

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública

Aluna: Regina Moreira Ferreira

“Tumores do Sistema Nervoso Central: fatores prognósticos relacionados à sobrevida de crianças e adolescentes em duas coortes hospitalares”

Tese a ser apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências na área de Saúde Pública

Orientador: Professor Doutor Sérgio Koifman

Data da defesa: Rio de Janeiro 15 de dezembro de 1999

Catálogo na fonte
Centro de Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca Lincoln de Freitas Filho

- F383t Ferreira, Regina Moreira
 Tumores do sistema nervoso central: fatores prognósticos
 relacionados à sobrevida de crianças e adolescentes em duas
 coortes hospitalares. / Regina Moreira Ferreira. — Rio
 de Janeiro : s.n., 1999.
 I-XVII.,183p., tab., graf.
- Orientador: Koifman, Sérgio
 Tese de Doutorado apresentada à Escola Nacional de
 Saúde Pública.
- 1.Neoplasias do sistema nervoso central. 2.Criança.
 3. Adolescência. 4.Sobrevivência. 5.Prognóstico.

CDD - 20.ed. – 616.83

Dedico este trabalho

Aos meus pais “*in memoriam*” pelo exemplo de coragem, simplicidade e persistência em suas metas.

Aos meus irmãos, que não são poucos, e especialmente a alguns deles que muito me ajudaram a chegar onde estou.

Ao meu marido, Pedro, pelo incentivo, carinho e paciência que demonstrou durante estes anos.

Aos meu queridos filhos, Tulio e Leopoldo, tantas vezes usurpados da minha presença mas não do meu amor.

FAUT-IL LES LAISSER MOURIR ?

PLAYDOYER POUR LES ENFANTS CANCEREUX

On nous dit alors: “C’est trop triste de soigner des enfants qui vont mourir; je ne pourrais jamais faire votre métier...”

Faut-il donc laisser mourir nos malades pour ne pas affecter trop durement notre sensibilité médicale? Ecarter un problème qui nous ennuie est un procédé simple et confortable, mais inefficace pour trouver les solutions. Si des enfants sont malades, il faut bien que quelqu’un les soigne.

Je voudrais convaincre les médecins que jamais un enfant atteint de cancer ne doit être considéré *a priori* comme perdu. Il est curable plus souvent qu’on ne le croit, à condition d’être bien soigné...

Odile Schweisguth, 1970

AGRADECIMENTOS

Ao **Instituto Nacional do Câncer, INCA, e aos seus pacientes**, que me acolheram ao longo destes dezoitos anos de convívio.

Ao **Hospital do Câncer de São Paulo, A. C. Camargo**, que aceitou a elaboração deste trabalho em parceria.

À **diretoria, amigos e colegas, do INCA** que me incentivaram e tornaram possível a realização desta tarefa.

Aos funcionários do INCA, **Lucinea Santos Carneiro, Edvald do Carmo Franco, Pilar Schlaepfer Prado e Eduardo Barros Franco** que muito me ajudaram no fornecimento de material para a coleta de informações, na busca das referências bibliográficas, na digitação de alguns textos e na orientação em informática.

Ao **Dr. Francisco Arman Gerpe Filho**, “in memoriam”, ex chefe do Serviço de Pediatria do Hospital do Câncer, INCA, pela acolhida generosa, própria dos grandes homens.

À **Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ** nas pessoas de seus professores e funcionários, que me possibilitaram ampliar meus conhecimentos.

Ao meu orientador, **Dr. Sergio Koifman**, professor de Epidemiologia da ENSP-FIOCRUZ, pela paciência, incentivo e sabedoria, com quem muito aprendi.

Aos meus **colegas de doutorado**, pela amizade profícua, e especialmente à **Isabel Cristina Leite**, sempre solícita a ajudar e contribuir com suas opiniões.

À **Dra Beatriz de Camargo**, Chefe do Serviço de Pediatria do Hospital do Câncer de São Paulo, que permitiu, ajudou e estimulou a realização do trabalho em conjunto.

À **Dra Ana Maria Furrer**, oncologista pediatra, do Hospital do Câncer de São Paulo, que me forneceu os dados iniciais necessários para a realização da pesquisa naquele hospital.

À Sra **Hirde Contensini**, funcionária do SAME (Serviço Médico e Estatístico) do Hospital do Câncer de São Paulo, pela acolhida amigável e colaboração incessante no fornecimento de material e dados de seguimento dos pacientes.

À Sra **Ângela Cascão**, da Secretaria Estadual do Rio de Janeiro, que permitiu e ajudou na pesquisa dos dados de mortalidade.

Enfim, a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para que este trabalho chegasse ao fim, os meus mais profundos agradecimentos.

RESUMO

Foram estudados 247 pacientes menores de 21 anos, portadores de tumores do sistema nervoso central, matriculados no Hospital do Câncer do Rio de Janeiro e no Hospital do Câncer de São Paulo, entre 1985 e 1993 com o objetivo de avaliar os fatores prognósticos relacionados com a sobrevida. Foi utilizada a técnica de Kaplan-Meier para a análise univariada e a de Cox para a multivariada. As Instituições em estudo foram consideradas similares, permitindo o seu estudo conjunto. Quatro variáveis apresentaram valor preditivo isolado sobre o prognóstico de toda a coorte na análise multivariada: grau de diferenciação celular, realização do tratamento radioterápico, extensão da cirurgia e paralisia de pares cranianos ao diagnóstico. A taxa de sobrevida global de 5 anos foi de 44,40% (EP=3,30%). Apresentaram diferença estatística significativa entre suas categorias as seguintes variáveis: localização anatômica com melhor sobrevida dos tumores supratentoriais em relação aos infratentoriais, os tumores de tronco apresentaram pior sobrevida comparados ao restante da coorte, os tumores de tronco difusos apresentaram pior sobrevida em relação aos localizados, realização cirúrgica apresentando melhor evolução aqueles que a realizaram, realização de mais de uma cirurgia inicial apresentando melhor evolução aqueles que realizaram apenas uma intervenção, realização de tratamento quimioterápico apresentando melhor evolução aqueles que não o realizaram, interrupções do tratamento quimioterápico apresentando melhor evolução aqueles que não o interromperam. Não foram significativas: sexo, idade, dose de radioterapia, implantes de derivações, tipo e momento da realização da quimioterapia. A probabilidade de sobrevida acumulada após cinco anos dos tipos histológicos mais frequentes foram: astrocitomas 65,22% (EP=6,15%), meduloblastomas 42,92% (EP= 7,10%), ependimomas 40,14% (EP=8,36%). As piores taxas de sobrevida associadas ao uso da quimioterapia foram provavelmente relacionadas à heterogeneidade dos grupos quanto à sua gravidade clínica. O tempo de demora para o encaminhamento, o número de instituições procuradas, o pequeno número de ressecções completas, o elevado percentual de não realização cirúrgica foram relacionados com a possibilidade de chegada em fase avançada aos centros especializados.

Palavras chave: Neoplasias do sistema nervoso central, criança, adolescência, sobrevivência, prognóstico.

ABSTRACT

Aiming to ascertain survival prognostic factors to central nervous system (CNS) tumors during childhood in Brazil, we reviewed data from two hundred forty seven patients under 21 years old. Files from all new cases registered between 1985 and 1993 at Hospital do Cancer/INCA in Rio de Janeiro and Hospital do Cancer A.C. Camargo in São Paulo were reviewed, and survival univariate (Kaplan-Meier) and multivariate (Cox) analysis carried out. Overall five year survival was 44,4% and grade of cell differentiation, radiotherapy, surgery extension, and cranial nerve palsies behave as independent survival predictors in multivariate analysis. Statistically significant differences on survival were observed favoring supra-tentorial tumors, absence of chemotherapy and patients who were submitted to a single initial surgery. Brain-stem tumors revealed worst prognosis than others, as well as diffuse versus located brain-stem tumors. Non statistically significant differences were observed for gender, age, radiotherapy dose, shunt implant, chemotherapy timing and choice protocol. Observed five-year survival was 65,2% for astrocytoma, 42,9% for medulloblastoma, and 40,1% for ependymoma. Retard on accomplishment of specialized medical care was suggested based on many possibly related factors, such as several medical institutions previously searched by cases, decreased amount of complete resections, and the large number of patients who were not yielded to surgery.

Key words:

Central nervous system neoplasms, child, adolescence, survival, prognosis.

SUMÁRIO

1-	Introdução	1
2-	Tumores do Sistema Nervoso Central da Criança e do adolescente	8
2.1	Aspectos clínico-epidemiológicos	8
2.2	Evolução da quimioterapia para tumores do sistema nervoso central	12
2.3	Classificação dos tumores do sistema nervoso central da criança	15
2.4	Estadiamento dos tumores do sistema nervoso central da criança	19
2.5	Taxas de sobrevida global segundo o tipo de tumor	22
2.6	Fatores prognósticos relacionados à sobrevida de crianças e adolescentes portadores de tumores do sistema nervoso central	28
2.6.1	Extensão da cirurgia inicial e tamanho tumoral (estadiamento T)	28
2.6.2	Tipo histopatológico e grau de diferenciação celular	29
2.6.3	Localização Primária	30
2.6.4	Idade	31
2.6.5	Doença metastática ao diagnóstico	31
2.6.6	Alterações genéticas	32
2.6.7	Presença de derivação ventrículo-peritoneal ou ventrículo-atrial para alívio inicial da hipertensão intracraniana (<i>Shunts</i>)	32
2.6.8	Tempo entre os primeiros sinais ou sintomas e o início do tratamento efetivo	33
2.6.9	Sinais e sintomas clínico-radiológicos	33
2.6.10	Sexo	34
2.6.11	Raça	34
2.6.12	Radioterapia	35
2.6.13	Quimioterapia	36
3	Justificativas	38
4	Objetivos	41
4.1	Objetivo geral	41
4.2	Objetivos específicos	41
5	Material e métodos	42
5.1	Material	42

5.1.1	Crítérios de elegibilidade para o estudo	42
5.2	Métodos	43
5.2.1	Análise univariada	44
5.2.2	Análise univariada de Cox	45
5.2.3	Análise multivariada	46
6	Resultados	52
6.1	Amostra em estudo	53
6.1.1	Dados clínicos	54
6.1.2	Dados terapêuticos	58
6.1.2.1	Cirurgia	58
6.1.2.2	Radioterapia	59
6.1.2.3	Quimioterapia	60
6.2	Análise univariada	62
6.2.1	Variáveis demográficas	63
6.2.1.1	Faixa etária	63
6.2.1.2	Sexo	64
6.2.1.3	Assistência médica anterior ao encaminhamento	65
6.2.1.4	Instituições em estudo	65
6.2.2	Variáveis Clínicas	68
6.2.2.1	Histopatologia	68
6.2.2.2	Grau de diferenciação celular	70
6.2.2.3	Localização topográfica	71
6.2.2.4	Período de duração dos sintomas	72
6.2.2.5	Presença de paralisia de pares cranianos ao diagnóstico	73
6.2.2.6	Tumores primários de tronco cerebral	74
6.2.2.7	Infiltração do tronco cerebral pelos tumores primários da fossa posterior	76
6.2.3	Variáveis relacionadas à terapêutica	80
6.2.3.1	Variáveis relacionadas à cirurgia	80
6.2.3.1.1	Possibilidade de realização cirúrgica	80
6.2.3.1.2	Extensão do tratamento cirúrgico	81
6.2.3.1.3	Implante de derivações ventrículo-peritoneais	82
6.2.3.1.4	Número de cirurgias iniciais	82
6.2.3.1.5	Reintervenções cirúrgicas	82

6.2.3.2	Variáveis relacionadas à radioterapia	84
6.2.3.2.1	Realização da radioterapia	84
6.2.3.2.2	Momento da realização da radioterapia	84
6.2.3.2.3	Dose de radioterapia sobre o tumor primário	85
6.2.3.2.4	Resposta à radioterapia de acordo com o grau de diferenciação celular do tumor	86
6.2.3.3	Variáveis relacionadas à quimioterapia	89
6.2.3.3.1	Realização da quimioterapia	89
6.2.3.3.2	Tipo de tratamento	90
6.2.3.3.3	Momento da realização do tratamento	90
6.2.3.3.4	Interrupções do tratamento	91
6.2.3.3.5	Causas das interrupções do tratamento	92
6.2.3.3.6	Indicação do tratamento	92
6.2.3.3.7	Resposta à quimioterapia de acordo com o grau de diferenciação celular do tumor	93
6.3	Análise univariada utilizando o modelo de Cox	97
6.4	Análise Multivariada pelo modelo de regressão múltipla de Cox	100
6.5	Comparação entre as duas Instituições em estudo	104
7	Discussão	113
7.1	Variáveis clínicas e demográficas	115
7.2	Variáveis relacionadas ao tipo de tumor e a seu grau de diferenciação celular	118
7.3	Variáveis relacionadas à terapêutica	120
7.3.1	Variáveis relacionadas a cirurgia	121
7.3.2	Variáveis relacionadas a radioterapia	123
7.3.3	Variáveis relacionadas a quimioterapia	125
8	Conclusões	128
	Referências Bibliográficas	170

LISTA DE TABELAS

1-A	Taxas de sobrevida global segundo tipo de tumor	24
1-B	Taxas de sobrevida global segundo tipo de tumor	25
1-C	Taxas de sobrevida global segundo tipo de tumor	26
1-D	Taxas de sobrevida global segundo tipo de tumor	27
2	Frequência por histopatologia	55
3	Taxas de sobrevida global em 5 anos segundo determinadas variáveis demográficas selecionadas	67
4	Percentual de sobrevida global após 5 anos para tumores de tronco	76
5-A	Percentual de sobrevida global após 5 anos segundo determinadas variáveis clínicas	78
5-B	Resultados das análises de sobrevida global de 5 anos segundo determinadas variáveis clínicas	79
6	Percentual de sobrevida global após 5 anos segundo tratamento cirúrgico	83
7	Probabilidade de sobrevida global após 5 anos segundo radioterapia	88
8	Probabilidade de sobrevida global após 5 anos segundo quimioterapia	94
9	Probabilidade de sobrevida global após 5 anos segundo quimioterapia para o período de 1985-1989	95
10	Probabilidade de sobrevida global após 5 anos segundo quimioterapia para o período de 1990-1993	96
11-A	Resultados da análise univariada usando o modelo de Cox	98
11-B	Resultados da análise univariada usando o modelo de Cox	99
12	Resultados da análise múltipla realizada em toda a coorte para as variáveis independentes	101
13	Resultados da análise múltipla realizada em toda a coorte para as variáveis que perderam a significância no modelo	103
14	Resultados da análise múltipla realizada na Instituição I para as variáveis independentes	105

15	Resultados da análise múltipla realizada na Instituição I para as variáveis que perderam a significância no modelo	106
16	Resultados da análise múltipla realizada na Instituição II para as variáveis independentes	107
17	Resultados da análise múltipla realizada na Instituição I para as variáveis que perderam a significância no modelo	108
18	Variáveis divergentes no modelo múltiplo das duas Instituições	110
19	Análise Univariada de Cox das duas Instituições quanto às variáveis divergentes	111

