

GIOBLASTOMA MULTIFORME PEDIÁTRICO: REVISÃO NARRATIVA

NASSIF, Maria Eduarda Inácio¹
CARVALHO, Lívia Moreira¹
QUEIROZ, Ronara Rodrigues de¹
GONTIJO, Maria Gabriela Rodrigues²

Recebido em: 2023.03.09

Aprovado em: 2023.04.28

ISSUE DOI: 10.3738/1982.2278.4102

RESUMO: O câncer é uma patologia que tem como característica o crescimento desordenado de células, estas, de forma agressiva, podem acometer qualquer área do corpo, provocando o surgimento e crescimento de tumores. A incidência de câncer entre os seres humanos cresce a cada ano, podendo chegar a 21 milhões de pessoas até o ano de 2030, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) são os mais presentes dentro da pediatria, um tipo de tumor cerebral conhecido como Glioblastoma Multiforme, afeta as células da glia que tem como função o suporte e a nutrição dos neurônios. O desequilíbrio homeostático provocado por esses tumores e os locais onde eles residem acabam provocando a ineficiência da terapia, levando a incapacidade dos fármacos de chegar até o local em sua dose recomendada, podendo também atingir regiões do SNC que podem prejudicar a saúde de paciente, não alcançando o real objetivo esperado. Não há validação da origem dessa malignidade, podendo ser genética ou ambiental (química). Os estudos dentro da pediatria são escassos e as terapias como cirurgia, quimioterapia e radioterapia ainda não são eficientes, aumentando a sobrevida do paciente em pouco mais de um ano. O uso da moderna técnica de nanopartículas é recente e raro, porém é um grande passo para se alcançar o propósito que é uma terapia que leve à cura do Glioblastoma Multiforme.

Palavras chave: Nanopartículas; Astrocitoma; Terapia; Câncer Infantil; Biomarcadores.

NARRATIVE REVIEW: PEDIATRIC GLIOBLASTOMA MULTIFORME

SUMMARY: Cancer is a pathology characterized by the disorderly growth of cells, which, aggressively, can affect any body's area, causing the appearance and growth of tumors. Cancer's incidence among human grows every year, and could reach 21 million people by the year of 2030, according World Health Organization (WHO). Central Nervous System (CNS) tumors are the most common in pediatrics, a type of brain tumor known as Glioblastoma Multiforme, affects glial cells whose function is to support and to nourish neurons. The homeostatic imbalance caused by these tumors and the places where they reside end up causing the inefficiency of the therapy, leading to the inability of the drugs to reach the site in their recommended dose, and may also reach regions CNS that can harm the patient health, not achieving the expected objective. There is no validation of this malignancy's origin, which may be genetic or environmental (chemical). Studies within pediatrics are scarce and therapies such as surgery, chemotherapy and radiotherapy are still not efficient, increasing patient survival by just over a year. The use of the modern nanoparticle technique is recent and rare, but it is a big step towards achieving the purpose of a therapy that leads to the cure of Glioblastoma Multiforme.

Keywords: Nanoparticles; Astrocytoma; Therapy; Childhood Cancer; Biomarkers.

1 INTRODUÇÃO

Cânceres de diversos tipos acometem aproximadamente 14 milhões de pessoas todos os anos, segundo a Organização Mundial da Saúde e essa média deve aumentar para 21 milhões de pessoas até o ano de 2030. A cada ano, quase nove milhões de pessoas morrem em decorrência do

¹ Graduandos do curso de Medicina da Universidade de Franca

² Especialista em UTI geral. Especialista em Docência do ensino médio, técnico e superior. Especializanda em Enfermagem Nefrologia e Urologia. Graduação em Enfermagem. Docente do curso de graduação em Enfermagem – Faculdade Dr. Francisco Maeda -FAFRAM.

câncer no mundo, sendo que essa enfermidade mata duas vezes e meia mais que HIV/AIDS, tuberculose e malária juntas (MARINHO, 2018).

O Sistema Nervoso Central (SNC) é composto pelo cérebro e medula-espinhal, e é responsável pelas funções executivas, neuropsicológicas, cognitivas e comportamentais. Os tumores do SNC mais comuns em crianças ocorrem nas células gliais. Estas são células de suporte às funções neuronais no SNC que contribuem com uma enorme importância para a rapidez do processamento de informação assim como para a atividade neuronal (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

Os tumores do SNC representam a segunda maior causa de tumores malignos em pediatria e eles estão em primeiro quando se tratam de tumores sólidos. A incidência de tumores no SNC na infância e na adolescência, nos Estados Unidos, é de aproximadamente de 5,67 por 100.000 habitantes por ano (UDAKA; PACKER, 2018). No Brasil, os tumores infanto-juvenis, entre 0 e 19 anos, seguem a tendência mundial como leucemia (28%), tumores do SNC (26%) e linfomas (8%). Para todas estas neoplasias, o risco de óbito em pediatria é estimado para 4,44 casos para 100.000 habitantes (BRASIL, 2017). Tal mortalidade é relativamente alta, comparando-se com outras doenças da pediatria, assim o combate ao câncer infantil é um desafio.

O prognóstico negativo descrito para Glioblastoma Multiforme está relacionado principalmente à natureza proliferativa das células gliais tumorais, à heterogeneidade destas células, à dificuldade de fármacos permearem a barreira hematoencefálica (BHE) e à sensibilidade da região em que o tumor se encontra. Estas características dificultam o tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico. No tratamento cirúrgico, ocorre a dificuldade de remoção total do tumor ou a impossibilidade da remoção em casos em que o tumor se encontra em partes inacessíveis do SNC. Além disso, o tratamento quimioterápico também é prejudicado pela presença da BHE e da heterogeneidade das células tumorais, o que dificulta o acúmulo do fármaco em concentrações adequadas no SNC e pode ocasionar resistência ao tratamento, respectivamente (KUMARI *et al.*, 2017).

Na infância, o SNC encontra-se continuamente em desenvolvimento e quando acontece uma perturbação deste processo por consequência da infiltração/compressão tumoral, haverá a probabilidade de ocorrer prejuízos graves nas redes neuronais das crianças. Esta nocividade na criação de novas redes neuronais tem, como consequência, um desenvolvimento cognitivo marcado por prejuízos e dificuldades (MARGELISCH *et al.*, 2015). Este trabalho tem como objetivo apresentar a etiologia e histopatologia do glioblastoma multiforme pediátrico bem como seus sintomas e tratamento.

2 METODOLOGIA

No presente trabalho buscou-se por meio de revisão bibliográfica, que tem a finalidade de reunir e de sintetizar resultados de pesquisas sobre determinado tema ou questão, contribuir para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado.

Realizado a partir do levantamento bibliográfico de artigos já produzidos sobre o tema nos últimos 5 anos, levando em consideração estudos anteriores por conta da sua relevância e em plataformas acadêmicas reconhecidas pelo seu cunho científico como o Google Acadêmico, SciELO – Scientific Electronic Library Online e LILACS/Bireme.

O levantamento se fez por meio de busca por artigos científicos, os critérios de inclusão utilizados para a seleção da amostragem foram: textos disponibilizados na íntegra, pelo acesso às bases de dados. As publicações mais condizentes foram selecionadas, incluídas por título e resumo, logo, feita uma leitura íntegra para posteriormente ser selecionado ou excluído. Foram selecionados os que apresentaram os seguintes descritores e/ou palavras chaves: Glioblastoma Multiforme Pediátrico; Astrocitoma; Etiologia Glioblastoma; Câncer Infantil; Biomarcadores.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Homeostase e inflamação

Para se discutir sobre a doença, primeiro precisa-se entender o estado fisiológico do corpo. Em todos os organismos existe um mecanismo muito importante para a manutenção da vida, chamado de homeostase. De maneira geral, protege o organismo contra alterações provenientes do ambiente, como a falta ou o excesso de suprimentos. Contudo, o corpo promove ações no meio interno para manter o equilíbrio fisiológico independente das alterações externas (DYKE; WEAVER, 2013; BASANTA; ANDERSON, 2017). Mantendo o raciocínio e considerando a relevância das interações entre células, é razoável interpretar o câncer como um microssistema e ressaltar o comportamento de células não tumorais na manutenção do microambiente tumoral (MERLO *et al.* 2006, KAREVA, 2011; GREAVES, 2015).

