

# Análise de sobrevida de pacientes portadores de tumores do sistema nervoso central

## *Survival analysis of patients with central nervous tumor*

Eduardo Ribeiro Lima<sup>1</sup>, Jussara Aparecida Resende<sup>2</sup>, Cássio da Cunha Ibiapina<sup>3</sup>, Benigna Maria de Oliveira<sup>4</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20150091

### RESUMO

**Objetivos:** analisar a sobrevida de pacientes com diagnóstico de tumores do sistema nervoso central (SNC) em um serviço de referência em Oncologia Pediátrica, sua apresentação clínica, evolução e influência de fatores prognósticos. **Métodos:** estudo de corte histórica. Foram estudados pacientes menores de 19 anos, no período de março de 2003 a dezembro de 2009. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a probabilidade de sobrevida global (SGLO). O teste de *log rank* e o modelo de regressão de Cox foram usados nas análises univariada e multivariada. **Resultados:** foram incluídos 159 pacientes, com mediana de tempo de seguimento de 13 meses. O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico teve mediana de 1,9 mês; 52% eram do gênero masculino. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 7,2 anos. Os diagnósticos histológicos mais frequentes foram glioma de baixo grau (27%), meduloblastoma (19,5%) e tumor de tronco encefálico (17,6%). Cefaleia foi o sintoma mais frequente ao diagnóstico. A localização primária mais comum dos tumores foi a infratentorial (55,3%). A SGLO aos cinco anos foi de 42% (IC 95, 33 a 53%). Na análise univariada, foi observada associação significativa entre tempo de surgimento dos sintomas e o diagnóstico ( $p=0,046$ ) e diagnóstico histológico ( $p<0,001$ ). Na análise multivariada, esses fatores mantiveram-se e foram acrescidos da localização primária do tumor. **Discussão:** a SGLO observada neste estudo foi claramente inferior às descritas na literatura internacional, porém semelhante à de dois outros centros de referência nacionais. Estudos multicêntricos em nível nacional são necessários para confirmação desses resultados.

**Palavras-chave:** Neoplasias Encefálicas; Análise de Sobrevida; Criança; Adolescente.

### ABSTRACT

**Objetives:** To evaluate outcome of patients with the diagnosis of Central Nervous System tumors at a local reference pediatric oncology service, their clinical presentation, evolution and influence of prognostic factors. **Methods:** Patients enrolled in this retrospective study between March, 2003 and December, 2009, were less than nineteen years old at the time of the diagnosis. Kaplan-Meier method was used to estimate the overall survival (OS). Log rank test and Cox's method were used in the statistical analysis. **Results:** Study population consisted of 159 patients with median follow up period of 13 months. Median of the time between onset of symptoms and diagnosis was 1,9 months. Boys comprised 52% of the studied population. Median age at diagnosis was 7,2 years. Most common diagnostic subtypes were low grade glioma (27%), medulloblastoma (19,5%) and brain stem tumors (17,6%). Headache was the most frequent symptom (57%) and infratentorial tumors correspond to 55,3% of the cases. An estimated OS of 42% (CI 95%, 33% to 53%) was observed for the role group. An association between the time of onset of symptoms and diagnosis ( $p=0,046$ ) and histological classification of the tumors ( $p<0,001$ ). In the multivariate analysis, these variables were sustained, added of the primary location of the tumor in the Central

Instituição:  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:  
Benigna Maria de Oliveira  
E-mail: benigna@uol.com.br

*Nervous System. Discussion: Overall survival detected in this study was clearly worse when compared with international centers rates, although were similar to other Brazilian studies. It's important to develop multicentric studies to confirm data showed in this study.*

*Key words: Brain Neoplasms; Survival Analysis; Child; Adolescent.*

## INTRODUÇÃO

O câncer infantojuvenil, que acomete pacientes de zero a 18 anos, é considerado raro se comparado aos tumores de adultos, correspondendo a 0,5 a 3% de todos os tumores malignos. Em média, um médico generalista do Reino Unido atende a um caso de criança com câncer a cada 20 anos de sua profissão.<sup>1</sup> Estimativas realizadas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) para os anos de 2008-2009 projetavam cerca de 10.000 novos casos por ano em crianças e adolescentes no Brasil.

