etária (NEVES, 2006). O uso de quimioterapia melhorou as taxas de sobrevivência em pacientes de alto risco, principalmente para os pacientes que terminaram a radioterapia (RONDINELLI et al., 2004;



CARDOSO et al., 2005). Em crianças com os subtipos histológicos: clássico, de grandes células, ou anaplásico devem ser otimizadas estratégias com altas doses de quimioterapia (QT), visto que há a preocupação de diminuir a morbidade e de aumentar a sobrevida, por esse fato são utilizados protocolos de quimioterapia de altas doses, em crianças pequenas (< 4 anos) e em casos de tumor disseminado, seguida de transplante autólogo de medula óssea (MARTINS et al, 2011).

O benefício do transplante com células autólogas com ou sem RT ainda não foi definido. Para crianças maiores, sem fatores de risco (sem metástases, sem tumor residual >1.5 cm) com as formas CMB ou DMB, a RT cranioespinal com 23.4 Gy e pulsos de 54 Gy na fossa posterior, seguida de QT pode ser considerada como tratamento padrão. Crianças maiores com a forma LC/AMB, meduloblastoma metastático e/ou grande tumor residual podem se beneficiar com tratamento intensivo: QT antes e depois da RT com doses aumentadas (VON HOFF, 2012). O tratamento tem modificado, de forma dramática, a sobrevida desses pacientes.

CONCLUSÃO

O meduloblastoma é o câncer no sistema nervoso central mais frequente na pediatria, trata-se de uma neoplasia maligna que tem origem embrionária neuroepitelial, a partir de células pluripotenciais primitivas, que se desenvolve no cerebelo. O meduloblastoma se manifesta a partir de vários sinais e sintomas, dentre os quais pode-se citar em crianças menores de 2 anos a macrocrania, irritabilidade, vômitos, letargia, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor e o aumento do perímetro cefálico, já crianças maiores que 2 anos apresentam cefaleia, predominantemente matutina, vômitos por invasão do assoalho do IV ventrículo e papiledema, sendo evidentes a falta de coordenação de alguns movimentos motores. A terapia de tal doença é constituída por ressecção cirúrgica que tem por objetivo a retirada do tumor, onde a complementação do tratamento tem que ser realizado com a radioterapia ou quimioterapia.

O prognóstico precoce do meduloblastoma aumenta cerca de 70% da sobrevida do paciente, com isso exige-se a difusão de estudos sobre tal doença, para que as características de tal tumor e seus sintomas sejam mais expandidos, a fim de que a descoberta do meduloblastoma seja feita ainda na sua fase inicial fazendo grande diferença na vida do paciente.

Com isso, estudos como este são de grande importância para difundir as características



do meduloblastoma, a sua sintomatologia, para que dessa forma haja o diagnóstico precoce e consequentemente o prognóstico precoce que, como descrito anteriormente aumenta 70% da sobrevida do paciente.

REFERÊNCIAS:

1. Silva DB, Pires MMS, Nassar SM. Câncer pediátrico: análise de um registro hospitalar. *J Pediatr (Rio J)*. v. 78, n. 5, p. 409-14, 2002.
2. Instituto Nacional de Câncer. Câncer na criança e no adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA; 2008
3. DATASUS. Informações de Saúde. Estatísticas Vitais - Mortalidade e Nascidos Vivos. Óbitos por residência por capítulo da CID-10, 2007 [cited 2011 Nov 15].
4. McKinney PA. Central nervous system tumours in children: epidemiology and risk factors. *Bioelectromagnetics*. 2005; Suppl 7:60-8.
5. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2007.
6. Neves JALL. Meduloblastomas: Uma experiência de dez anos no Hospital Infantil Joana Gusmão. 2006. 33 f. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Curso de Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.
7. Martins BLJ, Corrêa CF, Peres MM. Análise de fatores prognósticos relacionados à sobrevida de crianças portadoras de meduloblastoma. *Estação Científica (UNIFAP)*. v. 1, n. 1, 2011.
8. Belcher, S. Blockade of estrogen receptor signaling to improve outlook for medulloblastoma sufferers. *Future of Oncology*, v. 5, n. 6, p. 751-4, 2009.
9. Santanna TKB, Neves IM, Trad CS, Zuppani AC, Rigueiro MP. Meduloblastoma nodular – achados de imagem de uma rara variante: relato de caso. *Revista Imagem (Online)*, v. 31, n. 1/2, p. 29- 32, 2009.
10. Swaiman K, Ashwal S, Ferriero D, Schor N. Swaiman's pediatric neurology: principles and practice. 5th edn. New York: Saunders; 2012.
11. Sarkar C, Pramanik P, Karak AK, Mukhopadhyay P, Sharma MC, Singh VP, et al. Are childhood and adult medulloblastomas different? A comparative study of clinicopathological features, proliferation index and apoptotic index. *J Neurooncol*. v. 59, n. 1, p. 49-61, 2002.
12. Yazigi-Rivard L, Masserot C, Lanchenaud J, Dielbold- Pressac I, Aprahamian A, Avran D, et al. Childhood medulloblastoma. *ArchPediatr*. v. 15, n. 12, p. 1794-804, 2008.
13. Von Hoff K, Rutkowski S. Medulloblastoma. *Curr Treat Options Neurol*. v. 14, n. 4, p. 416-26, 2012.



14. Smee RI, Williams JR, De-Loyde KJ, Meagher NS, Cohn R. Medulloblastoma: progress over time. *J Med Imaging Radiat Oncol.* v. 56, n. 2, p. 227-34, 2012.
15. Vezina LG. Neuroradiology of childhood brain tumors: new challenges. *J Neuro- Oncol.* v. 75, p. 243-252, 2005.
16. Manual de Oncologia / José Rena Q. Guimarães - 3ed - São Paulo: BB editora, 2008 p1672.
17. RONDINELLI, P. I. P.; MARTINEZ, C. A. O.; SANEMATSU JR., P. I. Medulloblastomas: experiência de dez anos do Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo. *Prática Hospitalar*, v. 6, n. 35, set./out. 2004.
18. SANDOVAL, J. F. F.; SANTIAGO, A. M. H. Experiencia con radioterapia em el manejo de tumores del sistema nervioso central en niños. **Revista del Instituto Nacional de Cancerología**, México. v. 46, n. 2, 2000.
19. LIU, Y. et al. Radiation treatment for medulloblastoma: a review of 64 cases at a single institute. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 3, p. 111-115, 2005.
20. NASCIMENTO, C. A.; MONTEIRO, E. M.; VINHAES, A. B.; CAVALCANTI, L. L.; RAMOS, M. B. O Câncer infantil (leucemia): Significação de algumas vivências maternas. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, Fortaleza. v. 2, n. 33, abr./jun., 2009.
21. Reis F, Ferreira LS, Carvalho TL. Lesão tumoral no vérmis cerebelar – parte 2. **Rev.Fac.Ciênc.Méd.** v.15, n.2, p.31-32, 2013.
22. CARDOSO, P. C. S.; MATEO, E. C.; BAHIA, M. O.; BURBANO, R. R.; MOTTA F. J. N.; TONE, L. G. Cytogenetics in pediatric medulloblastomas. **Revista de Ciências Médicas**, Campinas. v. 14, n. 4, p. 363-371, 2005.
23. FANGUSARO, J. R. et al. Survivin, Survivin-2B, and Survivin-deItaEx3 expression in medulloblastoma: biologic markers of tumour morphology and clinical outcome. **British Journal of Cancer**, v. 92, n. 2, p. 359-365, 2005.
24. RAY, A. et al. A Clinicobiological Model Predicting Survival in Medulloblastoma. **Clinical Cancer Research**, v. 10, p. 7613, 2004.
25. Robbins e Cotran, bases patológicas das doenças/Vinay Kumar... [et al.]; [tradução de Patrícia Dias Fernandes... et al.]. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2010.