LISTA DE QUADROS

1	Classificação dos tumores do sistema nervoso central – tumores gliais	16
2	Classificação dos tumores do sistema nervoso central – tumores neuronais	17
3	Classificação dos tumores do sistema nervoso central – tumores do neuroectoderma primitivo	17
4	Classificação dos tumores do sistema nervoso central – tumores das células da pineal	17
5	Estadiamento T para tumores do sistema nervoso central	20
6	Estadiamento segundo Chang et al para meduloblastomas	21

LISTA DE FIGURAS

1	Distribuição da variável realização de cirurgia (gráfico log minus log)	47
2	Distribuição da variável realização de histologia (gráfico log minus log)	48
3	Distribuição da variável localização anatômica (gráfico log minus log)	48
4	Distribuição da variável tipo de cirurgia (gráfico log minus log)	49
5	Distribuição da variável tumor de tronco (gráfico log minus log)	49
6	Distribuição da variável realização de quimioterapia (gráfico log minus log)	50
7	Distribuição da variável realização de radioterapia (gráfico log minus log)	50
8	Distribuição da variável grau de diferenciação celular (gráfico log minus log)	51
9	Curva de sobrevida global não estratificada por nenhuma das variáveis	62
10	Curva de sobrevida global em 5 anos conforme faixa etária	63
11	Curva de sobrevida global estratificada para os grupos de até 5 anos de idade e maiores de 5 anos de idade	64
12	Curva de sobrevida global estratificada por Instituição de atendimento	66
13	Curva de sobrevida global estratificada por realização do exame histopatológico	68
14	Curva de sobrevida global estratificada pelos tipos histopatológicos mais freqüentes	69
15	Curva de sobrevida global estratificada pelos tipos histopatológicos menos freqüentes	70
16	Curva de sobrevida global estratificada pelo grau de diferenciação celular	71
17	Curva de sobrevida global estratificada pela localização topográfica	72
18	Curva de sobrevida global segundo paralisia de pares cranianos	74
19	Curva de sobrevida global dos tumores primários de tronco comparados com o restante da coorte	75
20	Curva de sobrevida global dos tumores de fossa posterior segundo infiltração do tronco cerebral	77
21	Curva de sobrevida global segundo realização cirúrgica	80
22	Curva de sobrevida global segundo extensão da ressecção cirúrgica	81

23	Curva de sobrevida global segundo momento da realização da radioterapia	85
24	Curva de sobrevida global segundo realização da quimioterapia	89

LISTA DE ANEXOS

1	Principais estudos sobre fatores prognósticos e sobrevida de pacientes portadores de tumores do sistema nervoso central	132
2	Instrumento de coleta de dados	158
3	Dados demográficos	164
4	Dados clínicos que foram analisados quanto à sobrevida	165
5	Dados relacionados à terapêutica cirúrgica	166
6	Dados relacionados a radioterapia	167
7	Dados relacionados a quimioterapia	168
8	Esquemas quimioterápicos	169

1 - INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas da criança, menores de 15 anos, representam nos países desenvolvidos a segunda causa de morte após os acidentes (Miller et al; 1995, Gurney et al; 1995, Bleyer, 1997, Stewart et al; 1998). O diagnóstico e o tratamento do câncer infantil têm se mostrado as áreas de estudo mais promissoras, tanto do ponto de vista assistencial, já que se trata de uma patologia cada vez mais curável, quanto do ponto de vista genético e celular. A gênese do câncer infantil serviu de modelo e muito têm contribuído para a compreensão do câncer do adulto. Sua qualificação, como patologias que se distinguem das neoplasias do adulto é de grande importância, porque sendo doenças distintas, merecem portanto abordagens diferentes (Bleyer, 1997, Gurney et al; 1997, Petrilli et al; 1997).

Se considerarmos que 2% dos casos novos de câncer ocorrem entre os menores de 15 anos (Robison, 1997), podemos extrapolar uma estimativa de 5 238 novos casos para o ano de 1999, no Brasil, para essa faixa etária o que corresponderia a uma taxa de incidência de 97,7 por 1 000 000 (MS-INCA-1999).

Os dados de incidência de câncer no Brasil são obtidos dos registros de câncer de base populacional, mas os relatórios apresentados por eles são mais apropriados para a interpretação do câncer do adulto. Esses modelos de apresentação têm sido questionados em outros países como por exemplo, na Inglaterra. A extrapolação para dados pediátricos fica dificultada uma vez que não são privilegiadas as classificações por cito-histopatologia, mas por localização do tumor primário. As taxas são apresentadas por 100 000 pessoas sob risco e não por 1 000 000, que são mais apropriadas para tumores raros como os pediátricos e a apresentação das taxas de incidência e mortalidade segundo intervalos de idade de cinco anos pode encobrir padrões demográficos importantes. Esforços no sentido da apresentação de relatórios específicos para a pediatria, têm sido feitos na tentativa de se corrigir essas distorções, em nosso meio (Draper et al; 1994, Ferreira et al; 1997).

O câncer situa-se entre o terceiro e quinto lugar como causa de morte nos países em desenvolvimento, que comportam 75% da população mundial, comparando-o aos outros

tipos de doença que ainda provocam a morte em crianças menores de 15 anos. No Brasil, o câncer figura como a terceira causa de morte por doença para o grupo etário de 1 a 14 anos. No município e estado de São Paulo, o câncer já é a primeira causa de morte por doença para o grupo etário entre 5 e 14 anos, excluindo-se acidentes e causas externas. (Petrilli et al; 1997).

Apesar de ser considerada uma patologia rara, a incidência do câncer durante a infância e adolescência, entre 1986 e 1991, foi excedida, nos Estados Unidos, somente pelos tumores primários da próstata, pulmão, mama, colon, reto e bexiga, do adulto (Bleyer, 1997). Se considerarmos a média de anos perdidos devido ao câncer, são as crianças que apresentam os maiores índices nas estatísticas americanas, 118 000 pessoas/ano, seguida pelos tumores de testículo, englobando aqui todas as idades, com índice de 13 000 pessoas/ano (Bleyer, 1993).

A faixa etária encoberta pela pediatria até o início da década de 80, era muito diversificada sendo determinada pela legislação de cada país. Nessa ocasião, a Organização Mundial de Saúde a padronizou para 0-18 anos, com a intenção de beneficiar os adolescentes que passariam a receber atenção específica, sob a responsabilidade dos pediatras. Em relação à oncologia pediátrica, a controvérsia é ainda maior. A maioria dos profissionais que trabalham com crianças e adolescentes portadores de câncer, querem estendê-la para os menores de 21 anos, por entenderem que os tumores do adolescente e do jovem entre 18 e 21 anos apresentam características próprias, diferentes daquelas observadas entre os adultos mais velhos. Em nosso estudo optamos por estudar os menores de 21 anos, porque a maioria das publicações referentes aos tumores do sistema nervoso central, usam essa idade como limite superior. Porém, sempre que possível procuraremos especificar a faixa etária a que os autores estão se referindo.

Na população adulta é observada maior incidência de tumores das vias aéreas e digestivas superiores, dos brônquios e do tubo digestivo nos homens, da mama e dos órgãos genitais na mulher e da pele em ambos os sexos. Na criança as hemopatias malignas são as mais freqüentes seguidas pelos tumores do sistema nervoso central, sistema nervoso simpático, rim e tecido conjuntivo (Lemerle, 1978, Stiller & Nectoux, 1994, Gurney et al; 1997, Heidman et al; 1997).

Os carcinomas representam a maioria dos tumores nos adultos sendo excepcionais na criança. Nas crianças, predominam os tumores ditos embrionários ou blastomas ou seja aqueles que reproduzem a morfologia das células fetais dos órgãos de origem (Lemerle, 1978, Krischer et al; 1993, Linet et al; 1999)

A evolução na criança é rápida no sentido do crescimento e da cura. Os tumores têm crescimento acelerado e regredem na mesma velocidade, em resposta aos tratamentos realizados. Isto se deve essencialmente ao fato de que a quase totalidade das células se encontram em fase de multiplicação, o que os tornam muito agressivos, mas também, muito sensíveis ao tratamento (Lemerle, 1978, Miller et al; 1995, Gurney et al; 1995).

Os testes de rastreamento para tumores pediátricos não têm sido usados na prática. Algumas tentativas foram realizadas no Japão para a detecção precoce do neuroblastoma, mas não são preconizados a nível internacional (Sawada et al; 1984), porque, em geral, os tumores pediátricos, são de localização profunda, não envolvem tecidos epiteliais, não sangram externamente e não têm células esfoliadas de mucosas, que facilitam o acesso às células neoplásicas, como os do adulto, a exemplo dos tumores de colo do útero. O diagnóstico é em geral, acidental, com doença avançada e muitas vezes metastática, mas grandes progressos terapêuticos têm sido obtidos a despeito disso. O câncer pediátrico em regra responde a uma ou mais modalidades terapêuticas disponíveis hoje e mais de 70% dos casos são curáveis. Logo a cura deve ser esperada e não mais considerada como exceção (Lemerle, 1978, Gurney et al; 1995, Miller et al; 1995, Linet et al; 1999).

Evidências de sucesso do tratamento e de curas em muitos centros especializados têm sido observadas e podem ser documentadas pelo decréscimo das taxas de mortalidade por câncer das crianças em geral, porém, mais acentuadas para alguns tipos histopatológicos específicos. Nas últimas quatro décadas foram obtidos progressos significativos nos índices de resposta ao tratamento e na sobrevida a longo prazo. Nos Estados Unidos as taxas de sobrevida após 5 anos, para os tumores sólidos, aumentaram de 27% para 70% entre 1960 e 1990 (Lukens,1994). O protocolo do grupo cooperativo brasileiro para tratamento das leucemias agudas na infância, iniciado em 1985 e avaliado recentemente, mostrou que 70% das crianças de todos os grupos de risco estão vivas e em controle (Petrilli et al; 1997).

Queda significativa, das taxas de mortalidade, começou a ser observada em 1955 após a introdução da radioterapia, com nova queda em torno de 1965, com o uso generalizado da quimioterapia, na maioria dos tumores da criança (Lemerle, 1978, Bleyer, 1997).

Desde 1955, as taxas de mortalidade nos Estados Unidos, vêm decrescendo constante e linearmente, de mais de 8 mortes por 100 000 pacientes/ano até as taxas atuais de menos de 3 mortes por 100 000 pacientes/ano, a despeito do aumento da incidência dos tumores pediátricos, nesse intervalo. Quando todas as idades são consideradas, as crianças notoriamente apresentam a maior redução das taxas de mortalidade. A redução de 1950 a

1991 é maior que 70% para as crianças menores de 5 anos e de 50% para as crianças entre 5 e 14 anos (Bleyer, 1997).

O progresso obtido nas últimas quatro décadas é porém atribuído, principalmente, à associação da maioria das instituições que tratam de tumores pediátricos em grandes grupos cooperativos, levando à inversão da evolução de 80% de mortalidade para 80% de sobrevida, nesse período. Para o ano 2 000, as curvas de sobrevida estimadas para pacientes americanos, menores de 20 anos de idade, mostram dados em torno de 86% de curas, projetados pela *SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)*, avaliando coortes de 1973 a 1995 (Bleyer, 1997). O grande declínio das taxas de mortalidade e o aumento das taxas de sobrevida por câncer em crianças, tem sido atribuído aos progressos terapêuticos (Linnet et al; 1999).

A participação das instituições especializadas no tratamento do câncer pediátrico em estudos nacionais e internacionais, nos EUA e Europa, levou-as a desenvolverem critérios uniformes para o diagnóstico, tratamento, avaliação de resultados e a obtenção de conhecimentos que permitiram as abordagens multidisciplinares. Esses processos criaram condições para a realização de sucessivos ensaios clínicos com novas estratégias, associando as três modalidades terapêuticas em uso (cirurgia, radioterapia e quimioterapia), bem como a obtenção de respostas a inúmeras perguntas a cada novo estudo, com a identificação de novos fatores prognósticos substituindo antigos conceitos. Um exemplo do que ocorreu por tais mudanças é a constatação de que o peso tumoral, para o tumor de Wilms, não tinha mais valor prognóstico com o uso de novas armas terapêuticas. (Hammond, 1985, Hays, 1986, Krailo et al; 1993, Lukens, 1994, Bleyer, 1997).

A identificação de subtipos histológicos e o reconhecimento de variáveis prognósticas permitiu refinamentos no diagnóstico e estadiamento dos tumores da criança e do adolescente (Lukens, 1994). Os resultados encorajadores levaram à concepção de que a única forma aceitável é a abordagem multidisciplinar e multicêntrica do câncer pediátrico, o que vem estimulando a criação de inúmeros grupos cooperativos em vários países fora do eixo Europa-América do Norte, bem como servindo de modelo de abordagem para o câncer do adulto (Hammond 1985, Krailo et al; 1993, Krisher et al; 1993, Lukens 1994, Bleyer 1997).

Um dilema particular enfrentado pelos oncologistas pediátricos, é a falta de informações do grupo maior de 15 anos de idade. O local onde são tratados pode ser uma das causas dessa perda. Poucos pacientes, entre 15 e 19 anos de idade, são estudados pelos grupos multicêntricos, quando comparados aos menores de 15 anos. Ao mesmo tempo a incidência

desse grupo tem aumentado, colocando-o em maior risco de mortalidade. De acordo com os dados da *SEER*, de 1989 a 1991, 92% das crianças americanas, menores de 15 anos de idade, receberam tratamento em centros especializados, contrastando com apenas 21% daquelas com idade entre 15 e 19 anos, portadoras de tumores (Bleyer 1997).

Até as décadas de 70 e 80, os tumores do sistema nervoso central, apesar de apresentarem taxas de incidência mais elevadas que os demais tumores sólidos e altos índices de mortalidade e morbidade, não foram incluídos em grandes estudos cooperativos multicêntricos como ocorreu com os demais tumores da criança e do adolescente. Suas taxas de sobrevida permaneceram inalteradas durante esse período (Duffner & Cohen, 1986, Friedman & Finlay, 1992, Finlay et al; 1995).

Atualmente, a despeito de serem feitas investigações intensivas, a abordagem dos tumores do sistema nervoso central ainda é considerada insuficiente. Embora pareça ter havido aumento da taxa de sobrevida global para crianças portadoras de meduloblastoma, para os pacientes com tumores do sistema nervoso central em fases mais avançadas e crianças muito jovens, ela permanece muito reduzida. Altas doses de quimioterapia, adicionadas à radioterapia localizada, têm sido usadas mais freqüentemente no momento da recaída. Os resultados são difíceis de avaliar porque existem possíveis vieses de seleção e o número de crianças com tipos histopatológicos específicos é relativamente pequeno em cada estudo (Reddy & Packer, 1998, Stewart & Cohen, 1998).