As taxas de mortalidade e sobrevida por câncer constituem uma das melhores medidas do progresso na luta contra essa doença. Estudos mostram aumento progressivo da sobrevida dos pacientes portadores de câncer infantojuvenil nas últimas décadas com o advento de protocolos de tratamento multimodal, que associam cirurgia a quimioterapia e radioterapia.<sup>2</sup> Apesar disso, no Brasil, em 2005, a mortalidade por essa doença ainda correspondeu a 8% de todos os óbitos em pessoas entre um e 19 anos, configurando-se na segunda maior causa de óbito nessa faixa etária, atrás apenas das denominadas causas externas, tais como violência e acidentes, como ocorre em países desenvolvidos. Essa alteração pode ser explicada pela melhoria nas atuais políticas de prevenção e tratamento de outras doenças comuns às crianças e aos adolescentes, como as doenças infecciosas, o que impactou baixos índices de mortalidade pelas mesmas. Tal constatação traz novos desafios para a atenção oncológica pediátrica em nosso país.

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são considerados o segundo grupo mais prevalente de neoplasias da infância e adolescência, superados apenas pelas leucemias.<sup>3-5</sup> Correspondem a um vasto grupo de neoplasias com diferenças na localização primária, tipo histológico e comportamento. O tratamento varia de acordo com suas características e também conforme fatores inerentes ao paciente, como a idade, sendo baseado no uso isolado ou associado de cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

Apesar de todos os avanços obtidos nas últimas décadas, ainda representam as neoplasias com maior índice de mortalidade em Oncologia Pediátrica.<sup>6</sup>

Tendo em vista a escassez de dados na literatura sobre os tumores do SNC no Brasil, este estudo teve como objetivo descrever a apresentação clínica, a evolução e os fatores prognósticos relacionados à sobrevida global em um grupo de crianças e adolescentes portadores dessas neoplasias, acompanhados e tratados em uma única instituição.

## MÉTODOS

Estudo de coorte histórica. A população consistiu de pacientes com idade inferior a 19 anos no momento do diagnóstico, portadores de tumores primários do SNC, acompanhados e tratados no Serviço de Oncologia e Hematologia Pediátrica do Hospital da Baleia (HB), no período de 2003 a 2009. Todos tiveram o diagnóstico confirmado por exame histopatológico, exceto os portadores de tumor intrínseco do tronco encefálico ou de vias ópticas, nos quais estão contraindicadas biópsia e cirurgia devido à alta morbidade e mortalidade relacionadas a esses procedimentos. Nestes casos, o diagnóstico foi feito com auxílio de métodos de imagem.

Os critérios de exclusão foram: ausência de dados no prontuário que inviabilizasse a realização do estudo; pacientes sem diagnóstico histopatológico confirmado, exceto para portadores de tumor intrínseco do tronco encefálico ou de vias ópticas.

Os pacientes foram agrupados de acordo com seu diagnóstico histológico, conforme descrição clássica na literatura:

- meduloblastoma;
- tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) supratentorial;
- gliomas de baixo grau;
- gliomas de alto grau;
- tumores do tronco encefálico;
- ependimoma;
- craniofaringioma;
- tumores do plexo coroide;
- tumores de células germinativas primários do SNC (TCG);
- outros tumores mais raros na infância e adolescência (meningioma, neurocitoma, hemangiopericitoma, tumor teratoide-rabdoide atípico em SNC, tumor diembrioblástico-DNET, gangliocitoma e outros).

As recidivas foram confirmadas por meio de exames radiológicos, seja com tomografia de crânio e/ou ressonância de encéfalo e coluna, quando indicadas. Algumas tiveram confirmação histopatológica quando ressecção cirúrgica foi indicada para o tratamento da mesma.