A inflamação é descrita como um processo fisiológico que responde a danos que perturbam a homeostase. Portanto, a finalidade consiste em eliminar aquilo que perturba o equilíbrio interno, mesmo que, por consequência, apresente alterações fisiológicas momentâneas a essa condição atípica, para restaurar a funcionalidade e a homeostase (MEDZHITOV, 2008; GIESE; HIND; HUTTENLOCHER, 2019). Os sinais clássicos da inflamação aguda, também conhecidos como cardinais, são a manifestação de dor – por mediadores químicos, calor – pelo aumento da velocidade do fluxo sanguíneo, tumor – caracterizado por formação de edema e infiltração leucocitária, rubor – decorrência da vasodilatação, e comprometimento de função – por fenômenos alternativos (degeneração ou necrose) e repercussões fisiopatológicas teciduais locais

(MEDZHITOV, 2008; GIESE; HIND; HUTTENLOCHER, 2019; ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012). Perturbações que perdem a integridade tecidual também são capazes de acionar os mecanismos inflamatórios, por exemplo, células necróticas, morte celular, ou demais situações com ausência de patógenos, é denominada inflamação estéril (GARG *et al.*, 2017).

Em situações que ocorre remoção das células imunes, sustentando um microambiente anormal, leva à progressão para um perfil crônico de inflamação – a qual é considerada hallmark de diversas doenças, como o câncer (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016; HANAHAN; WEINBERG, 2011). O perfil inflamatório documentado em microambientes tumorais tem sido foco de muitas investigações (GUSTAFSON *et al.*, 2010). Esses estudos indicam que além da presença de mutações e/ou deleções de genes que controlam a proliferação e a morte celular, o perfil imunossupressor caracterizado pela secreção de citocinas pelas células que compõem o microambiente tumoral, como o fator de crescimento tumoral- β (TGF- β), interleucina (IL) -6, IL-10 e prostaglandina E2, é essencial para perpetuação tumoral (AMERATUNGA, 2018).

3.2 Microambiente tumoral

Apesar de tecidos saudáveis serem robustos contra diversas perturbações (BASANTA; MIODOWNIK; BAUM, 2008; GERLEE; BASANTA; ANDERSON, 2011), tumores são capazes de interferir na homeostase a ponto de o sistema ser incapaz de recuperar o equilíbrio interno (NOWELL, 1976; GERLINGER *et al.*, 2012; GREAVES, 2015), promovendo suporte para o crescimento de células alteradas e mudanças de microambiente. O nicho tumoral é formado por um complexo ambiente constituído de vasos sanguíneos e linfáticos, fibroblastos, células endoteliais e imunes, citocinas, matriz extracelular e vesículas (WEI *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2019). Mutações genéticas nas células tumorais vêm sendo descritas por explicarem o sucesso na perpetuação do câncer, no entanto, as interações célula-célula dentro do microssistema atuam na seleção e, por consequência, na evolução (TURNER, 2016)

Em estados iniciais de lesões malignas, entende-se que o nosso sistema imune consegue manter suas funções de ataque, embora, com o desenvolvimento e crescimento tumoral, esta passa a dominar o microambiente e se sobrepõe aos ataques. Assim, aprimora seus mecanismos de escape tumoral e se torna incontrolável (CHEN; HAMBARDZUMYAN, 2018) ou seja, a modulação das células imunes pelo câncer efetivamente converte a ação de ataque em proteção ao tumor (GIESE; HIND; HUTTENLOCHER, 2019; COX *et al.*, 2017; CHEN; HAMBARDZUMYAN, 2018; MICHAELI *et al.*, 2017).

No âmbito do GB, este promove um nicho pró-angiogênico e um estado de inflamação, dessa forma, recruta as células imunes com a liberação de quimiocinas pelas próprias células tumorais, aumenta a expressão das moléculas de adesão nas células endoteliais e permite o

afastamento dessas células tornando a barreira hematoencefálica (BHE) altamente permeável (CHEN; HAMBARDZUMYAN, 2018). Ademais, neutrófilos ativados liberam sinais químicos capazes de enfraquecer a BHE - os quais atuam diretamente no citoesqueleto, glicocálix das células endoteliais, como as espécies reativas de oxigênio (ROS), enzimas proteolíticas e citocinas (RODRIGUES; GRANGER, 2015).

3.3 Glioblastoma

Os gliomas foram descobertos há aproximadamente 150 anos por Virchow, Percival Bailey e Harvey Cushing (SCHERER, 1940). Eles formam a base da classificação dos tumores no SNC, segundo a OMS. Inicialmente, foi designado como espongiblastoma multiforme, devido à sua aparência heterogênea dada pelas células presentes nas mesmas amostras de tecido tumoral (SCHERER, 1940). Acreditava-se firmemente que esse tipo de tumor tinha uma origem celular diferente de outros gliomas, devido às suas células atípicas e polimórficas, sem nenhuma semelhança com as células gliais saudáveis (FERGUSON; LESNIAK, 2005). Com o tempo, ele passou a ser denominado glioblastoma multiforme (SCHERER, 1940).

O Glioblastoma (GB) é considerado a forma primária mais comum e mais agressiva dentre os tumores cerebrais, representando mais de 40% das neoplasias do sistema nervoso (VERANO-BRAGA *et al*, 2018; LOUIS *et al*, 2007; DAI. HOLLAND, 2001). É caracterizado pela proliferação celular elevada, invasão tecidual e altas taxas de mortalidade (CHEN; HAMBARDZUMYAN, 2018; HUSE; HOLLAND, 2010). Clinicamente, os gliomas são divididos em quatro graus, sendo o I avaliado como benigno, baixa proliferação e bom prognóstico pós-remoção cirúrgica (LOUIS *et al*, 2007; BURGER *et al*, 2000); as lesões de grau II são pouco mais intensas e capazes de evoluir para os demais graus. Os gliomas mais agressivos estão caracterizados nos graus III e IV, pois em ambos há alta taxa de proliferação celular, se espalhando rapidamente pelo tecido nervoso. De acordo com a OMS, o GB é caracterizado como grau IV, ou seja, são tumores altamente infiltrativos, com proliferação celular, angiogênese e necrose intensas, com média de sobrevida em aproximadamente 15 meses (VERANO-BRAGA *et al*, 2018; STUPP *et al*, 2005).

Estudos mostram análises importantes confirmando que o GBM é um tumor heterogenético, também em nível molecular que pode ser subdividido em diferentes subtipos (proneural, neural, clássico e mesenquimal), de acordo com a patogênese molecular e entidades biológicas de lesões de "fator condutor". Esta heterogeneidade intratumoral do GBM ainda precisa ser classificada por sequenciamento de célula única, para obtenção de uma classificação mais completa e precisa. Portanto, os avanços na classificação molecular do GBM têm permitido a identificação de vias

desreguladas que podem representar alvos potenciais para novas estratégias de tratamento (CINTIO *et al.*, 2020).

O aspecto de heterogeneidade dá ao tumor a capacidade de ser agressivo por conter vários fatores genéticos e epigenéticos distintos, além de uma grande variedade de mutações interligadas e independentes (SZOPA *et al.*, 2017).

O glioblastoma (GBM) é o glioma difuso mais agressivo da linhagem astrocítica e é considerado um glioma de grau IV com base na classificação da OMS (Tabela 1), sendo o tumor cerebral maligno primário mais comum, constituindo 54% de todos os gliomas e 16% de todos os tumores cerebrais primários. Há dois tipos de GBM, o primário que não possui um precursor conhecido, e o secundário, em que um tumor de baixo grau se transforma ao longo do tempo em GBM. O tipo primário é responsável por mais de 80% do glioblastoma. (HANIF *et al.*, 2017).

Tabela 1. Classificação dos Astrocitomas segundo a OMS.

