

Diretriz: Tratamento do Meduloblastoma em crianças e adolescentes.

## INTRODUÇÃO

O meduloblastoma e o tumor cerebral mais comum em crianças de zero a 4 anos. É um tumor raro em adultos e 75% deles acontecem em pacientes abaixo de 16 anos de idade<sup>1</sup>.

O tratamento inclui cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Os questionamentos persistem quanto à necessidade de retirada total, necessidade e indicação de re-operação da lesão residual, qual o papel da quimioterapia e a radioterapia do neuroeixo e o melhor tratamento da hidrocefalia que frequentemente acompanha estes tumores.

**Objetivo:** definir as melhores alternativas de diagnóstico e tratamento para o meduloblastoma na criança e adolescente e recomenda-las quando possível.

Esta diretriz é endereçada aos médicos, gestores de saúde e tomadores de decisão no tratamento da doença em questão.

A diretriz foi baseada em questões clínicas que foram especificadas para o tipo de paciente e o método de realização da diretriz descreveu as bases de dados consultadas, a estratégia de busca eletrônica, os tipos de estudo a serem avaliados e os critérios para formulação das recomendações. As questões clínicas foram definidas pelos autores (grupo de Neurocirurgiões do departamento de Neurocirurgia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia). As estratégias de busca eletrônica para cada questão clínica estão descritas no anexo I. O número após cada estratégia revela o número de artigos inicialmente recuperados pela estratégia. Na extração dos dados, os artigos finalmente identificados como relacionados à questão foram descritos no texto. Os demais foram excluídos por não tratarem especificamente da questão.

**Pacientes:** Os pacientes para os quais a diretriz é construída são crianças, adolescentes e adultos jovens, entre 0 a 18 anos, com diagnóstico de meduloblastoma.

**Os métodos da realização desta diretriz** foram àqueles envolvidos em medicina baseada em evidências, determinando os ensaios primários como o estudo com a melhor qualidade de informação existente para a tomada de decisões.

**As bases de dados consultadas** foram a MEDLINE, 1966 a 2013, e a Central Cochrane de ensaios randomizados, utilizando os termos do vocabulário padronizado (MESH) e termos do texto: As referências obtidas nos estudos primários foram avaliadas em busca de outros trabalhos, assim como trabalhos do conhecimento dos autores da diretriz.

A correspondência entre o grau de recomendação e a força de evidência científica está descrita após a extração dos dados de cada trabalho (em parênteses) e foi classificada como segue abaixo:

**A** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

**B** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C** Relatos de casos e estudos não controlados.

**D** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

O tamanho e a direção do efeito, os benefícios, os efeitos colaterais e os riscos foram considerados para formular as recomendações.

Os artigos foram selecionados segundo a hierarquia da formulação da evidência, com prioridade pelos ensaios randomizados e, na falta destes, seguindo-se para aqueles de melhor nível de evidência disponível.

### **Questões clínicas**

#### **I-Qual é a historia natural do meduloblastoma na criança e no adolescente?**

A estratégia de busca está descrita no anexo I.

#### **Resultados:**

Há poucos artigos descrevendo a historia natural. A busca eletrônica encontrou 22 publicações, cuja avaliação final revelou dois trabalhos descrevendo a historia natural no adulto e dois outros em crianças. Outros três trabalhos foram relacionados do estudo das referencias e do conhecimento dos autores.

#### **Extração dos dados:**

**Importância da idade:** Entre as crianças e adolescentes com meduloblastoma, crianças abaixo de três anos de idade tem pior prognostico do que aquelas com idade maior<sup>3</sup>.

**O grau de diferenciação tumoral:** O grau de diferenciação do tecido tumoral tem importancia com relação à sobrevida. Em um estudo, doentes com 90% ou mais do tecido tumoral total indiferenciado exibiram prognóstico extremamente ruim (com nenhum dentre nove pacientes operados permaneceram vivos ao fim de 3 anos), em contraste com 60% de sobrevida de pacientes com com tumores com graus de indiferenciação menores que 90% (c)<sup>3</sup>.