Os cálculos e as curvas de sobrevida foram feitos utilizando o programa "R" de domínio público.

Na análise descritiva, os resultados foram obtidos utilizando frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas; para as variáveis quantitativas calcularam-se medidas de tendência central (mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão).

A probabilidade de sobrevida global (SGLO) foi estimada pelo método de Kaplan-Meier. A SGLO foi definida como tempo decorrido entre o diagnóstico e o óbito, independentemente da causa. O teste de *log rank* foi empregado para comparação entre as curvas de sobrevida na análise univariada das variáveis categóricas e o modelo de regressão de Cox univariado, para as quantitativas.

Na análise multivariada, foram ajustados modelos de regressão de Cox. Todas as covariáveis com valor de  $p \leq 0,25$  na análise univariada foram incluídas no modelo inicial. As covariáveis que isoladamente possuíam valor de  $p \leq 0,05$  permaneceram para a próxima etapa, que consistiu em investigar se estas conjuntamente eram significativas. Adotando o mesmo critério, foram realizadas diversas etapas com entrada e saída de covariáveis até que restassem somente aquelas com valor de  $p \leq 0,05$ . A adequação do modelo foi avaliada por meio do teste global de riscos proporcionais.

Foi adotado como estatisticamente significativo o valor de  $p \leq 0,05$ .

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas (pareceres ETIC 683/08 e 019/2008). A assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido foi solicitada aos pacientes ainda em acompanhamento e/ou seus responsáveis.

## RESULTADOS

No período do estudo, 164 pacientes portadores de tumores do SNC foram acompanhados e tratados no Hospital da Baleia. Destes, cinco foram excluídos por não apresentarem diagnóstico histológico confirmado e não pertencerem ao grupo com tumores intrínsecos do tronco encefálico ou de vias ópticas. Foram incluídos, nesta casuística, 159 pacientes.

Houve predominância do gênero masculino (52,2%). A idade ao diagnóstico variou de 23 dias a 18,5 anos – mediana: 7,2 anos. O tempo de acompanhamento variou de três dias a 144 meses (mediana de 13 meses). O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou de um dia a 42 meses (mediana de 1,9 mês).

A distribuição dos pacientes em relação ao diagnóstico histológico encontra-se na Tabela 1.

**Tabela 1** - Probabilidade de Sobrevida Global (SGLO) aos 5 anos para os 159 pacientes de acordo com os diferentes subtipos histológicos de Tumores do SNC

Subtipo histológico	Número (No) de pacientes por subtipo histológico	SGLO(%) – (IC95%)
Meduloblastoma	31	39 (23-66)
PNET Supratentorial	12	10 (02-66)
Glioma de Baixo Grau	43	88 (78-99)
Glioma de Alto Grau	12	27 (10-72)
Tumor de Tronco Encefálico	28	0 (–)
Ependimoma	10	53 (22-100)
Craniofaringioma	7	57 (30-100)
Tumor do Plexo Coroide	4	0 (–)
Tu Células Germinativas	6	50 (19-100)
Outros	6	50 (23-100)
<b>Total</b>	<b>159</b>	<b>42 (33-53)</b>

As manifestações clínicas ao diagnóstico relacionadas com mais frequência foram cefaleia – 57,0% (89/156), vômitos – 50,6% (79/156) e alterações da marcha – 38,5% (60/156). Crises convulsivas ocorreram em 15,7% (24/156).

Em relação à localização primária do tumor, a maioria (55,3%) era de tumores infratentoriais (88/159); 29,6% eram supratentoriais; outros 10,7% tinham origem na região do tálamo, núcleos da base e estruturas adjacentes; e 4,4% dos tumores acometiam primariamente a medula espinhal.

