

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar

Análise de doentes diagnosticados com tumores do Sistema Nervoso Central e respetiva avaliação dos *Long Term Survivors* , ao longo de dez anos, no Centro Hospitalar do Porto

Autor: João Pedro Rodrigues Marques da Cunha Ribeiro

Afiliação: Francisco da Cunha Ribeiro e Célia Carlota Rodrigues Pereira Marques Ribeiro

Endereço: Av. Repatriamento dos Poveiros, nº 312, 3.3.

4490- 404 Póvoa de Varzim

Email: joaopedroribeiro_92@hotmail.com

6º Ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Nº de aluno: 201006097

Orientador: Ana Filipa Martins Ferreira Castro

Assistente Hospitalar Graduado de Oncologia Médica do Centro Hospitalar do Porto

Professor Convidado de Medicina II do MIM do ICBAS/CHP

Porto, 9 de junho de 2016

ÍNDICE

ÍNDICE	II
RESUMO	III
ABSTRACT	V
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	VII
LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS	VIII
INTRODUÇÃO	1
DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA	1
CLASSIFICAÇÃO E LOCALIZAÇÃO DOS TUMORES NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	2
DESENVOLVIMENTO E PROGRESSÃO DE GLIOMAS	4
COMPLEXIDADE NO DIAGNÓSTICO DE GLIOMAS	4
FATORES DE PROGNÓSTICO E TRATAMENTO DE GLIOMAS	5
OBJETIVOS	8
MATERIAIS E MÉTODOS	8
RESULTADOS	9
DISCUSSÃO	18
CONCLUSÃO	21
AGRADECIMENTOS	23
BIBLIOGRAFIA	24

RESUMO

Introdução: As neoplasias primárias do Sistema Nervoso Central, (com origem no Sistema Nervoso Central), representam cerca de 2% de todas as neoplasias malignas, constituindo a segunda maior causa de morte, em doentes com idade inferior a 40 anos.

Objetivos: Análise dos doentes diagnosticados com tumores do Sistema Nervoso Central, ao longo de 10 anos, e que sobreviveram mais do que 24 meses no Centro Hospitalar do Porto.

Metodologia: Estudo observacional retrospectivo, a partir dos registos clínicos dos casos diagnosticados no Centro Hospitalar do Porto, com Tumores do Sistema Nervoso Central, com idade igual ou superior a 18 anos, desde 3 de janeiro de 2002 até 27 de dezembro de 2012.

Resultados: foram avaliados os processos clínicos de 431 doentes com diagnóstico de tumor do Sistema Nervoso Central, sendo 251 do sexo masculino (58,2%) e a mediana de idades de 59 anos (18; 86). Mais de 2/3 dos tumores localizavam-se no parênquima cerebral (C71.0), sendo o grupo histológico principal mais frequente o dos tumores astrocíticos (76,6%). Os “Long Term Survivors” (LTS), definidos como os que ultrapassam os 24 meses de sobrevida, correspondem a 26,9% do total dos doentes incluídos no estudo. Relacionando as diferentes variáveis com a sobrevivência, verificou-se na variável género, uma maior percentagem de “Long Term Survivors” pertencentes ao género feminino (50,9%). Cerca de 36,2% apresentavam idade compreendida entre os 30-44 anos), 43,1% tumores do tipo astrocítico, destacando-se que a grande maioria se localizava no cérebro.

Conclusão: Os dados obtidos estão de acordo com a literatura publicada, no que diz respeito à epidemiologia e prognóstico. A idade ao diagnóstico, o género masculino e o tipo histológico astrocítico são elementos que influenciam a sobrevivência dos doentes em causa, sendo fatores de melhor prognóstico.

Apesar do salientado, serão necessários estudos prospetivos para confirmar estes dados, tendo em conta outras variáveis que incluam análises moleculares mais detalhadas, de

forma a propiciar uma informação mais exaustiva e, conseqüentemente uma melhor caracterização dos tumores.

Palavras-chave: Tumores do Sistema Nervoso Central; Long Term Survivors; fatores de prognóstico; neoplasias; sobrevivência.

ABSTRACT

Background: Primary neoplasms of the central nervous system, (originating in the Central Nervous System), represent about 2% of all malignancies, the second leading cause of death in patients younger than 40 years.

Objectives: Analysis of patients diagnosed with Central Nervous System tumors throughout 10 years, and who survived more than 24 months in the Centro Hospitalar do Porto.

Methodology: Retrospective observational study from the clinical records of the cases diagnosed in the Centro Hospitalar do Porto with CNS tumors, aged over 18 years from January 3rd, 2002 to December 27th, 2012.

Results: 431 patients diagnosed with CNS tumors were studied, 251 males (58.2%) and the median age was of 59 years (18, 86). More than 2/3 of the tumors were located in the brain (C71.0) and the most common main histological group was the astrocytic tumors (76.6%). The "Long Term Survivors", defined as those exceeding 24 months of survival, corresponding to 26.9% of all patients that were included in the study. By relating the different variables to survival, it was found in the variable gender, a higher percentage of LTS belonging to females (50.9%). About 36.2% were aged between 30-44 years, 43.1% had astrocytic type tumors, while the majority was located in the brain.

Conclusion: The results, in general, meet those described in published literature regarding the epidemiology and prognosis. Age at diagnosis, male gender and the histological type astrocytic shown to be factors that influence the survival of patients in question, and factors of better prognosis.

Prospective studies are needed to confirm these data, taking into account other variables that include more detailed molecular analyzes to give us more information through better characterization of tumors.

Análise de doentes diagnosticados com tumores do Sistema Nervoso Central e respetiva avaliação dos *Long Term Survivors*, ao longo de dez anos, no Centro Hospitalar do Porto

Keywords: Central Nervous System Tumors; Long Term Survivors; prognostic factors; neoplasms; survival.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CBTRUS - Central Brain Tumor Registry of the United States

CHP - Centro Hospitalar do Porto

EUA - Estados Unidos da América

GB - Glioblastomas

GBM - Glioblastoma multiforme

IDH1 - Isocitrato desidrogenase 1

IDH2 - Isocitrato desidrogenase 2

LTS – Long Term Survivors

MGMT - Gene O-6-metilguanina-ADN metiltransferase

NOS - Not Otherwise Specified

OMS – Organização Mundial de Saúde

PNET - Tumor neuroectodérmico primitivo

RMN - Ressonância Magnética

RT – Radioterapia

SNC - Sistema Nervoso Central

TAC - Tomografia Axial Computorizada

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela I - Classificação de gliomas de acordo com a Organização Mundial de Saúde. A incidência e a faixa etária prevalentes são descritas consoante subtipo glial _____	1
Tabela II - Epidemiologia tumores do Sistema Nervoso Central. _____	2
Tabela III - Classificação (CID-10) dos tumores do SNC. _____	3
Gráfico I - Proporção de doentes segundo variável género. _____	10
Gráfico II - Proporção de doentes segundo variável género. _____	11
Gráfico III - Proporção de doentes segundo variável localização topográfica. _____	12
Gráfico IV - Proporção de doentes segundo variável grupos histológicos principais. _____	13
Gráfico V - Número de doentes com sobrevivência igual ou inferior a 24 meses e com sobrevivência superior a 24 meses, segundo variável género. _____	14
Gráfico VI - Número de doentes com sobrevivência igual ou inferior a 24 meses e com sobrevivência superior a 24 meses, segundo variável grupo etário em anos. _____	15
Gráfico VII - Número de doentes com sobrevivência igual ou inferior a 24 meses e com sobrevivência superior a 24 meses, segundo variável grupos histológicos principais. _____	16
Gráfico VIII - Número de doentes com sobrevivência igual, inferior ou superior a 24 meses, segundo variável localização topográfica. _____	17

INTRODUÇÃO

As neoplasias do SNC, embora sejam, frequentemente, percecionadas como raras são extremamente letais. Podem acometer qualquer região do SNC, apresentando-se com diferentes de graus de agressividade.

Atualmente, o diagnóstico é feito por estudos de imagem, seguido de biopsia e análise histológica.

O prognóstico destas neoplasias é bastante sombrio, particularmente quando falamos de glioblastomas, onde se registam poucos” Long Time Survivors” – sobrevida superior a 2 anos.

Face ao exposto formulou-se a seguinte questão:

- Quais as variáveis que influenciaram o prognóstico de doentes, diagnosticados com tumores do SNC, no Centro Hospitalar do Porto, ao longo de dez anos?

A procura de respostas, para esta questão, em doentes diagnosticados com as patologias em causa, ao longo de dez anos, na referida instituição, visa compreender e dar a conhecer as variáveis que condicionam o prognóstico e a sobrevivência de doentes com este tipo de neoplasia e, conseqüentemente, no futuro, propiciar tratamentos mais eficazes e melhor qualidade de vida a quem apresenta estas patologias.

DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

As neoplasias primárias do Sistema Nervoso Central, representam cerca de 2% de todas as neoplasias malignas, sendo sua incidência superior nos doentes do sexo masculino (3,7:100000/ano), quando comparada com doentes do sexo feminino (2,6:100000/ano). Acresce que na Europa Ocidental essa diferença é ainda mais evidente (6,7 e 4,5:100000/ano), sendo semelhante à observada em Portugal (6,7 e 5:100000 /ano). Genericamente, a incidência é maior nos países desenvolvidos do que nos países em desenvolvimento, evidência que pode ser explicada por diversos fatores, nomeadamente as diferentes práticas de diagnóstico e a própria facilidade de acesso aos cuidados de saúde. Parece existir, igualmente, uma maior correlação com a raça caucasiana, (83,2% de casos).

[1]

Nos EUA, tem-se verificado uma maior prevalência de gliomas no sexo masculino (56,4%), quando comparado com o feminino (43,6%), salientando-se que 55,2% dos casos são diagnosticados entre os 20-64 anos de idade; 6,6% verificam-se entre os 0-19 anos e 38,2% a partir dos 65 anos.

Relativamente à localização, há um predomínio no lobo frontal (25,8%), seguido do temporal (20,3%) e parietal (13,9%), sendo o ventrículo o local onde o seu diagnóstico é mais raro (1,2%).

O glioblastoma será o tipo histológico prevalecente (56,7%), seguindo-se o astrocitoma (10,1%), depois o astrocitoma anaplásico (8%), seguido do oligodendroglioma (7,6%), apresentando-se, finalmente, o ependimoma como um dos menos frequentes (2,5%). [37]

CLASSIFICAÇÃO E LOCALIZAÇÃO DOS TUMORES NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Genericamente, os tumores do SNC são classificados em tumores primários e secundários. Os primeiros dividem-se em tumores do tecido neuroepitelial (ex: Gliomas), tumores dos nervos periféricos (ex: Schwannoma), tumores das meninges (ex: Meningioma), tumores do tecido hematopoiético (ex: Plasmocitoma), tumores do tecido germinativo (ex: PNET, meduloblastoma, neuroblastoma, teratoma), tumores da região selar (ex: craniofaringioma) e dos vasos sanguíneos (ex: Angioma, Angiossarcoma). Os tumores secundários referem-se a metástases provenientes de outras neoplasias, com origem noutros órgãos. De facto, o grupo relativo aos tumores do tecido neuroepitelial e das meninges respondem pela grande maioria destas neoplasias, pois, ao abrangerem os gliomas e meningiomas, constituem, aproximadamente, 50% dos tumores do SNC.