**O Intervalo livre de doença após o tratamento:** Após o tratamento, o intervalo livre de doença por 5 anos em um trabalho foi de 54%<sup>2</sup> (C). As recidivas do tumor, quando ocorrem, acontecem antes dos oito anos de tratamento.

A intensidade da hidrocefalia, o tamanho do tumor e a presença de invasão do tronco não tiveram em relação com o prognostico<sup>4(D),5 (C),6(c)</sup>. (C)

**Recomendação:** Recomenda-se considerar o meduloblastoma como doença grave. Em crianças abaixo de 3 anos e com tumores indiferenciados a

sobrevida é menor. Crianças maiores que 3 anos e com tumores menos anaplásicos tem sobrevida maior.(C)

## **II- E necessária à ressecção completa do Meduloblastoma?**

Foram avaliados estudos comparando ressecções parciais e completas. A estratégia de busca foi descrita no anexo I.

Foram encontrados 960 artigos pela busca eletrônica. Destes, foram inicialmente selecionados pelo título 12 artigos. Sete artigos foram selecionados pelos resumos. O artigo de Solheim foi excluído, pois se trata de comparações de mortalidade entre regiões de um mesmo país.

### **Extração dos dados:**

Lang et al.<sup>7</sup> (C) publicaram uma série de casos com análise retrospectiva em crianças maiores que 6 meses com tumor cerebral. Houve 4 pacientes com tumor neuroectodermico primitivo/meduloblastomas. Houve 2 mortes intraoperatorias dentre 16 casos operados. Dos 14 sobreviventes, 4 tiveram ressecções totais. Um dos pacientes com meduloblastoma teve ressecção completa (>90%), foi tratado com quimioterapia e radioterapia. A sobrevida foi de 1,2 anos e, no estado neurológico, o desenvolvimento neuropsicomotor estava prejudicado, a criança não engatinhava, não ficava de pé, falava poucas palavras e não se desenvolveu neuropsicologicamente durante a evolução. Outro paciente foi operado com 1,4 meses, sobreviveu por ½ ano e fez apenas Derivação Ventrículo Peritoneal como terapia adjuvante. Os autores descrevem 4 casos de meduloblastomas na serie mas apenas o resultado para dois.

Raimondi e Tomita<sup>8</sup> (C) estudaram 22 pacientes. Houve ressecção completa em 13 pacientes e, em 9 a ressecção foi subtotal. Os pacientes naquela época foram estudados com tomografia e mielografia. Todos os que foram submetidos à ressecção total estavam vivos e, dos 9 com ressecção parcial, 3 estavam vivos. Todos fizeram Radioterapia.

Wang et al.<sup>9</sup> (C) fizeram um estudo retrospectivo de 52 pacientes para análise dos fatores prognósticos. O resultado da análise univariada revelou que quanto maior a extensão da ressecção, melhor o prognostico. Na análise multivariada a extensão da ressecção não teve significância.

Monteigh et al.<sup>10</sup>(C) estudaram uma serie de 166 casos de tumor cerebral em crianças. Trinta e seis (36) casos foram de meduloblastoma e foram separados pela extensão da ressecção: ressecção completa, 16 casos; Incompleta, 14 casos; Biópsia, 6 casos. Pacientes com ressecção completa do MB tiveram maior sobrevida do que a ressecção incompleta e/ou biópsia.

Recomendação: Há evidencia (C) que a ressecção completa aumenta a sobrevida. Recomenda-se ressecção completa quando possível.

## **III-Quando o tumor residual no meduloblastoma precisa ser reoperado após a primeira cirurgia?**

Foram identificados 124 artigos potencialmente relacionados à pesquisa. Dez foram inicialmente selecionados pelos títulos e abstracts e avaliados <sup>(10-20)</sup>. Nenhum artigo estudou especificamente o efeito da reoperação em tumor residual.

O efeito da reoperação em caso de tumor residual após cirurgia necessita ser estudado.

#### **IV- Qual é a incidência de hidrocefalia no meduloblastoma?**

Devido ao fato dos diferentes tipos de tumores com suas localizações medianas ou laterais produzirem diferentes incidências de hidrocefalia e resultados diversos de alívio do bloqueio ao fluxo liquorico após a ressecção tumoral, foram estudados trabalhos exclusivos com meduloblastoma ou que possibilitasse avaliar os dados separadamente para cada tipo de tumor.