Classificação segundo OMS	Histologia	Subtipos
Grau I	Gliomas benignos com baixa proliferação	Astrocitomapilocítico
Grau II	Gliomas com capacidade de infiltração difusa e baixa proliferação celular.	Astrocitomas de baixo grau
Grau III	Gliomas que exibem aumento anaplásico, muito infiltrativos, com altas taxas de proliferação celular.	Astrocitoma anaplásico, Oligoastrocitoma anaplásico
Grau IV	Gliomas muito infiltrativos, com proliferação celular, angiogênese e necrose intensas, resistentes aos tratamentos.	Glioblastoma multiforme e gliomas difusos na linha média

Fonte: Adaptado de Jones e Holland, 2011.

3.4 Etiologia

A incidência de tumores cerebrais primários, como o glioblastoma, aumentou consideravelmente nas últimas décadas, frente ao aumento da utilização de técnicas de imagem como a tomografia computadorizada, e a ressonância magnética, para diagnóstico e para terapêutica. (SADETZKI *et al.*, 2005; AMIRIAN *et al.*, 2016).

A média anual de incidência do GBM varia de 0,59 a 3,69 por 100.000 pessoas, sendo a mais alta entre os tumores cerebrais primários malignos. (HANIF *et al.*, 2017).

Os dados epidemiológicos dessa doença baseiam-se nos registros de câncer de base populacional, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O). (HANIF *et al.*, 2017)

Esforços para identificar associações específicas desta doença, como fatores ambientais, ocupacionais e à exposição têm sido amplamente inconclusivos e pouco potentes. De acordo com estudos realizados, diferenças étnicas na suscetibilidade ao desenvolvimento do glioblastoma não podem ser descartadas, por ter uma prevalência maior em grupos étnicos incluindo asiáticos, latinos e brancos que nos negros, mas isso se deve também às diferenças socioeconômicas. Há também uma maior predominância em homens que em mulheres. (HANIF *et al.*, 2017)

3.5 Histopatologia

O Glioblastoma (GBM) é um tipo de câncer altamente agressivo, que apresenta um rápido crescimento infiltrativo. Histologicamente, o GBM é composto de células pleomórficas com alta atividade mitótica, microtrombos intravasculares, necrose com ou sem pseudopaliçada celular e/ou proliferação microvascular. (OLAR; ALDAPE, 2013). A incidência global do GBM é de menos de 10 por 100.000 pessoas (THAKKAR *et al.*, 2014). Pela classificação da Organização Mundial da Saúde de 2016 para tumores do sistema nervoso central, o GBM pode ser classificado em 3 grupos com base no status do isocitrato desidrogenase (IDH). O tipo mais comum é o GBM com IDH do tipo selvagem, encontrado em cerca de 95% dos pacientes e que corresponde praticamente ao chamado GBM primário (OHGAKI; KLEIHUES, 2012). O risco de desenvolver um GBM aumenta com a idade, com uma taxa de incidência entre os idosos de 17,5 por 100.000 pessoas o ano, e um risco relativo é de 3-4 vezes em comparação com outras faixas etárias (IACOB; DINCA, 2009). Segundo Arevalo *et al.* (2017), o GBM primário ocorre geralmente em pacientes de mais 55 anos e possui com alterações genéticas que incluem mutações do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT), TP53, homólogo de fosfatase e tensina (PTEN), receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas alfa (PDGFRA), neurofibromina 1 (NF1), inibidor de quinase dependente de ciclina 2A e B (CDKN2A / B) genes e na telomerase reversa promotora de transcriptase (TERT). O segundo tipo é o GBM com IDH-mutante (cerca de 10% dos casos), conhecido como GBM secundário na maioria dos casos, possui uma história prévia de glioma difuso de grau II ou III, e surge geralmente em pacientes mais jovens (OHGAKI; KLEIHUES, 2012). Seu local de origem mais comum é no lobo frontal (ELLINGSON *et al.*, 2012) e algumas mutações associadas são: Helicase dependente de ATP (ATRAX), TP53 e proteína do retinoblastoma 1 (RB1) (AREVALO *et al.*, 2017). A terceira

classificação corresponde ao GBM NOS, que se trata do tumor cujo status do IDH não pode ser determinado.

3.6 Sintomas

No glioblastoma, assim como nos gliomas em geral, os sintomas têm uma relação direta com sua histologia, e correlacionam-se com o tipo e com o grau. Eles começam a se evidenciar à medida que o tumor progride, a doença tem um efeito diretamente ligado com o funcionamento do cérebro, pois quando há o tumor, ocorre a perda funcional das áreas acometidas. Comumente, pacientes com GBM apresentam sintomas tais como: cefaleia, alterações na fala, na visão e na audição, náuseas e vômitos persistentes, sinais de pressão intracraniana elevada, convulsões em pacientes que não apresentam históricos de crises convulsivas, dificuldade motora e sensitiva. Também podem ser acometidos de alterações neurológicas, cognitivas e sintomas psiquiátricos, que acabam afetando suas decisões, podendo acarretar numa diminuição da sobrevivência e também nas relações em seu âmbito social. (POSTI *et al.*, 2014)

A idade do paciente e o grau do tumor são determinantes significativos da sintomatologia do GBM, como um exemplo, as convulsões são comuns em pacientes jovens. Os distúrbios cognitivos são persistentes, independentemente da idade ou do grau de tumor do paciente. Os problemas mais comuns relatados são relacionados à capacidade cognitiva, como a raiva, a perda de controle e a mudança de comportamento. Podem também manifestar-se exaustão, ansiedade, tristeza, depressão e até mesmo ideação suicida. (BOELE *et al.*, 2015).

3.7 Tumores Cerebrais em Pediatria

A oncologia pediátrica revela algumas especificidades no que diz respeito às origens histológicas e aos comportamentos clínicos. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer na infância é predominantemente de natureza embrionária e, por consequência, as neoplasias na criança são constituídas por células indiferenciadas ou totipotentes – células que não têm uma função definida, como por exemplo, as células-tronco. Essa natureza embrionária tende a dificultar o diagnóstico e a facilitar o rápido crescimento do tumor, tornando-o mais agressivo e com menor período de latência. No entanto, esse tipo de câncer costuma apresentar melhor resposta ao tratamento (BRASIL, 2009). Nesse sentido, os tumores cerebrais primários (que se iniciam no cérebro) são os mais comuns em crianças, enquanto que os tumores cerebrais metastáticos (que se iniciam em outros órgãos e se disseminam para o cérebro) são mais frequentes em adultos (DEANGELIS; WEN, 2013). As neoplasias em crianças têm grande importância, uma vez que, embora apresentem menor incidência, quando comparadas a neoplasias em adultos, correspondem

a um percentual entre 2% e 3% de todos os tumores no Brasil, sendo a primeira causa de morte por doença em crianças no país (BRASIL, 2008).

Considerando a natureza embrionária característica das neoplasias pediátricas, os fatores externos são mais frequentemente investigados de forma indireta. Esses fatores indiretos ocorrem quando, a partir do contato com adultos, a criança fica exposta a efeitos nocivos de componentes químicos de risco, aos quais os adultos se expuseram inicialmente, ou em exposições durante a vida intrauterina, quando a gestante se expõe a substâncias químicas de risco ou à irradiação, por exemplo, e os efeitos nocivos são compartilhados com o feto (BRASIL, 2014).

Os gliomas correspondem a cerca de 30% das lesões tumorais encefálicas em crianças e 80%, desse percentual, diz respeito a tumores malignos. Os gliomas de alto grau (graus III e IV), com tipo histológico maligno, representam de 15% a 20% de todos os tumores do sistema nervoso central pediátrico, têm localização variada, com predominância no córtex cerebral, tálamo e ponte. O tipo mais comum no cérebro tem origem astrolítica, como o astrocitoma anaplásico e o glioblastoma multiforme (GBM) e maior frequência na faixa etária de nove a 10 anos, sendo raro em menores que quatro anos de idade. Nos gliomas do tronco cerebral, a prevalência ocorre igualmente em meninos e meninas, principalmente com idades entre seis e sete anos. Nessa variedade, os tumores malignos mais comuns são os gliomas difusos e infiltrativos do tronco cerebral. Eles têm origem principalmente na ponte, ocupam mais de 50% do tronco cerebral e, frequentemente, infiltram-se no mesencéfalo, no pedúnculo cerebelar, no cerebelo ou na medula (SILVA *et al.*, 2010).