Embora sejam, frequentemente, percecionados como uma doença rara, os tumores do SNC revelam-se importantes no cenário da epidemiologia do cancro, devido ao aparente aumento da sua incidência e pela sua alta letalidade. Mais de 90% dos tumores que atingem o sistema nervoso ocorrem no cérebro ou nas suas proximidades e, segundo o CBTRUS, há uma maior incidência destas patologias no sexo masculino, logo a diferença de género pode ser um ponto de partida para estudos que visem a origem do tumor e os tratamentos [1]. Raramente são observados tumores nas células nervosas propriamente ditas; os tumores de cérebro desenvolvem-se, principalmente, nas células da glia, que formam a estrutura de sustentação das células nervosas.

Os gliomas são diferenciados em baixo e alto grau consoante o seu prognóstico e o tipo histológico de tumor. Nesta última classificação, alto grau, incluem-se os astrocitomas anaplásicos (AA), oligoastrocitomas anaplásicos (OA) e oligodendrogliomas (grau III, OMS), assim como os GBM (grau IV, OMS), designados como gliomas malignos.

Estes tumores são também classificados de acordo com o seu comportamento biológico, variando o grau de malignidade entre I e IV [8] (Tabela 1). Embora haja uma grande heterogeneidade entre os doentes na progressão da doença, a média de sobrevivência em gliomas de grau II pode variar entre 7 e 10 anos e em gliomas de grau III e IV pode variar de 1 a 3 anos [9]. Os tumores de grau I e II são referidos como gliomas de baixo grau e os tumores de grau III e IV são referidos como gliomas de alto grau [9]. Esta classificação é baseada nas características das células tumorais, nomeadamente índice mitótico, atipia nuclear, proliferação microvascular, características invasivas, capacidade de necrose e no comportamento clínico destes tumores [3,10]. Geralmente, os tumores de grau I apresentam células bem diferenciadas, com baixo potencial proliferativo e são considerados benignos e curáveis com a completa ressecção cirúrgica [11]. Em contraste, gliomas de grau II são considerados malignos, apresentando potencial infiltrativo, e, geralmente, progridem para lesões de alto grau. Os gliomas de grau III exibem aumento de anaplasia, proliferação acentuada, com um aumento da celularidade, atipia nuclear e atividade mitótica evidente.

São, no entanto, os gliomas de grau IV a forma mais invasiva e com pior prognóstico [12], evidenciando marcado polimorfismo celular, atipia nuclear, atividade mitótica pronunciada, trombose vascular, proliferação microvascular e propensão marcada para necrose tipicamente associadas a uma evolução fulminante da doença, tanto no pré como no pós-operatório, com um desfecho quase sempre fatal [3, 6]. Estes últimos são, também, designados por glioblastomas multiformes (GBM) e representam 30% dos tumores gliais primários em adultos [13].

Relativamente à localização topográfica dos tumores do SNC, estes podem-se dividir em três grandes grupos: os localizados nas meninges cerebrais, no cérebro, na medula espinhal e restantes localizações. Por sua vez, existem subdivisões nos diferentes grupos como apresentado na tabela 3.

DESENVOLVIMENTO E PROGRESSÃO DE GLIOMAS

O processo de carcinogénese dos gliomas é complexo e ainda muito desconhecido [8], sabendo-se que, apenas cerca de 5% dos doentes com gliomas malignos, têm história familiar de glioma. Aliás, alguns gliomas surgem associados a certas síndromes genéticas, nomeadamente Neurofibromatose dos tipos 1 e 2, Síndrome de Li-Fraumeni e Síndrome de Turcot [7]. Por sua vez, os fatores ambientais, também, não se têm revelado diretamente associados com a carcinogénese destes tumores, ainda que possa haver alguma relação com poluentes químicos e com o uso de telemóveis. Pensa-se, ainda que o álcool, tabaco, dieta, alergias e estados de imunossupressão possam ter, ainda que com baixa probabilidade, alguma relação com estas neoplasias. [1].

Acresce que as células de origem dos gliomas permanecem desconhecidas, pois ainda não está provado se os gliomas resultam da transformação de células precursoras indiferenciadas ou de células gliais diferenciadas [18]. A maioria das classificações considera que os gliomas se originam a partir de células da glia diferenciadas, porém não há evidências que, células cerebrais, já diferenciadas, entrem em divisão durante a vida adulta. Assim, parece prevalecer a possibilidade que os gliomas se desenvolvem a partir de células progenitoras neuronais, pois possuem uma grande capacidade de autorrenovação e divisão celular [19].

Concluindo, existem diferentes vias de sinalização, designadamente as vias intervenientes na regulação do ciclo celular (proliferação celular e senescência), sobrevivência celular (apoptose e necrose), invasão (adesão e migração) e angiogénese, que estão, frequentemente, alteradas em gliomas [20].

COMPLEXIDADE NO DIAGNÓSTICO DE GLIOMAS

Atualmente, o diagnóstico é feito por estudos de imagem (RMN, TAC), seguido de biopsia e análise histológica [21, 22]. Considera-se a histologia do tumor determinante no diagnóstico e nas decisões terapêuticas em gliomas, porém, pontualmente, é um método subjetivo e variável [23]. Entre as principais características histológicas observáveis, destaca-se o polimorfismo celular, imagens de mitose, hiper celularidade, traduzida pela proliferação de células imaturas, citoplasma de limites imprecisos, atipias nucleares, trombose vascular.

Muitos especialistas estão a tentar clarificar alterações genéticas/moleculares associadas ao desenvolvimento e progressão de gliomas humanos.

FATORES DE PROGNÓSTICO E TRATAMENTO DE GLIOMAS

O prognóstico destas neoplasias é bastante sombrio, particularmente quando falamos de glioblastomas (GB), onde se registam poucos LTS.

A probabilidade de sobrevivência destes doentes relaciona-se com muitas variáveis, nomeadamente a localização e o tamanho do tumor, pobre índice performance de Karnofsky (KPS), a idade do doente, aquando do diagnóstico e respetivo estado funcional, marcadores histológicos e genéticos e o tratamento instituído.

Relativamente à primeira variável, os tumores com localização cerebelar e supratentorial são mais suscetíveis de uma profícua abordagem cirúrgica, comparativamente aos que se apresentam no diencéfalo ou tronco cerebral. De facto, os GB são, por norma, tumores altamente infiltrativos, não podendo frequentemente ser totalmente ressecados, sobretudo os situados no diencéfalo ou tronco cerebral. Aliás, nestes casos sugere-se uma biopsia estereotáxica, seguida de radioterapia, como método preferencial de tratamento.

Simultaneamente, verifica-se que a idade de apresentação do diagnóstico está relacionada negativamente com o prognóstico associado à patologia, tendo-se definido os 40 anos, como o cut-off ideal para definir o prognóstico deste grupo específico de patologias. Aliás, um relatório realizado por Korshunov e colaboradores, [25] refere que o percentual de pacientes com menos de 40 anos de idade que sobreviveram mais de cinco anos foi de 34 %, comparativamente com 6% para pacientes de 40 anos de idade ou mais.

O tamanho do tumor e a respetiva localização, o tratamento, a idade de apresentação e o KPS permitem a estratificação dos pacientes em grupos de risco. Usando a análise de particionamento recursivo, Lamborn e colaboradores [26] identificaram quatro grupos de risco. Os dois grupos de menor risco incluem pacientes com menos de 40 anos de idade e aqueles que têm o tumor apenas no lobo frontal. De seguida, surge um grupo de risco intermédio que inclui pacientes com idade entre os 40 e os 65 anos e com $KPS > 70$ e que foram submetidos à ressecção cirúrgica subtotal ou total do tumor. O grupo de maior risco inclui os pacientes com idade superior a 65 anos e pacientes entre as idades de 40 e 65 anos com $KPS < 80$. Por sua vez, algumas análises indicam que a inclusão da quimioterapia adjuvante proporciona um aumento na sobrevida, apesar de a melhoria

tender a ser mínima em pacientes com mais de 65 anos, ou em pacientes com mais de 40 anos de idade e com KPS <80, e para aqueles que foram tratados com braquiterapia.

A histologia do tumor também tem as suas implicações, pois, quanto maior o grau do tumor, pior será o prognóstico. O grau do tumor tem por base o seu índice de proliferação e para a sua definição são importantes os estudos de imunohistoquímica da proteína Ki-67.

De facto, a composição citológica e histológica do GB tem um impacto sobre a sobrevivência. Mudanças microcísticas, a presença de células com diferenciação de astrócitos (astrócitos fibrilares), e a impressão subjetiva de que as áreas de melhor diferenciação estão presentes têm sido associados a um melhor resultado [27]. Outro fator histológico, a calcificação, foi também relacionado com um melhor prognóstico [28], enquanto a presença de necrose está associada a um pior [27]. Korshunov e colaboradores [29] consideraram que alguns marcadores histológicos e genéticos estarão intimamente relacionados com a biologia dos subconjuntos citológicos individuais, dividindo os GB em três subconjuntos citológicos: pequenas células GB (SGB), células pleomorfas GB (PGB) e GB gemistocíticos (GGB).

No que diz respeito às alterações genéticas, certos estudos citogenéticos e moleculares do GB têm demonstrado que as alterações mais frequentemente detetadas são a perda de heterozigotia no braço curto do cromossoma 10 (60%-90%), mutações no gene p53 (25%-40%) e no PTEN (30%), sobre expressão de MDM2 (10%-15%) e amplificação do EGFR. Apesar do grande avanço no conhecimento destes tumores, as opções terapêuticas disponíveis no tratamento de gliomas, (incluindo, em linhas gerais, cirurgia, radioterapia e quimioterapia), ainda não são assaz eficientes no controlo do desenvolvimento da doença e o prognóstico dos doentes com gliomas continua a ser muito reservado [8]. O tratamento cirúrgico dos gliomas está comprometido pela natureza invasiva destas células tumorais, sendo a infiltração no tecido cerebral adjacente um fator limitante da ressecção cirúrgica. Apesar disso, os doentes são submetidos à ressecção máxima, sempre que possível [30], porém a recorrência do tumor é quase inevitável, já que a remoção cirúrgica do tumor deixa uma população residual de células [30]. A radioterapia é a terapia mais importante no tratamento de gliomas malignos, porque, embora não seja curativa, melhora os sintomas e, geralmente, aumenta a sobrevida dos doentes. Estudos mostraram que a adição de radioterapia ao tratamento aumenta a sobrevida dos doentes, de um intervalo de 3 a 4 meses, a um intervalo de 7 a 12 meses. Porém, têm-se verificado que, após a ressecção cirúrgica e a radioterapia padrão, 90% dos tumores recidivam na área original [7,31].

Assim, têm-se verificado esforços adicionais para a produção de novos fármacos quimioterapêuticos que, concomitantemente, com a radioterapia, possam fortalecer a sua eficácia [32]. Também tem sido salientada a relevância da quimioterapia no tratamento de gliomas, principalmente, através do uso dos agentes alquilantes. Segundo Stupp e colaboradores, a combinação de radioterapia com a temozolomida adjuvante ou concomitante originou um aumento na sobrevida (de 12,1 meses para 14,6 meses) comparada com a radioterapia sozinha [12].