##### **Extração dos dados:**

Kombogiorgas<sup>21</sup>, Hoffman<sup>22</sup> e Muzundar<sup>23</sup> estudaram series específicas de meduloblastomas.

Muzundar numa série de 154 pacientes (2001-2010) observou hidrocefalia em 96,5% dos casos.

komborgiorgas em 2008 observou 100% de hidrocefalia em 20 pacientes e Hoffman, em uma série de 44 pacientes observou hidrocefalia em 93,18 pacientes.

Os três trabalhos produziram uma média de 96,56% de hidrocefalia nos pacientes com meduloblastoma.(C).

#### **V- Qual é o efeito da ressecção do tumor na resolução da hidrocefalia?**

Due-Tønnessen e Helseth <sup>24</sup> .(C) necessitaram de shunt (Derivação liquórica) em 53% dos meduloblastomas ressecados

Kombogiorgas<sup>21</sup>(C) em 2008 operou 20 pacientes com meduloblastoma e necessitou de shunt em 4 (20%).

Gopalakrishnan et al.<sup>25</sup> (C) mostraram que seus pacientes com meduloblastoma (38 pacientes) necessitaram de shunt em 36.8%.

Kumar et al.<sup>26</sup> (C) mostraram que 22,72% de seus pacientes necessitaram de shunt pos-operatório. Sete dos 55 submetidos a ressecção total necessitaram de shunt (12,7%), enquanto que 13 dos 33 submetidos a ressecção parcial necessitaram de shunt (39,3%).

Morelli<sup>27</sup> (C) obteve a necessidade de shunt em 6 de 27 meduloblastomas operados (22,22%).(C)

Lee <sup>28</sup> et al. (C), estudando 42 pacientes encontrou a necessidade de shunt em 17 (40%).

A média de necessidade de derivação após a ressecção do tumor foi de 32,45% (20 a 53%). A remoção do tumor trata a hidrocefalia associada em 67,55% dos casos (C).

Recomendação: recomenda-se a remoção do tumor no tratamento da hidrocefalia (C).

#### **VI- Qual é o efeito da terceiro ventriculostomia endoscópica na hidrocefalia associada ao meduloblastoma em comparação com a derivação ventriculoperitoneal??**

A busca eletrônica está descrita no anexo I. Foram isolados 64 trabalhos e apenas o estudo de El-Ghandour<sup>29</sup> (B) *comparou a terceiro ventriculostomia*

endoscópica (ETV) e derivação ventrículo-peritoneal (VPS) no tratamento de pacientes pediátricos com hidrocefalia obstrutiva acentuada devido à tumores da fossa posterior em 53 pacientes pediátricos (32 meduloblastomas).

**Extração dos dados:**

No grupo da terceiro-ventriculostomia, ocorreram complicações em 3 pacientes (Dois sangramentos intraoperatorios e um caso de fístula liquórica) e no grupo do shunt (derivação), ocorreram complicações em 6 pacientes (infecção do shunt em dois casos, um desses dois casos morreu, coleção subdural em dois casos, hematoma epidural em um caso e herniação ascendente em um caso). A terceiro ventriculostomia endoscópica teve menor tempo cirurgico que a derivação ventrículo-peritoneal(15 min contra 35 min).

Os dados de apenas um trabalho, sem grandes diferenças entre as complicações entre os grupos (6x3), não randomizado, nao permite afirmar a superioridade de um método pelo outro.

Recomendação: a terceiroventriculostomia e a derivação ventricular são opções para o tratamento da hidrocefalia que persiste após a remoção cirúrgica do meduloblastoma.

**VII- E necessario o uso da radioterapia no meduloblastoma?**

O estudo de Bouffet<sup>30</sup> (c), em 1992, adiou a radioterapia apenas na região supratentorial e manteve a rxt na fossa posterior e na coluna vertebral. Os pacientes tiveram recidiva de Meduloblastoma na região supratentorial. À partir deste trabalho a radioterapia tem sido realizada no Meduloblastoma para evitar a recidiva<sup>33,34,35</sup>.