Quanto aos exames de estadiamento, 40,9% dos pacientes (65/159) realizaram ressonância magnética e em 28,3% dos casos (45/159) foi realizada a pesquisa de células neoplásicas no líquido cefaloraquidiano. Apenas dois pacientes tiveram pesquisa de células neoplásicas positiva, um com diagnóstico de meduloblastoma e o outro de tumor de células germinativas em SNC.

Dos 159 pacientes, 113 foram submetidos à cirurgia para ressecção tumoral. Destes, 54% tiveram ressecção parcial, 44,2% ressecção total ou subtotal e em

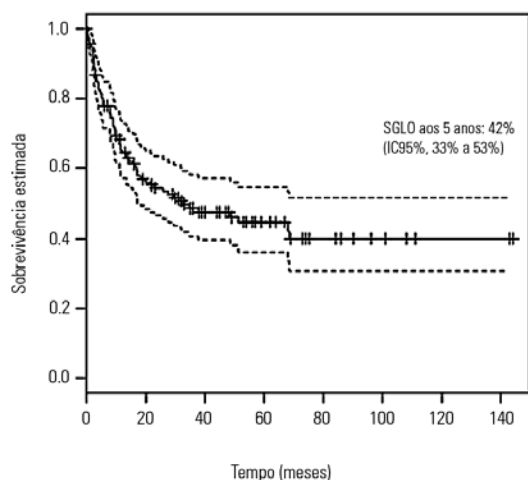
1,8% dos casos não havia relato sobre a extensão da ressecção. Em 18 dos 159 casos, a cirurgia para ressecção, apesar de indicada, não foi realizada ou foi feita apenas biópsia da lesão tumoral. Em 28 casos, a cirurgia não estava indicada, por se tratar de tumor intrínseco do tronco encefálico ou de vias ópticas.

Em relação ao uso de tratamentos adjuvantes, a radioterapia foi utilizada por 55,4% dos pacientes (88/159), a quimioterapia foi prescrita para 54,7% dos casos (87/159) e 40,2% dos pacientes (64/159) utilizaram ambas as modalidades concomitantemente.

Durante o período de acompanhamento, 75 pacientes (47,2%) faleceram, sendo 65 por progressão tumoral, oito por sepse durante episódios de neutropenia e dois devido a complicações cirúrgicas. Dos 159 pacientes, 17 (10,7%) apresentaram recidiva. Destes, seis faleceram.

A SGLO aos cinco anos para todo o grupo foi de 42% (IC 95%, 33% a 53%, Figura 1).

Na análise univariada, não foi constatada relação significativa do gênero com a SGLO ( $p=0,424$ ).



**Figura 1** - Probabilidade estimada de sobrevida global (SGLO), em meses, dos 159 pacientes do estudo.

A idade foi considerada, inicialmente, como variável quantitativa. Não foi observada relação significativa dessa variável com a SGLO ( $p=0,472$ ). Quando foi feita a categorização de acordo com faixas etárias, comparando-se o grupo com idade igual ou inferior a três anos (28/159) com os demais pacientes (131/159), também não foi registrada diferença significativa na SGLO ( $p=0,207$ ).

Para a variável “tempo entre o surgimento dos sintomas e o diagnóstico”, detectou-se associação significativa com a SGLO ( $p=0,046$ ), indicando que quanto maior o intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico, menor o risco de óbito.

A localização primária do tumor no SNC não mostrou relação significativa com a SGLO ( $p=0,083$ ).

Pode-se demonstrar associação significativa entre a variável “diagnóstico histopatológico” e a SGLO ( $p<0,001$ ) quando foram analisados todos os subtipos histológicos em conjunto. A SGLO para cada subtipo está listada na Tabela 1.

Na análise multivariada, idade, diagnóstico histopatológico, localização primária do tumor e tempo entre o aparecimento de sintomas e o diagnóstico foram as variáveis consideradas possíveis candidatas para comporem um modelo preliminar para explicar a evolução dos pacientes até o óbito (valores de “p” inferiores a 0,25).