A temozolomida é um agente alquilante citostático, geralmente, utilizado no tratamento de gliomas e induz danos no DNA, levando à morte celular [33, 34]. Algumas características da temozolomida, que a tornam atrativa para o tratamento de gliomas, são a sua capacidade para atravessar a barreira hematoencefálica, podendo atingir 40% da concentração dos níveis plasmáticos; o facto de estar geralmente associada a uma baixa toxicidade e ser espontaneamente hidrolisada a um metabolito ativo methyltriazeno-imidazole-carboxamide (MITC). A nível celular, MITC adiciona um grupo metil ao DNA em diversas posições, nomeadamente na O6-guanina que parece fatal para a célula [35]. De forma geral, a temozolomida demonstrou eficácia clínica, com um perfil aceitável de segurança, e melhoria na qualidade de vida dos doentes [36]. Estão a emergir estratégias de tratamento na patogénese molecular de gliomas, nomeadamente anticorpos monoclonais e vários inibidores de vias de sinalização.

De referir, o esforço multidisciplinar contínuo, desenvolvido nas últimas décadas, no sentido de identificar biomarcadores de diagnóstico, de prognóstico e com vista à criação de novas estratégias terapêuticas que sejam mais profícuas na redução da mortalidade e morbidade dos doentes. Porém, para que tais avanços ocorram, é fundamental um conhecimento intrínseco da biologia e da fisiopatologia dos gliomas.

Considera-se que um tratamento agressivo e multimodal resulta numa maior taxa de sobrevivência, sendo preconizado, como tratamento ótimo, a ressecção total ou subtotal da massa tumoral, combinada com radioterapia e quimioterapia, atendendo sempre à especificidade de cada patologia.

OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo a realização de uma breve revisão de literatura sobre os tumores do SNC, nomeadamente epidemiologia, classificação, diagnóstico, tratamento, fatores de prognóstico, bem como proceder à análise e avaliação da sobrevivência de doentes diagnosticados com as patologias em causa, ao longo de cerca de 10 anos, no CHP.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi efetuada uma revisão bibliográfica sobre tumores do SNC, através de artigos científicos da Pubmed, Medscape, de literatura médica do âmbito da oncologia, farmacologia, patologia, entre outros.

No período compreendido entre 3 de janeiro de 2002 e 27 de dezembro de 2012 registaram-se 527 novos casos de tumores do SNC no CHP. Procedeu-se à divisão entre doentes com critério de Long Term Survivors (sobrevivência superior a 24 meses) e os que não apresentavam essas condições, quer do sexo masculino quer do feminino, com idade igual ou superior a 18 anos. A recolha de informação fez-se através da análise dos processos clínicos dos doentes alvos. Atendendo ao facto de dispormos de informação completa de apenas 431 dos doentes em estudo, cingimos o estudo a esta amostra (n=431).

Na admissão hospitalar, além das variáveis demográficas, obtiveram-se diversas informações, nomeadamente género, idade de diagnóstico, data de última consulta, data de diagnóstico, data de óbito, localização topográfica dos tumores, grupos histológicos principais (OMS), grupos histológicos específicos (OMS), estado (meses) e sobrevivência global, algumas das quais, refletem importantes variáveis de prognóstico. Para facilitar a análise e leitura estatística as variáveis idade e sobrevivência foram agrupadas em 5 e 2 intervalos respetivamente.

A variável “Género” dividiu-se em feminino e masculino; “Grupo etário” agrupou-se em intervalos 18-29 anos, 30-44 anos, 45-59 anos, 60-74 anos, > =75 anos; “Localização topográfica dos tumores” subdividiu-se em meninges cerebrais-C 70.0, parênquima cerebral-C 71.0, lobo frontal-C71.1, lobo temporal-C71.2, lobo parietal-C71.3, lobo occipital-C71.4, cerebelo-C71.6, lesões sobreponentes do cérebro-C71.8 e cérebro e outras localizações-C71.9; “Grupos histológicos principais (OMS)” subdividiu-se em Tumores

astrocíticos, oligodendrogliais, oligoastrocíticos, ependimomas, embrionários e outros; “Sobrevivência” agrupou-se em dois intervalos: ≤ 24 meses e > 24 meses.

Para a realização desta subanálise tivemos o parecer favorável do conselho de administração e da Comissão de Ética para a Saúde; do Gabinete de Coordenação de Investigação do departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP e da respetiva Direção Clínica. Visto que este estudo observacional não exigiu nenhuma alteração às práticas clínicas, o consentimento informado não foi pedido.

Todas as análises estatísticas foram realizadas através do software SPSS versão 20.0 para Windows. Na caracterização da amostra utilizou-se estatística descritiva, examinaram-se histogramas, gráficos de barras e circulares para verificar a normalidade da distribuição das variáveis. Para a análise estatística utilizou-se o modelo de regressão logística binário. A significância estatística considerou-se com $p < 0.05$ e com um intervalo de confiança de 95%. Os dados analisados foram, posteriormente, comparados com a literatura publicada.

RESULTADOS

No período de 3 de janeiro de 2002 a 27 de dezembro de 2012, avaliaram-se 527 doentes com idade igual ou superior a 18 anos com o diagnóstico de tumor SNC no CHP. Atendendo ao facto de dispormos apenas de informação completa de 431 dos doentes em estudo, limitámos o nosso estudo a esta população.

Cerca de 58,2% dos doentes eram do sexo masculino e 41,8% do feminino.

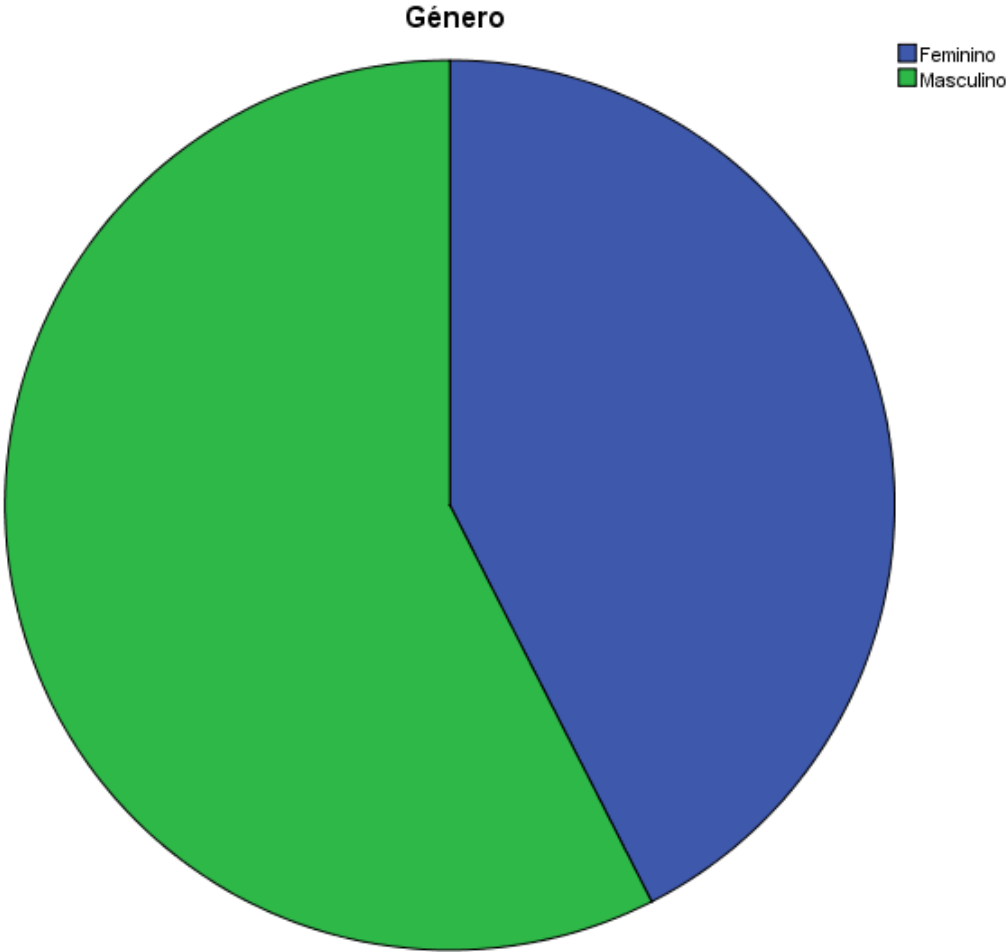


Gráfico I - Proporção de doentes segundo variável género.

39,7% tinha uma idade compreendida entre 60-74 anos; 27,9% entre 45-59 anos; 16% 30-44 anos; 7% com idade igual ou superior a 75 anos e 9% entre 18-29 anos.

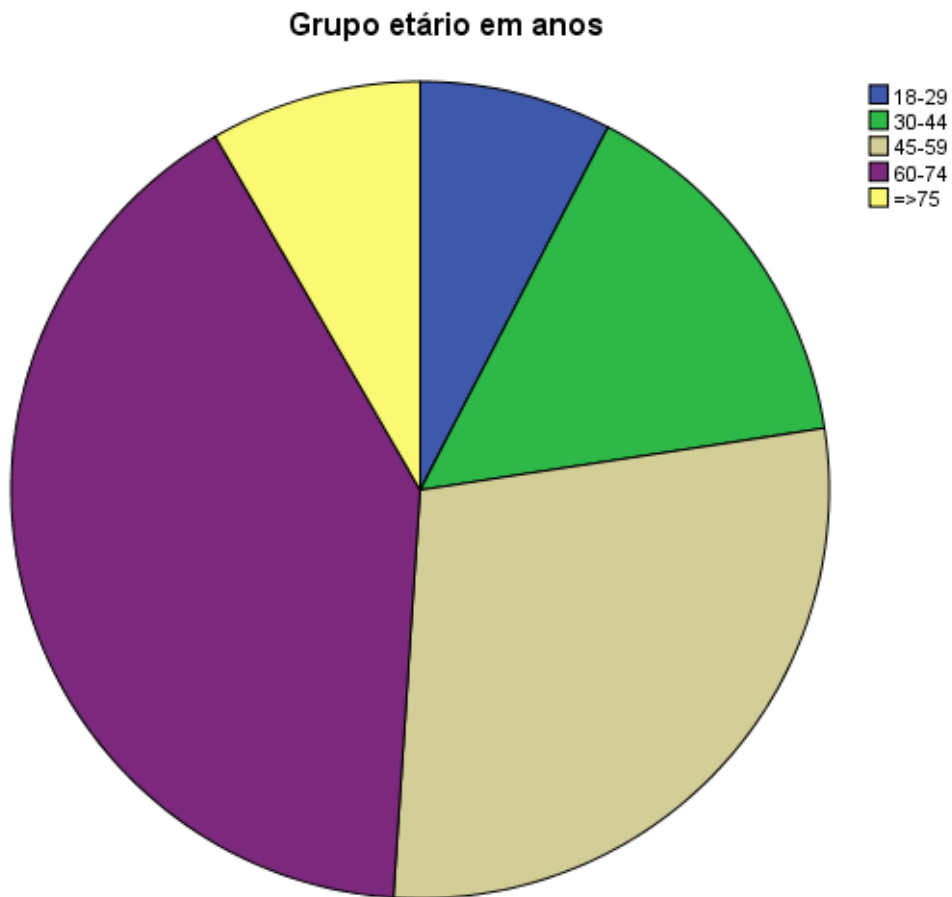


Gráfico II - Proporção de doentes segundo variável género.