Recomendação: recomenda-se o uso da radioterapia supra e infratentorial no tratamento de crianças com meduloblastoma (com idade maior ou igual a 3 anos) (B).

**VIII-Deve-se fazer radioterapia em crianças abaixo de 3 anos?**

Lafay-Cousin et al.<sup>31</sup> (B) estudaram 29 pacientes com meduloblastoma com 3 ou menos anos de idade comparando uso de radioterapia convencional cranioespinal (grupo tratado antes de 1994) com radioterapia apenas nas recidivas ou progressão da doença. O grupo que recebeu radioterapia convencional apresentou significativo rebaixamento da performance intelectual e acadêmica que o grupo em que a radioterapia foi adiada. Radioterapia tem sido evitada em crianças abaixo de 3 anos de idade<sup>32</sup>.

Recomendação: Radioterapia deve ser evitada ou utilizada para os casos de recidiva ou falta de controle tumoral para evitar déficit intelectual (B).

## **Anexo I: Estratégias de busca e número de trabalhos inicialmente recuperados pela busca eletrônica.**

---

### **Estratégia de busca: História Natural**

#-("medulloblastoma"[MeSH Terms] OR "medulloblastoma"[All Fields]) AND ("natural history"[MeSH Terms] OR ("natural"[All Fields] AND "history"[All Fields]) OR "natural history"[All Fields])-22

### **Estratégia de busca: Efeito da extensão da ressecção tumoral**

#-("medulloblastoma"[MeSH Terms] OR "medulloblastoma"[All Fields]) AND (("craniotomy"[MeSH Terms] OR "craniotomy"[All Fields]) OR ("microsurgery"[MeSH Terms] OR "microsurgery"[All Fields]) OR ("neurosurgical procedures"[MeSH Terms] OR ("neurosurgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "neurosurgery"[All Fields] OR "neurosurgery"[MeSH Terms]) OR ("neurosurgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields]) OR "neurosurgical procedures"[All Fields]))-960

### **Estratégia de busca: reoperação na presença de tumor residual após cirurgia**

#("medulloblastoma"[MeSH Terms] OR "medulloblastoma"[All Fields]) AND ("residual tumour"[All Fields] OR "neoplasm, residual"[MeSH Terms] OR "neoplasm"[All Fields] AND "residual"[All Fields]) OR "residual neoplasm"[All Fields] OR ("residual"[All Fields] AND "tumor"[All Fields]) OR "residual tumor"[All Fields]) -124

### **Estratégia de busca: Comparação da remoção do tumor, terceiro-ventriculostomia e derivação liquórica no tratamento da hidrocefalia.**

#("medulloblastoma"[MeSH Terms] OR "medulloblastoma"[All Fields]) AND ("hydrocephalus"[MeSH Terms] OR "hydrocephalus"[All Fields]) AND "management"[All Fields] OR "disease management"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] AND "management"[All Fields]) OR "disease management"[All Fields]) OR ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))-159.

### **Estratégia de busca: Qual é o efeito da terceiro ventriculostomia endoscópica na hidrocefalia associada ao meduloblastoma em comparação com a derivação ventriculoperitoneal?**

# ("medulloblastoma"[MeSH Terms] OR "medulloblastoma"[All Fields]) AND ("endoscopic third ventriculostomy"[All Fields] OR "ventriculoperitoneal shunt"[All Fields])-64

### **Estratégia de busca: É necessário o uso da radioterapia no Meduloblastoma?**

"Medulloblastoma/radiotherapy"[Mesh] AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields])-129

### **Estratégia de busca: Qual o efeito da radioterapia em crianças abaixo de 3**

### ***anos de idade?***

("medulloblastoma"[MeSH Terms] OR "medulloblastoma"[All Fields]) AND ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms]) AND younger[All Fields] AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])-76