3.8 Diagnóstico

O diagnóstico precoce das lesões em SNC é de suma importância, uma vez que influencia de forma direta no prognóstico dos doentes na faixa etária pediátrica. A suspeição do diagnóstico, levando a um encaminhamento rápido para centro de referência, pode acarretar em melhor ressecção cirúrgica, o que é um fator prognóstico já evidenciado neste perfil de pacientes. (ARAUJO *et al.*, 2011; GOLDMAN *et al.*, 2017)

O intervalo pré-diagnóstico, ou intervalo de sintomas (IS), pode ser dividido em três fases: período desde o início dos sintomas até a primeira consulta médica, o período entre a consulta médica e o encaminhamento a um especialista, e o tempo decorrido desde a consulta com o especialista e o diagnóstico. (GOLDMAN *et al.*, 2017)

3.9 Tratamento

3.9.1 Cirurgia

Excetuando os avanços nas imagens, nas condutas clínicas e nos marcadores da biologia celular, a neurocirurgia mantém-se como pilar do tratamento efetivo dos tumores cerebrais em pediatria. A cirurgia tem um grande arsenal para o tratamento tumoral que se estende entre as derivações do fluxo liquórico, as biopsias, as ressecções parciais e as ressecções completas da patologia. Existe um balanço entre a máxima ressecção cirúrgica e a tentativa de menor morbidade cirúrgica. Os planos de conduta pós-operatória estão balanceados entre a possibilidade de tratamento adjuvante como radioterapia e quimioterapia, e a história biológica do tumor. Nos últimos 20 anos, observaram-se todos estes grandes avanços, sendo que a terapia cirúrgica estaria na maior probabilidade de cura e no prolongamento de vida. Nos avanços tecnológicos das imagens, é possível um melhor planejamento pré e intra-operatório. As cirurgias endoscópicas possibilitaram acessos cirúrgicos mínimos, evitando a craniectomia e as biopsias navegadas por *softwares* evitaram o maior trauma à substância cinzenta. (FOSTER; HARISHCHANDR; MALLUCCI, 2018).

A cirurgia apresenta papel central no manejo de GBM, com objetivos de diagnóstico, alívio sintomático, aumento de sobrevida e diminuição da necessidade de corticosteroides (BOWER; WAXMAN, 2016; WELLER *et al.*, 2014). Também a redução tumoral pode aumentar a eficácia de terapias adjuvantes (CHAICHANA *et al.*, 2014).

Podem-se utilizar diversas ferramentas para se aumentar a extensão da ressecção e preservar a função neurológica, principalmente quando em áreas eloquentes. A realização no pré-operatório de exames funcionais e de difusão por tensor de imagem, que localiza os tratos de fibras brancas, pode auxiliar na cirurgia (LI *et al.*, 2016; OSBORN, 2012; PREUSSER *et al.*, 2011). O uso ácido 5-aminolevulinico (5-ALA) – marcador fluorescente de células tumorais - RM ou tomografia intraoperatória está associado ao aumento da taxa de ressecção, mas sem aumento da sobrevida (OSBORN, 2012; PREUSSER *et al.*, 2011; WELLER *et al.*, 2014). Outras opções são o monitoramento funcional intraoperatório, a realização de craniotomia com paciente acordado e a neuronavegação associada com imagem por tensor de difusão e funcional (LI *et al.*, 2016; OSBORN, 2012).

Craniotomia com os pacientes acordados não é uma abordagem nova, mas não é amplamente usada na cirurgia de rotina em gliomas. A implementação deste tipo de cirurgia pode diminuir os défices neurológicos pós-operatórios e permitir uma ressecção extensa do tumor, mesmo em áreas eloquentes do cérebro. A constatação durante a cirurgia de que as funções neurológicas do paciente permanecem intactas pode aumentar a confiança do cirurgião, resultando numa excisão

mais extensa (WOLBERS, 2014). O padrão de ouro para a cirurgia segura em áreas funcionais críticas é o mapeamento intraoperatório com o paciente acordado (WOLBERS, 2014)

3.9.2 Radioterapia

Após o tratamento neurocirúrgico, a radioterapia é a segunda terapia que efetivamente modificou a curva de sobrevida destes pacientes (RODDY; MUELLER, 2016).

A radioterapia utiliza raios X de energia elevada ou outros tipos de radiação ionizante para travar a divisão das células tumorais. Esta radiação destrói o ADN das células, enquanto que as células normais podem conseguir reparar os danos ao longo do tempo, as células tumorais irradiadas morrem. A radioterapia convencional utiliza um feixe de radiação externa focado na região que contém o tumor, é fracionada em várias pequenas doses que são administradas durante, normalmente, 5 a 7 semanas. A dose diária encontra-se entre 1,8 e 2,0 Gy (Gray), sendo que a dose total varia, dependendo do tipo de tumor, entre 50 e 60 Gy. A radioterapia de cérebro inteiro para tratamento de gliomas é considerada obsoleta, visto que os riscos para o doente serem bastante elevados, devendo-se assim, manter a irradiação restrita à área do tumor no cérebro (DE MONTE *et al.* 2007; FLOWERS *et al.* 2000, apud VIEGAS, 2018; SCHNEIDER *et al.*, 2010).

Embora a resposta seja variada, em geral, temos uma fase inicial de remissão, marcada pela estabilidade clínica e pela regressão dos déficits neurológicos, assim como pela diminuição da massa captante de contraste, seguida de recorrência invariável, com aumento da captação e da massa tumoral, bem como dos sintomas. Uma vez que a recorrência ocorre no local original ou cerca de 2 cm dele na maioria dos casos, a radioterapia de crânio total não é recomendada, dando-se preferência para técnicas focais. Em geral, utilizam-se técnicas de RDP conformacionada / IMRT (*intense modulated radiotherapy*), sendo que o volume total do glioma (GTV - *Gross Tumor Volume*) é estimado a partir da imagem de RM pré e pós-operatória em T1 contrastada. O volume total é expandido com margens de 2-3 cm (CTV - *Clinical Target Volume*) para se irradiar área com infiltração subdiagnosticada. (JOAQUIM *et al.*, 2014).

3.9.3 Quimioterapia

Nos últimos anos, a quimioterapia vem ganhando algum papel no tratamento de tumores cerebrais pediátricos, os protocolos foram inicialmente desenhados a partir da impossibilidade e do risco da radioterapia na faixa etária abaixo de três anos. Estes protocolos se estenderam em outras faixas etárias, existe uma tendência para a combinação de neurocirurgia, de radioterapia e de quimioterapia (MORTINI *et al.*, 2013).

A temozolomida (TMZ) é o principal fármaco antineoplásico padrão para doentes de glioblastoma. Embora os benefícios clínicos tenham sido observados com o tratamento com TMZ,

os resultados dos doentes ainda são escassos, devido à alta frequência de resistência aos medicamentos. (LIN *et al.*, 2016; SUN *et al.*, 2012).

Nos tumores de maior gravidade, como nos gliomas de alto grau, o papel da quimioterapia é incerto, a eficácia é modesta quando combinados a outras terapias. Os testes terapêuticos com quimioterápico isolado, como a temozolomida, para glioma de alto grau, mostraram-se desapontadores. Por motivos de tolerabilidade e de facilidade de administração, continuou-se o uso deste quimioterápico para pacientes pediátricos. Nos gliomas de baixo grau, protocolos de tratamento de combinação de carboplastina com vincristina são toleráveis, os resultados de sobrevida devem-se a outros fatores, como localização, margem de ressecção tumoral, biologia do próprio tumor, dentre outros. (GLOD *et al.*, 2016)

3.9.4 Nanopartículas

Nos últimos anos, surgiu uma inovação na área da terapia do cancro, denominada terapia dirigida ou direcionada, que envolve o desenvolvimento de fármacos confinados a NPs (nanofármacos). Este direcionamento do agente terapêutico pode ser passivo ou ativo. O direcionamento passivo é baseado na reduzida dimensão das NPs, que as leva a entregar o fármaco, preferencialmente, no local do tumor. Os materiais distribuídos sistemicamente, acumulam-se nos locais afetados, com base numa aumentada permeabilidade e retenção. Por outro lado, o direcionamento ativo envolve a conjugação das NPs com ligandos. Estes ligandos unem-se especificamente a certos tipos de células tumorais, o que permite que as NPs distribuam o fármaco apenas nessas células tumorais e não nas restantes células do organismo (GROBMYER *et al.*, 2011).