Várias observações clínicas e experimentos biológicos, por ocasião do diagnóstico, têm sido considerados como importantes preditores da história natural do câncer pediátrico, e são fatores prognósticos relevantes da resposta clínica de uma determinada criança aos tratamentos atuais. Logo, à abordagem clássica do estadiamento clínico-cirúrgico, são acrescentadas muitas observações adicionais que serão importantes na determinação do melhor tratamento para cada caso. Um exemplo clássico foi a associação entre a contagem de leucócitos ao diagnóstico, na leucemia linfoblástica aguda, e sua associação com o prognóstico. (Hammond, 1986, Sather, 1986).

Quando os fatores prognósticos são estudados, o que se procura é entender sua inter-relação, não só por seus efeitos individuais, mas, também, como interação entre si na apresentação inicial, se estão ou não relacionados com as taxas de sobrevida final, bem como se os resultados estão relacionados às várias combinações de fatores prognósticos múltiplos. Tal interesse está focalizado na identificação dos fatores que têm o maior impacto sobre o prognóstico: cirurgias mais conservadoras e portanto menos mutilantes para alguns tumores, redução de doses de radioterapia para alguns casos e intensificação em outros de maior risco,

uso de menor número de drogas ou daquelas menos tóxicas para grupos específicos, sem alterar as taxas de sobrevida final (Hammond, 1986, Sather, 1986, D'Angio et al; 1989).

Os fatores prognósticos são usados no desenho de ensaios clínicos aleatorizados* na tentativa de assegurar que cada grupo selecionado seja homogêneo em relação ao prognóstico. O objetivo é alcançar maior comparabilidade entre os grupos que receberão distintos tratamentos. No momento de sua análise, são também considerados como forma de ajustar ou harmonizar a comparação de tratamentos diferentes. São ainda usados na tentativa de identificar subgrupos de pacientes que podem se beneficiar de novas estratégias de tratamento e no momento da análise de dados de estudos comparativos, para avaliar se o tratamento considerado como melhor que o padronizado anteriormente, difere em resultados nos diferentes subgrupos. Dessa maneira tem sido conseguida a identificação de subcategorias importantes ou seja, a cada novo estudo os fatores prognósticos identificados anteriormente são inseridos em um novo estadiamento. Para exemplificar, podemos citar o caso do tumor de Wilms, que em seu segundo estudo cooperativo foi identificado, que a disseminação para linfonodos regionais era um fator que piorava mais o prognóstico do que a ruptura tumoral per operatória confinada ao flanco. Dessa maneira em seu terceiro estudo cooperativo houve intensificação do tratamento para o primeira condição e redução de intensidade do mesmo na segunda (Hammond, 1986, Sather, 1986, D'Angio et al; 1989).

Os fatores prognósticos podem também serem analisados por meio do seguimento de uma coorte. Eles permitem avaliar os fatores que poderiam estar influenciando a história natural da doença após o diagnóstico, propiciando o cálculo de taxas de sobrevida até a recidiva local, o desenvolvimento de doença metastática ou o óbito, segundo diversas variáveis como sexo, tipos histológicos, anormalidades genéticas e outras características. Nesse caso seriam fatores que estariam influenciando o desfecho de uma doença, visto que ela já está instalada. O estudo de coortes, além de sua utilidade em pesquisa etiológica, é o mais utilizado na avaliação de protocolos clínicos e muito tem auxiliado nessa área de pesquisa sobre o câncer (Latorre & Franco, 1996).

*O termo “*randomização*” tem sido cada vez mais utilizado no meio médico e acreditamos que em futuro próximo, venha a substituir o seu equivalente em português, “aleatorização”, porém preferimos, ainda, manter esse último em nosso trabalho.

Em 1996, dentre os estudos conduzidos por um dos maiores grupos cooperativos americanos, o *CCG*, (*Children's Cancer Group*), 45% eram ensaios clínicos fase III, 24% eram ensaios clínicos fases I e II para testagem de novas drogas, 14% eram estudos biológicos, 10% eram estudos psicológicos e de tratamento de suporte e 7% eram estudos epidemiológicos observacionais (Bleyer, 1997).

Acreditamos ser de grande valia que sejam incrementados os estudos epidemiológicos observacionais, visando o estudo dos tumores pediátricos com destaque para os tumores do sistema nervoso central. A identificação e descrição dos fatores prognósticos que afetam a sobrevida de crianças e adolescentes portadores desses tumores, em nosso meio, seria uma tentativa de contribuir para estabelecer as prioridades, que possam eventualmente levar a modificação de suas taxas sobrevida.

2 - TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE.

2.1 - ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

Os tumores do sistema nervoso central formam um conjunto de patologias que são estudadas agrupadas, pelo fato de terem em comum sua localização crítica, que os levam a terem determinados comportamentos similares. Esses tumores comprimem ou infiltram os mesmos órgãos, têm como dificuldade à abordagem quimioterápica, a barreira hêmatoencefálica e são circundados por tecido cerebral normal que deve ser preservado durante a cirurgia. Essas peculiaridades levam-nos a terem determinados comportamentos comuns. Porém não podem ser considerados como uma entidade única por serem compostos por vários tipos histopatológicos diferentes (Stiller & Nectoux, 1994). Nas crianças, há predomínio dos tumores ditos embrionários, padrão que persiste até o início da adolescência quando um súbito aumento de incidência dos tipos mais comuns do adulto ou seja, tumores gliais supratentoriais começam a surgir. Nos lactentes e adolescentes é observado o predomínio desses últimos (Heidman et al; 1997, Stewart & Cohen, 1998)

Eles permanecem sub-representados nos centros especializados de tratamento do câncer pediátrico, já que somente metade dos casos são encaminhados aos mesmos (Heidman et al; 1997, Stewart & Cohen, 1998), sendo que em alguns estados americanos somente 25% deles são tratados nesses centros (Krischer et al; 1993, Roush et al; 1993). As estatísticas americanas demonstram que eles representam o segundo tipo mais freqüente de câncer em crianças e adolescentes, abrangendo 21,7% do total dessas neoplasias, com taxa de incidência da ordem de 22,0 por milhão, sendo ultrapassada apenas pelas leucemias que têm taxa de incidência da ordem de 25,2 por milhão (Stiller & Nectoux, 1994, Heidman et al; 1997, Linet et al; 1999).

O crescente reconhecimento da magnitude desses problemas no que se refere tanto ao número de pacientes acometidos, quanto aos desafios terapêuticos que eles representam,

tem levado à emergência de uma sub-especialidade, a “neuro-oncologia”, como uma disciplina em franco crescimento dentro da oncologia pediátrica (Heidman et al; 1997).

Nos Estados Unidos tem sido observado desde 1973, um aumento gradual das taxas de incidência dos tumores pediátricos, chegando a um aumento global de 4,1%. Essa elevação se deveu principalmente às custas do aumento de incidência dos tumores do sistema nervoso central, dos linfomas não Hodgkin e leucemia linfoblástica. Para os tumores do sistema nervoso central o percentual de aumento de incidência foi de 30,5% entre 1973 e 1991, o maior aumento dentre todos os tumores (Bleyer, 1993, Robison et al; 1997).

No entanto, a tendência de aumento das taxas de incidência deve ser analisada com cautela uma vez que pode ser devida à combinação de varias razões, como a variação aleatória do padrão de ocorrência do câncer, o aprimoramento da detecção e classificação, ou mesmo a elevação da exposição a fatores ambientais, nesse último caso, representando um aumento real da taxa de incidência (Robison, 1997).

Em estudo mais recente, os dados referentes ao aumento da incidência do câncer pediátrico nos Estados Unidos foram revistos e analisados por métodos de regressão. Foi verificado que, na verdade, o aumento verificado para vários tumores, era menos expressivo. Porém, ainda assim, o aumento de incidência para os tumores do sistema nervoso central, permaneceu significativo ($p=0,020$) durante o período de 1975 a 1995, sendo que a maior elevação ocorreu entre 1983 e 1986 (Linnet et al, 1999).

Como causa de mortalidade, foi estimado em 1985 pela *SEER* que 45% dos pacientes americanos menores de 15 anos portadores de neoplasias do sistema nervoso vêm a falecer por sua doença, versus 41% para as leucemias e 31% para os demais tumores sólidos. Além de representarem importante causa de mortalidade, que é maior que qualquer outro tumor pediátrico, os tumores do sistema nervoso central, são também responsáveis por morbidade superior aos demais, uma vez que têm como seqüelas déficits motores, estéticos e intelectuais causados pelo próprio tumor e pelos tratamentos a que a criança é submetida (Stiller & Nectoux, 1994, Heidman et al; 1997). Para o período compreendido entre 1975 e 1995, em contraste com o observado para as leucemias, que apesar de apresentarem aumento de incidência vêm apresentando grande declínio da mortalidade, da ordem de 2,1 para 1,0 pessoas/ano, para os tumores do sistema nervoso central, o declínio foi da ordem de 1 para 0,8 por 100 000 pessoas/ano (Linnet et al; 1999).

No Brasil, apesar das limitações anteriormente ressaltadas, referentes ao formato dos relatórios apresentados, observa-se, com base na última publicação dos registros de base populacional, que os tumores do sistema nervoso central estão entre os cinco tumores mais

incidentes em todos eles e em quatro dos cinco registros que dispunham de publicações, essas neoplasias figuram entre as cinco primeiras causas de mortalidade por câncer em crianças e adolescentes. Na faixa etária de 0 a 4 anos, a taxa de incidência foi da ordem de 99,3 por 1 000 000 no registro de Campinas referente ao ano de 1992 e a taxa de mortalidade foi de 56,7 por 1 000 000 no registro de Belém para o ano de 1989, as maiores taxas observadas (MS-INCA 1995, MS-INCA 1997, Ferreira et al; 1997). Em nosso país, entre 1979 e 1995 ocorreram 5 172 óbitos devidos às essas neoplasias, perfazendo uma média anual de 304 óbitos, para a faixa etária de 0-18 anos (MS-SIM 1997).

Os fatores genéticos têm sido considerados mais importantes que os fatores ambientais na gênese do câncer pediátrico. Seu papel na etiologia dos tumores cerebrais tem sido sugerido pela alta frequência de agregação familiar dos casos, incluindo sua ocorrência na Síndrome de Li-Fraumeni* e no conhecido aumento do risco para o desenvolvimento desses tumores em crianças com desordens genéticas, tais como a neurofibromatose, a esclerose tuberosa e a síndrome do nevus basal. Síndromes genéticas que predisõem à várias formas de tumores cerebrais têm alterações localizadas em diferentes cromossomos. Deleções em regiões cromossômicas que são características do retinoblastoma e do neuroblastoma foram observadas no meduloblastoma e em gliomas. É estimado que 2% dos tumores do cérebro e da medula espinhal em crianças podem ser atribuídos a condições genéticas (Stiller & Nectoux, 1994, Cokgor et al; 1998, Stewart & Cohen 1998).

* Síndrome caracterizada pelo desenvolvimento de tumores sólidos em crianças, incluindo os tumores do sistema nervoso central, em famílias que apresentam maiores taxas de incidência de tumores como o de mama, ossos, cérebro e pulmão em adultos jovens, com menos de 45 anos.

Quando se observa o nível de sofisticação das abordagens terapêuticas e dos resultados obtidos pelos grupos de tratamento europeus e americanos, para outros tumores pediátricos como as leucemias, tumor de Wilms, linfoma de Hodgkin e não Hodgkin, sarcoma de Ewing e rabdomiossarcoma, constata-se que os tumores do sistema nervoso central não apresentaram a mesma evolução. Enquanto o tumor de Wilms apresentava 50% de cura em 1960 por ocasião da introdução da quimioterapia, os tumores cerebrais só atingiram esse patamar em 1985. O que existe de concreto é que no caso dos outros tumores pediátricos foram aplicados grandes esforços coordenados por meio de estudos cooperativos multicêntricos, que seriam responsáveis pelo grande salto das taxas de sobrevida, que passaram de níveis de 50% no início dos anos 60 para taxas em torno de a 80% duas décadas mais tarde. Obviamente, não podemos esperar que resultados semelhantes sejam esperados para todos os tipos de tumores, porém o modelo adotado demonstrou dar bons resultados e passou-se a encorajar o seu uso na abordagem dos tumores do sistema nervoso central (Finlay et al; 1987, Stewart & Cohen, 1998).

Estudo realizado em Connecticut, em 1982, mostrava que as crianças portadoras de meduloblastoma tratadas em hospitais universitários apresentavam taxa de sobrevida após 5 anos de 74%, comparada com a probabilidade de sobrevida após 5 anos de 30%, observada para aquelas tratadas em hospitais gerais. Foi observado que as crianças tratadas em centros universitários recebiam com maior frequência quimioterapia, em adição à cirurgia e radioterapia, o que não ocorria nos hospitais gerais. Nesses, na maioria das vezes, a cirurgia era a única modalidade terapêutica aplicada (Duffner & Cohen, 1986).

O grupo brasileiro para tratamento dos tumores cerebrais na infância deu início ao seu primeiro estudo em 1986, incluindo pacientes originários do Hospital do Câncer de São Paulo, A C Camargo, do Centro Infantil Domingos Boldrini de Campinas e algumas outras instituições brasileiras. Esse estudo foi muito significativo para a demonstração da importância da abordagem multicêntrica, em nosso meio, para os tumores do sistema nervoso central e da necessidade da introdução da quimioterapia para tratamento do meduloblastoma de alto risco, utilizando o esquema terapêutico conhecido como “8 drogas em um dia”. Foi constatado que a população estudada era diferente da população dos países desenvolvidos. O

diagnóstico no Brasil, era mais tardio, os tumores mais infiltrativos e o índice de ressecção completa menor (Epelman, 1992).

Constata-se que no caso dos tumores do sistema nervoso central, não se observa o mesmo sucesso crescente que vem sendo obtido, nas últimas décadas, na abordagem de outros tumores da criança e do adolescente. As justificativas para esses achados são provavelmente múltiplas, mas têm sido atribuídas, principalmente, a não inclusão desses tumores, em estudos multi-institucionais como vinha ocorrendo nos demais tumores a partir dos anos 60 (Friedman et al; 1992, Roush et al; 1993, Heidman et al; 1997, Stewart & Cohen, 1998).