Quanto à localização topográfica, 70% dos tumores alojaram-se no parênquima cerebral-C71.0; 15,5% no cérebro e outras localizações-C71.9; 4,6% nas meninges cerebrais-C70.0; 2,3 % no cerebelo-C71.6; 2,5% no lobo temporal-C71.2; 2,7% no lobo frontal-C71.1; 1,6% no lobo parietal-C71.3; 0,6% no lobo occipital-C71.4 e 0,2% associados a lesões sobrepostas do cérebro-C71.8.

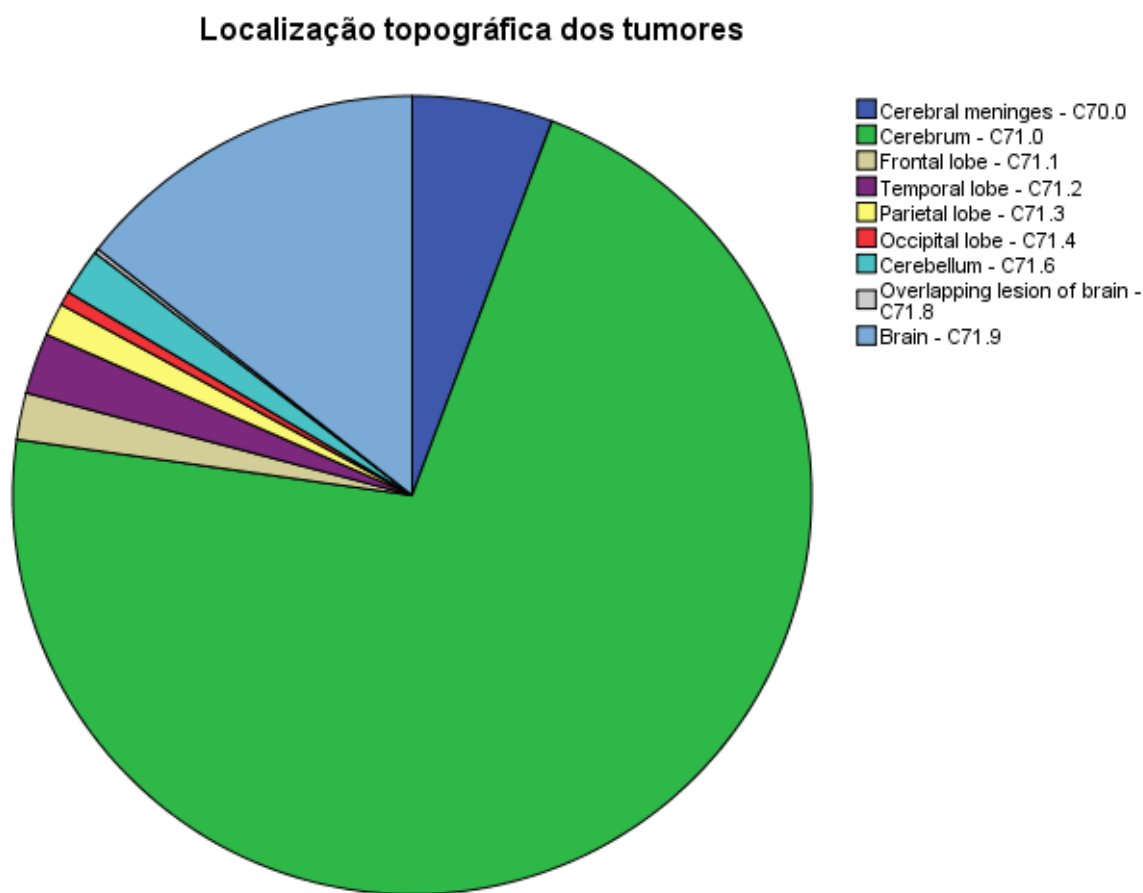


Gráfico III - Proporção de doentes segundo variável localização topográfica.

Relativamente aos grupos histológicos principais, 76,6% são tumores astrocíticos; 8,8% oligodendrogliais; 6,5% oligoastrocíticos; 4,4% ependimosos; 2,5% embrionários e 1,2 % outros.

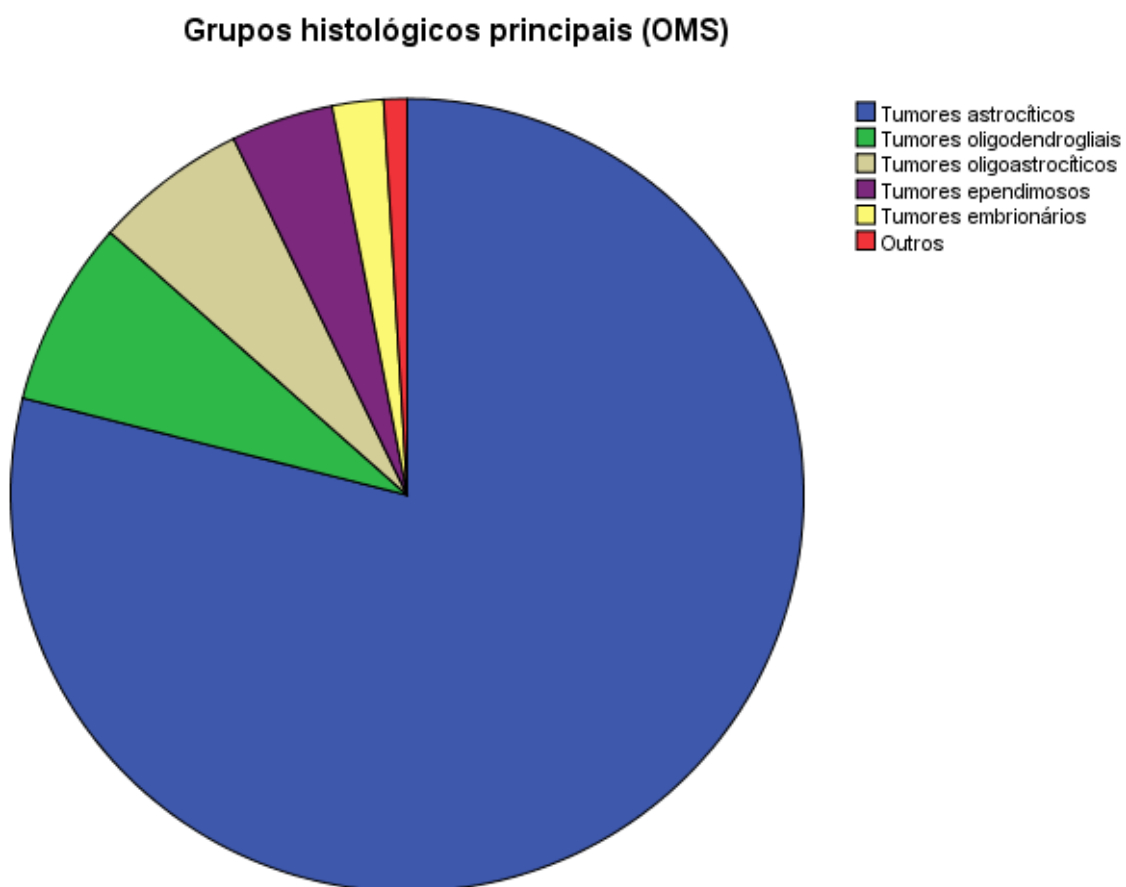


Gráfico IV - Proporção de doentes segundo variável grupos histológicos principais.

Atendendo à sobrevivência global, verifica-se que 26,9% conseguiu atingir uma sobrevivência superior a 24 meses, embora a maioria, 73,1% se pautasse por sobrevivências iguais ou inferiores a 24 meses.

O grupo de doentes do sexo feminino foi onde se registou uma maior percentagem de doentes com sobrevivências superiores a 24 meses (50,9%), apenas sensivelmente dois pontos percentuais acima do grupo de doentes do sexo masculino (49,1%). Este grupo foi aquele que registou uma maior percentagem de doentes com sobrevivência igual ou inferior a 24 meses (61,6%), equivalendo a mais de 150 doentes. No grupo do sexo feminino, apenas 38,4%, registou sobrevivência inferior a 24 meses.

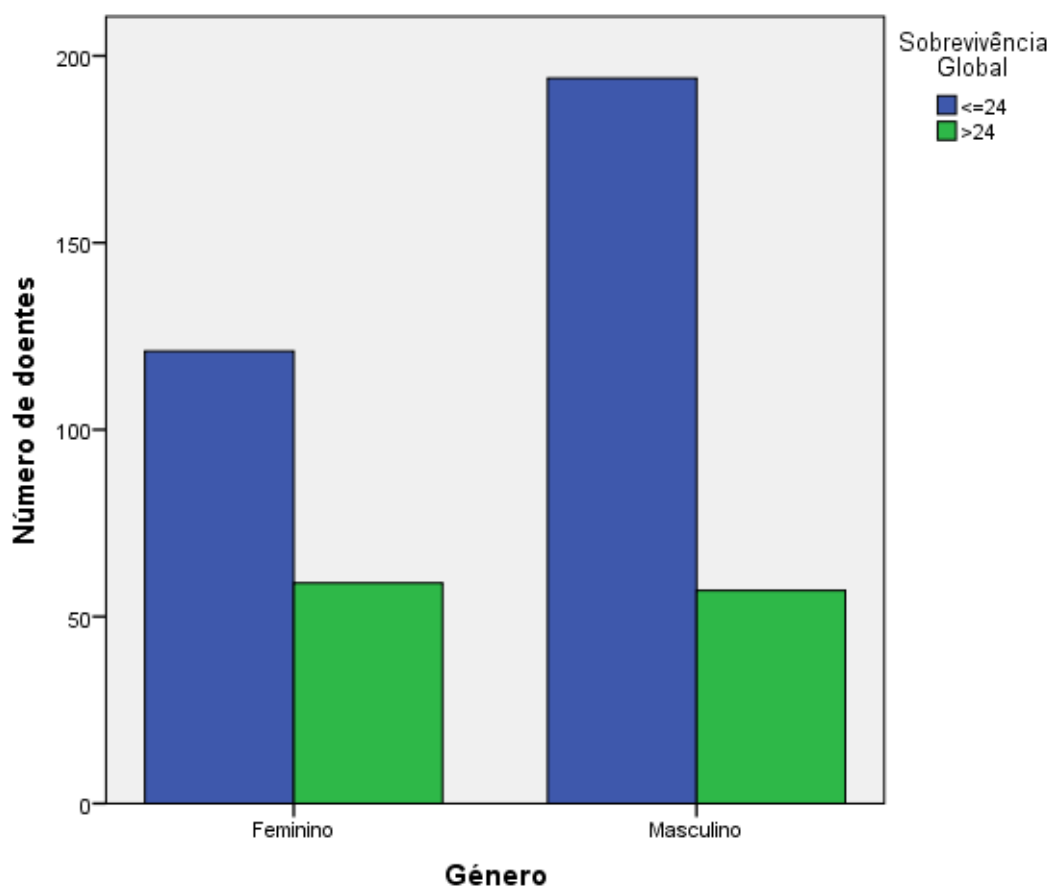


Gráfico V - Número de doentes com sobrevivência igual ou inferior a 24 meses e com sobrevivência superior a 24 meses, segundo variável género.