As NPs direcionadas para as células tumorais irão permitir a aplicação de terapias seletivas, com menos efeitos secundários. Adicionalmente, devido a uma capacidade aumentada para visualização de células tumorais, irá permitir um diagnóstico precoce, conferir uma monitorização em tempo real da eficácia de um tratamento e controlar o aparecimento de metástases ou de tumor recorrente. Esta capacidade aumentada deve-se à utilização de NPs superparamagnéticas de óxido de ferro que funcionam como contraste na RMN (GROBMYER *et al.*, 2011).

As NPMs multifuncionais permitem, simultaneamente, se obter imagens e direcionar os fármacos, motivo de seu grande potencial para o tratamento do GBM. A inclusão das NPMs nas células tumorais e nas células fagocitárias permite observar os tumores cerebrais por RMN, após uma introdução sistémica destas NPs. Ligandos específicos do tumor conjugados às NPMs podem aumentar a sua absorção por parte do tecido tumoral. Um melhor acesso aos parâmetros de perfusão

cerebral poderá determinar a resposta do tumor à terapia, à necrose por radiação e à recorrência do tumor (WANKHEDE *et al.*, 2012)

4 DISCUSSÃO

As neoplasias cerebrais em crianças são frequentes, 20-30% correspondendo a gliomas de baixo grau (BLEGGI *et al.*, 1997), dependendo da localização topográfica para a definição do comportamento biológico, tendo índices de sobrevivência em 5 anos de 70-82% (BUTLER *et al.*, 1994). Neoplasias malignas astrocitárias na infância são infrequentes, entre elas o glioblastoma, com uma sobrevivência média de 12 meses (KOH; BROWN; SIMMONS, 1985; DOHRMANN; FARWELL; FLANNERY, 1976; PHUPHANICH *et al.*, 1984; GEYER *et al.*, 1995).

Boman *et al.*, (2009) realizaram um estudo de base populacional. Eles investigaram, em adultos sobreviventes de câncer cerebral na infância, cerca de 16 anos após o diagnóstico, a incidência e o tipo de persistentes efeitos tardios funcionais e relacionados à saúde. Em comparação à população geral, os sobreviventes relataram severas diferenças nos sentidos visão, audição e fala, dificuldades na mobilidade física, sequelas cognitivas e prejuízos na saúde em geral. Ademais, ao longo do desenvolvimento, esses danos funcionais repercutiram em problemas psicossociais relacionados ao baixo status educacional, à maior necessidade de reforço escolar e subsídios do governo, além da menor probabilidade de ter filhos.

Apesar de um melhor acesso a exames de imagem, houve pouco progresso na rapidez de diagnóstico de crianças com tumores neurológicos. Relatos internacionais evidenciam que o intervalo de sintomas era, em média, de seis meses entre 1935 e 1959, e de cinco meses na década de 1990. Um estudo israelense com 300 crianças com lesões em SNC, que demonstrou um IS de 7,7 meses, concluiu-se que um quarto destes pacientes poderiam ter tido um diagnóstico precoce e que o atraso diagnóstico estava relacionado à demora do encaminhamento à realização de exames de imagem (AGÊNCIA NACIONAL DE SEGURANÇA DO PACIENTE, 2010; GJERRIS, 1978; SHAY, 2012).

Mais recentemente, Costa, Magluta e Júnior (2017) e colaboradores analisaram a adequabilidade e a plausibilidade de uma intervenção com agentes de saúde no contexto da atenção primária, por programa de educação continuada focada na identificação precoce do câncer pediátrico. Na análise estratificada dos dados, os profissionais treinados referiram 3,6 vezes mais crianças ao hospital de referência por suspeita de lesões em SNC, com aumento no número de casos confirmados no grupo de intervenção.

Na estratificação dos tumores cerebrais da criança, observa-se uma maior incidência de tumores infratentoriais nas idades entre 4 e 10 anos. Entretanto, abaixo de 3 anos e acima de 10 anos, os tumores supratentoriais são os mais comuns. A faixa etária também influencia o tipo

histológico, as crianças menores têm uma maior incidência de tumores de origem embrionária, como o meduloblastoma, e as crianças mais velhas tendem a apresentarem tumores de origem glial (MCNEILL, 2016). Na tabela 2, observa-se a epidemiologia de tipos histológicos de neoplasias do SNC numa faixa etária variando de 0 a 19 anos, estes dados foram computados entre 2009 e 2013. Nesta faixa etária, os tumores do SNC mais frequentes foram os astrocitomas, os gliomas malignos e seus subtipos, os tumores pituitários e os tumores embrionários com seus subtipos, todos possuíam uma incidência acima de 10%. Dentre os tumores embrionários, o meduloblastoma teve sua maior incidência (64,3%), já os tumores teratóide atípicos e do neuroectoderma primitivo apresentaram uma menor frequência. No estudo epidemiológico derivado da tabela apresentada, houve uma estratificação para pacientes entre 0 e 14 anos e outra estratificação entre 15 e 19 anos. Na primeira estratificação, existiu uma maior incidência de tumores embrionários, gliomas e astrocitomas. Enquanto, na segunda estratificação de idades, os gliomas e os tumores pituitários ficam com incidência próxima de 30%. Desta forma, assemelhou-se ao que é observado nos adultos jovens. (OSTROM *et al.*, 2016).

Tabela 2 – Distribuição de frequência dos tipos histológicos tumores em pediatria (idades entre 0 e 19 anos).

Tipos Histológicos	Porcentagem
Astrocitoma pilocítico	15,50%
Glioma maligno	11,60%
Tumores pituitários	11,30%
Tumores embrionários (incluindo meduloblastoma)	10,80%
Outros astrocitomas	8,20%
Tumores mistos	6,90%
Ependimoma	5,20%
Tumores de células germinativas	3,90%
Craniofaringioma	3,50%
Glioblastoma	2,90%
Meningioma	2,60%
Todos outros tumores	17,60%

Dados epidemiológicos (N=23.522 pacientes) obtidos do quadriênio entre 2009 e 2013, Estados Unidos da América, registro do CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) Statistical Report.

Fonte: Ostrom, 2016.

A *World Health Organization* (WHO) organiza as classificações dos tipos histológicos dos tumores no SNC pediátrico. Como exemplo, o estudo anterior citado baseou-se na classificação de 2007. Atualmente, utiliza-se a classificação de 2016 que incorpora parâmetros de microscopia e biologia molecular. Observou-se na pediatria, mudanças, particularmente, nas categorias de alguns tumores, como o glioma pontíneo difuso, o ependimoma e os tumores embrionários. Resumidamente, o acréscimo de alguns marcadores biológicos na classificação, sinaliza o potencial

mutagênico destes tumores. Exemplificando, a mutação da K27M ocasiona um estado de hipometilação, modificando a transcrição genética dos gliomas da linha média, assim o potencial de dano celular estará aumentado. Logo, este formato de classificação propicia novas terapias para os subtipos de tumores e outras demandas de estadiamento e prognóstico. (FULLER; JONES; KIERAN, 2017).