---

### **Referências**

1. Smee RI, Williams JR, De-Loyde KJ, Meagher NS, Cohn R. Medulloblastoma: progress over time. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012 Apr;56(2):227-34.
2. Albright AI, Wisoff JH, Zeltzer PM, et al. effects of medulloblastoma resection in outcome in children: a report from the children, s Cancer Group. *Neurosurgery* 1996, 38:265-271.
3. Gaffney CC, Sloane JP, Bradley NJ, Bloom HJ. Primitive neuroectodermal tumours of the cerebrum. Pathology and treatment. *J Neurooncol.* 1985;3(1):23-33.
4. Karin M Muraszko, Barunashish Brhama and Daniel Orringer, Medulloblastoma, chap 35, pg 613. *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery* A Ieland Albright, Ian Pollack, David Adelson, 2008 Thieme .
5. Kunschner LJ, Kuttesch J, Hess K, Yung WK. Survival and recurrence factors in adult medulloblastoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience from 1978 to 1998. *Neuro Oncol.* 2001 Jul;3(3):167-73.
6. Boiardi A, Silvani A, Eoli M, Fariselli L, Zappacosta B, Salmaggi A. Embryonal tumors in the adult population: implications in therapeutic planning. *Neurol Sci.* 2000 Feb;21(1):23-30.
7. Lang SS, Beslow LA, Gabel B, Judkins AR, Fisher MJ, Sutton LN, Storm PB, Heuer GG. Surgical treatment of brain tumors in infants younger than six months of age and review of the literature. *World Neurosurg.* 2012 Jul;78(1-2):137-44.
8. Raimondi AJ, Tomita T. Medulloblastoma in childhood: comparative results of partial and total resection. *Childs Brain.* 1979;5(3):310-283.
9. Wang KC, Lee JI, Cho BK, Kim IH, Kim JY, Shin HY, Ahn HS, Han DH. Treatment outcome and prognostic factors of medulloblastoma. *J Korean Med Sci.* 1994 Feb;9(1):64-73.
10. Monteith SJ, Heppner PA, Woodfield MJ, Law AJ. Paediatric central nervous system tumours in a New Zealand population: a 10-year experience of epidemiology, management strategies and outcomes. *J Clin Neurosci.* 2006 Aug;13(7):722-9.
11. Fried I, Huang A, Bartels U, Tabori U, Laperriere N, Dirks P, Bouffet E. Chronic Residual Lesions in Metastatic Medulloblastoma Patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Mar 21.

12. Kombogiorgas D, Puget S, Boddaert N, Peet A, English M, Natarajan K, Grill J, Couanet D, Sainte-Rose C, Sgouros S. Appraisal of the current staging system for residual medulloblastoma by volumetric analysis. *Childs Nerv Syst.* 2011; 27(12):2101-6.
13. Ranger A, McDonald W, Bauman GS, Del Maestro R. Effects of surgical excision and radiation on medulloblastoma cell invasiveness. *Can J Neurol Sci.* 2009. Sep;36(5):631-7.
14. Schubert MI, Wilke M, Müller-Wehrich S, Auer DP. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of treatment-associated changes in recurrent and residual medulloblastoma: preliminary observations in three children. *Acta Radiol.* 2006;47(10):1100-4.
15. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, Allen JC, Stevens KR, Stanley P, Li H, Wisoff JH, Geyer JR, McGuire-Cullen P, Stehbens JA, Shurin SB, Packer RJ. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):832-45.
16. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery.* 1996 Feb;38(2):265-71.
17. Sure U, Berghorn WJ, Bertalanffy H, Wakabayashi T, Yoshida J, Sugita K, Seeger W. Staging, scoring and grading of medulloblastoma. A postoperative prognosis predicting system based on the cases of a single institute. *Acta Neurochir (Wien).* 1995;132(1-3):59-65.
18. Patrice SJ, Tarbell NJ, Goumnerova LC, Shrieve DC, Black PM, Loeffler JS. Results of radiosurgery in the management of recurrent and residual medulloblastoma. *Pediatr Neurosurg.* 1995;22(4):197-203.
19. Bourne JP, Geyer R, Berger M, Griffin B, Milstein J. The prognostic significance of postoperative residual contrast enhancement on CT scan in pediatric patients with medulloblastoma. *J Neurooncol.* 1992 Nov;14(3):263-70.
20. Korah MP, Esiashvili N, Ma zewski CM, Hudgins RJ, Tighiouart M , Janss AJ, Schwaibold FP, Crocker IR, Curran WJ Jr, Marcus RB Jr. .Incidence, risks, and sequelae of posterior fossa syndrome in pediatric medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 May 1;77(1):106-12
21. Kombogiorgas D, Natarajan K, Sgouros S. Predictive value of preoperative ventricular volume on the need for permanent hydrocephalus treatment immediately after resection of posterior fossa medulloblastomas in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2008 Jun;1(6):451-5.
22. Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP. Metastasis via ventriculoperitone patients with medulloblastoma. *J Neurosurg.* 1976 May;44(5):562-6.
23. Muzumdar DP. Ventricular CSF drainage and medulloblastoma. *Ped Neurosurg.* 2007;43(1):74-5.