O grupo de doentes com idade compreendidas entre os 30-44 anos foi aquele onde se registou uma maior percentagem de doentes com sobrevida superior a 24 meses (36,2%), contra os 0,9% do grupo com idade igual ou superior a 75 anos. O grupo de doentes com idade compreendidas entre os 60-74 anos foi onde se registou uma maior percentagem de doentes com sobrevida inferior a 24 meses (47,9%), contra os 4,1% do grupo com idade compreendida entre os 18-29 anos.

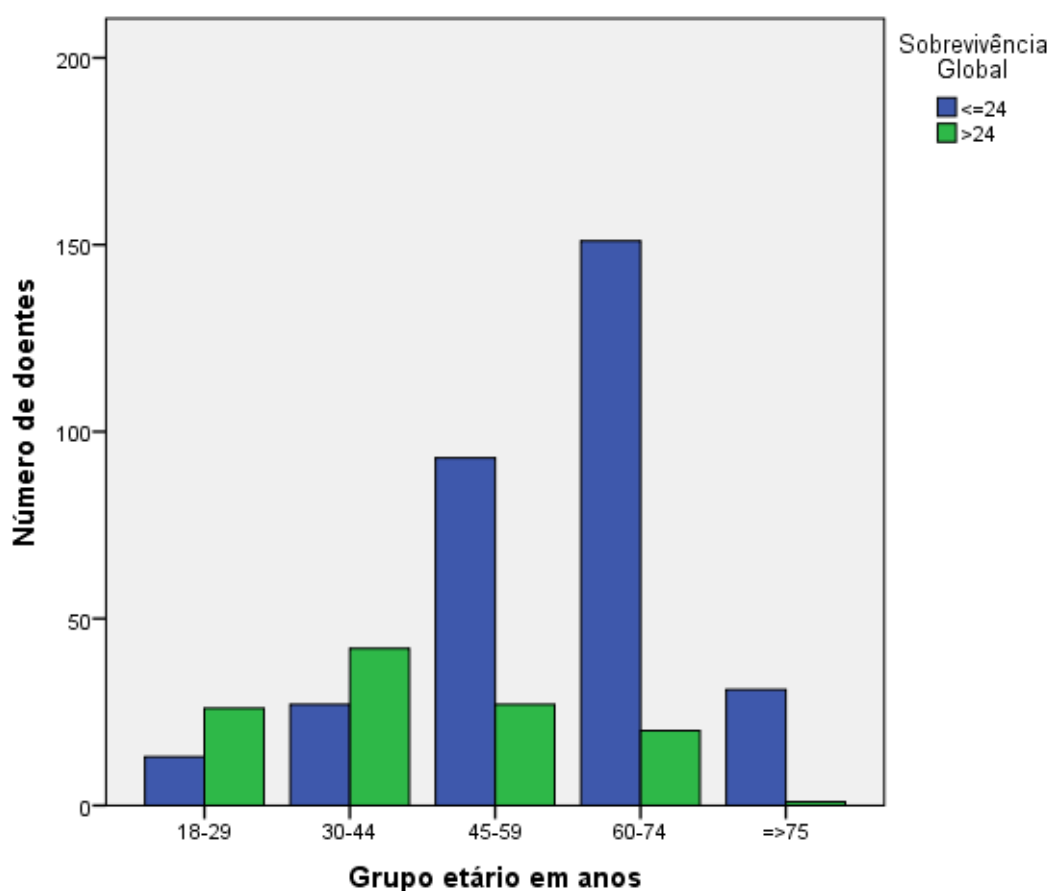


Gráfico VI - Número de doentes com sobrevivência igual ou inferior a 24 meses e com sobrevivência superior a 24 meses, segundo variável grupo etário em anos.

O grupo de tumores astrocíticos foi aquele com maior percentagem de doentes com sobrevivência superior a 24 meses (43,1%) e igual ou inferior a 24 meses (88,9%).

O grupo de tumores embrionários foi o grupo com menor percentagem de doentes com sobrevivência igual ou inferior a 24 meses (1,3%) e superior a 24 meses (6%).

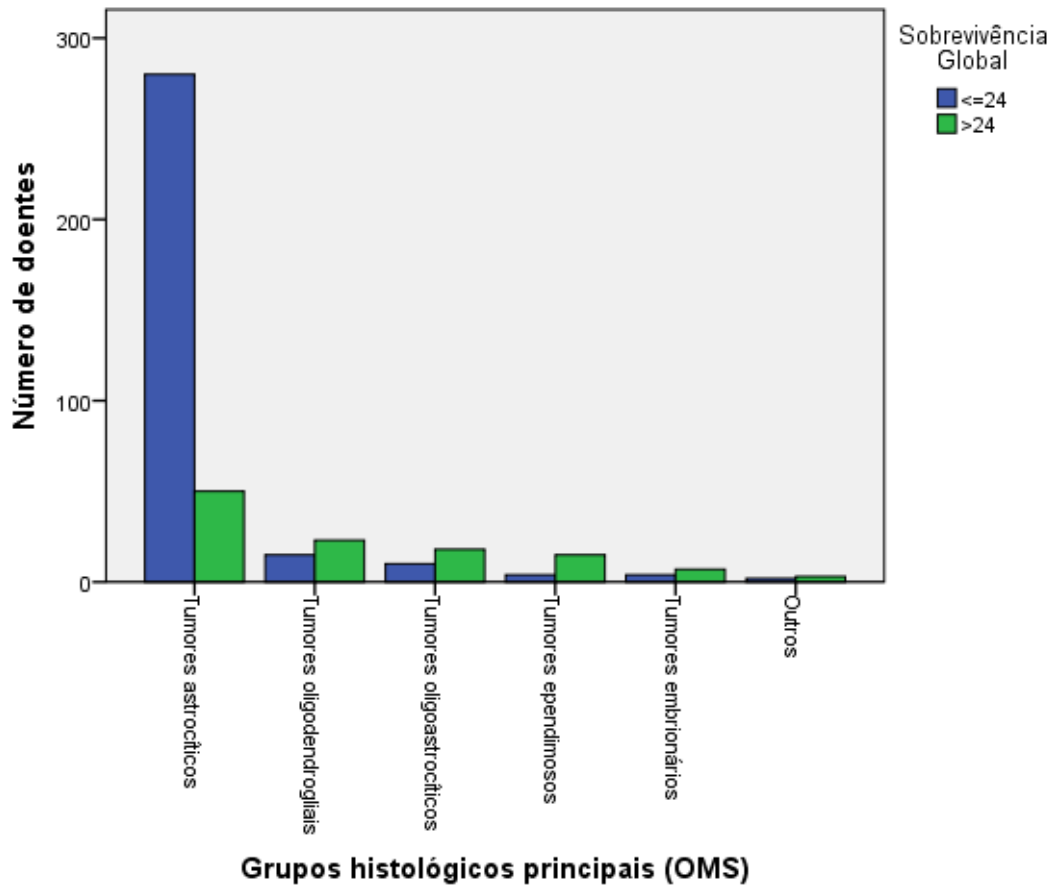


Gráfico VII - Número de doentes com sobrevivência igual ou inferior a 24 meses e com sobrevivência superior a 24 meses, segundo variável grupos histológicos principais.

O grupo de tumores do parênquima cerebral-C71.0 foi aquele onde se registou uma maior percentagem de doentes com sobrevivência superior a 24 meses (69,8%) e o grupo de tumores lobo occipital-C71.4, aquele com taxa de sobrevida zero.

O grupo de tumores parênquima cerebral-C71.0 foi o grupo onde se registou uma maior percentagem de doentes com sobrevivência igual ou inferior a 24 meses (70,2%) e o grupo de tumores lesões sobreponentes do cérebro-C71.8, aquele com menor percentagem de sobrevida (0,3%).

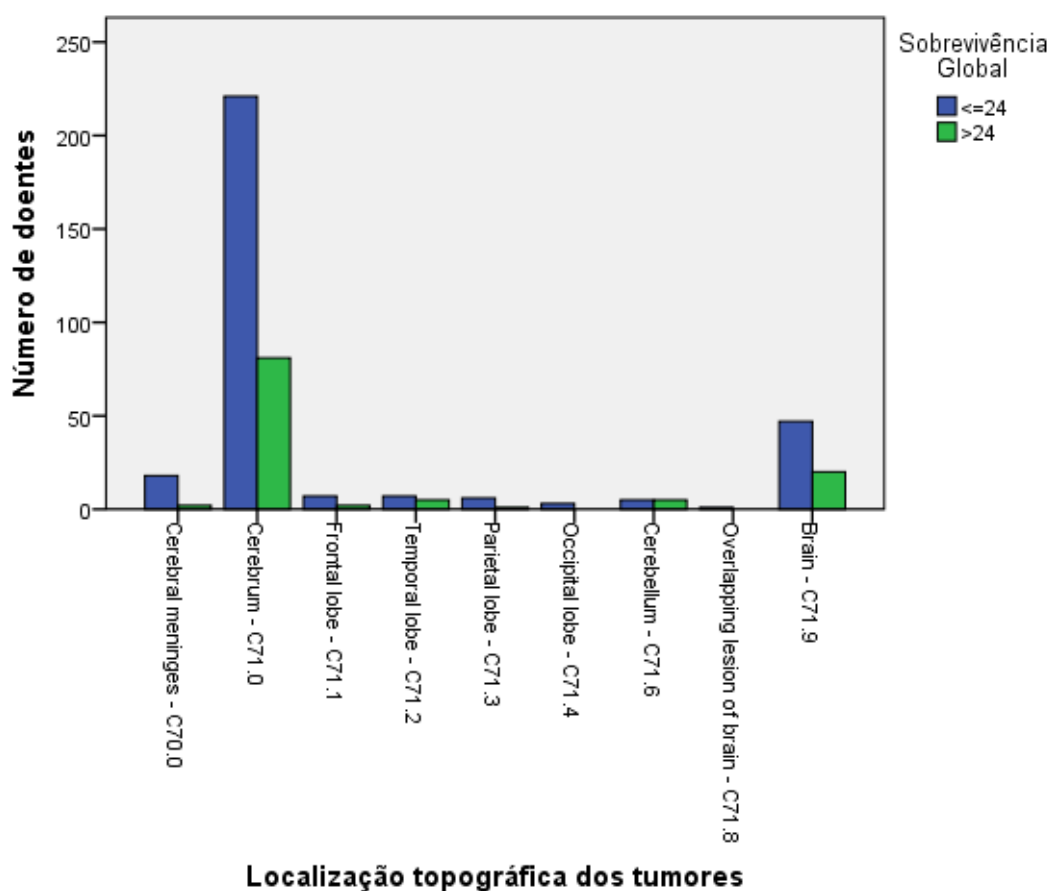


Gráfico VIII - Número de doentes com sobrevivência igual, inferior ou superior a 24 meses, segundo variável localização topográfica.

DISCUSSÃO

Este trabalho teve como principal foco a avaliação da influência de determinadas variáveis no prognóstico de doentes, diagnosticados com tumores do SNC no CHP em 10 anos.