Com relação às formas de tratamento, a extensão da ressecção (EDR) ainda é a ouro, apresentando correlação prognóstica bem estabelecida, sendo que, para se alcançar uma melhora da sobrevida, a EDR deve ser no mínimo de 78 a 89%.(LI *et al.*, 2016; OSBORN, 2012) Este último valor foi evidenciado por um estudo com 416 casos de GBM que demonstrou que a EDR está associada a aumento gradativo na sobrevida, quando acima de 89% e a somente benefício sintomático, quando pouco inferior a tal valor, sendo uma maior sobrevida identificada com EDR de 98% ou mais.(LACROIX *et al.*, 2001) O valor mínimo de EDR de 78% foi obtido analisando 500 casos de GBM e demonstrou sobrevida máxima nos casos com EDR maior que 95%.(SANAI *et al.*, 2011) Um estudo de 1229 pacientes com GBM evidenciou que EDR de 100% em comparação com valores menores apresenta significativo aumento de sobrevida sem aumento associado de complicações ou déficits neurológicos. Isso ocorre mesmo em lesões próximas ou em áreas eloquentes, uma vez que as porções que realçam ao contraste são inteiramente compostas por células tumorais (LI *et al.*, 2016). Este estudo também demonstrou que a ressecção, além dos limites do realce, de áreas hipersinal em FLAIR T2 – o que representa infiltração tumoral – apresentou benefício na sobrevida sem aumento de complicações (LI *et al.*, 2016). Outro estudo com 292 casos demonstrou que a maior redução de mortalidade é alcançada quando o valor máximo de volume residual tumoral é de 2 cm³ e a EDR de no mínimo 95%. Ambos são fatores prognósticos independentes (CHAICHANA *et al.*, 2014). Uma metanálise com 34 estudos concluiu que em idosos, o tratamento cirúrgico apresenta resultados similares ao dos adultos jovens, sendo a ressecção total responsável pelo maior benefício na sobrevida e na recuperação funcional, não acarretando em maiores taxas de complicações. A ressecção subtotal mostrou-se superior à biopsia sozinha em relação à sobrevida (ALMENAWER *et al.*, 2015). No entanto, deve-se ressaltar que independente da idade, há estudos que questionam o benefício de ressecção subtotal (KRETH *et al.*, 2013).

No tratamento radioterápico dos tumores cerebrais pediátricos, o maior impasse ocorre na radiotoxicidade dos tecidos nobres e na imaturidade do sistema em formação. Após o tratamento neurocirúrgico, a radioterapia é a segunda terapia que efetivamente modificou a curva de sobrevida destes pacientes. As crianças menores podem ser mais radiosensíveis, no entanto, estão aumentados os riscos posteriores de infecção e de obstrução dos *shunts* cerebrais e de sangramento intracerebral. Também é observada uma posterior queda no intelecto dos pacientes. A radioterapia

hiperfracionada poderia diminuir esta queda do intelecto, quando comparado à radioterapia convencional (RODDY; MUELLER, 2016).

Os efeitos da radioterapia tornam-se temíveis nas crianças abaixo de três anos de idade. Os efeitos tardios de má-formação vascular cavernosa são silentes, existe um risco de hemorragia cerebral, próximo de 2% por ano para os pacientes sobreviventes de tumores cerebrais que realizaram radioterapia com idade abaixo de 3 anos. O tempo médio de detecção desta má-formação vascular é de 12 anos após a radioterapia cranial. Quando ocorre esta hemorragia, é de forma maciça, algumas vezes fatal para os pacientes, assim é prudente evitar radioterapia em pacientes abaixo de 3 anos. (GASTELUM *et al.*, 2015).

Nanopartículas podem ser a solução que faltava no combate ao câncer, uma vez que, carregadas com quimioterápicos obtiveram resultados positivos nas formulações de liberação sustentada, podem baixar a toxicidade sistêmica e produzir um maior efeito antitumoral (NDUOM *et al.*, 2012). NPs desenvolvidas recentemente podem atravessar a BHE após a administração sistêmica ou são distribuídas no cérebro por *Convection-Enhanced Delivery* (CED) para atingir as células dos GBM. A importância dada a estas NPs deve-se ao seu potencial terapêutico e de diagnóstico, que é reforçado pela ideia de que serão capazes de fornecer uma visualização em tempo real do tumor e de tratá-lo diretamente.

As aplicações terapêuticas e imagiológicas das NPM requerem um revestimento especial da superfície, não tóxico e biocompatível, que possa fornecer uma entrega direcionada a uma localização particular numa área específica. O revestimento da superfície com carga neutra ou negativa pode ser ótimo em direcionar especificamente para os tumores cerebrais malignos (WANKHEDE *et al.*, 2012). O tamanho hidrodinâmico das NPMs desempenha um papel importante na sua entrega, uma vez que as NPs maiores (>100nm) podem ter dificuldades em chegar aos tumores cerebrais (WANKHEDE *et al.*, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desequilíbrio homeostático provocado pelo desenvolvimento do tumor e pelo recrutamento de neutrófilos que inicialmente eram linhas de defesa do organismo e passam a ser do tumor, somado à sua heterogeneidade e à sua capacidade infiltrativa atingindo locais eloquentes, inviabilizam a ação de fármacos na dosagem ideal, bem como a possibilidade de ressecção total da massa tumoral, sem atingir regiões que prejudique de forma definitiva o paciente.

Há poucos estudos direcionados à população pediátrica, em sua grande maioria, estudos de caso havendo distinções do local de desenvolvimento tumoral em relação à população adulta, não havendo confirmações da origem, se ela é genética (embrionária) ou correlacionada ao local e/ou

ao tipo de contato que possui (químico). Com isso, evidenciamos a necessidade de uma maior investigação e desenvolvimentos de técnicas para tratamento, e em formas de identificação da origem, o que é um desafio, visto a gama de particularidades.

Existe, na atualidade, a necessidade de uma terapia com resposta eficaz já que até o momento, os tratamentos não atingem o sucesso esperado e tampouco a cura. Dessa maneira, é possível ressaltar a importância do estabelecimento de um marcador mais específico do GBM e de sua patogenicidade.

A cura ainda é algo inviável, independente da faixa etária, mesmo com a utilização combinada de técnicas de tratamento, pois tem-se evidenciado somente um aumento da sobrevivência do paciente que hoje não ultrapassa 15 meses. Devido ao número de novos casos, se faz necessário um aprimoramento e/ou a busca de novas técnicas que viabilizem a cura desta enfermidade.

Com o emprego de nanopartículas, tornou-se possível o combate ao GBM de maneira mais efetiva e com possibilidade de sucesso, uma vez que as NPs conseguem chegar às células tumorais com a quantidade de fármacos para combater de fato o tumor, no entanto, tal estudo ainda requer comprovação da sua capacidade em aumentar a eficácia e a segurança do tratamento de glioblastoma multiforme.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K; LICHTMAN, A.H; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 7 ed. São Paulo: Elsevier Brasil. cap 6, p. 109-138; cap 14, p. 319-344, 2012.

ALMENAWER, S.A. et al. Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. **Neuro Oncol**. v. 17, n. 6, p. 868-881, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou349>

AMERATUNGA, M. et al. Antiangiogenic therapy for high-grade glioma. **Cochrane Systematic Review**. v.11, n.11, CD008218, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008218.pub4>

AMIRIAN, E.S. et al. History of chickenpox in glioma risk: a report from the glioma international case-control study (GICC). **Cancer Med**. v. 5, n. 6, p. 1352-1358, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1002%2Fcam4.682>

ARAUJO, O.L Analysis of survival and prognostic factors of pediatric patients with brain tumor. **J Pediatr**. v. 87, n. 5, p. 425-431. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/kvb8L6XqHd3ZJQpttb4d4v/?lang=en&format=pdf>. Acesso em: 01 dez 2022

AREVALO, O. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Practical Approach for Gliomas, Part 1. **Basic Tumor Genetics. Neurographics**. v. 7, n. 5, p.334-343, 2017. Doi: <http://dx.doi.org/10.3174/ng.9170230>

BASANTA, D.; ANDERSON, A.R.A. Homeostasis Back and Forth: An ecoevolutionary perspective of cancer. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**. v. 7, n. 9, a028332, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1101%2Fcsheperspect.a028332>

BASANTA, D; MIODOWNIK, M; BAUM, B. The evolution of robust development and homeostasis in artificial organisms. **PLoS computational biology**. v.4, n. 3, e1000030, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000030>

BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. **Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2017

BOELE, F.W. et al. Psychiatric symptoms in glioma patients: from diagnosis to management. **Neuropsychiatr Dis Treat**. v. 2015, n. 11, p. 1413, 2015. Doi: <https://doi.org/10.2147%2FNNDT.S65874>

BOMAN, K.K. et al. Health and persistent functional late effects in adult survivors of childhood CNS tumours: A population-based cohort study. **Eur J Cancer**. v. 45, n. 5, p. 2552–2561, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.06.008>

