

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DO MEDULOBLASTOMA
THERAPEUTIC APPROACHES TO MEDULLOBLASTOMA
ENFOQUES TERAPÉUTICOS PARA EL MEDULOBLASTOMA

 10.56238/sevened2026.016-005

Arnaldo Barbosa Martins

Bacharel em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG)

Pedro Augusto Godinho de Castilho

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Municipal Professor Franco Montoro (FMPFM)

Ana Paula Veloso do Nascimento

Bacharel em Nutrição

Instituição: Faculdade Piauiense (FAP)

Lucas Jaffé de Carvalho Góis

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA)

Genesis Ribeiro Leite

Tecnólogo em Radiologia

Instituição: Hospital de Urgência de Teresina Dr. Zenon Rocha

Danielle Magalhães Sá Goulart

Especialista em Oncologia Clínica

Instituição: Fundação Cristiano Varella – Hospital do Câncer de Muriaé, Oncobeda – Grupo IMNE
Oncologia, Unimed Norte Fluminense

Rubia Martinez Santos

Bacharel em Medicina

Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT)

Roseane Barros Linhares

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte

RESUMO

O meduloblastoma é a neoplasia cerebral maligna mais prevalente na população pediátrica, caracterizada por marcante heterogeneidade clínica e biológica e estratificada nos quatro subgrupos moleculares principais: WNT, SHH, Grupo 3 e Grupo 4. Embora o manejo tradicional com ressecção

cirúrgica, radioterapia craniospinal e quimioterapia tenha avançado nas taxas de cura, os sobreviventes frequentemente desenvolvem déficits neurocognitivos e endócrinos graves devido à toxicidade do tratamento convencional. Esta revisão bibliográfica narrativa, baseada em artigos do PubMed publicados entre 2021 e 2025, buscou sintetizar os avanços nas abordagens terapêuticas do meduloblastoma. Os resultados destacam a emergência de terapias direcionadas, como a inibição da enzima DHODH para o meduloblastoma de Grupo 3 (frequentemente associado à amplificação do oncogene MYC) e a identificação de novos mecanismos de sobrevivência celular. No monitoramento, a biópsia líquida no líquido cefalorraquidiano (LCR) consolidou-se para a avaliação de doença residual mensurável (MRD). Além disso, novas estratégias de imunoterapia focadas em células NK e bloqueio de checkpoints estão sendo exploradas para superar a evasão imunológica. Conclui-se que o futuro do manejo do meduloblastoma repousa na combinação de monitoramento dinâmico via biópsia líquida com politerapias que ataquem simultaneamente a sinalização oncogênica e o metabolismo celular aberrante, buscando equilibrar o controle tumoral com a preservação das funções neurológicas e do desenvolvimento infantil.

Palavras-chave: Meduloblastoma. Subgrupos Moleculares. Terapias Direcionadas. Biópsia Líquida. Oncologia Pediátrica.

ABSTRACT

Medulloblastoma is the most prevalent malignant brain neoplasm in the pediatric population, characterized by marked clinical and biological heterogeneity and stratified into four main molecular subgroups: WNT, SHH, Group 3, and Group 4. Although traditional management with surgical resection, craniospinal radiotherapy, and chemotherapy has improved cure rates, survivors frequently develop severe neurocognitive and endocrine deficits due to the toxicity of conventional treatment. This narrative literature review, based on PubMed articles published between 2021 and 2025, sought to synthesize advances in therapeutic approaches to medulloblastoma. The results highlight the emergence of targeted therapies, such as DHODH enzyme inhibition for Group 3 medulloblastoma (frequently associated with MYC oncogene amplification) and the identification of new cell survival mechanisms. In monitoring, cerebrospinal fluid (CSF) liquid biopsy has become established for the assessment of measurable residual disease (MRD). Furthermore, new immunotherapy strategies focused on NK cells and checkpoint blockade are being explored to overcome immune evasion. It is concluded that the future of medulloblastoma management lies in combining dynamic monitoring via liquid biopsy with polytherapies that simultaneously target oncogenic signaling and aberrant cellular metabolism, seeking to balance tumor control with the preservation of neurological functions and child development.

Keywords: Medulloblastoma. Molecular Subgroups. Targeted Therapies. Liquid Biopsy. Pediatric Oncology.