A partir desses achados surgiram correntes de opinião de que as crianças portadoras de tumores do sistema nervoso central deveriam ser referidas a centros especializados para que pudessem se beneficiar de estudos cooperativos. Inúmeras perguntas poderiam ser respondidas dessa forma, tais como: Quais seriam os fatores que influenciariam o prognóstico? Seriam esses comuns a todos os tumores ou só a alguns deles? Qual o papel da quimioterapia quanto à cura e aumento da taxa de sobrevida? Quais tumores poderiam se beneficiar do seu uso? Qual o papel dos tratamentos mais convencionais, como a cirurgia e a radioterapia? Que modificações poderiam ser introduzidas com o intuito de minimizar seqüelas tardias? (Duffner et al; 1986, Bleyer, 1997)

2.2 - EVOLUÇÃO DA QUIMIOTERAPIA PARA TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Existe ao nível dos capilares cerebrais um sistema de filtro impedindo que moléculas hidrossolúveis ionizadas ou com peso molecular maior que 200 micra passem para o meio extravascular. Essa filtragem corresponde a uma estrutura particular do endotélio dos vasos cerebrais, ou seja, as junções intercelulares são muito fechadas, não existindo zonas de passagem e portanto o líquido intersticial cerebral fica ultra-filtrado. Teoricamente, a barreira hêmato-encefálica (BHE) impediria a passagem dos citostáticos, o que justificou a crença, amplamente aceita até cerca de trinta anos, de que os tumores do sistema nervoso central não poderiam ser alcançados pelas drogas quimioterápicas (Carrie et al; 1989). Na década de 70

esse conceito começou a ser questionado, à medida que se observou que radioisótopos e contrastes penetravam bem em lesões tumorais, não o fazendo no restante do cérebro. Porém, a barreira não estava completamente rompida, uma vez que algumas drogas, principalmente hidrossolúveis, eram bastante eficazes em determinado tumor sistêmico, não o sendo igualmente quando esse era originário do sistema nervoso central. Criou-se um novo termo, a barreira hêmato-tumoral (BHT) que seria mais permeável para drogas hidrossolúveis, embora não completamente. Na área cerebral circunjacente ao tumor, a permeabilidade dos capilares se aproxima de valores semelhantes aos da BHE. Por outro lado, as áreas mais centrais do tumor contêm mais células em repouso, sendo portanto mais resistentes ao efeito da quimioterapia, enquanto que na periferia há maior número delas em multiplicação (Levin 1975).

Nas primeiras tentativas de utilização da quimioterapia para tumores do sistema nervoso central, a escolha das drogas se baseava sobretudo em sua capacidade de penetração no encéfalo, ou seja, no baixo peso molecular e na lipossolubilidade da medicação, considerando-se secundária a sensibilidade tumoral de *per si*. Daí talvez os pobres resultados iniciais mencionados por muitos anos como justificativa para a não utilização da quimioterapia nesses tumores (Levin, 1975). Atualmente é amplamente aceito, que muitos quimioterápicos hidrossolúveis têm ação reconhecida sobre os tumores do sistema nervoso central, como os alquilantes e derivados da platina; porém, para que haja efeito sobre as áreas periféricas dos mesmos, nas quais a barreira hêmato-encefálica não está rompida, muitas vezes são associados agentes lipossolúveis (Heidman et al; 1997).

A otimização do emprego das drogas graças à farmacocinética, à exploração de seus sinergismos, de suas características radiosensibilizantes e a pesquisa do efeito-dose, permitiu mudar na década de 80, a visão da quimioterapia para tratamento dos tumores do sistema nervoso central. Concomitantemente, vem permitindo cada vez mais a inclusão das crianças em grandes estudos multicêntricos, que procuram outras respostas além das relacionadas diretamente ao esquema terapêutico (Finlay & Goins, 1987, Kadota et al; 1989, Carrie et al; 1989, Horowitz, 1995).

A maioria das recentes mudanças na abordagem dos tumores do sistema nervoso central em crianças, está centrada na expansão do uso da quimioterapia. Tratamentos utilizando altas doses, têm sido introduzidos nos últimos anos, com resultados variados (Packer et al; 1993, Prados & Mamelack, 1994, Reddy & Packer, 1998, Stewart & Cohen, 1998).

O papel da quimioterapia hoje se encontra mais definido, sendo a quimioterapia considerada como uma importante arma terapêutica e usada em esquemas iniciais de tratamento, intercalada com a cirurgia e radioterapia e não só empregada para tumores de alto grau de malignidade, mas também naqueles de baixo grau (Brown et al; 1993, Packer et al; 1993, Prados & Mamelack, 1994, Reddy & Packer, 1998). A quimioterapia é mesmo considerada como tratamento único para crianças menores de três anos de idade, permitindo a retirada completa da radioterapia em alguns casos, ou adiando o seu início para mais tarde, quando a tolerância do tecido nervoso às irradiações é maior (Lukens, 1994, Cokgor et al; 1998). No momento atual, a maioria dos ensaios terapêuticos tem como objetivo principal avaliar as drogas que teriam melhor ação terapêutica e menor toxicidade sistêmica e que provocariam seqüelas menores a longo prazo. (Mosijczuk et al; 1993, Ghim et al; 1993, Horowitz, 1995, Finlay et al; 1995, Abrahamsen et al; 1995, Scimeca et al; 1996, McCowage et al 1996)

Não obstante, é importante ressaltar que alguns estudos clínicos demonstraram que o esquema quimioterápico utilizado não levou à melhora da sobrevida para alguns tipos de tumores do sistema nervoso central, como aqueles primários do tronco cerebral, enquanto que em outros, apesar de haver melhora de evolução com o tratamento multimodal, o papel da quimioterapia ainda necessita ser melhor documentado (Jakacki et al; 1995, Evans et al; 1996, Reddy & Packer, 1998).

2.3 - CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DA CRIANÇA

As classificações dos tumores cerebrais têm origem recente. Durante as décadas de 20 e 30 várias classificações foram propostas, mas foi a de Bailey e Cushing a mais amplamente aceita. Essa classificação se baseia na presunção de que os tumores eram originários de células que estacionavam em um certo estágio do desenvolvimento. Ela ganhou popularidade porque refletia alguns aspectos da evolução clínica e do prognóstico (Heidman et al, 1993). Bailey e Cushing reconheciam que os tumores eram compostos de populações heterogêneas de células, e os classificava com base na morfologia e na presumida histogênese do tipo de célula predominante. As classificações mais atuais, como as de Russel e Rubinstein, e a classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde, OMS, são baseadas em vários graus na morfologia e conceitos histogenéticos de Bailey e Cushing. Outras, como a de Kernohan e colaboradores, são baseadas no conceito de que as células gliais se tornam cada vez mais anaplásicas, ao contrário da idéia de que elas estacionariam em diferentes estágios de desenvolvimento. Esse conceito os levou a simplificar em graus, I a IV, que refletem a anaplasia. No momento, essa classificação só é utilizada para os astrocitomas, apesar de estar sendo abandonada (Heidman et al 1993). (Quadros- 1 a 4)

A classificação proposta pela OMS é um agrupamento das demais, e procura reconhecer tanto a classificação morfológica, os graus de anaplasia como também a localização do tumor no sistema nervoso central.

Uma alternativa para a classificação baseada nos conceitos histogênicos é a abordagem fenotípica, utilizando a imunohistoquímica e a biologia molecular na identificação de células. O uso dessas técnicas complementa a microscopia ótica e eletrônica e provê uma identificação mais objetiva. A utilização de anticorpos monoclonais para identificar antígenos marcadores como proteínas de membranas e citoesqueléticas, polipeptídios hormonais e substâncias neurotransmissoras tem sido especialmente útil na classificação de tumores de morfologia não usual (Heidman et al, 1997).

Quadro–1 Classificações dos tumores do sistema nervoso central –Tumores Gliais

O.M.S .modificada para a Pediatria	Russel e Rubinstein	Kernohan	Bailey e Cushing
Astrocitoma Astrocítico	Astrocitoma Astrocítico	Astrocitomas graus I-IV	Astrocitoma
Astrocitoma Anaplásico	Astroblastoma		Astroblastoma
Tumor Sub-ependimal de Células Gigantes	Espongioblastoma Polar		
Glioma Giganto Celular			
Tumores Oligodendrogliais	Tumores Oligodendrogliais	Oligodendrogliomas graus I-IV	Oligodendrogliomas
Tumores Ependimais	Tumores do Epêndima e seus homólogos	Ependimomas graus I-IV	Ependimoma
Ependimoma			
Ependimoma Anaplásico	Ependimoma		Ependimoblastoma
Ependimoma Mixopapilar			
Tumor do Plexo Coróide	Cisto Colóide		
Papiloma do Plexo Coróide	Papiloma do Plexo Coróide		Papiloma do Plexo Coróide
Tumor Anaplásico do Plexo Coróide			
Gliomas Mistos			
Glioblastoma Multiforme	Glioblastoma Multiforme	Astrocitoma IV	Glioblastoma Multiforme

Quadro–2 Classificações dos tumores do sistema nervoso central–Tumores Neurais

O.M.S. Modificada para a Pediatría	Russel e Rubinstein	Kernohan	Bailey e Cushing
Gangliocitoma	Ganglioneuroma	Neuroblastoma graus I-IV	Ganglioglioma
Ganglioglioma	Ganglioglioma		Neuroblastoma
Ganglioglioma Anaplásico			

Quadro–3 Classificações dos tumores do sistema nervoso central–Tumores do Neuroectoderma Primitivo

O.M.S. modificada para a Pediatría	Russel e Rubinstein	Kernohan	Bailey e Cushing
PNET do cerebelo não especificado ou Meduloblastoma	Meduloblastoma	Meduloblastoma	Meduloblastoma
PNET com diferenciação: astrocítica, ependimal, neuronal, , misto, oligodendrogliol.			
Meduloepitelioma	Meduloepitelioma	Ependimoma IV	Meduloepitelioma

Quadro–4 Classificações dos tumores do sistema nervoso central–Tumores de Células da Pineal

O.M.S. Modificada para a Pediatría	Russel e Rubinstein	Kernohan	Bailey e Cushing
Pineocitoma	Pineocitoma		
PNET (Pineoblastoma)	Pineoblastoma		Pinealoma

Como nos demais tumores da criança, os primários do sistema nervoso central apresentam marcantes diferenças daqueles do adulto. No adulto há predominância dos tumores supratentoriais e usualmente são astrocitomas. A maioria dos tumores da criança são infratentoriais e aproximadamente 40% deles são tumores do neuroectoderma primitivo (PNET), apresentando uma maior variedade de padrões histológicos, não sendo facilmente estratificáveis nas diferentes categorias. O padrão similar ao do adulto é descrito somente em lactentes e no final da adolescência. A localização, que é um fator prognóstico importante por causa do acesso cirúrgico e aspectos biológicos, não é enfatizada nas classificações exceto na modificação introduzida pela Classificação da OMS, proposta para tumores pediátricos (Rorke et al; 1984, Gilles, 1985, Stewart & Cohen, 1998).

Alguns tumores são citados, pelos autores, da maneira que são mais conhecidos, assim, certos astrocitomas de baixo grau de malignidade são, às vezes chamados de astrocitomas fibrilares ou astrocitomas pilocíticos. Estas designações são comumente utilizadas para descrever a aparência, à microscopia, das células astrocíticas que os compõem.

Outros tumores têm localização primária no encéfalo, porém não são originários de células precursoras do tecido nervoso, por isso não estão incluídos em suas classificações específicas. Exemplos clássicos dessa condição são os tumores de células germinativas e os craniofaringiomas.

Os tumores de células germinativas são originários das células primitivas gônadais, podendo desenvolver-se em outras áreas do corpo, mas quando tem localização primária no sistema nervoso central, desenvolvem-se em área próxima à glândula pineal. Podem ser de natureza benigna como os teratomas maduros, mas em sua maioria são tumores de alto grau de malignidade, como os disgerminomas e tumores de seio endodérmico. Porém são altamente susceptíveis às terapêuticas usuais (Heidman et al; 1997).

Os craniofaringiomas são tumores de origem epitelial e se desenvolvem, em geral, próximos à sela túrcica. São tumores de natureza benigna sob o ponto de vista histopatológico, porém podem apresentar um curso de difícil controle, devido à sua localização e à sua propriedade de infiltrar tecidos circunjacentes.

A classificação dos tumores quanto ao grau de malignidade será descrita aqui de maneira sumária, uma vez que será citada muitas vezes durante este trabalho.

Sob o ponto de vista histológico, os tumores podem ser classificados em benignos e malignos. A classificação de um tumor em uma dessas categorias depende de seu comportamento biológico e dos achados da microscopia ótica.

Em geral os tumores benignos apresentam crescimento lento, enquanto que os malignos apresentam proliferação rápida, infiltram tecidos adjacentes mais freqüentemente e principalmente o que os distingue dos benignos é a sua capacidade de se metastatizar, ou seja, as células malignas podem se implantar em outros locais do organismo, sendo transportadas por via hematogênica, linfática ou liquórica.

À microscopia ótica, os tumores benignos geralmente apresentam células maduras, enquanto que os malignos freqüentemente têm células aberrantes, com grande atividade mitótica, cromatina nuclear anormal, pleomorfismo celular e áreas de necrose. De acordo com o predomínio desses achados, eles são classificados em alto e baixo grau de malignidade.

O grau de malignidade nem sempre está associado a maior risco sob o ponto de vista prognóstico, uma vez que um tumor de alto grau de malignidade pode responder à terapêutica e evoluir bem. Por outro lado, um tumor de natureza benigna, de difícil acesso cirúrgico, devido à sua localização, pode não ser controlado (Pfeifer & Wick, 1991).

Dentre os tipos histopatológicos mais freqüentes na coorte por nós estudada, devemos ressaltar que os meduloblastomas são sempre considerados como de alto grau de malignidade, enquanto que os endimomas e astrocitomas podem ser de baixo ou alto grau de malignidade, segundo a diferenciação celular.

2.4 - ESTADIAMENTO DOS TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DA CRIANÇA

O estadiamento da maioria dos tumores do sistema nervoso central da criança, com exceção dos meduloblastomas, que têm estadiamento próprio, é baseada no tamanho do tumor (estadiamento T) e na presença de metástases (estadiamento M). A classificação TNM não é aplicável a esses tumores uma vez que os mesmos não costumam se disseminar para gânglios linfáticos.

O estadiamento T foi proposto pelo “*American Joint Committee on Cancer*” e está especificado no quadro 5 (Butler et al; 1994).

O meduloblastoma tem estadiamento próprio, proposto por Chang et al em 1969 e que é aceito até o momento atual (Chang et al; 1969) (Quadro 6).

O estadiamento “M” utilizado pela maioria dos autores é o mesmo aplicado no estadiamento de Chang para meduloblastomas, procurando especificar a presença ou ausência de metástases, bem como a sua localização(Quadro 6).

Quadro- 5 Estadiamento T para tumores do sistema nervoso central da criança

Tumores supratentoriais	
T1 \leq 5 cm	Limitado a um lado
T2 $>$ 5 cm	Limitado a um lado
T3	Tumor invade ou comprime o sistema ventricular
T4	Tumor cruza a linha média, invade o hemisfério oposto ou invade a região infratentorial
Tumores infratentoriais	
O estadiamento é definido de maneira idêntica aos tumores supratentoriais, com exceção de que o tamanho de 3 centímetros é usado como critério para os estadios T1 e T2.	