BOWER, M; WAXMAN J. Central Nervous System Cancers. **Lect Notes Oncol** v. 2011, p.96–7, 2016. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2011.0036>

BRASIL. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>. Acesso em: 08 dez 2022

BRASIL. Ministério da Saúde, 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. Disponível em: http://www.inca.gov.br/tumores_infantis/pdf/livro_tumores_infantis_0904.pdf. Acesso em: 08 dez 2022

BRASIL. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. **Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente**. Rio de Janeiro: INCA; 2009. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/diagnostico_precoce.pdf. Acesso em: 08 dez 2022

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAUDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA RJ 2017. BURGER, P.C. et al. Pathology of diencephalic astrocytomas. **Pediatric neurosurgery**. v. 32, n. 4, p. 214-219, 2000. Doi: <https://doi.org/10.1159/000028937>

BUTLER D. et al. Pediatric astrocytomas: the Louisville experience 1978-1988. **Am J Clin Oncol**; v. 17, n. 6, p.475-479, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7977163/>. Acesso em: 05 dez 2022

CHAICHANA, K.L. et al. When Gross Total Resection of a Glioblastoma Is Possible, How Much Resection Should Be Achieved? **World Neurosurg**. v. 82, n. 1–2, p. e257–65, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.01.019>

CHEN, Z; HAMBARDZUMYAN, D. Immune microenvironment in gliomas subtypes. **Front Immunol**. v. 9, n. 1004, 2018. Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01004>
CINTIO, F.D. et al. The Molecular and Microenvironmental Landscape of Glioblastomas: Implications for the Novel Treatmen. **Frontiers**. v. 14, n. 603647, 2020. Doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.603647>

COSTA, A.M.A.M; ; MAGLUTA, C.,; JÚNIOR, S.C.G. Evaluation of continuing education of family health strategy teams for the early identification of suspected cases of cancer in children. **BMC Medical Education**. v. 17, n. 155, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/40883/Evaluation%20of%20continuing%20education%20of%20family%20health%20strategy%20teams%20for%20the%20early%20identification%20of%20suspected%20cases%20of%20cancer%20in%20children.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Acesso em 10 dez 2022

COX, S. et al. The prognostic value of derived neutrophil to lymphocyte ratio in oesophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. **Radiotherapy and Oncology**. v. 125, n. 1, p. 154-159, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.08.023>

DAI, C; HOLLAND, E.C. Tumors of the central nervous system. **Biochim. Biophys. Acta** (2001) 1551:M19-M27.

DEANGELIS, L.M; WEN, PY. Tumores primários e metastáticos do sistema nervoso. In D. L. LONGO, D.L. et al. **Medicina interna de Harrison**. 18 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 3382-3394

DEMONTE F. et al. Tumors of the brain and spine. **M.D. Anderson Cancer Care Series**. 1ed. Nova York: Springer, 2007.

DOHRMANN, G.J.; FARWELL, J.R.; FLANNERY J.T. Glioblastoma multiforme in children. **J Neurosurg**; v.44, p. 442-448, 1976. Doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1976.44.4.0442>

DYKE, J.G.; WEAVER, I.S. The Emergence of Environmental Homeostasis in Complex Ecosystems. **PLoS Computational Biology**. v. 9, n. 5, e1003050, 2013. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003050>

ELLINGSON, B.M. et al. Anatomic localization of O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylated and unmethylated tumors: A radiographic study in 358 de novo human glioblastomas. **Neuroimage**. v. 59, n. 2, p.908-916, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.076>

FERGUSON, S; LESNIAK, M.S. Percival Bailey and the classification of brain tumors. **Neurosurgical focus**. v.18, n. 4, e7, 2005. Doi: <https://doi.org/10.3171/foc.2005.18.4.8>

FOSTER, M.T; HARISHCHANDRA, L.S; MALLUCCI, C. Pediatric Central Nervous System Tumors: State-of-the-Art and Debated Aspects. **Front Pediatr**. v. 6, p. 309, 2018. Doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00309>

FULLER, C. E.; JONES, D. T. W.; KIERAN, M. W. New Classification for Central Nervous System Tumors: Implications for Diagnosis and Therapy. **Am Soc Clin Oncol Educ Book**, v. 37, p. 753-763, 2017. Doi: https://doi.org/10.1200/edbk_175088

GARG, A.D. et al. Pathogen responselike recruitment and activation of neutrophils by sterile immunogenic dying cells drives neutrophil-mediated residual cell killing. **Cell Death Differ**. v. 24, n. 5, p. 832-843, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.15>

GASTELUM, E. et al. Rates and characteristics of radiographically detected intracerebral cavernous malformations after cranial radiation therapy in pediatric cancer patients. **J Child Neurol**, v. 30, n. 7, p. 842-849, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1177/2F0883073814544364>

GERLEE, P; BASANTA, D; ANDERSON, A.R.A. Evolving homeostatic tissue using genetic algorithms **ProgBiophysMolBiol**. v. 106, n. 2, p. 414–425, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1016/2Fj.pbiomolbio.2011.03.004>

GERLINGER, M. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. **N Engl J Med**. v.366, n. 10, p. 883-892, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1113205>

GEYER, J.R. et al. Survival of infants with malignant astrocytomas: report from the childrens câncer group. **Câncer**; v. 75, p. 1045-1050, 1995. Doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950215\)75:4%3C1045::aid-cnrc2820750422%3E3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950215)75:4%3C1045::aid-cnrc2820750422%3E3.0.co;2-k)

GIESE, M.A; HIND, L.E; HUTTENLOCHER A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment. **Blood Journal**. v. 133, n. 20, p. 2159-2167, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844548>

GJERRIS F. Clinical aspects and long-term prognosis in supratentorial tumors of infancy and childhood. **Acta Neurol Scand**. v.57, n. 6, p.445–70, 1978. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1978.tb02849.x>

GLOD, J. et al. Pediatric Brain Tumors: Current Knowledge and Therapeutic Opportunities. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 38, n. 4, p. 249-60, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000551>

GOLDMAN, R.D. Improving diagnosis of pediatric central nervous system tumours: aiming for early detection. **CMAJ**. v.189, n.12, p.E459–63. Doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.160074>

GREAVES, M. Evolutionary determinants of cancer. **Cancer Discovery**. v. 5, n. 8, p. 806-820, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-15-0439>

GROBMYER, S.R. et al. The promise of nanotechnology for solving clinical problems in breast cancer. **J Surg Oncol**. v. 103, n. 4, p. 317-25, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1002/jso.21698>

GUSTAFSON M.P. et al. Systemic immune suppression in glioblastoma: the interplay between CD14+HLADRlo/neg monocytes, tumor factors, and dexamethasone. **Neuro-oncology**. v. 12, n. 7, p. 631-644, 2010. Doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noq001>

HANAHAN, D; WEINBERG, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**. v.144, n. 5 p. 646-74, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

HANIF, F. et al. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. **Asian Pac J Cancer**. v. 18, n. 1, p. 3-9, 2017. Doi: <https://doi.org/10.22034/apjcp.2017.18.1.3>

HUSE, J.T; HOLLAND, E.C. Targeting brain cancer: advances in the molecular pathology of malignant glioma and medulloblastoma. **Nature reviews cancer**. 10, n. 5, p., 319, 2010. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrc2818>

IACOB, G; DINCA, E.B. Current data and strategy in glioblastoma Multiforme. **Journal of medicine and life**. v 2, n 4, p 386-93, 2009. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/41172073_Iacob_G_Dinca_EBCurrent_data_and_strategy_in_glioblastoma_multiforme_J_Med_Life_2_386-393. Acesso em: 08 dez 2022

JOAQUIM, A.F. Management of Patients with High Grade Gliomas. **J Bras Neurocirurg.** v. 25, n. 1, p. 59-71, 2014. Doi: <https://doi.org/10.22290/jbnc.v25i1.1057>

KAREVA, I. Prisoner's dilemma in cancer metabolism. **Plos One.** v. 6, n. 12, e28576, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028576>