RESUMEN

El meduloblastoma es la neoplasia cerebral maligna más frecuente en la población pediátrica, caracterizada por una marcada heterogeneidad clínica y biológica, y estratificada en cuatro subgrupos moleculares principales: WNT, SHH, Grupo 3 y Grupo 4. Si bien el tratamiento tradicional con resección quirúrgica, radioterapia craneoespinal y quimioterapia ha mejorado las tasas de curación, los supervivientes suelen desarrollar déficits neurocognitivos y endócrinos graves debido a la toxicidad del tratamiento convencional. Esta revisión narrativa de la literatura, basada en artículos de PubMed publicados entre 2021 y 2025, buscó sintetizar los avances en los enfoques terapéuticos para el meduloblastoma. Los resultados destacan la aparición de terapias dirigidas, como la inhibición de la enzima DHODH para el meduloblastoma del Grupo 3 (frequentemente asociado con la amplificación del oncogén MYC) y la identificación de nuevos mecanismos de supervivencia celular. En el

seguimiento, la biopsia líquida del líquido cefalorraquídeo (LCR) se ha consolidado como método para la evaluación de la enfermedad residual medible (ERM). Además, se están explorando nuevas estrategias de inmunoterapia centradas en las células NK y el bloqueo de puntos de control inmunitario para superar la evasión inmunitaria. Se concluye que el futuro del tratamiento del meduloblastoma reside en combinar la monitorización dinámica mediante biopsia líquida con politerapias que actúen simultáneamente sobre la señalización oncogénica y el metabolismo celular aberrante, buscando un equilibrio entre el control tumoral y la preservación de las funciones neurológicas y el desarrollo infantil.

Palabras clave: Meduloblastoma. Subgrupos Moleculares. Terapias Dirigidas. Biopsia Líquida. Oncología Pediátrica.

1 INTRODUÇÃO

O meduloblastoma representa a neoplasia cerebral maligna mais prevalente na população pediátrica, originando-se como um tumor embrionário na fossa posterior (Jackson & Packer, 2023). Caracteriza-se por uma marcante heterogeneidade clínica e biológica, sendo atualmente estratificado em quatro subgrupos moleculares principais: WNT, SHH (Sonic Hedgehog), Grupo 3 e Grupo 4 (Jackson & Packer, 2023; Kiang et al., 2025). Esta classificação revolucionou o entendimento da doença, revelando que cada subgrupo possui origens desenvolvimentais distintas e trajetórias oncogênicas específicas, o que exige estratégias terapêuticas diferenciadas para maximizar a sobrevida e minimizar as sequelas neurológicas (Kiang et al., 2025; Jackson & Packer, 2023). O meduloblastoma é o tumor cerebral maligno mais comum na infância, com média de diagnóstico aos 7 anos e predominância no sexo masculino. A classificação atual da Organização Mundial da Saúde recomenda um diagnóstico integrado, considerando características histológicas e moleculares, permitindo a estratificação dos subgrupos WNT, SHH e não-WNT/não-SHH, além da identificação de síndromes genéticas associadas ao desenvolvimento da doença, reforçando a importância da personalização terapêutica (Jackson & Packer, 2023).

Avanços recentes em estudos de transcriptômica de célula única têm permitido compreender com maior precisão a origem celular do meduloblastoma, evidenciando que cada subgrupo molecular deriva de populações progenitoras distintas no cerebelo em desenvolvimento. Alterações genéticas e epigenéticas específicas promovem interrupções nos programas normais de diferenciação neural, resultando em um estado de bloqueio maturacional que favorece a transformação maligna. Além disso, a plasticidade de linhagem e a heterogeneidade intratumoral contribuem significativamente para a progressão tumoral e resistência terapêutica, reforçando a necessidade de abordagens terapêuticas direcionadas ao contexto biológico de cada subtipo tumoral (Jackson & Packer, 2023; Kiang et al., 2025).

Em consonância com esses avanços, a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021) recomenda que o diagnóstico do meduloblastoma seja realizado de forma integrada, considerando não apenas os aspectos moleculares, mas também as características histológicas e os perfis de metilação. Além disso, diferentes variantes histológicas apresentam correlação com o prognóstico, variando desde formas de melhor evolução clínica a subtipos mais agressivos.

Tradicionalmente classificado como um tumor embrionário, o meduloblastoma tem sido progressivamente melhor compreendido com o avanço das técnicas de biologia molecular. A classificação mais recente da Organização Mundial da Saúde incorpora critérios histológicos e moleculares, permitindo a identificação de subgrupos distintos com implicações prognósticas e terapêuticas relevantes (JACKSON; PACKER, 2023). Entre esses, destacam-se os subgrupos

associados às vias WNT e SHH, além dos tumores não-WNT/não-SHH, anteriormente denominados grupos 3 e 4 (KIANG et al., 2025).