Atendendo à análise estatística realizada, verificamos que se registou um maior número de neoplasias em indivíduos do sexo masculino (58,2%) comparativamente com o sexo feminino (41,8%). Segundo a literatura, existe um predomínio no sexo masculino, quanto à incidência mundial (3,7 VS 2,6:100000/ano) e à europeia (6,7 VS 4,5:100000/ano) ou portuguesa (6,7 VS 5:100000/ano), algo que foi confirmado pelo nosso estudo.

Relacionando a variável género com a sobrevivência, percebemos que se regista uma maior percentagem de doentes do sexo feminino (50,9%) com sobrevivência superior a 24 meses comparativamente com o masculino (49,1%).

Com p value <0.05 podemos afirmar que existe associação entre o género e a sobrevivência evidenciada pelos doentes no estudo. Assim, segundo a análise estatística, o facto de ser do sexo masculino tem uma probabilidade 44,4% inferior de sobreviver mais de 24 meses do que se for do feminino, o que mostra que ser do sexo masculino constitui um fator de pior prognóstico.

Um dos critérios mais universalmente aceites para determinação do prognóstico dos doentes com neoplasias é, ainda, a idade. Neste estudo, verificou-se uma maior percentagem de doentes com idades compreendidas entre os 60-74 anos (39,7%) e os grupos 18-29 anos e idade igual ou superior a 75 anos apresentaram menor incidência (9% e 7,4% respetivamente). Estes valores estão em sintonia com a literatura, pois esta refere que 55,2% dos doentes com neoplasias do SNC têm menos de 65 anos e somente 6,6% e 38,2% apresentam, respetivamente, idades compreendidas entre os 0-19 anos e mais de 65 anos. Foi nas faixas etárias mais baixas que se verificou uma maior percentagem de doentes com sobrevivência superior a 24 meses, nomeadamente naqueles com idade compreendida entre os 30-44 anos (36,2%), registando-se apenas 0,9 % de doentes com sobrevivência superior a 24 meses com idade igual ou superior a 75 anos. Atendendo aos doentes que não foram considerados LTS, foi no grupo 60-74 anos onde se registou uma

maior percentagem de casos (47,9%), e no grupo 18-29 anos onde a percentagem foi menor (4,1%). Podemos afirmar uma associação estatisticamente significativa (p value < 0,05) entre certos grupos etários e a sobrevivência global em análise. Assim, podemos afirmar que a probabilidade de um doente sobreviver mais de 24 meses é 28,7% inferior se apresentar uma idade, ao diagnóstico, compreendida entre os 30-44 anos; 83,3% inferior se tiver entre 45-59 anos; 92,7% inferior se tiver entre 60-74 anos e 97,5% inferior se tiver uma idade igual ou superior a 75 anos, comparativamente com um diagnóstico entre os 18-29 anos. Assim, concluímos que, quanto maior a idade ao diagnóstico, pior será o prognóstico do doente e, consequentemente, o tempo de sobrevivência.

Acresce que tanto a localização do tumor como o seu tipo ou grupo histológico são fundamentais para a estratificação da sobrevivência do doente. Nesta amostra, verificamos um predomínio de tumores do tipo astrocítico (76,6%) e oligodendroglial (8,8%), registando-se apenas 4,4% de tumores ependimosos e 2,6% de tumores embrionários. A frequência concluída na amostra comprova os dados da literatura, onde os tumores do tipo astrocitoma são os mais frequentes, atingindo praticamente 50% da totalidade, percentagem um pouco inferior à verificada na nossa amostra, seguidos dos oligodendrogliais com mais de 5% da totalidade. Simultaneamente, também os ependimosos são dos menos frequentes com não mais de 5% da totalidade. Relacionando a variável grupo histológico principal com a sobrevivência, verificamos que 43,1% dos doentes LTS apresentavam tumores do tipo astrocítico e apenas 6% do tipo embrionário. Por sua vez, 88,9% dos doentes que não atingiram este status eram do tipo astrocítico, 1,3% do tipo ependimoso e do tipo embrionário. Podemos afirmar que existe associação estatisticamente significativa (p value < 0,05) entre a o tipo histológico principal e a sobrevivência nos doentes estudados. A probabilidade de sobrevivência será 5,837 vezes superior se for um tumor do tipo oligodendroglial; 5,917 vezes superior se for do tipo oligoastrocítico; 15,571 vezes superior se for do tipo ependimoso e 11,185 vezes superior se for do grupo dos outros, comparativamente com o grupo dos tumores astrocíticos. Parece não haver associação estatística, quanto ao grupo histológico dos tumores embrionários. Podemos, assim, afirmar que o tumor com menor taxa de sobrevivência será o do tipo astrocítico, seguindo-se os oligodendrogliais, oligoastrocíticos, o grupo “outros” e por fim, com maior hipótese de sobrevivência, os ependimosos, o que corrobora os dados

da literatura que referem que os tumores astrocíticos e oligodendrogliais apresentam pior prognóstico que os ependimomas.

A topografia do tumor, visto ser uma das variáveis mais descritas na literatura como relevante para a determinação prognóstica, também foi avaliada. Assim, a grande maioria, 70,1% dos tumores localizavam-se no parênquima cerebral-C 71.0; 17,4 % na região classificada como cérebro outras localizações-C71.9; 4,3 % na região cerebelo-C71.6; 4,3% na região lobo temporal-C71.2; 1,7% na região lobo frontal-C71.1; 1,7% na região meninges cerebrais-C70.0 e 0,9% na região lobo parietal-C71.3. A literatura refere que a maioria dos tumores se localiza no lobo frontal (25,8%), temporal (20,3%) e parietal (13,9%) e só uma pequena percentagem no parênquima cerebral (5%) e cérebro outras localizações (4,2%). De facto, parece não haver concordância entre a amostra e a literatura, pois os tumores mais frequentes na literatura, são dos menos frequentes neste estudo. Relativamente à topografia, 69,8% dos doentes com status LTS apresentaram tumores no parênquima cerebral e 17,2% no cérebro e outras localizações. Neste mesmo grupo, apenas 0,9% dos doentes evidenciou tumores com localização no lobo parietal-C71.3 e nenhum no lobo occipital-C71.4. Nos doentes que não ultrapassaram os 24 meses de sobrevivência, verificou-se a mesma tendência. Segundo a literatura serão os tumores supratentoriais e da região cerebelar que apresentam melhor prognóstico, devido à sua melhor capacidade de abordagem cirúrgica, sendo os do diencéfalo e tronco cerebral aqueles com pior prognóstico, o que é validado pelo presente estudo.

Contudo, atendendo à análise estatística, parece não haver não existir associação entre a localização topográfica e a sobrevivência evidenciada pelos doentes no estudo.

CONCLUSÃO

As neoplasias do SNC são um problema relevante de saúde pública, daí que a problemática da sua abordagem continue a ter um interesse singular. Assim, um melhor conhecimento sobre fatores de risco e o seu controlo podem levar ao diagnóstico mais rápido da doença, a um conseqüente melhor prognóstico e tempo de sobrevivência, ainda que estas neoplasias se pautem por um cenário sombrio, apresentando inúmeros desafios e batalhas que, tanto o doente como o seu médico, terão que combater juntos, num percurso de interdisciplinaridade.

Deste modo, é de crucial importância um diagnóstico e abordagem tão breve quanto possíveis, de modo a iniciar o tratamento precocemente, aumentando, assim, as hipóteses e o tempo de sobrevivência dos doentes, dependendo, obviamente, do tipo e grau de tumor.

Os estudos de sobrevivência nos doentes oncológicos continuam a ser a melhor forma de avaliar a qualidade e eficiência dos cuidados de saúde prestados, levando à melhoria da prestação destes cuidados, permitindo, ainda, a implementação de normas de atuação específicas a cada patologia / doente, sempre sob a orientação do “estado da arte” vigente.

O grande foco deste trabalho é a análise das diferentes variáveis que influenciam o prognóstico, de modo a perceber qual o seu papel e importância na evolução clínica de cada doente. O grupo etário, o género, a localização topográfica e o tipo histológico principal, foram as quatro variáveis, entre muitas, que poderiam ter sido analisadas, mas por vários motivos não foi possível proceder à sua recolha e/ou estudo, o que poderá constituir, efetivamente, um fator limitativo deste trabalho.

Podemos concluir que existe uma associação estatística entre as variáveis género, grupo histológico, idade ao diagnóstico e a variável dependente: tempo de sobrevivência. O mesmo não se verifica com a variável localização topográfica.

Assim podemos afirmar, com significância estatística, que um doente do sexo masculino apresenta uma probabilidade de sobreviver mais de 24 meses cerca de 44% inferior, comparativamente com um do sexo feminino. Quanto maior for a idade de apresentação da doença, também, será pior a probabilidade de se sobreviver mais tempo, havendo a referir

que quando o diagnóstico é feito a partir dos 75 anos a probabilidade de sobrevivência é 97,5% inferior relativamente ao grupo dos 18-29 anos. O grupo histológico também foi determinante no decurso evolutivo da doença, pois, se o diagnóstico for um tumor do tipo ependimoso a probabilidade de sobrevivência será 15,571 vezes superior, enquanto se for do tipo oligodendroglial será apenas 5,837 vezes superior, comparando com a probabilidade de sobrevivência de um diagnóstico de tumor astrocítico. Podemos, assim, afirmar que o tumor com menor taxa de sobrevivência será o do tipo astrocítico, seguindo-se os oligodendrogliais, oligoastrocíticos, do grupo dos outros e, por fim, com maior hipótese de sobrevivência, os ependimosos.

É de referir, que os dados obtidos devem ser considerados dentro do contexto em que foram produzidos, isto é, não devem ser generalizados, pois a amostra é relativamente pequena (n=431).

Assim sendo, serão necessários estudos prospetivos para confirmar estes dados, nomeadamente outras variáveis que incluam análises moleculares mais detalhadas, para obtermos uma melhor caracterização dos tumores e, conseqüentemente, um conhecimento mais sólido e profundo.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Ana Castro, por toda a disponibilidade, apoio e dinamismo que tornou possível a realização desta dissertação.

Aos meus pais, avós, irmão e namorada por todo o apoio que me deram, por acreditarem sempre no meu sucesso e terem contribuído, incansavelmente, para este trajeto académico que já conta praticamente duas décadas.

À minha tia avó que, apesar de já não estar entre nós, foi uma pessoa fundamental na minha orientação enquanto estudante, mas, sobretudo, enquanto homem.