Quadro- 6 Estadiamento segundo Chang et al para meduloblastomas

T1	Tumor < 3 cm em diâmetro e limitado à sua posição clássica na linha média do vérmix, no teto do 4º ventrículo e menos frequentemente nos hemisférios cerebelares.
T2	Tumor ≥ 3 cm em diâmetro, invadindo uma estrutura adjacente adicional ou preenchendo parcialmente o 4º ventrículo
T3a	Tumor invadindo duas estruturas adjacentes adicionais ou preenchendo completamente o 4º ventrículo, com extensão ao aqueduto de Sílvius, forame de Magendie ou forame de Luschka produzindo hidrocefalia interna importante.
T3b	Tumor originando-se no teto do 4º ventrículo ou tronco cerebral e preenchendo o 4º ventrículo
T4	Tumor disseminando-se através do aqueduto de Sílvius para o 3º ventrículo ou mesencéfalo ou tumor estendendo-se para medula cervical alta
M0	Sem evidências de metástase subaracnoidéia ou hematogênica
M1	Presença de Células tumorais no liquor
M2	Nódulos implantados no espaço subaracnoideo cerebelar, cerebral, ou no 3º ventrículo ou ventrículos laterais
M3	Nódulos implantados no espaço subaracnoideo espinhal
M4	Metástases fora do eixo crânio espinhal

O estadiamento de Chang, permitiu que os meduloblastomas fossem divididos em dois grupos de risco: alto e baixo risco. Os tumores considerados de alto risco seriam aqueles que incidiriam em crianças menores de 3 anos, ou com ressecção incompleta, ou que apresentarem os seguintes critérios do estadiamento de Chang: T3b, T4, M1 a M4. A classificação em alto e baixo risco teve importância significativa na determinação da terapêutica para esses pacientes. Os tumores de alto risco passaram a receber tratamento

quimioterápico em adição à cirurgia e radioterapia, enquanto que os de baixo risco são submetidos apenas aos tratamentos cirúrgico e radioterápico (Heidman et al; 1997).

2.5 - TAXAS DE SOBREVIDA GLOBAL SEGUNDO O TIPO DE TUMOR

Os tumores do sistema nervoso central vêm apresentando melhora moderada de suas taxas de sobrevida global após cinco anos, quando se compara a década de 70 com as de 80-90. Segundo relatório da *SEER*, a taxa de sobrevida após 5 anos foi de 53% (IC=50%-57%) para o período de 1973-1980, de 61% (IC=57%-65%) para o período de 1981-1985 e de 62% (IC=58%-66%) para o período de 1986-1991 (Davis et al; 1998).

As melhores taxas de sobrevida são aquelas encontradas para os tumores benignos e de baixo grau de malignidade. Foram observados taxas de sobrevida após cinco anos, da ordem de 91% para os craniofaringiomas (Hetelekidis et al 1993), de 90% (EP= 3%) e 89% (IC=84%-93%) para os astrocitomas de baixo grau (Gajjar et al; 1997, Davis et al; 1998), de 94% para gliomas de baixo grau (Pollack et al; 1995-B), de 74% (IC=65%-84%) para oligodendrogliomas e de 65% (IC=53%-78%) para gliomas mistos (Davis et al; 1998).

As piores taxas foram aquelas observadas para os tumores de tronco, 11% (EP=6%) referente a análise de sobrevida após três anos (Packer et al; 1994-A). Se bem que um autor relata taxa de sobrevida após três anos de 55% para esses tumores, porém em sua série havia predomínio de tumores benignos, que foram elegíveis para cirurgia e não foi computado na análise de sobrevida os pacientes que evoluíram para óbito no pós operatório. A taxa de sobrevida após três anos para aqueles tumores considerados malignos, nessa mesma série, foi de 22% (Pierre-khan et al; 1993).

O glioblastoma multiforme também apresentam má evolução, segundo a maioria dos autores, apresentando probabilidades acumuladas de sobrevida após cinco anos de 21% (IC=15-27), 16% (EP=7%), de 26% (EP= 9%) quando tiveram ressecção completa e 4% (EP=3%) quando a ressecção foi parcial. (Finlay et al; 1995, Davis et al; 1998, Wisoff et al; 1998)

O astrocitomas anaplásicos apresentam evolução algo melhor do que o glioblastoma multiforme, tendo suas taxas de sobrevida, variado entre 17% (EP=4%) e 54% (EP=14%) segundo diversos autores (Wisoff et al 1993 , Finlay et al; 1995, Geyer et al; 1995, Wisoff et al; 1998, Allen et al; 1998).

Os endimomas apresentam probabilidades acumuladas de sobrevida pouco melhores que os astrocitomas anaplásicos, sendo que após cinco anos variaram entre 39% (IC=22%-55%) e 64% (EP=9%) (Goldwein et al; 1990, Nazar et al; 1990, Rousseau et al 1993, Pollack et al; 1995-A, Evans et al; 1996, Davis et al; 1998, Robertson et al; 1998).

Os tumores do neuroectoderma primitivo (PNET), não meduloblastoma, tiveram taxas de sobrevida de cinco anos de 51,7% (IC=41,1%-63,3%), 57% (EP=8%) e 73% (EP=12%) (Cohen et al; 1995, Jakacki et al; 1995, Brett et al; 1998).

Dentre os tumores malignos, os meduloblastomas foram, como os demais PNET, os que apresentaram melhores resultados em termos de probabilidades acumuladas de sobrevida após cinco anos. Para a sobrevida global as taxas variaram de 44,5% (IC=28,1%-59,7%) a 70% (IC=55%-84%), sendo que para a sobrevida livre de progressão foram encontrados taxas de 85% (EP= 6%) (Evans et al; 1990, Tait et al; 1990, Jenkin et al; 1990, Zerbini et al; 1993, Packer et al; 1994-B , Allbright et al; 1996, Khafaga et al; 1996, Kiltie et al; 1997, Miralbell et al; 1997, Davis et al; 1998, Weil et al; 1998). As tabelas 1-A, 1-B, 1-C e 1-D apresentam um resumo das probabilidades acumuladas de sobrevida encontradas por diversos autores de acordo com o tumor analisado.

Tabela-1A Taxas de Sobrevida Global segundo tipo de tumor

Tipo de tumor	Faixa Etária Número de Casos	Autor Metodologia	Período Observado (Tempo de sobrevida analisado)	Probabilidade de Sobrevida % (Erro Padrão ou Intervalo de confiança 95%)
Tumores do Sistema Nervoso Central	<20 anos (n=3433)	Davis et al; 1998	1973-80 (5 anos)	53 (50-57)
		KM****	1981-85 (5 anos)	61 (57-65)
		Cox*****	1986-91 (5 anos)	62 (58-66)
Glioblastoma Multiforme	<20 anos (n=208)	Davis et al; 1998 KM-Cox	1973-91 (5 anos)	21 (15-27)
	<21 anos (n=56)	Wisoff et al; 1998 KM-Cox	1985-90 (5 anos)	26 (EP=9) RC* 4 (EP=3) RP**
	<21 anos (n=57)	Finlay et al ;1995 KM-Cox	1985-1990 (5 anos)	16 (EP= 7)
Astrocitoma Anaplásico	<21 anos (n=75)	Wisoff et al; 1998 KM-Cox	1985-90 (5 anos)	35 (EP=7) RC 17 (EP=4) RP
	< 21 anos (n=18)	Allen et al ;1998 KM	1988-92 (5 anos)	54 (EP=14)
	<21 anos (n=82)	Finlay et al; 1995 KM-Cox	1985-1990 (5 anos)	28 (EP=7)
	<24 meses (n=39)	Geyer et al; 1995 KM-Cox	1985-91 (3 anos)	51 (EP=8)
	<21 anos (n=179)	Wisoff et al; 1993 KM-Cox	1985-93 (3 anos)	50 RC*** 28 RP***
	<20 anos (n=252)	Davis et al ;1998 KM-Cox	1973-91 (5 anos)	89 (84-93)
Astrocitoma de baixo grau	<20 anos (n=142)	Gajjar et al; 1997 KM	1984-94 (4 anos)	90 (EP=3)

*RC = Ressecção Completa

**RP = Ressecção Parcial

***Sobrevida livre de progressão.

****KM = Técnica de Kaplan-Meier

*****Cox = Regressão Múltipla de Cox

Tabela-1B Taxas de Sobrevida Global segundo tipo de tumor

Tipo de tumor	Faixa Etária Número de Casos	Autor Metodologia	Período Observado (Tempo de sobrevida analisado)	Probabilidade de Sobrevida % (Erro Padrão ou Intervalo de confiança 95%)
Astrocitoma	<20 anos (n=1 160)	Davis et al; 1998 KM* Cox**	1973-91 (5 anos)	72 (69-74)
Oligodendroglioma	<20 anos (n=100)	Davis et al; 1998 KM-Cox	1973-91 (5 anos)	74 (65-84)
Gliomas mistos	<20 anos (n=72)	Davis et al; 1998 KM-Cox	1973-91 (5 anos)	65 (53-78)
Outros Gliomas	<20 anos (n=372)	Davis et al; 1998 KM-Cox	1973-91 (5 anos)	39 (34-45)
Gliomas de baixo grau	<18 anos (n=71)	Pollack et al; 1995-B KM-Cox	1956-91 (5 anos)	94
Tumor de Tronco	<21 anos (n=67)	Packer et al; 1994 (A) KM-Cox	1990-91 (3 anos)	11 (EP=6)
	<19 anos (n=75)	Pierre-khan et al;1993 KM-Cox	1970-90 (3 anos)	55
PNET	<16 anos (n=100)	Brett et al; 1998 KM-Cox	1985-90 (5 anos)	51,7 (41,1-63,3)
	<20 anos (n=55)	Cohen et al; 1995 KM-Cox	1985-90 (3 anos)	57 (EP= 8)
	<21 anos (n=25)	Jakacki et al; 1995 KM	1986-92 (3 anos)	73 (EP= 12)

*KM = Técnica de Kaplan-Meier

**Cox = Regressão Multivariada de Cox

Tabela-1C Taxas de Sobrevida Global segundo tipo de tumor

Tipo de tumor	Faixa Etária	Autor	Período Observado	Probabilidade de
---------------	--------------	-------	-------------------	------------------

	Número de Casos	Metodologia	(Tempo de sobrevida analisado)	Sobrevida % (Erro Padrão ou Intervalo de confiança 95%)
Meduloblastoma	<20 anos (n=578)	Davis et al; 1998	1973-80 (5 anos)	67 (66-68)
		KM*	1981-85 (5 anos)	61 (46-76)
		Cox**	1986-91 (5 anos)	70 (55-84)
	<21 anos (n=109)	Weil et al; 1998	1970-95 (5 anos)	49
		KM-Cox		
	< 18 anos (n=86)	Miralbell et al; 1997	1972-91 (5 anos)	57
		KM-Cox		
	<21 anos (n=203)	Allbright et al; 1996	1986-92 (5 anos)	54 (EP=5)***
		KM		
	<16 anos (n=172)	Khafaga et al; 1996	1976-91 (5 anos)	53
		KM-Cox		
	<3 anos (n=37)	Kiltie et al; 1997	1956-88 (5 anos)	44,5 (28,1-59,7)
		KM		
	<21 anos (n=102)	Zerbini et al; 1993	1970-90 (6 anos)	59 (EP=7)
		KM-Cox		
<21 anos (n=63)	Packer et al; 1994 (B)	1983-93 (5 anos)	85 (EP=6)***	
	KM-Cox			
<16 anos (n=233)	Evans et al; 1990	1975-81 (5 anos)	65	
	KM-Cox			
<16 anos (n=286)	Tait et al; 1990	1975-79 (5 anos)	53	
	KM			
<16 anos (n=72)	Jenkin et al; 1990	1977-87 (5 anos)	84	
	Cox			
Ependimoma Anaplásico	<20 anos (n=28)	Merchant et al; 1997 KM-Cox	1978-94 (5 anos)	56

*KM = Técnica de Kaplan-Meier

**Cox = Regressão Multivariada de Cox

***Sobrevida livre de progressão.

Tabela-1D Taxas de Sobrevida Global segundo tipo de tumor

Tipo de tumor	Faixa Etária	Autor	Período Observado	Probabilidade de
---------------	--------------	-------	-------------------	------------------

	Número de Casos	Metodologia	(Tempo de sobrevida analisado)	Sobrevida % (Erro Padrão ou Intervalo de confiança 95%)
Ependimoma	<20 anos (n=260)	Davis et al; 1998 KM* Cox**	1973-91 (5 anos)	43 (36-50)
	<21 anos (n=32)	Robertson et al; 1998 KM-Cox	1986-92 (5 anos)	64 (EP=9)
	<17 anos (n=36)	Evans et al; 1996 KM-Cox	1975-81 (10 anos)	39 (22-55)
	(n=40)	Pollack et al; 1995 (A) KM-Cox	1975-93 (5 anos)	57,1
	<16 anos (n=80)	Rousseau et al; 1993 KM	1975-89 (5 anos)	56
	<16 anos (n=35)	Nazar et al; 1990 KM	1977-87 (5 anos)	44,6
	<21 anos (n=51)	Goldwein et al; 1990 KM	1970-88 (5 anos)	46
Craniofaringioma	<21 anos (n=61)	Hetelekidis et al; 1993 KM	1970-90 (10 anos)	91
Outros	<20 anos (n=234)	Davis et al; 1998 KM-Cox	1973-91 (5 anos)	59 (53-64)
Ignorado	<20 anos (n=72)	Davis et al; 1998 KM-Cox	1973-91 (5 anos)	40 (28-51)

*KM = Técnica de Kaplan-Meier

**Cox = Regressão Multivariada de Cox

2.6 - FATORES PROGNÓSTICOS RELACIONADOS À SOBREVIDA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES, PORTADORES DE TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Para facilitar a leitura desse sub-capítulo decidimos detalhar, à parte, no anexo 1, as referências de artigos relacionados ao prognóstico e sobrevida, aqui citadas. Nele estão contidos, o autor principal, a população estudada, o tipo de tumor, as variáveis estudadas e um resumo da metodologia utilizada e dos resultados obtidos.

2.6.1 - EXTENSÃO DA CIRURGIA INICIAL E TAMANHO TUMORAL (ESTADIAMENTO T)

O grau de extensão da abordagem cirúrgica inicial é considerado como importante fator prognóstico estando diretamente ligado à sobrevida final para alguns tumores do sistema nervoso central, como os gliomas de baixo e alto grau de malignidade, ependimomas, meduloblastomas e tumores de tronco de natureza benigna (Hughes et al; 1988, Jenkin et al; 1990, Nazzar et al; 1990, Tait et al; 1990, Pierre-khan et al; 1993, Rousseau et al; 1993, Wisoff et al; 1993, Finlay et al; 1995, Pollack et al; 1995-A, Pollack et al; 1995-B, Campbell et al; 1996, Khafagha et al; 1996, Merchant et al; 1997, Robertson et al; 1998, Weil et al; 1998, Wisoff et al 1998).

Alguns autores entretanto não encontraram melhora do tempo de sobrevida, quando compararam a ressecção completa com a ressecção parcial, em estudos de meduloblastomas e outros PNET, astrocitomas malignos, astrocitomas de baixo grau, tumores primários da medula, ependimomas e tumores de tronco (Evans et al; 1990, Zerbini et al; 1993, Gajjar et al; 1993, Wisoff et al; 1993, Albright et al; 1993, O'Sullivan et al; 1994, Geyer et al; 1994, Packer et al; 1994-A, Cohen et al; 1995, Geyer et al; 1995, Jakacki et al; 1995, Finlay et al; 1995, Albright et al; 1996, Evans et al; 1996, Gajjar et al; 1997).