Historicamente, o manejo baseou-se na ressecção cirúrgica máxima segura, seguida de radioterapia craniospinal e quimioterapia sistêmica (Jackson & Packer, 2023). Contudo, embora as taxas de cura tenham avançado, os sobreviventes frequentemente enfrentam déficits neurocognitivos e endócrinos graves devido à toxicidade do tratamento convencional (Jackson & Packer, 2023; Poggi et al., 2025). Diante desse cenário, a pesquisa contemporânea foca na descalonização terapêutica para subgrupos de baixo risco e na identificação de novas vulnerabilidades metabólicas e imunológicas, visando a implementação de uma medicina de precisão que transcenda os protocolos citotóxicos tradicionais (Gwynne et al., 2022; Poggi et al., 2025).

Estudos recentes têm demonstrado avanços significativos na classificação molecular do meduloblastoma, com subdivisões mais detalhadas dentro dos quatro subgrupos clássicos (WNT, SHH, Grupo 3 e Grupo 4). Essas descobertas têm permitido uma melhor compreensão da origem celular do tumor e contribuído para a individualização do tratamento, tornando possível adaptar as terapias de acordo com o perfil biológico de cada paciente. Essa abordagem personalizada busca aumentar a sobrevida e reduzir os efeitos colaterais a longo prazo, especialmente em pacientes pediátricos.

2 METODOLOGIA

A presente investigação configura-se como uma revisão bibliográfica de caráter narrativo, estruturada com o intuito de sintetizar e analisar criticamente os avanços nas abordagens terapêuticas do meduloblastoma. A prospecção dos dados foi executada mediante consulta à base de dados PubMed, utilizando o descritor "Medulloblastoma", articulado conforme a terminologia do Medical Subject Headings (MeSH). Foram contemplados estudos publicados entre 2021 e 2025, com disponibilidade de texto integral nos idiomas inglês ou português, que abordassem de forma direta o tema. Os critérios de exclusão envolveram trabalhos que não apresentavam relação direta com o objeto de estudo, publicações duplicadas, revisões narrativas com baixo rigor metodológico e artigos não indexados na referida base. O processo curatorial envolveu a triagem de títulos e resumos, seguida pela leitura analítica dos textos completos para validação de sua relevância e originalidade científica. As informações extraídas foram organizadas e apresentadas de forma descritiva.

3 RESULTADOS

As evidências científicas recentes destacam a emergência de terapias direcionadas a subgrupos específicos. No meduloblastoma de Grupo 3, frequentemente associado à amplificação do oncogene MYC e pior prognóstico, a inibição da enzima dihidroorotato desidrogenase (DHODH) foi identificada como uma vulnerabilidade metabólica crítica. O uso de inibidores seletivos de DHODH demonstrou

induzir estresse metabólico, parada do ciclo celular e apoptose, apresentando-se como uma alternativa viável para este subgrupo agressivo (Gwynne et al., 2022). Adicionalmente, o estudo da tradução de quadros de leitura abertos (ORFs) não canônicos revelou novos mecanismos de sobrevivência das células tumorais, oferecendo potenciais alvos para o desenvolvimento de fármacos que bloqueiam a síntese proteica essencial para a malignidade (Hofman et al., 2024).

No campo do monitoramento terapêutico, a biópsia líquida através do líquido cefalorraquidiano (LCR) consolidou-se como uma ferramenta de alta precisão. A análise serial do DNA tumoral circulante (cfDNA) permite a avaliação da doença residual mensurável (MRD) com maior sensibilidade que a neuroimagem convencional, possibilitando a detecção precoce de recidivas e a personalização da intensidade do tratamento (Liu et al., 2021). No âmbito da imunoterapia, embora o meduloblastoma seja tradicionalmente considerado um tumor "frio" (com baixa infiltração imune), novas estratégias focadas em células NK (Natural Killer) e no bloqueio de pontos de controle imune (*checkpoints*) estão sendo exploradas para superar a evasão imunológica e o microambiente imunossupressor do tumor (Poggi et al., 2025).

O tratamento padrão baseado em cirurgia, radioterapia e quimioterapia tem demonstrado impacto positivo na sobrevida dos pacientes, especialmente quando associado ao diagnóstico precoce e adequada estratificação de risco, contribuindo para melhores desfechos clínicos e acompanhamento multiprofissional (Jackson & Packer, 2023).