BIBLIOGRAFIA

1. Liang, Chen. Et al (2013). Central nervous system tumors: a single center pathology review of 34,140 cases over 60 years. *BMC Clinical Pathology* 13:14
2. Brennan, P. (2002) Gene – environment interaction and aetiology of cancer: what does it mean and how can we measure it? *Carcinogenesis*.23 (3), p.381-387.
3. Louis, D.N. et al. (2007) WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 114(2): p. 97-109
4. Hegi, M.E., et al. (2008) Correlation of O6- methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol*. 26: p. 4189-4199.
5. Zhu, J.Z. et al (2005) *Cancer of Nervous System: Molecular Genetics of Brain Tumors*. 2nd ed, ed. L.W. Wilkins. Philadelphia. 793
6. Narayanan V. et al. (2012) High Grade Gliomas: Pathogenesis, Management and Prognosis. *Advances in Clinical Neuroscience and Rehabilitation*. 12: p. 24-29.
7. Wen, P.Y. et al (2008) Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med*, 359(5): p. 492-507.
8. Maher, E.A., et al. (2001) Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter. *Genes Dv*. 15 (11): p. 1311-1333.
9. Dunbar, E. et al (2010) Glioma diagnosis: immunohistochemistry and beyond. *Adv Anat Pathol*, 17(3): p. 187-201.
10. Chintala, S.K. et al (1999) Matrix metalloproteinases and their biological function in human gliomas. *Int. J Dev Neurosci*, 17 (5-6): p. 495-502.
11. Burger, P.C.; et al. (2000) Pathology of diencephalic astrocytomas. *Pediatr Neurosurg*, 32 (4): p. 214-219
12. Stupp, R.; et al. (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 352 (10): p. 987-996

13. Ohgaki, H. et al (2007) Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol*, 170 (5): p. 987-996.
14. Ohgaki, H.; et al. (2004) Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res.* 64 (19): p. 6892-6899.
15. Batchelor, T.T.; et al. (2004) Age-dependent prognostic effects of genetic alterations in glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 10: p. 228-233.
16. Kleihues, P. et al (2000), Phenotype vs genotype in the evolution of astrocytic brain tumors. *Toxicol Pathol*, 28 (1): p. 228-233.
17. Weller, M., Novel diagnostic and therapeutic approaches to malignant glioma. *Swiss Med Wkly*, 2011. 141: p. w13210.
18. Sanson, M. et al (2004) Molecular changes in gliomas. *Curr Opin Oncol.* 16 (6): p. 607-613.
19. Louis, D.N. (2006) Molecular pathology of malignant gliomas. *Annu Rev Pathol*,1: p. 97-117.
20. Ichimura, K.; et al (2004) Molecular pathogenesis of astrocytic tumours. *J Neurooncol* 70 (2): p. 137-160
21. Mckeran, R.O. et al (1980) The clinical study of gliomas. In *Brain Tumours: scientific basis, clinical investigation and current therapy*, ed. Butterworths. London. 194-230.
22. Todd, N.V. et al (1987) What follows diagnosis by computed tomography of solitary brain tumour? Audit of one year's experience in South East Scotland. *Lancet*.1 (8533): p. 611-612.
23. Eoli, M.; et al. (2006) Molecular markers of gliomas: a clinical approach. *Neurol Res* 28 (5): p. 538-541.
24. Riemenschneider, M. J. et al., Molecular diagnostics of gliomas: state of the art. *Acta Neuropathol*.
25. 18. Korshunov A et al (2005) The prognostic relevance of molecular alterations in glioblastomas for patients age < 50 years. *Cancer* Aug 15;104(4):825-32

26. Lamborn KR et al (2004). Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro Oncol* Jul;6(3):227–35
27. Burger PC, Green SB. (1987) Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* May 1;59(9):1617–25.
28. Takeuchi K, Hoshino K. (1997) Statistical analysis of factors affecting survival after glioblastoma multiforme. *Acta Neurochir (Wien)*. 37(1–2):57–73.
29. . Korshunov A, Golanov A, Sycheva R. Immunohistochemical markers for prognosis of cerebral glioblastomas. *J Neurooncol* 2002 Jul;58(3):217–36.
30. Asthagiri, A.R.; et al. (2007) Advances in brain tumor surgery. *Neurol Clin*. 25 (4): p. 975-1003, viii-ix.
31. Tsao, M.N.; et al. (2005) The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence – based review of the role radiosurgery for malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 63 (1): p. 47-55.
32. Stupp, R.; et al. (2007) Chemoradiotherapy in malignant glioma: standart of care and future directions: *J. Clin Oncol*. 25 (26): p. 4127-4136.
33. Taverna, P.; et al. (1992) Influence of O6-methylguanine on DNA damage and cytotoxicity of temozolomide in L1210 mouse leukemia sensitive and resistant to chloroethylnitrosoureas. *Anticancer Drugs*. 3 (4):p. 401-405.
34. Tentori, L.; et al. (1995)Triazene compounds induce apoptosis in O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase deficient leukemia cell lines. *Leukemia*. 9 (11): p. 1888-1895.
35. Newlands, E. S.; et al. (1997) Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev*.23 (1): p. 35-61.
36. Brada, M. et al. (2001) Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* (2): p. 259-266.
37. Zada G, Bond et al (2012) Incidence trends in the anatomic location of primary malignant brain tumors in the United States: 1992-2006. *World Neurosurgery*. 77(3-4):518-24.

ANEXOS

Tabela I - Classificação de gliomas de acordo com a Organização Mundial de Saúde. A incidência e a faixa etária prevalentes são descritas consoante subtipo glial

Tipo de Glioma	Grau	Nomenclatura	Incidência	Idade
Astrocitoma	I	Astrocitoma pilocítico	5-6%	<20
	II	Astrocitoma difuso	10-15%	30-40
	III	Astrocitoma anaplásico	10-15%	45-50
	IV	Glioblastoma multiforme	12-15%	45-75
Oligodendroglioma	II	Oligodendroglioma	2.5%	40-45
	III	Oligodendroglioma anaplásico	1.2%	45-50
Oligoastrocitoma	II	Oligoastrocitoma	1.8%	35-45
	III	Oligoastrocitoma anaplásico	1%	40-45
Ependimoma	I	Subependimoma	0.7%	50-60
	II	Ependimoma	4.7%	<16,30-40
	III	Ependimoma anaplásico	1%	>16

Análise de doentes diagnosticados com tumores do Sistema Nervoso Central e respetiva avaliação dos *Long Term Survivors*, ao longo de dez anos, no Centro Hospitalar do Porto

Tabela II - Epidemiologia tumores do Sistema Nervoso Central.

	LA County		CCR		SEER 12 Registries	
	Number	%	Number	%	Number	%
Total number	5736	100.0	10,412	100.0	22,419	100.0
Sex						
Male	3154	55.0	5864	56.3	12,651	56.4
Female	2582	45.0	4548	43.7	9768	43.6
Age						
0-19	476	8.3	711	6.8	1477	6.6
20-64	3141	54.8	5880	56.5	12,386	55.2
65+	2119	36.9	3821	36.7	8556	38.2
Ethnicity						
Non-Hispanic white	3410	59.4	6776	65.1	18,658	83.2
Hispanic white	1514	26.4	2057	19.8	1288	5.7
Black	402	7.0	603	5.8	1161	5.2
Asian/other	410	7.1	976	9.4	1312	5.9
Location						
Frontal lobe	1434	25.0	2653	25.5	5781	25.8
Temporal lobe	1045	18.2	1938	18.6	4548	20.3
Parietal lobe	766	13.4	1449	13.9	3125	13.9
Occipital lobe	147	2.6	291	2.8	762	3.4
Overlapping	1238	21.6	2238	21.5	3897	17.4
Cerebellum	124	2.2	203	1.9	344	1.5
Brainstem	249	4.3	437	4.2	934	4.2
Ventricle	97	1.7	151	1.5	263	1.2
Cerebrum	277	4.8	470	4.5	1129	5.0
Brain NOS	359	6.3	582	5.6	1636	7.3
Histology						
Astrocytoma, NOS (WHO I and II)	706	12.3	1091	10.5	2260	10.1
Anaplastic astrocytoma (WHO III)	599	10.4	993	9.5	1792	8.0
GBM (WHO IV)	3094	53.9	5868	56.4	12,714	56.7
Protoplasmic/fibrillary Astrocytoma	87	1.5	137	1.3	421	1.9
Unique astrocytoma variants	34	0.6	48	0.5	96	0.4
Ependymoma	172	3.0	298	2.9	563	2.5
Mixed glioma	226	3.9	412	4.0	720	3.2
Glioma, NOS	369	6.4	662	6.4	1570	7.0
Oligodendroglioma	325	5.7	653	6.3	1714	7.6
Anaplastic oligodendroglioma	124	2.2	250	2.4	569	2.5

Tabela III - Classificação (CID-10) dos tumores do SNC.

Codes	Description
C70.0 C70.1 C70.9	Meninges Cerebral meninges Spinal meninges Meninges, NOS
C71.0 C71.1 C71.2 C71.3 C71.4 C71.5 C71.6 C71.7 C71.8 C71.9	Brain Cerebrum Frontal lobe Temporal lobe Parietal lobe Occipital lobe Ventricle, NOS Cerebellum, NOS Brain stem Overlapping lesion of brain Brain, NOS
C72.0 C72.1 C72.2 C72.3 C72.4 C72.5 C72.8 C72.9	Spinal Cord, Cranial Nerves and Other Parts of the Central Nervous System Spinal cord Cauda equina Olfactory nerve Optic nerve Acoustic nerve Cranial nerve, NOS Overlapping lesion of brain and central nervous system Nervous system, NOS
C75.1 C75.2 C75.3	Other Endocrine Glands and Related Structures Pituitary gland Craniopharyngeal duct Pineal gland

ANÁLISE ESTATÍSTICA SPSS

Statistics								
		Género	Região de proveniência do doente (distrito)	int_idad	INT_SBV	Estado - Vivo ou morto	Grupos histológicos principais (OMS)	Localização topográfica dos tumores
N	Valid	527	527	527	431	292	527	527
	Missing	0	0	0	96	235	0	0

Género

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Feminino	224	42,5	42,5	42,5
	Masculino	303	57,5	57,5	100,0
	Total	527	100,0	100,0	

Região de proveniência do doente (distrito)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Porto	204	38,7	38,7	38,7
	Vila Real	95	18,0	18,0	56,7
	Bragança	62	11,8	11,8	68,5
	Guarda	1	,2	,2	68,7
	Viseu	27	5,1	5,1	73,8
	Aveiro	120	22,8	22,8	96,6
	Braga	11	2,1	2,1	98,7
	Viana do Castelo	3	,6	,6	99,2
	Lisboa	2	,4	,4	99,6
	Açores	1	,2	,2	99,8
	Beja	1	,2	,2	100,0
	Total	527	100,0	100,0	

int_idad

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	18-29	40	7,6	7,6	7,6
	30-44	79	15,0	15,0	22,6
	45-59	150	28,5	28,5	51,0
	60-74	214	40,6	40,6	91,7
	=>75	44	8,3	8,3	100,0
	Total	527	100,0	100,0	

Análise de doentes diagnosticados com tumores do Sistema Nervoso Central e respetiva avaliação dos *Long Term Survivors*, ao longo de dez anos, no Centro Hospitalar do Porto

INT_SBV

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<=24	315	59,8	73,1	73,1
	>24	116	22,0	26,9	100,0
	Total	431	81,8	100,0	
Missing	System	96	18,2		
Total		527	100,0		

Estado - Vivo ou morto

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Morto	292	55,4	100,0	100,0
Missing	System	235	44,6		
Total		527	100,0		

Grupos histológicos principais (OMS)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Tumores astrocíticos	416	78,9	78,9	78,9
	Tumores oligodendrogiais	40	7,6	7,6	86,5
	Tumores oligoastrocíticos	33	6,3	6,3	92,8
	Tumores ependimosos	22	4,2	4,2	97,0
	Tumores embrionários	11	2,1	2,1	99,1
	Outros	5	,9	,9	100,0
Total		527	100,0	100,0	