Verificou-se associação significativa entre o diagnóstico histológico e o tempo para a evolução a óbito. Entretanto, devido ao grande número de categorias (10 subtipos de diagnóstico histológico), o modelo de Cox não se ajustou adequadamente. Portanto, não foi possível quantificar essa associação. A variável “idade” não mostrou associação também nessa etapa do estudo.

As características presentes no modelo multivariado final foram: localização do tumor e tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico (Tabela 2).

**Tabela 2** - Resultados do ajuste do modelo de Cox para evolução para o óbito

Modelo final	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	Risco relativo	IC 95%	
					Inf.	Sup.
<b>Localização do tumor</b>						
Infratentorial				1,0		
Supratentorial	0,2	0,3	0,589	1,2	0,6	2,2
Linha média	0,3	0,5	0,561	1,3	0,5	3,2
Medula espinhal	1,8	0,5	0,001	5,8	2,0	16,3
Tempo entre o sintoma e diagnóstico (meses)	-0,1	0,04	0,025	0,9	0,84	0,98

Em relação à localização do tumor no SNC, verificou-se que o risco de óbito para os pacientes com tumor na medula espinhal é aproximadamente seis vezes o risco de óbito dos pacientes com tumores primários da região infratentorial do encéfalo. Não foi constatada diferença significativa entre o risco de óbito dos pacientes com tumores supratentorial e na região do tálamo, núcleos da base e estruturas adjacentes em relação àqueles com tumores da região infratentorial.

Apurou-se que a cada acréscimo de um mês entre o tempo de aparecimento dos sintomas e o diagnóstico a chance de óbito diminuiu 11% (1/0,9=1,11).

## DISCUSSÃO

Este estudo retrospectivo permitiu a análise de sobrevida de pacientes portadores de tumores do SNC acompanhados em uma instituição de referência no estado de Minas Gerais para o tratamento dessas neoplasias.

Uma das principais limitações do estudo, especialmente por ter sido realizado em uma única instituição, foi a heterogeneidade da amostra em relação aos subtipos histológicos. O número de pacientes diagnosticados em cada grupo foi relativamente pequeno, dificultando as análises que envolviam essa variável. A maioria dos pesquisadores descreve os índices de sobrevida para subtipos específicos dos tumores do SNC e poucos trabalhos referem-se à probabilidade de sobrevida para o “grupo” dos tumores do SNC em geral.<sup>7-13</sup>

No presente estudo, os gliomas de baixo grau foram o subtipo histológico mais frequente, seguidos pelo meduloblastoma e tumores do tronco encefálico, distribuição semelhante à observada na literatura.<sup>3,4,13</sup>

Entretanto, o percentual de pacientes portadores de tumores de tronco encefálico (17,6%) foi maior que o descrito nos estudos internacionais – 10 a 15%, embora semelhante ao detectado em outros estudos nacionais.<sup>14,15</sup> A primeira hipótese para explicar essa diferença seria a elevada incidência desse tipo de neoplasia na região onde foi realizado o estudo. A segunda, mais provável, seria a maior proporção de encaminhamento desses pacientes para centros de referência, como os serviços citados, devido à intensa gravidade dos casos. Para esclarecimento dessas hipóteses, seria necessária a comparação desses dados com estudos de base populacional em nível nacional. Infelizmente, o Brasil ainda carece de ban-

cos de dados epidemiológicos do câncer e os estudos atuais ainda são baseados em levantamentos feitos em alguns centros de forma isolada.

Em relação à localização primária do tumor, o predomínio de tumores infratentoriais observado é semelhante ao encontrado em outros trabalhos com pacientes da mesma faixa etária.<sup>3</sup>

Como na maioria dos estudos, a cefaleia foi a manifestação clínica mais frequente ao diagnóstico. Deve ser ressaltado que o percentual de pacientes que apresentaram essa queixa foi superior ao encontrado em outros trabalhos, 57% versus 41%, o que pode estar associado a diagnóstico mais tardio nos pacientes incluídos nesta casuística.<sup>5,16</sup> Essa também pode ser a causa do elevado número de pacientes que manifestaram vômitos ao diagnóstico, sendo esse sintoma poucas vezes descrito na literatura.<sup>1</sup> Ambas as manifestações podem estar associadas ao aumento da pressão intracraniana, mostrando tratar-se de pacientes com quadro clínico mais avançado.