A biópsia, como procedimento cirúrgico único, é considerada quase sempre fatal sendo a extensão cirúrgica considerada mais importante que o tamanho tumoral de *per si*. Embora o estadiamento T (tamanho tumoral) tenha sido relacionado ao prognóstico final em algumas séries, (Jenkin et al; 1990, Tait et al; 1990, Khafaga et al; 1996) outras, com maior número de pacientes não obtiveram o mesmo resultado quando levaram em consideração a

extensão cirúrgica. Ficou evidente que o tamanho tumoral está mais relacionado com a possibilidade de ressecção do que sua influência independente de *per se*, sobre o prognóstico, ou seja tumores de maior volume levariam a pior prognóstico pela impossibilidade de ressecção cirúrgica. (Hughes et al; 1988, Geyer et al; 1994, Packer et al; 1994-B, Finlay et al; 1995, Pollack et al; 1995-A, Albright et al; 1996, Evans et al; 1996, Miralbell et al; 1996).

2.6.2 - TIPO HISTOPATOLÓGICO E GRAU DE DIFERENCIAÇÃO CELULAR

Como os tumores do sistema nervoso central são agrupados e estudados em conjunto com base em sua localização, o prognóstico tende a ser diversificado para cada tipo histopatológico (Finlay et al; 1995). As melhores taxas de sobrevida após cinco anos é relatada para as crianças portadoras de tumores benignos, astrocitomas cerebelares e astrocitomas supratentoriais de baixo grau, sendo a pior aquela encontrada nas portadoras de gliomas do tronco, glioblastoma multiforme e ependimomas (Hetelekidis et al; 1993, Packer et al; 1994-A, Davis et al; 1998). O grau de diferenciação celular está ligado diretamente à evolução clínica com os tumores de alto grau de malignidade apresentando pior prognóstico. (Finlay et al; 1995, Geyer et al; 1995, Campbell et al; 1996, Prasad et al; 1996, Allen et al; 1998). No que concerne aos ependimomas, nem todos os autores encontram essa associação. Alguns deles levantam a questão de que existiria uma entidade chamada ependimoblastoma que incidiria em lactentes, e que seria responsável pelo pior prognóstico daqueles tumores considerados como de alto grau de malignidade. Isolando esse tumor dos demais na análise, não existiria uma diferença significativa entre os tumores de alto e baixo grau de malignidade (Pollack et al; 1995-A, Evans et al; 1996, Heidman et al; 1997, Robertson et al; 1998)

Alguns autores analisaram outros parâmetros histopatológicos, não relacionados com a classificação da OMS e encontraram correlação entre pior sobrevida com número de mitoses e núcleos pleomórficos (Brett et al; 1998).

2.6.3 - LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA

Algumas localizações dos tumores estão relacionadas a pior prognóstico, seja por maior dificuldade de acesso cirúrgico, ou por propriedades biológicas próprias como a predominância de determinados tipos histopatológicos. São eles os tumores de localização supratentorial e os primários de tronco cerebral (Packer et al; 1994-A), os tumores da fossa posterior não primários de tronco mas que o invadem (Nazar et al; 1990, Heidman et al; 1997) e os gliomas do nervo óptico quando são localizados no quiasma ou mais profundamente no cérebro, embora alguns estudos não tenham encontrado essa relação (Ellsworth & Lofton; 1988, Heidman et al; 1997).

Dentre os astrocitomas de baixo grau de malignidade, os primários de hemisférios e do cerebelo apresentam melhor evolução (Gajjar et al; 1997). Os astrocitomas de alto grau de malignidade, apresentam piores taxas de sobrevida quando localizados em cerebelo e gânglios basais, quando comparados com aqueles primários dos hemisférios (Geyer et al; 1995, Campbell et al; 1996). Quanto aos PNET supratentoriais, aqueles de localização pineal apresentam pior evolução que os demais (Geyer et al; 1994, Cohen et al; 1995). Os ependimomas anaplásicos apresentam melhor evolução quando infratentoriais (Merchant et al; 1997).

Os tumores primários do tronco cerebral constituem um grupo de grande relevância. As taxas de sobrevida encontradas são muito pobres (Pierre-khan; 1993, Packer et al; 1994-A). Resultados tão decepcionantes são atribuídos à localização delicada destes tumores, que na maioria dos casos se difundem para grandes extensões do órgão e atingindo centros vitais, tornam inviáveis as ressecções cirúrgicas, muitas vezes impedindo a realização de uma simples biópsia. Na maioria dos casos são gliomas de natureza maligna porém em alguns casos se tratam de tumores benignos. Atualmente, existe uma corrente mais intervencionista, no sentido de se tentar a ressecção cirúrgica naqueles casos considerados pelos exames de imagem como exofíticos, ou seja, tumores que têm o seu maior volume fora do órgão, que crescem no sentido do IV ventrículo ou espaço subaracnoideo. Mesmo nestes casos os índices de ressecção total é pequeno, em torno de 10% dos casos e a mortalidade per operatória é muito elevada, cerca de 16% (Pierre-khan et al; 1993).

2.6.4 - IDADE

Independente do regime terapêutico, crianças mais jovens e principalmente as menores de 3 anos costumam apresentar pior evolução. Quando comparadas às crianças maiores elas apresentam menor sobrevida e aquelas que sobrevivem apresentam grave acometimento das habilidades cognitivas (Hughes et al; 1988, Evans et al; 1990, Goldwein et al; 1990, Nazzar et al; 1990, Pierre-khan et al; 1993, Geyer et al 1994, Cohen et al; 1995, Pollack et al; 1995-A, Albright et al; 1996, Gajjar et al; 1997). Os piores resultados descritos não estão aparentemente associados à terapêutica diferenciada, uma vez que a redução de dosagem da radioterapia para o neuroeixo não está relacionada ao maior número de recaídas nesse local. Porém, como pacientes mais jovens tendem a apresentar maior número de doença metastática ao diagnóstico, essa poderia ser a justificativa para a pior evolução apresentada. No entanto, com novas abordagens terapêuticas, existe tendência à melhora do prognóstico para essa faixa etária e vários autores já não encontraram associação entre idade e pior evolução (Tait et al; 1990, Gajjar et al; 1993, Wisoff et al; 1993, Zerbini et al; 1993, Packer et al; 1994-B, Geyer et al; 1994, Pollack et al; 1995-B, Finlay et al; 1995, Campbell et al; 1996, Evans et al; 1996, Miralbell et al; 1996, Wisoff et al; 1998).

2.6.5 - DOENÇA METASTÁTICA AO DIAGNÓSTICO

A presença de implantes em neuroeixo, a persistência de células malignas no liquor, metástases hematogênicas ou a presença de metástases em outras localizações do sistema nervoso central ao diagnóstico, estão associados a pior prognóstico, segundo a maioria dos autores (Zerbini et al; 1993, Geyer et al; 1994, Packer et al; 1994-B, Cohen et al; 1995, Albright et al; 1996, Weil et al; 1998). Porém alguns deles não encontraram essa associação (Jenkin et al; 1990, Gajjar et al; 1993, Pollack et al; 1995-A, Miralbell et al; 1996).

2.6.6 - ALTERAÇÕES GENÉTICAS

Alguns autores encontraram resultados contrastantes em relação à ploidia do DNA quando estudavam essa característica em meduloblastoma. Em um estudo foi relatado melhores taxas de sobrevida para os pacientes portadores de tumores hiperplóides em relação aos diplóides (Gajjar et al; 1993). Em outro estudo, os portadores de tumores diplóides/tetraplóides apresentavam melhor prognóstico que os hiperplóides (Zerbini et al; 1993). Outro autor, estudando tumores gliais, encontrou associação entre hiperploídia e pior prognóstico, mas essa não permanecia significativa quando ajustada para grau de malignidade (Prasad et al; 1996). A amplificação ou rearranjo do oncogene C-myc, em células do meduloblastoma tem sido associada a pior prognóstico bem como deleções da região 17p (Gajjar et al; 1993, Batra et al; 1995).

2.6.7 - PRESENÇA DE DERIVAÇÃO VENTRÍCULO-PERITONEAL OU VENTRÍCULO-ATRIAL PARA ALÍVIO INICIAL DA HIPERTENSÃO INTRACRANIANA (*SHUNTS*)

Como grande número de tumores do sistema nervoso central da criança apresentam em seu quadro inicial sintomas de hipertensão intracraniana grave, devida à hidrocefalia obstrutiva, em muitos casos o cirurgião considera mais seguro o implante de derivação ventrículo-peritoneal, ou mais raramente ventrículo-atrial, para alívio da hipertensão. Esse procedimento é justificável pois alguns dias mais tarde pode-se proceder à cirurgia de exérese tumoral com o paciente em melhores condições clínicas (Wisoff et al; 1998). No entanto, alguns autores têm associado o implante de derivações a maior incidência de metástases sistêmicas precoces por disseminação via líquórica (Khafaga et al; 1996, Merchant et al; 1997). Essas afirmações são discutíveis já que outros estudos não

encontraram diferenças entre os grupos que receberam derivações e aqueles que não a fizeram (Jenkin et al; 1990, Berger et al; 1991).

2.6.8 - TEMPO ENTRE OS PRIMEIROS SINAIS E SINTOMAS E INÍCIO DO TRATAMENTO EFETIVO

Para os tumores de tronco e astrocitomas de alto grau de malignidade, parece haver associação entre período curto prévio ao diagnóstico e pior prognóstico. É relatado também para os ependimomas essa mesma relação para aqueles pacientes cuja sintomatologia teria duração inferior a um mês, que apresentariam pior evolução (Pierre-khan et al; 1993, Pollack et al; 1995-A, Campbell et al; 1996). Porém, como geralmente o período reduzido de evolução costuma estar associado ao grau de diferenciação celular, esse sim poderia ser o fator responsável pela pior evolução nesses casos (Pierre-khan et al; 1993). Alguns autores, estudando gliomas de baixo grau e tumores de tronco endofíticos, não encontraram associação entre o tempo de evolução prévio ao diagnóstico e as taxas de sobrevida final (Packer et al; 1994-A, Pollack et al; 1995-B).

2.6.9 - SINAIS E SINTOMAS CLÍNICO-RADIOLÓGICOS

Para os tumores de tronco existe a hipótese de que a presença de paralisia de pares cranianos ao diagnóstico, a aparência difusa e hipodensidade tumoral aos exames de imagem, estão associados a pior evolução. Os pacientes portadores de lesões difusas e infiltrativas raramente sobrevivem a despeito de qualquer tipo de tratamento (Pierre-Khan et al; 1993, Packer et al; 1994-A). Por outro lado, as lesões de tronco consideradas exofíticas estão associadas à maior probabilidade de ressecção cirúrgica e melhor prognóstico (Pierre-Kahn et al; 1993). Os craniofaringiomas totalmente císticos evoluem melhor do que aqueles com

lesão sólida ou mista. Os astrocitomas do cerebelo quando cursam com letargia e alterações da consciência ao diagnóstico são associados a pior prognóstico (Heidman et al; 1997). Em estudos de astrocitomas de alto e de baixo grau de malignidade é relatado que a presença de crises convulsivas ao diagnóstico, bem como a presença de cefaléia como queixa inicial estariam associadas a pior evolução (Pollack et al; 1995-B, Campbell et al; 1996). A infiltração de tronco/paralisia de pares cranianos, por tumores primários da fossa posterior, embora associada por alguns autores a pior evolução (Nazzar et al; 1990, Heidman et al; 1997), não foi observada por outros (Packer et al; 1994-B).

2.6.10 - SEXO

Em estudos de astrocitomas de alto grau de malignidade, de ependimomas da fossa posterior e meduloblastomas, foi observado por alguns autores, melhor prognóstico no sexo feminino (Jenkin et al; 1990, Tait et al; 1990, Finlay et al; 1995, Evans et al; 1996, Weil et al; 1998, Wisoff et al; 1998). No entanto, diversos autores, estudando vários tumores do sistema nervoso central, não encontraram associação entre o sexo e o prognóstico (Evans et al; 1990, Rousseau et al; 1993, Zerbini et al; 1993, Cohen et al; 1995, Albright et al; 1996, Campbell et al; 1996, Khafaga et al; 1996, Miralbell et al; 1996, Merchant et al; 1997, Robertson et al; 1998).

2.6.11 – RAÇA/COR

Alguns autores encontraram associação entre piores taxas de sobrevida entre brancos, quando comparados com negros e outros não brancos, em estudos de astrocitomas de alto grau de malignidade e meduloblastomas (Evans et al; 1990, Wisoff et al; 1998), enquanto outros encontraram melhor evolução entre caucasianos (Goldwein et al; 1990). Porém a maioria dos estudos sobre tumores do sistema nervoso central, não mostra diferenças

significativas entre raças/cor da pele e a probabilidade de sobrevida (Cohen et al; 1995, Finlay et al; 1995, Albright et al; 1996, Campbell et al; 1996, Robertson et al; 1998).

2.6.12 - RADIOTERAPIA

A radioterapia tem papel fundamental na abordagem dos tumores do sistema nervoso central, sendo indicada para todos os tumores de natureza maligna e para alguns tumores benignos e de baixo grau de malignidade, quando não é possível a ressecção cirúrgica completa (Hetelekidis et al; 1993, O'Sullivan et al; 1994). Doses e campos adequados, são também relacionadas ao prognóstico (Goldwein et al; 1990, Miralbell et al; 1997). Hoje, o principal debate está relacionado à redução de intensidade desse tratamento, intensificando outros como o quimioterápico, com o objetivo de reduzir as seqüelas tardias relacionadas à radioterapia, sobretudo na criança menor de três anos de idade (Hughes et al; 1988, Roman, 1995, Schultheiss et al; 1995, Benk et al; 1995). A radioterapia utilizada em pacientes com ependimomas eleva a taxa de sobrevida global após cinco anos (Rousseau et al; 1993, Heidman et al; 1997). O meduloblastoma é um dos tumores do sistema nervoso central mais radiosensíveis. O tratamento local, do crânio e do neuroeixo é considerado padrão e não pode ser suprimido sob pena de comprometer a sobrevida final desses pacientes (Hughes et al; 1988, Bouffet et al; 1992, Miralbell et al; 1996, Merchant et al; 1997).

2.6.13 - QUIMIOTERAPIA

Embora de início relativamente recente, os primeiros resultados apontam para melhoria do prognóstico com o uso da quimioterapia na abordagem inicial dos tumores do sistema nervoso central de alto grau de malignidade, com exceção dos tumores de tronco (Heidman et al; 1997).