Localização topográfica dos tumores

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Cerebral meninges - C70.0	30	5,7	5,7	5,7
	Cerebrum - C71.0	377	71,5	71,5	77,2
	Frontal lobe - C71.1	10	1,9	1,9	79,1
	Temporal lobe - C71.2	13	2,5	2,5	81,6
	Parietal lobe - C71.3	7	1,3	1,3	82,9
	Occipital lobe - C71.4	3	,6	,6	83,5
	Cerebellum - C71.6	10	1,9	1,9	85,4
	Overlapping lesion of brain - C71.8	1	,2	,2	85,6
	Brain - C71.9	76	14,4	14,4	100,0
Total		527	100,0	100,0	

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
int_idad * INT_SBV	431	81,8%	96	18,2%	527	100,0%
Grupos histológicos principais (OMS) * INT_SBV	431	81,8%	96	18,2%	527	100,0%
Localização topográfica dos tumores * INT_SBV	431	81,8%	96	18,2%	527	100,0%
Género * INT_SBV	431	81,8%	96	18,2%	527	100,0%

int_idad * INT_SBV

Crosstab

			INT_SBV		Total
			<=24	>24	
int_idad	18-29	Count	13	26	39
		% within int_idad	33,3%	66,7%	100,0%
		% within INT_SBV	4,1%	22,4%	9,0%
		% of Total	3,0%	6,0%	9,0%
	30-44	Count	27	42	69
		% within int_idad	39,1%	60,9%	100,0%
		% within INT_SBV	8,6%	36,2%	16,0%
		% of Total	6,3%	9,7%	16,0%
	45-59	Count	93	27	120
		% within int_idad	77,5%	22,5%	100,0%
		% within INT_SBV	29,5%	23,3%	27,8%
		% of Total	21,6%	6,3%	27,8%
	60-74	Count	151	20	171
		% within int_idad	88,3%	11,7%	100,0%
		% within INT_SBV	47,9%	17,2%	39,7%
		% of Total	35,0%	4,6%	39,7%
=>75	Count	31	1	32	
	% within int_idad	96,9%	3,1%	100,0%	
	% within INT_SBV	9,8%	0,9%	7,4%	
	% of Total	7,2%	0,2%	7,4%	
Total	Count	315	116	431	
	% within int_idad	73,1%	26,9%	100,0%	
	% within INT_SBV	100,0%	100,0%	100,0%	
	% of Total	73,1%	26,9%	100,0%	

Análise de doentes diagnosticados com tumores do Sistema Nervoso Central e respetiva avaliação dos *Long Term Survivors*, ao longo de dez anos, no Centro Hospitalar do Porto

Crosstab

			INT_SBV		Total
			<=24	>24	
Grupos histológicos principais (OMS)	Tumores astrocíticos	Count	280	50	330
		% within Grupos histológicos principais (OMS)	84,8%	15,2%	100,0%
		% within INT_SBV	88,9%	43,1%	76,6%
		% of Total	65,0%	11,6%	76,6%
	Tumores oligodendrogiais	Count	15	23	38
		% within Grupos histológicos principais (OMS)	39,5%	60,5%	100,0%
		% within INT_SBV	4,8%	19,8%	8,8%
		% of Total	3,5%	5,3%	8,8%
	Tumores oligastrocíticos	Count	10	18	28
		% within Grupos histológicos principais (OMS)	35,7%	64,3%	100,0%
		% within INT_SBV	3,2%	15,5%	6,5%
		% of Total	2,3%	4,2%	6,5%
	Tumores ependimosos	Count	4	15	19
		% within Grupos histológicos principais (OMS)	21,1%	78,9%	100,0%
		% within INT_SBV	1,3%	12,9%	4,4%
		% of Total	0,9%	3,5%	4,4%
Tumores embrionários	Count	4	7	11	
	% within Grupos histológicos principais (OMS)	36,4%	63,6%	100,0%	
	% within INT_SBV	1,3%	6,0%	2,6%	
	% of Total	0,9%	1,6%	2,6%	
Outros	Count	2	3	5	
	% within Grupos histológicos principais (OMS)	40,0%	60,0%	100,0%	
	% within INT_SBV	0,6%	2,6%	1,2%	
	% of Total	0,5%	0,7%	1,2%	
Total	Count	315	116	431	
	% within Grupos histológicos principais (OMS)	73,1%	26,9%	100,0%	
	% within INT_SBV	100,0%	100,0%	100,0%	
	% of Total	73,1%	26,9%	100,0%	

Análise de doentes diagnosticados com tumores do Sistema Nervoso Central e respetiva avaliação dos *Long Term Survivors*, ao longo de dez anos, no Centro Hospitalar do Porto

			<=24	>24	Total
Localização topográfica dos tumores	Cerebral meninges - C70.0	Count	18	2	20
		% within Localização topográfica dos tumores	90,0%	10,0%	100,0%
		% within INT_SBV	5,7%	1,7%	4,6%
		% of Total	4,2%	0,5%	4,6%
Cerebrum - C71.0	Cerebrum - C71.0	Count	221	81	302
		% within Localização topográfica dos tumores	73,2%	26,8%	100,0%
		% within INT_SBV	70,2%	69,8%	70,1%
		% of Total	51,3%	18,8%	70,1%
Frontal lobe - C71.1	Frontal lobe - C71.1	Count	7	2	9
		% within Localização topográfica dos tumores	77,8%	22,2%	100,0%
		% within INT_SBV	2,2%	1,7%	2,1%
		% of Total	1,6%	0,5%	2,1%
Temporal lobe - C71.2	Temporal lobe - C71.2	Count	7	5	12
		% within Localização topográfica dos tumores	58,3%	41,7%	100,0%
		% within INT_SBV	2,2%	4,3%	2,8%
		% of Total	1,6%	1,2%	2,8%
Parietal lobe - C71.3	Parietal lobe - C71.3	Count	6	1	7
		% within Localização topográfica dos tumores	85,7%	14,3%	100,0%
		% within INT_SBV	1,9%	0,9%	1,6%
		% of Total	1,4%	0,2%	1,6%
Occipital lobe - C71.4	Occipital lobe - C71.4	Count	3	0	3
		% within Localização topográfica dos tumores	100,0%	0,0%	100,0%
		% within INT_SBV	1,0%	0,0%	0,7%
		% of Total	0,7%	0,0%	0,7%
Cerebellum - C71.6	Cerebellum - C71.6	Count	5	5	10
		% within Localização topográfica dos tumores	50,0%	50,0%	100,0%
		% within INT_SBV	1,6%	4,3%	2,3%
		% of Total	1,2%	1,2%	2,3%
Overlapping lesion of brain - C71.8	Overlapping lesion of brain - C71.8	Count	1	0	1
		% within Localização topográfica dos tumores	100,0%	0,0%	100,0%
		% within INT_SBV	0,3%	0,0%	0,2%
		% of Total	0,2%	0,0%	0,2%
Brain - C71.9	Brain - C71.9	Count	47	20	67
		% within Localização topográfica dos tumores	70,1%	29,9%	100,0%
		% within INT_SBV	14,9%	17,2%	15,5%
		% of Total	10,9%	4,6%	15,5%

Análise de doentes diagnosticados com tumores do Sistema Nervoso Central e respetiva avaliação dos *Long Term Survivors*, ao longo de dez anos, no Centro Hospitalar do Porto

Total	Count	315	116	431
	% within Localização topográfica dos tumores	73,1%	26,9%	100,0%
	% within INT_SBV	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	73,1%	26,9%	100,0%

Crosstab

		INT_SBV		Total	
		<=24	>24		
Género	Feminino	Count	121	59	180
		% within Género	67,2%	32,8%	100,0%
		% within INT_SBV	38,4%	50,9%	41,8%
		% of Total	28,1%	13,7%	41,8%
	Masculino	Count	194	57	251
		% within Género	77,3%	22,7%	100,0%
		% within INT_SBV	61,6%	49,1%	58,2%
		% of Total	45,0%	13,2%	58,2%
Total		Count	315	116	431
		% within Género	73,1%	26,9%	100,0%
		% within INT_SBV	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	73,1%	26,9%	100,0%

Análise de doentes diagnosticados com tumores do Sistema Nervoso Central e respetiva avaliação dos *Long Term Survivors*, ao longo de dez anos, no Centro Hospitalar do Porto

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	431	81,8
	Missing Cases	95	18,2
	Total	527	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		527	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
<=24	0
>24	1

Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding							
			(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
Localização topográfica dos tumores	Cerebral meninges - C70.0	20	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	Cerebrum C71.0	302	1,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	Frontal lobe - C71.1	9	,000	1,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	Temporal lobe - C71.2	12	,000	,000	1,000	,000	,000	,000	,000	,000
	Parietal lobe - C71.3	7	,000	,000	,000	1,000	,000	,000	,000	,000
	Occipital lobe - C71.4	3	,000	,000	,000	,000	1,000	,000	,000	,000
	Cerebellum - C71.6	10	,000	,000	,000	,000	,000	1,000	,000	,000
	Overlapping lesion of brain - C71.8	1	,000	,000	,000	,000	,000	,000	1,000	,000
	Brain - C71.9	67	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	1,000
Grupos histológicos principais (OMS)	Tumores astrocíticos	330	,000	,000	,000	,000	,000			
	Tumores oligodendrogliais	38	1,000	,000	,000	,000	,000			
	Tumores oligoastrocíticos	28	,000	1,000	,000	,000	,000			
	Tumores ependimomas	19	,000	,000	1,000	,000	,000			
	Tumores embrionários	11	,000	,000	,000	1,000	,000			
	Outros	5	,000	,000	,000	,000	1,000			
	int_idad	18-29	39	,000	,000	,000	,000			
	30-44	69	1,000	,000	,000	,000				
	45-59	120	,000	1,000	,000	,000				
	60-74	171	,000	,000	1,000	,000				
	=>75	32	,000	,000	,000	1,000				
Género	Feminino	180	,000							
	Masculino	251	1,000							

Classification Table^{a,b}

Observed		Predicted		
		INT_SBV		Percentage Correct
		<=24	>24	
Step 0	INT_SBV <=24	315	0	100,0
	>24	116	0	,0
Overall Percentage				73,1

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-,999	,109	84,607	1	,000	,368

Variables not in the Equation

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables Topografia_REC	9,382	8	,311
Topografia_REC(1)	,004	1	,947
Topografia_REC(2)	,103	1	,748
Topografia_REC(3)	1,366	1	,243
Topografia_REC(4)	,577	1	,448
Topografia_REC(5)	1,113	1	,292
Topografia_REC(6)	2,774	1	,096
Topografia_REC(7)	,369	1	,543
Topografia_REC(8)	,348	1	,555
Groups_Histologia	101,393	5	,000
Groups_Histologia(1)	23,936	1	,000
Groups_Histologia(2)	21,262	1	,000
Groups_Histologia(3)	27,358	1	,000
Groups_Histologia(4)	7,739	1	,005
Groups_Histologia(5)	2,815	1	,093
Intervalo_idade	102,304	4	,000
Intervalo_idade(1)	48,153	1	,000
Intervalo_idade(2)	1,647	1	,199
Intervalo_idade(3)	33,375	1	,000
Intervalo_idade(4)	9,945	1	,002
Género(1)	5,402	1	,020
Overall Statistics	157,780	18	,000

Análise de doentes diagnosticados com tumores do Sistema Nervoso Central e respetiva avaliação dos *Long Term Survivors*, ao longo de dez anos, no Centro Hospitalar do Porto