KOH, S.J.; BROWN, R.E.; SIMMONS J.C.H. Glioblastoma in children. **Pediatric Pathol;** v. 4, p. 67-79, 1985. Doi: <https://doi.org/10.3109/15513818509025904>

KRETH F.W. et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. **Ann Oncol.** V. 24, n. 12, p. 3117-3123, 2013. Doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt388>

KUMARI, S. et al. Overcoming blood brain barrier with a dual purpose Temozolomide loaded Lactoferrin nanoparticles for combating glioma (SERP-17-12433). **Scientific Reports,** v. 7, n. 1, p. 1–13, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06888-4>

LACROIX, M.et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. **J Neurosurg.** v. 95, n. 2, p. 190–198, 2001. Doi: <https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.2.0190>

LI, Y.M. et al. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection?. **J Neurosurg.** v. 124, n. 4, p: 977–88, 2016. Doi <https://doi.org/10.3171/2015.5.jns142087>

LIN, L. et al. Analysis of expression and prognostic significance of vimentin and the response to temozolomide in glioma patients. **Tumor Biol.** v. 37, n. 11, p. 15333-15339, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5462-7>

LOUIS, D,N, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. **Acta neuropathologica.** v. 114, n. 2, p. 97-109, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>

MARGELISCH, K. et al. Cognitive Dysfunction in Children With Brain Tumors at Diagnosis. **Pediatric Blood Cancer,** v. 62, n. 10, p. 1805-1812, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.25596>

MARINHO, M.A.G.; **Ação fotodinâmica entre a radiação infravermelha-A e a temozolomida em linhagem de glioblastoma multiforme.** 2018. 81 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) - Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Rio Grande, 2018.

MCNEILL, K. A. Epidemiology of Brain Tumors. **Neurol Clin,** v. 34, n. 4, p. 981-998, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.014>

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**. v.454, n. 7203, p. 428-435, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1038/nature07201>

MERLO, L.M.F. et al. Cancer as an evolutionary and ecological process. **Nature Reviews**. v. 6, n. 12, p. 924-935, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrc2013>

MICHAELI, J. et al. Tumor-associated neutrophils induce apoptosis of non activated CD8 t cells in a TNF α and NO dependent mechanism, promoting a tumor supportive environment. **Oncoimmunology**.v. 6, n. 11, e1356965, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1356965>

MORTINI, P. et al. Surgical strategies and modern therapeutic options in the treatment of craniopharyngiomas. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 88, n. 3, p. 514-29. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.07.013>

NATIONAL PATIENT SAFETY AGENCY. Delayed diagnosis of cancer: thematic review. London: **National Reporting and Learning Service**, 2010.

NDUOM, E.K. et al. Nanotechnology applications for glioblastoma. **Neurosurg Clin N Am**. v. 23, n. 3, p. 439-49, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2012.04.006>

NOWELL, P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. **Science**. v. 194, n. 4260, p. 23-28, 1976. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.959840>

OHGAKI, H; KLEIHUES, P. The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma. **Clin Cancer Res**. v. 19, n. 4, p.764-772, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-12-3002>

OLAR, A; ALDAPE, K.D. Using the molecular classification of glioblastoma to inform personalized treatment. **The Journal Of Pathology**. v. 232, n. 2, p.165-177, 2013. Doi: <https://doi.org/10.1002/path.4282>

OSBORN, A.G. **Osborn's Brain Imaging, Pathology, and Anatomy**. 1ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

OSTROM, Q. T. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. **Neuro Oncol**, v. 18, n. suppl_5, p. v1-v75, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/now207>

POSTI, J.P. et al. Presenting symptoms of glioma in adults. **Acta Neurologica Scandinavica**. v.131, n. 2, p. 88-93, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1111/ane.12285>

PREUSSER, M. et al. Current concepts and management of glioblastoma. **Ann Neurol.** v. 70, n. 1, p. 9–21, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1002/ana.22425>

PHUPHANICH, S. et al. Supratentorial malignant gliomas of children: results of treatment with radiationtherapy and chemotherapy. **J Neurosurg;** v.60 p. 495-499, 1984. Doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1984.60.3.0495>

RODDY, E; MUELLER, S. Late Effects of Treatment of Pediatric Central Nervous System Tumors. **J Child Neurol,** v. 31, n. 2, p. 237-54, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1177/0883073815587944>

RODRIGUES, S.F; GRANGER, D.N. Blood cells and endothelial barrier function. **Tissue Barriers.** v. 3, n. 1-2, e978720, 2015. Doi: <https://doi.org/10.4161/21688370.2014.978720>

SADETZKI, S. et al. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. **Radiat. Res.** v.163, n. 4, p. 424–432, 2005. Doi: <https://doi.org/10.1667/rr3329>

SANAI, N. et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. **J Neurosurg.** v. 115, n. 1, p.3–8, 2011. Doi: <https://doi.org/10.3171/2011.2.jns10998>

SCHERER, H. J. A critical review: The pathology of cerebral Gliomas. **J Neurol Psychiatry.** v.3, n.2, p. 147-177, 1940. Doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.3.2.147>

SCHNEIDER, T. Gliomas in adults. **Dtsch Arztebl Int.** v. 107, n. 45, p.799-807, 2010. Doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0799>

SHAY, V et al. Diagnostic delay of pediatric brain tumors in Israel: a retrospective risk factor analysis. **Childs Nerv Syst.** v. 28, n 1, p.93–100, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1564-0>

SILVA, N.S. Tratamento dos tumores pediátricos. In MALLUF, FC. et al. Câncer do sistema nervoso central: Tratamento Multidisciplinar. 3ed. São Paulo: Dentrix, 2010. p. 211-226).

SMOLEN, J.S; ALETAHA, D; MCINNES, I.B. Rheumatoid arthritis. **Lancet.** v. 388, n. 10055, p. 2023-2038, 2016. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30173-8)

STUPP, R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. **N Engl J Med.** v. 352, n. 10, p. 987-996, 2005. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa043330>

SUN, S. et al. Protein alterations associated with temozolomide resistance in subclones of human glioblastoma cell lines. **J Neurooncol.** v. 107, n. 1, p. 89-100, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0729-8>

SZOPA, W. et al. Diagnostic and therapeutic biomarkers in glioblastoma: Current status and future perspectives. **Biomed Res Int.** v. 2017, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1155/2017/8013575>

THAKKAR, JP. et al. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Preve.** v. 23, n. 10, p.1985-1996, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0275>

TURNER, J.S. Homeostasis and the physiological dimension of niche construction theory in ecology and evolution. **Evol Ecol.** v. 30, n. 2, p. 303– 319, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10682-015-9795-2>

UDAKA, Y.T.; PACKER, R.J. Pediatric Brain Tumors. **Neurol Clin**, Philadelphia, v. 36, n. 3, p. 533-556, ago 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.009>

VERANO-BRAGA, T. et al. SuperQuant-assisted comparative proteome analysis of glioblastoma subpopulations allows for identification of potential novel therapeutic targets and cell markers. **Oncotarget.** v.9, n.10, p. 9400-9414, 2018. Doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24321>

VIEGAS, S.F.J. **Tumores Cerebrais – Histopatologia e Tratamento de Gliomas.** 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Algarve, 2018.

WANKHEDE, M. et al. Magnetic nanoparticles: an emerging technology for malignant brain tumor imaging and therapy. **Expert Rev Clin Pharmacol**, v. 5, n. 2, p. 173-86, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1586%2Fecp.12.1>

WEI, R. et al. Cellular and extracellular components in tumor microenvironment and their application in early diagnosis of cancer. **Anal Cell Pathol (Amst).** 2020.

WELLER, M. et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. **Lancet Oncol.** v.15, n. 9, p. 395–403, 2014. Doi: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70011-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70011-7)

WOLBERS, J.G. Novel strategies in glioblastoma surgery aim at safe, supra-maximum resection in conjunction with local therapies. **Chin J Cancer**. v.: 33, n. 1, p. 8-15, 2014. Doi: <https://doi.org/10.5732/cjc.013.10219>

WU, S. et al. The Prognostic Landscape of Tumor Infiltrating Immune Cells and Immune Checkpoints in Glioblastoma. **Technol Cancer Res Treat**. v. 18, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1177/1533033819869949>