O uso da quimioterapia para os meduloblastomas se restringiu inicialmente àqueles casos considerados como de alto risco, ou seja: baixa idade, ressecção incompleta, tamanho do tumor considerado como T3 e T4 e presença de metástases ao diagnóstico. Aqueles considerados como de baixo risco recebiam radioterapia como tratamento complementar único. Há evidências de benefício pequeno com a adição da quimioterapia. Porém se ficar provado que o uso da quimioterapia para o grupo de alto risco, realmente melhora o prognóstico, esse tratamento deverá ser estendido ao grupo de menor risco com o objetivo de diminuir a incidência de recorrências locais e talvez reduzir a dose da radioterapia em neuroeixo (Tait et al; 1990, Heidman et al; 1997). Alguns autores, estudando vários tumores do sistema nervoso central, não encontraram alterações significativas das taxas de sobrevida com o uso da quimioterapia, ou comparando diferentes tipos de regimes quimioterápicos (Jenkin et al; 1990, Zerbini et al; 1993, Cohen et al; 1995, Jakacki et al; 1995, Campbell et al; 1996, Robertson et al; 1998, Weil et al; 1998). Em um dos estudos o uso da quimioterapia para meduloblastomas, foi associado a piora da taxa de sobrevida (Miralbell et al; 1996).

A quimioterapia para ependimomas de alto grau de malignidade, embora tenha apresentado respostas objetivas, não modificou o tempo de sobrevida significativamente, (Goldwein et al; 1990, Heidman et al; 1997), porém alguns autores encontraram diferença significativa entre as taxas de sobrevida quando a quimioterapia era usada como adjuvante, ou seja, no tratamento inicial após a cirurgia, quando comparadas ao seu uso em tumores recorrentes, favorecendo a primeira modalidade (Merchant et al; 1997).

Em estudo de meduloblastomas foi observado melhora nas taxas de sobrevida quando utilizado a quimioterapia em pacientes que apresentavam infiltração de tronco, em tumores T3 e T4 e naqueles onde a exérese cirúrgica não foi completa (Tait et al; 1990).

A ausência da barreira hêmato-encefálica na região pineal e o grande sucesso da quimioterapia no tratamento de pacientes portadores dos tumores de células germinativas primários de outras regiões fora do sistema nervoso central têm conduzido ao emprego

crescente dessa modalidade terapêutica nesses tumores quando primários do sistema nervoso central, com respostas encorajadoras. Porém, como habitualmente esse tratamento é associado ao uso da radioterapia, o papel da quimioterapia sobre a sobrevida final ainda precisa ser melhor estudado (Heidman et al; 1997, Reddy & Packer, 1998).

Para tumores de baixo grau de malignidade, os ensaios terapêuticos utilizando quimioterápicos se restringem àqueles casos onde existe doença residual ou recorrente e naqueles em que o adiamento da radioterapia seria interessante, como nos casos dos gliomas do nervo óptico, onde essa estratégia é utilizada no sentido de preservar a visão (Moghrabi et al; 1993, Heidman et al; 1997).

3 - JUSTIFICATIVAS

O câncer pediátrico pode ser considerado uma doença rara quando comparada com o câncer do adulto, mas vem se tornando tanto nos países desenvolvidos, quanto no Brasil, importante causa de mortalidade entre as crianças e adolescentes.

No que concerne aos tumores do sistema nervoso central, da criança e do adolescente, sabemos que eles têm prognóstico sombrio, quando comparados aos demais tumores próprios dessa faixa etária e constituem um desafio para os estudiosos das áreas da oncologia pediátrica e epidemiologistas, existindo um ponto crítico, que seriam as seqüelas tardias especialmente graves para esses grupos, sendo decorrentes da própria localização do tumor e/ou devidas ao tratamento realizado, incluindo desde dificuldades de aprendizado, alterações motoras leves a graves, até a demência.

A nível internacional, é amplamente conhecida a necessidade de se investir mais intensivamente, no estudo desses tumores para se tentar mudar seu perfil atual de evolução.

No nosso meio é conhecida a ocorrência de sub-notificação de doenças, seja por dificuldade de acesso a serviços de saúde, seja pela ocorrência de erros diagnósticos. No caso específico do câncer da criança e do adolescente, existe a constatação pelos serviços especializados de que a maioria dos pacientes são referenciados já com doença avançada, tendo apresentado dificuldade de acesso a serviços médicos e mesmo após a sua procura, o diagnóstico muita vezes, só é feito após a realização de consultas a vários serviços de saúde ou a diversos profissionais.

Sendo o câncer pediátrico, por características biológicas próprias, de evolução explosiva, podemos inferir que em muitos casos a doença não chega mesmo a ser diagnosticada, sendo confundida com outras que a mimetizam (febre de origem obscura, diarreias, cefaléias atribuídas a alterações oculares e inúmeras outras, uma vez que o contingente de sintomas iniciais do câncer é muito diversificado). Assim as taxas de incidência e mortalidade por neoplasias do sistema nervoso central no Brasil, podem estar sendo subestimadas.

Nas duas últimas décadas temos acompanhado a grande evolução dos meios de imagem, que são essenciais para o diagnóstico dos tumores do sistema nervoso central, tais como, tomógrafos com aprimoramento contínuo de sua capacidade de resolução e a utilização crescente dos aparelhos de ressonância nuclear magnética. Sabemos que grande

número de hospitais especializados já dispõem desses recursos avançados de diagnóstico. Entretanto, a resolubilidade dos serviços de atenção básica é ainda reduzida, virtualmente retardando o acesso aos serviços especializados de atenção. No período por nós estudado, já dispunhamos, nos dois hospitais analisados, desta tecnologia.

A crença por parte da população leiga e mesmo de parte dos serviços médicos de que o câncer está associado à evolução fatal, pode estar atrasando ou mesmo inviabilizando o encaminhamento para centros de tratamentos especializados.

Em relação às crianças que chegam a ter seu diagnóstico confirmado e que são encaminhadas a centros especializados, perguntamos: quais são os custos efetivos do diagnóstico tardio? Do ponto de vista financeiro, sabemos que a doença mais avançada leva a abordagens tecnicamente mais complexas e portanto mais caras. Do ponto de vista dos custos sociais e humanos, o retardo se traduz na ocorrência de óbitos potencialmente evitáveis, levando a perdas de vidas que poderiam ser evitadas, e de seqüelas tardias que inevitavelmente afetarão a vida produtiva futura dessas crianças e adolescentes. A avaliação dos fatores que influenciam o prognóstico depois que a criança chega a centros especializados seria de grande valia na resposta a algumas dessas questões.

O estudo dos fatores genéticos em nosso meio, não era efetuado de maneira uniforme e rotineira, no período analisado. Sua prática poderia ser de extrema utilidade na identificação de grupos de risco e rastreamento com vistas ao diagnóstico precoce do tumor.

Estudos prognósticos avaliando a influência isolada e em conjunto dos fatores que afetam a sobrevida, poderão identificar contribuições diferentes dos mesmos em nosso meio. Fatores sócio-econômicos, culturais e a disponibilidade de acesso a centros de saúde, podem estar acrescentando um maior risco para pior evolução dos tumores do sistema nervoso central.

A identificação dos principais fatores prognósticos, no Brasil, poderá vir a mudar concepções e alterar as estratégias de intervenção, com o objetivo final de atenuar a mortalidade e morbidade atribuídas a essas neoplasias.

Não identificamos publicações brasileiras que tivessem como enfoque o estudo dos fatores prognósticos dos tumores do sistema nervoso central que afetem a sobrevida final. Consideramos esse ser um primeiro passo para possíveis intervenções futuras.

4 - OBJETIVOS

4.1 - OBJETIVO GERAL

Analisar a contribuição de fatores prognósticos, na sobrevida de uma coorte de crianças e adolescentes menores de 21 anos com o diagnóstico de tumores do sistema nervoso central.

4.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar a probabilidade de sobrevida após cinco anos de uma coorte de crianças e adolescentes menores de 21 anos com o diagnóstico de tumores do sistema nervoso central, segundo os seguintes fatores prognósticos: histopatologia, localização do tumor primário, idade ao diagnóstico, presença de metástases ao diagnóstico, período entre o início dos sintomas e o diagnóstico, distúrbios de consciência ao diagnóstico, paralisia de pares cranianos ao diagnóstico, características radiológicas e fatores relacionados às terapêuticas utilizadas (cirurgia, radioterapia e quimioterapia).

5 - MATERIAL E MÉTODOS

5.1 - MATERIAL

Esse estudo baseia-se numa análise retrospectiva de 247 pacientes com diagnóstico presumido, clínico-radiológico, (47 casos-19% da coorte) ou confirmado por histopatologia (200 casos-81% da coorte) de tumores do sistema nervoso central, matriculados no Hospital de Câncer do Instituto Nacional do Câncer, INCA, no Rio de Janeiro e no Hospital do Câncer, A.C. Camargo, em São Paulo, no período compreendido entre 1985 a 1993, pertencentes à faixa etária de 0 a 21 anos incompletos. Os dados foram obtidos dos prontuários médicos arquivados nos respectivos hospitais e sumarizados em formulário padronizado (Anexo 2).

5.1.1 - CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA O ESTUDO

Foram incluídos no estudo todos os pacientes menores de 21 anos, com diagnóstico de tumores primários do sistema nervoso central, confirmados por histopatologia, ou por estudo de imagens, naqueles casos em que a histopatologia não pôde ser realizada por impedimento clínico. Não foram excluídos do estudo, aqueles casos que haviam iniciado tratamento fora das duas instituições em questão, uma vez que nosso objetivo era analisar uma coorte de pacientes portadores desses tumores em nosso meio e tentar assim identificar

fatores prognósticos associados às taxas de sobrevida final dos mesmos, independente da avaliação da qualidade do atendimento nas respectivas instituições.

Não foram considerados elegíveis para o estudo os pacientes que:

- apresentaram metástases de outros tumores para o sistema nervoso central.
- apresentaram afecções consideradas de natureza não neoplásica como infecções e malformações congênitas.

5.2 - MÉTODOS

Para realização desse estudo, foi confeccionado um instrumento padronizado que continha os dados de interesse, ou seja, dados demográficos, dados clínicos e dados relativos ao tratamento, relacionados com o prognóstico dos tumores do sistema nervoso central, segundo a literatura. Os dados foram coletados dos prontuários médicos das duas instituições que estavam sendo estudadas (Anexo 2).

Os anexos (3 a 7) relacionam os dados colhidos na ficha padronizada inicial referentes aos principais fatores prognósticos. Alguns deles foram apenas descritos e não chegaram a ser avaliados quanto à sobrevida final devido à sua pequena frequência, tais como a presença de metástases ao diagnóstico, os distúrbios da consciência ao diagnóstico, as características radiológicas dos craniofaringiomas e a extensão dos gliomas do nervo ótico para o quiasma.

Os hospitais dos quais foram selecionadas as duas coortes, pertencem a instituições consideradas como de referência para pesquisa, ensino e tratamento do câncer no país. Eles recebem pacientes não só de suas respectivas cidades e estados, mas também de várias outras localidades do Brasil. Estão localizados nas duas maiores cidades do país, possuindo corpo clínico especializado e estando equipados com aparelhagem que permite a realização de procedimentos de alta complexidade na área de oncologia.

Durante o período analisado em nosso estudo as duas instituições seguiam protocolos terapêuticos similares para o tratamento dos tumores do sistema nervoso central da criança e do adolescente.

O projeto desse trabalho foi aprovado pelo Comitê de ética do Hospital do Câncer de São Paulo A. C. Camargo. A chefia da Comissão de ética do Hospital do Câncer do Rio de Janeiro, INCA, considerou desnecessário a sua reavaliação, uma vez que o trabalho já havia sido avaliado e aprovado por outra comissão de ética.

Para a análise do seguimento, foram consultados os prontuários médicos após 60 meses da data de matrícula. Aqueles casos que não tinham anotações nessa ocasião, foram contactados por meio de telefonemas e cartas. Foi ainda consultado o sistema de mortalidade, para confirmação da data do óbito e causa da morte. Aqueles casos, para os quais não obtivemos nenhuma resposta foram considerados como perdas.

5.2.1 - ANÁLISE UNIVARIADA

Para estudar o efeito isolado das variáveis sobre o prognóstico, dos tumores do sistema nervoso central na infância e adolescência, foram determinadas as taxas de sobrevida global após cinco anos, segundo os mesmos.

Considerando que o tempo de sobrevida, variável dependente ou de interesse, é definida como o tempo transcorrido entre o início da observação até que o evento ocorra, tomamos como tempo de início de seguimento, a data do início do tratamento. Para fins desse trabalho, foi considerado a data de início da primeira terapêutica aplicada, ou seja, a data da primeira intervenção cirúrgica, de onde se obtem o diagnóstico histopatológico, ou a data de início da quimioterapia ou radioterapia, naqueles casos em que não foram realizadas intervenções cirúrgicas e portanto não dispunham de laudo histopatológico.

Foi considerado como evento ou falha, a ocorrência do óbito.

Os dados foram considerados censurados na ocorrência de um dos seguintes fatos: completados cinco anos (60 meses após o início da observação), pacientes perdidos de

observação e pacientes que se retiraram espontaneamente não continuando o tratamento. Não tivemos casos de óbitos causados por outras patologias.

Em três casos o tempo de sobrevida foi inferior a um mês, sendo considerado o tempo de sobrevida de um mês, para que pudessem ser analisados pela técnica de Cox.

A escolha do tempo de sobrevida em cinco anos foi baseada numa maior relação entre esse tempo de sobrevida e a cura para os tumores pediátricos. Com exceção da leucemia linfocítica aguda, em todos os outros tumores da criança e do adolescente, acima de 86% dos casos que sobrevivem 5 anos, permanecem vivos por 10 anos após o diagnóstico e menos de 1% das crianças que sobrevivem por esse período, vêm a falecer por sua doença original (Novakovic 1994).

Os anexos (3 a 7), relacionam os dados colhidos na ficha padronizada inicial referentes aos principais fatores prognósticos. Alguns deles não chegaram a ser avaliados quanto à sobrevida final devido a sua pequena freqüência.

A instituição da qual proveio o paciente foi estudada como variável independente.

Os fatores prognósticos em estudo foram considerados como variáveis independentes ou explanatórias. Numa avaliação exploratória inicial foram confeccionadas curvas de sobrevida para cada variável independente. O método utilizado foi o estimador produto limite de Kaplan-Meier (Kaplan & Meier, 1958).

Foi aplicado o teste de log-rank para fazer uma comparação entre as curvas obtidas para categorias diferentes da mesma variável, ou seja, avaliamos se existia ou não diferença estatística entre as distribuições das curvas obtidas.

5.2.2- ANÁLISE UNIVARIADA DE COX

Após a análise inicial, as variáveis que apresentaram significância estatística pelo teste de log-rank ou foram consideradas de importância, foram submetidas à análise univariada de cox. Nessa análise, elas foram comparadas individualmente e em suas

categorias, em relação ao desfecho, o óbito, sendo o tempo a variável dependente. A significância estatística foi avaliada pelo método de Cox (Mantel, 1966, Cox, 1972) baseada em intervalos de confiança de 95%. De acordo com sua significância estatística ou importância clínico-epidemiológica, as variáveis foram aplicadas no modelo regressão de riscos proporcionais de Cox.