Quanto à realização de exames complementares ao diagnóstico, constatou-se que menos da metade dos pacientes foi submetida ao exame de ressonância. O desejado seria que esse exame fosse realizado em praticamente todos eles.<sup>3</sup> Mas, a dificuldade de acesso a esse exame na instituição na época em que o estudo foi realizado, principalmente devido ao seu alto custo, impediu sua realização na maioria dos casos.

Considerando a heterogeneidade dos tratamentos aos quais os pacientes foram submetidos, optou-se por fazer apenas análise descritiva dos métodos terapêuticos. Os dados referentes a essa análise refletem o que é preconizado na literatura, pois foram utilizados protocolos adotados internacionalmente.

Pode-se inferir que a maior parte dos óbitos ocorreu em consequência à progressão tumoral por resposta inadequada ao tratamento. Os óbitos secundários a complicações infecciosas ou cirúrgicas foram eventos mais raros. Esses dados estão de acordo com a literatura, que mostra a progressão tumoral por ausência de resposta à terapêutica como principal desafio no tratamento dos tumores do SNC.<sup>17-19</sup>

Os resultados desta casuística em relação à probabilidade de SGLO são inferiores aos descritos em estudos internacionais. Os resultados obtidos em estudos realizados nos Estados Unidos mostram índices de SGLO aos cinco anos de 66 a 75% para os tumores de SNC em conjunto.<sup>2,19</sup>

Na presente casuística, a SGLO para todo o grupo aos 30 meses foi de 51% e aos cinco anos de 42%.

Esses resultados são equivalentes aos apresentados em estudos realizados em instituições de referência nacional para o tratamento do câncer infantojuvenil. Nesses estudos foi observada SGLO aos 30 meses de 50,6%, em um grupo de 103 pacientes, e de 44,4% ( $\pm 3,30\%$ ) para um grupo de 247 pacientes com tumores do SNC.

O tempo entre o surgimento dos sintomas e a realização do diagnóstico foi inferior a dois meses, resultado semelhante aos intervalos apresentados em revisão feita por Packer *et al.*<sup>20</sup>

Na análise univariada, o tempo entre o surgimento dos sintomas e o diagnóstico do tumor constituiu-se em fator significativo para prever o risco de óbito. Quando foi realizada análise multivariada, verificou-se que o aumento do tempo entre o aparecimento dos sintomas e a realização do diagnóstico tendia a diminuir o risco de óbito. Ao incluir essa variável no estudo, os pesquisadores esperavam encontrar resultado inverso, ou seja, que o diagnóstico mais precoce estivesse associado à melhora na sobrevida. Entretanto, diante desses resultados, pôde-se formular a hipótese de que os pacientes portadores de tumores do SNC de comportamento mais indolente, que apresentaram manifestações clínicas de curso mais lento e gradual, estariam associados a melhores índices de SGLO, pelo caráter mais benigno de sua doença, em especial os gliomas de baixo grau, subtipo histológico mais prevalente nesta casuística.

A importância da idade ao diagnóstico como fator prognóstico é motivo de controvérsia na literatura. Alguns estudos mostram pior sobrevida para as crianças menores, especialmente com idade inferior a três anos. Alguns dos aspectos discutidos são a limitação do uso da radioterapia nessa faixa etária e a maior frequência de tumores indiferenciados e de mais agressividade em lactentes e pré-escolares.<sup>3,21</sup>No presente estudo não foi detectada influência da idade sobre a SGLO. Uma hipótese para explicar esse achado seria o percentual elevado de pacientes com tumores intrínsecos do tronco encefálico observado nesta casuística. Esses tumores, sabidamente associados a pior prognóstico, em geral acometem crianças maiores, com mediana de idade de sete anos, o que pode ter influenciado na ausência de significado prognóstico para essa variável.