4 DISCUSSÃO

A transição da oncologia pediátrica para uma abordagem estritamente molecular permitiu o refinamento dos protocolos de tratamento. Para o subgrupo WNT, que apresenta excelentes taxas de sobrevida, o foco atual reside na redução da intensidade da radioterapia para preservar a função cognitiva (Jackson & Packer, 2023). Em contrapartida, os subgrupos SHH e Grupos 3/4 exigem terapias intensificadas ou biológicas. A discussão sobre a origem celular, como os progenitores de células granulares do cerebelo para o SHH e células do lábio rômbo para o Grupo 3, fundamenta a busca por terapias que mimetizem o desenvolvimento normal ou induzam a diferenciação terminal (Kiang et al., 2025).

Paralelamente, avanços na compreensão do microambiente tumoral têm demonstrado que, apesar de tradicionalmente considerado um tumor imunologicamente “frio”, o meduloblastoma apresenta componentes imunológicos que podem ser explorados terapeuticamente. Estratégias envolvendo imunoterapia e modulação do sistema imune emergem como abordagens promissoras no tratamento da doença (Poggi et al., 2025).

A integração de novos biomarcadores moleculares e metabólicos reflete a necessidade de uma visão holística da biologia tumoral. Enquanto Gwynne et al. (2022) ressaltam a dependência de

pirimidinas no Grupo 3, outros autores enfatizam o papel das alterações epigenéticas e do microambiente imune (Hofman et al., 2024; Poggi et al., 2025). O maior desafio clínico permanece na translação desses achados pré-clínicos para ensaios de fase III, garantindo que o avanço tecnológico se converta em ganhos reais de qualidade de vida (Jackson & Packer, 2023). Conclui-se que o futuro do manejo do meduloblastoma repousa na combinação de monitoramento dinâmico via biópsia líquida com politerapias que ataquem simultaneamente a sinalização oncogênica e o metabolismo celular aberrante (Liu et al., 2021; Gwynne et al., 2022).

A compreensão das origens celulares e dos mecanismos moleculares do meduloblastoma contribui para o avanço da medicina de precisão, permitindo o desenvolvimento de terapias direcionadas e menos tóxicas, com potencial de melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Kiang et al., 2025).

5 CONCLUSÃO

Apesar dos avanços no tratamento do meduloblastoma pediátrico, a qualidade de vida dos sobreviventes ainda representa um grande desafio clínico, devido às sequelas neurológicas, cognitivas e hormonais decorrentes da toxicidade da radioterapia e quimioterapia. Neste cenário, a medicina de precisão, pautada na estratificação molecular, emerge como essencial para desescalonar o tratamento em subgrupos de bom prognóstico (WNT) e intensificar as terapias biológicas nos subtipos mais agressivos (SHH, Grupo 3 e Grupo 4).

Os avanços cruciais revelados por esta revisão destacam a emergência de terapias direcionadas — como a inibição da enzima DHODH para explorar vulnerabilidades metabólicas em tumores do Grupo 3 — e a exploração de novas estratégias de imunoterapia e modulação do microambiente tumoral. Paralelamente, o monitoramento dinâmico da doença residual mensurável (MRD) via biópsia líquida no líquido cefalorraquidiano (LCR) consolida-se como uma ferramenta de alta precisão para a detecção precoce e personalização da intensidade do tratamento.

Conclui-se que o futuro do manejo do meduloblastoma repousa na combinação estratégica de monitoramento dinâmico com politerapias que ataquem simultaneamente a sinalização oncogênica e o metabolismo celular aberrante. O desafio final é traduzir esses achados pré-clínicos em ensaios de fase III, garantindo um equilíbrio eficaz entre o controle tumoral e a preservação do desenvolvimento e da função neurológica infantil.

REFERÊNCIAS

GWYNNE, W. D. et al. Cancer-selective metabolic vulnerabilities in MYC-amplified medulloblastoma. **Cancer Cell**, v. 40, n. 12, p. 1488-1502.e7, 2022.

HOFMAN, D. A. et al. Translation of non-canonical open reading frames as a cancer cell survival mechanism in childhood medulloblastoma. **Molecular Cell**, v. 84, n. 2, p. 261-276.e18, 2024.

JACKSON, K.; PACKER, R. J. Recent Advances in Pediatric Medulloblastoma. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 23, n. 12, p. 841-848, 2023.

KIANG, K. M. et al. Developmental Origins and Oncogenesis in Medulloblastoma. **Annual Review of Neuroscience**, v. 48, p. 85-102, 2025.

LIU, A. P. Y. et al. Serial assessment of measurable residual disease in medulloblastoma liquid biopsies. **Cancer Cell**, v. 39, n. 11, p. 1519-1530.e4, 2021.

POGGI, A. et al. Medulloblastoma biology and immunotherapy. **Frontiers in Immunology**, v. 16, p. 1602930, 2025.