24. Due-Tønnessen BJ, Helseth E. Management of hydrocephalus in children with posterior fossa tumors. *Childs Nerv Syst.* 2007;43(2):92-6.
25. Gopalakrishnan CV, Dhakoji A, Menon G, Nair S. Factors predicting the need for cerebrospinal fluid diversion following posterior fossa tumor surgery in children. *Pediatr Neurosurg.* 2012;48(2):93-101.
26. Kumar V, Phipps K, Harkness W, Hayward RD. Ventriculo-peritoneal shunt requirement in children with posterior fossa tumors. *Br J Neurosurg.* 1996 Oct;10(5):467-70.
27. Morelli D, Pirotte B, Lubansu A, Detemmerman D, Aeby A, Fricx C, Berré J, David P, Brotchi J. Childs Nerv Syst. Persistent hydrocephalus after early surgical management of posterior fossa tumors in children: is routine preoperative endoscopic third ventriculostomy justified? *J Neurosurg.* 2005 Sep;103(3 Suppl):247-52.
28. Lee M, Wisoff JH, Abbott R, Freed D, Epstein FJ. Management of hydrocephalus in children with posterior fossa medulloblastoma. *Pediatr Neurosurg.* 1994;20(4):240-7
29. El-Ghandour NM. Endoscopic third ventriculostomy versus ventriculoperitoneal shunt in the management of hydrocephalus in children. *Childs Nerv Syst.* 2011 Jan; 27 (1) :117-26.
30. Bouffet E, Bernard JL, Frappaz D, Gentet JC, Roche H, Tron P, Carrie C, Raybaud C, Joannicelli C, Lapras CM. A protocol for cerebellar medulloblastoma: supratentorial radiotherapy may not be avoided. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24(1):79-85.
31. Lafay-Cousin L, Bouffet E, Hawkins C, Amid A, Huang A, Mabbott DJ. Impact of radiation avoidance on survival and neurocognitive outcome in infant medulloblastoma. *Curr Oncol.* 2009 Dec;16(6):21-8.
32. Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, Gnekow A, Bode U, Graf N, Berthold F, Henze G, Wolf M, Kortmann RD, Pietsch T, Kuehl J; German Pediatric Brain Tumor Study Group. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 10;30(26):3187-93.
33. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, Massimino M, Reddingius R, Benesch M, Carrie C, Taylor R, Gandola L, Björk-Eriksson T, Giralt J, Oldenburger F, Pietsch T, Figarella-Branger D, Robson K, Forni M, Clifford SC, Warmuth-Metz M, von Hoff K, Faldum A, Mosseri V, Kortmann R. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy in early childhood medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 10;30(26):3187-93.
34. Christopherson KM, Bradley JA, Rotondo RL, Pincus DW, Fort JA, Morris CG, Mendenhall NP, Marcus RB Jr, Indelicato DJ. Local control in non-metastatic medulloblastoma. *Acta Oncol.* 2014 Jul 3:1-7.
35. Pichandi A, Ganesh KM, Jerrin A, Balaji K, Sridhar PS, Surega A. Cranio Spinal Irradiation of Medulloblastoma Using High Precision Techniques - A Dosimetric Comparison. *Technol Cancer Res Treat.* 2014 Mar 17. [Epub ahead of print]