Na análise univariada, apreendeu-se que o subtipo histológico exerceu influência significativa sobre SGLO. O número relativamente pequeno de casos de cada subtipo limitou a avaliação dessa variável,

dificultando, inclusive, o seu ajustamento no modelo multivariado.

Apesar dessa limitação, foi possível perceber que os índices de sobrevida encontrados para alguns subtipos como, por exemplo, os gliomas de baixo grau (SGLO=88%) foram equivalentes aos achados internacionais. Por outro lado, os índices encontrados para os pacientes portadores de meduloblastoma (SGLO = 39%), segundo grupo mais frequente neste estudo, ficaram aquém dos encontrados em outros serviços (SGLO = 45% a 85%).<sup>7,9</sup>

No modelo final da análise multivariada, os pacientes portadores de tumor primário da medula espinhal apresentavam elevado risco de evolução para o óbito quando comparados com o grupo com tumores da região infratentorial. Conforme descrito na literatura, os tumores originários da medula espinhal caracterizam-se por evolução desfavorável, com altos índices de recidiva e progressão tumoral.<sup>22,23</sup>

A cirurgia é uma das principais modalidades terapêuticas para o tratamento dos tumores do SNC, sendo relatada como importante fator prognóstico para os mais diversos subtipos histológicos. Também existem relatos que associam melhor sobrevida para aqueles pacientes que foram submetidos a ressecções totais ou subtotais, quando comparados com aqueles em que se retirou a lesão tumoral parcialmente ou, ainda, com aqueles em que a cirurgia não foi possível de ser realizada ou não estava indicada, caso dos tumores intrínsecos do tronco encefálico.<sup>24</sup>Embora não tenha sido realizada análise específica para verificar essa hipótese no presente estudo, foi possível inferir elevado percentual (68,5% – 109/159) de pacientes submetidos à ressecção parcial, biópsia ou que não puderam realizar cirurgia ou para os quais a mesma não estava indicada, fator que pode ter contribuído para os baixos índices de sobrevida encontrados.

Os índices de sobrevida obtidos foram claramente inferiores àqueles alcançados em centros internacionais, porém semelhantes aos que haviam sido encontrados em centros de referência nacional. Os resultados deste estudo reforçam a necessidade de melhoria no diagnóstico, estadiamento, tratamento e acompanhamento de crianças e adolescentes portadores desse tipo de neoplasia na instituição onde foi realizado o estudo. No entanto, é possível supor que essa realidade é semelhante à de outras instituições brasileiras. Seria interessante a realização de estudos prospectivos e multicêntricos que possibilitassem comparações e conclusões definitivas.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a equipe de Oncologia Pediátrica do Hospital da Baleia, com a qual tive-mos oportunidade de trabalhar na época da pesquisa, pelo suporte na coleta dos dados dos pacientes incluídos no estudo, em especial a: Dr<sup>a</sup>. Karine Cor-rêa Fonseca, Dr. Álvaro Pimenta Dutra e Dr<sup>a</sup>. Marina Brandão Donnard.

## REFERÊNCIAS

1. Ansell P, Johnston T, Simpson J, Crouch S, Roman E, Picton S. Brain tumor signs and symptoms: analysis of primary health care records from the UKCCS. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):112-9.
2. Karajannis M, Allen JC, Newcomb EW. Treatment of pediatric brain tumors. *J Cell Physiol*. 2008 Dec;217(3):584-9.
3. Panigrahy A, Bluml S. Neuroimaging of pediatric brain tumors: from basic to advanced magnetic resonance imaging (MRI). *J Child Neurol*. 2009 Nov;24(11):1343-65.
4. Makino K, Nakamura H, Yano S, Kuratsu J, Kumamoto Brain Tumor Group. Population-based epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood. *Childs Nerv Syst*. 2010 Aug;26(8):1029-34.
5. Ullrich NJ. Neurologic sequelae of brain tumors in children. *J Child Neurol*. 2009 Nov;24(11):1446-54.
6. Turner CD, Rey-Casserly C, Liptak CC, Chordas C. Late effects of therapy for pediatric brain tumor survivors. *J Child Neurol*. 2009 Nov;24(11):1455-63.
7. Oyharcabal-Bourden V, Kalifa C, Gentet JC, Frappaz D, Edan C, Chastagner P, *et al*. Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 20;23(21):4726-34.
8. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Vezina LG, Allen JC, Ris MD, *et al*. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 1999 Jul;17(7):2127-36.
9. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, Weston CL, Ellison D, Ironside J, *et al*. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET3 Study. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 15;21(8):1581-91.
10. Reddy AT, Janss AJ, Phillips PC, Weiss HL, Packer RJ. Outcome for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with surgery, radiation, and chemotherapy. *Cancer*. 2000 May 1;88(9):2189-93.
11. Bristol RE. Low-grade glial tumors: are they all the same? *Semin Pediatr Neurol*. 2009 Mar;16(1):23-6.
12. Finlay JL, Zacharoulis S. The treatment of high grade gliomas and diffuse intrinsic pontine tumors of childhood and adolescence: a historical - and futuristic - perspective. *J Neurooncol*. 2005 Dec;75(3):253-66.
13. Qaddoumi I, Sultan I, Gajjar A. Outcome and prognostic features in pediatric gliomas: a review of 6212 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2009 Dec 15;115(24):5761-70.
14. Fangusaro J. Pediatric high-grade gliomas and diffuse intrinsic pontine gliomas. *J Child Neurol*. 2009 Nov;24(11):1409-17.
15. Freeman CR, Perilongo G. Chemotherapy for brain stem gliomas. *Childs Nerv Syst*. 1999 Oct;15(10):545-53.
16. Buckner JC, Brown PD, O'Neill BP, Meyer FB, Wetmore CJ, Uhm JH. Central nervous system tumors. *Mayo Clin Proc*. 2007 Oct;82(10):1271-86.
17. Schor NF. New approaches to pharmacotherapy of tumors of the nervous system during childhood and adolescence. *Pharmacol Ther*. 2009 Apr;122(1):44-55.
18. Valera ET, Machado HR, Scrideli CA, Lucio-Eterovic AK, Tone LG. Drug-resistance in central nervous system tumors: from the traditional cell-resistance model to the genetically driven approaches on therapy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2007 Apr;8(2):105-13.
19. Settle SH, Sulman EP. Tumor profiling: development of prognostic and predictive factors to guide brain tumor treatment. *Curr Oncol Rep*. 2011 Feb;13(1):26-36.
20. Packer RJ, Macdonald T, Vezina G. Central nervous system tumors. *Pediatr Clin North Am*. 2008 Feb;55(1):121-45, xi.
21. Espindola AA, Matushita H, Pimenta JM, Fernandes AC, Rosemberg S, Reed UC. Brain tumors in the first three years of life: a review of twenty cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007 Dec;65(4A):960-4.
22. Hardison HH, Packer RJ, Rorke LB, Schut L, Sutton LN, Bruce DA. Outcome of children with primary intramedullary spinal cord tumors. *Childs Nerv Syst*. 1987;3(2):89-92.
23. Garces-Ambrossi GL, McGirt MJ, Mehta VA, Sciubba DM, Witham TF, Bydon A, *et al*. Factors associated with progression-free survival and long-term neurological outcome after resection of intramedullary spinal cord tumors: analysis of 101 consecutive cases. *J Neurosurg Spine*. 2009 Nov;11(5):591-9.
24. Broniscer A, Gajjar A. Supratentorial high-grade astrocytoma and diffuse brainstem glioma: two challenges for the pediatric oncologist. *Oncologist*. 2004;9(2):197-206.