Na análise univariada de cox, não avaliamos aquelas variáveis que em suas categorias não contemplavam toda a coorte. Algumas delas eram específicas de um determinado tumor ou de uma localização, como por exemplo, a infiltração de tronco que só ocorre em tumores localizados na fossa posterior e representaram em nosso estudo 38% (94 casos) do total da coorte. Outras subcategorias que analisavam aspectos específicos de alguns tumores, como aqueles relativos aos tumores de tronco, ou ainda alguns aspectos da terapêutica, foram estudadas somente na análise univariada de Kaplan-Meier. Seu estudo foi mantido nessa primeira análise porque muitos deles são considerados importantes fatores prognósticos, relacionados à sobrevida final e os resultados obtidos poderão servir de base para estudos específicos desses aspectos no futuro.

5.2.3 - ANÁLISE MULTIVARIADA

Foi escolhida a técnica de regressão de Cox (Cox 1972) por ser esse um modelo apto a estimar curvas de sobrevida quando são estudadas várias variáveis explanatórias simultaneamente, podendo-se prever separadamente os riscos de óbito em função das diferentes variáveis estudadas. Essa técnica é também conhecida como modelo de riscos proporcionais, regressão de Cox ou modelo de Cox. Ele tem demonstrado ser um modelo muito útil em estudo de fatores prognósticos, pois avalia o efeito conjunto das variáveis independentes na sobrevida de um indivíduo.

Como utilizamos o modelo de Cox convencional, foi necessário verificar se as suposições do mesmo estavam sendo seguidas. A principal delas consiste da presunção de que os riscos para uma variável independente sejam constantemente proporcionais no correr do tempo (proporcionalidade de “*Hazard Ratios*” ao longo do tempo). Para efetuar essa avaliação, confeccionamos gráficos (*log minus log*) das variáveis com significância estatística que abrangiam toda a coorte (Figuras 1 a 8). Para a variável quimioterapia, observamos que

havia tempo dependência, uma vez que as curvas se cruzavam. Essa variável foi dividida em duas outras, incluindo dois períodos de tratamento (1985 a 1989 e 1990 a 1993). Como ela passou a não ser mais significativa e não abrangia toda a coorte, foi então estudada somente na análise univariada de Kaplan Meier. Para as demais variáveis, os gráficos mostravam curvas dos estratos que não se cruzavam e foram consideradas paralelas pelo método visual, consideramos que as mesmas não eram tempo dependentes e utilizamos o modelo convencional.

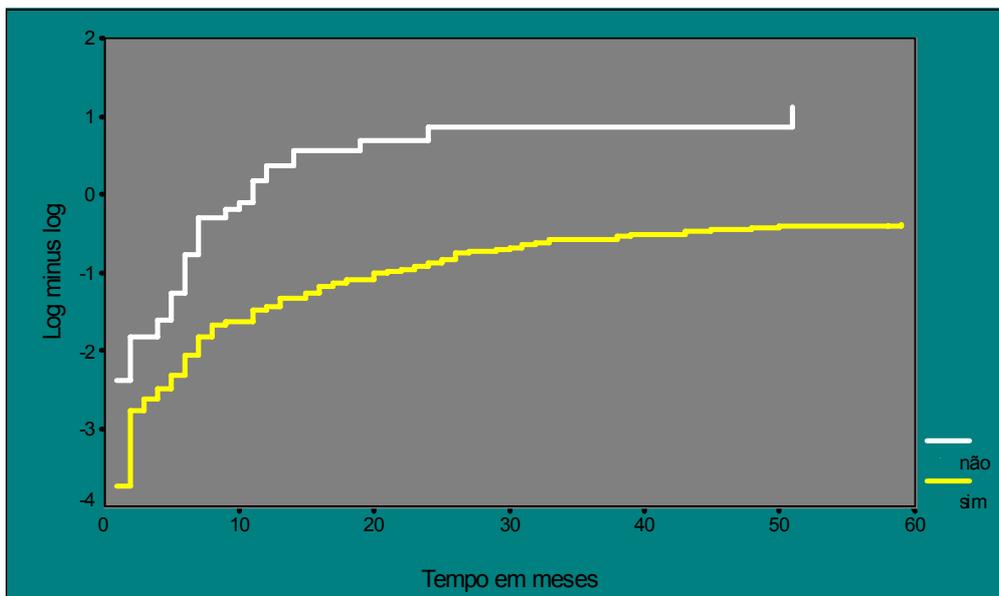


Figura - 1 Distribuição da variável realização de cirurgia (Gráfico “log minus log”)

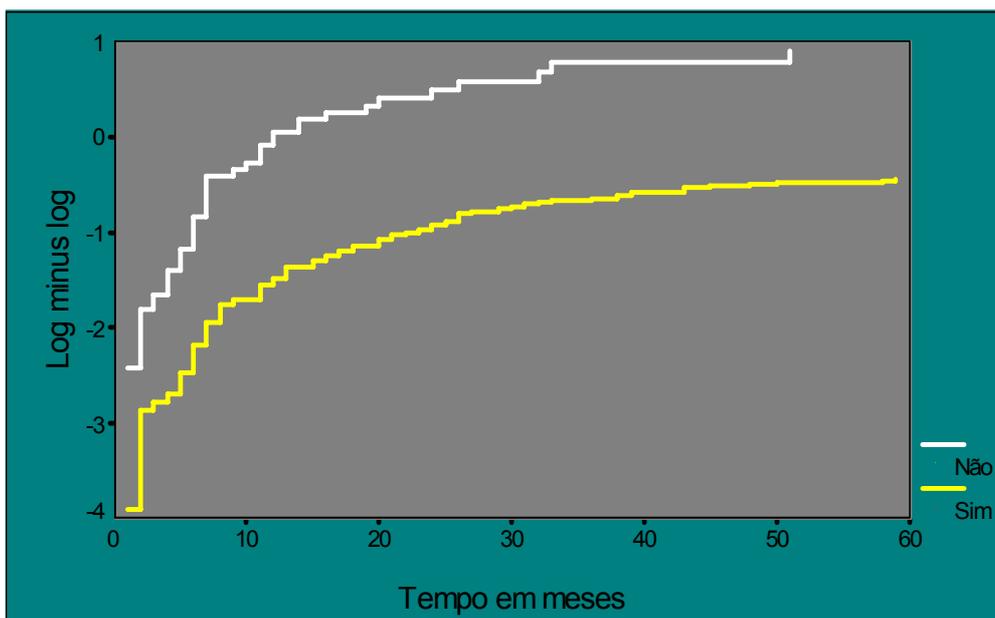
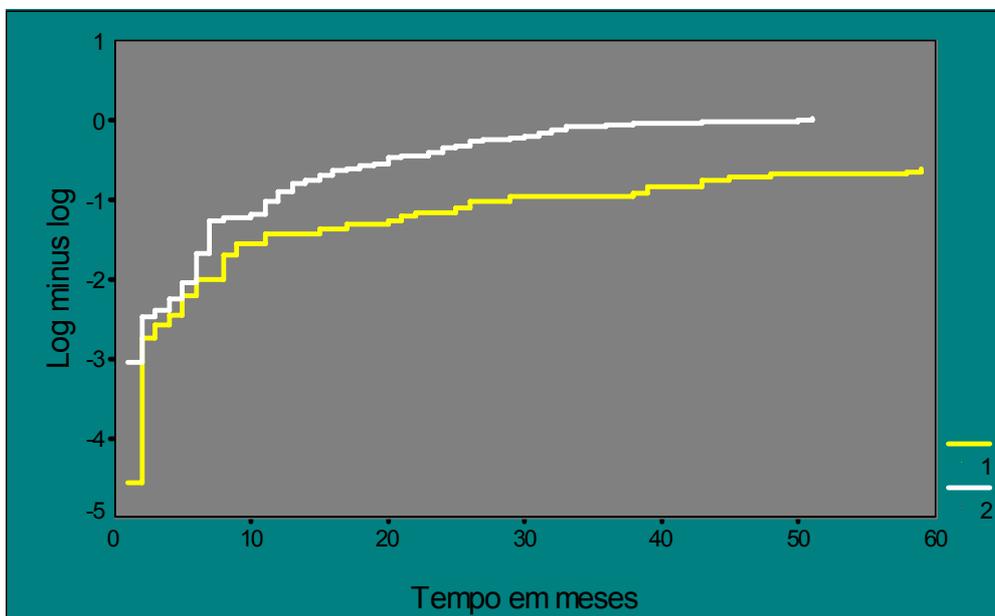
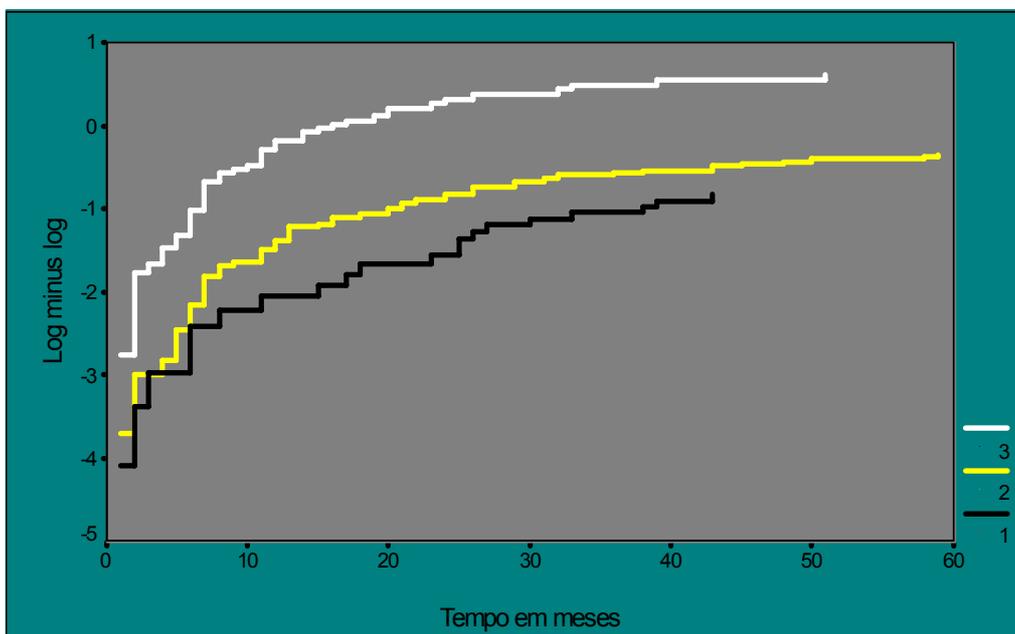


Figura - 2 Distribuição da variável realização de histologia (Gráfico “log minus log”)



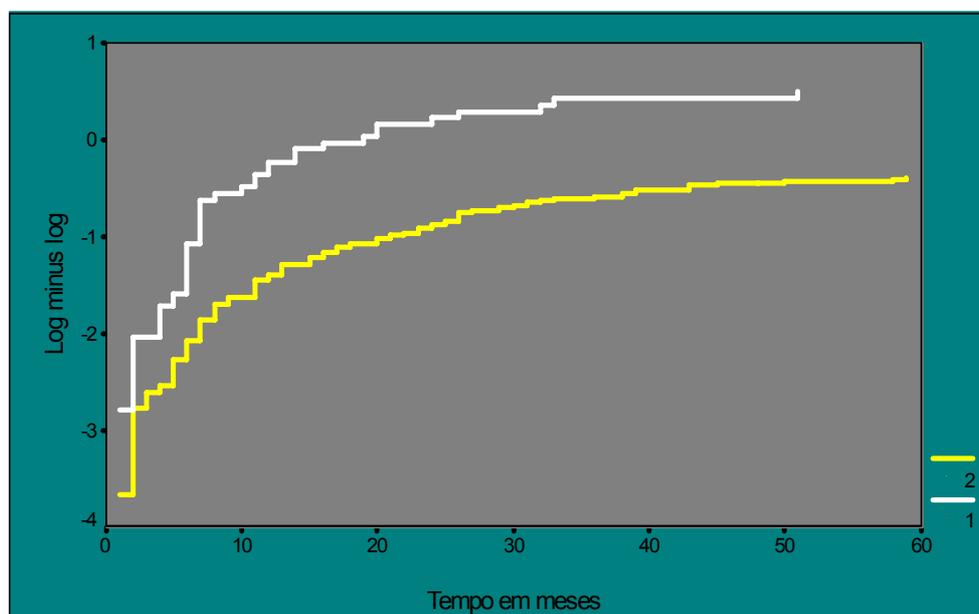
1 =supratentorial, 2 = infratentorial

Figura - 3 Distribuição da variável localização anatômica (Gráfico “log minus log”)



1 = Ressecção Completa, 2 = Ressecção Parcial, 3 = Outros.

Figura - 4 Distribuição da variável tipo de cirurgia (Gráfico “log minus log”)



1= Tumores de tronco, 2 = Outros tumores.

Figura - 5 Distribuição da variável tumor de tronco (Gráfico “log minus log”)

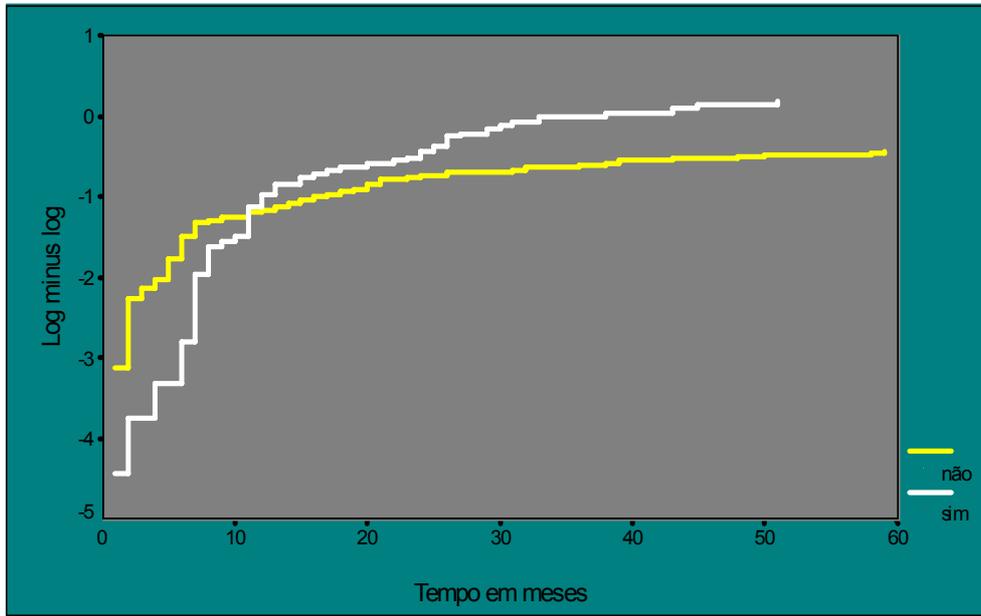


Figura - 6 Distribuição da variável realização de quimioterapia Gráfico “log minus log”

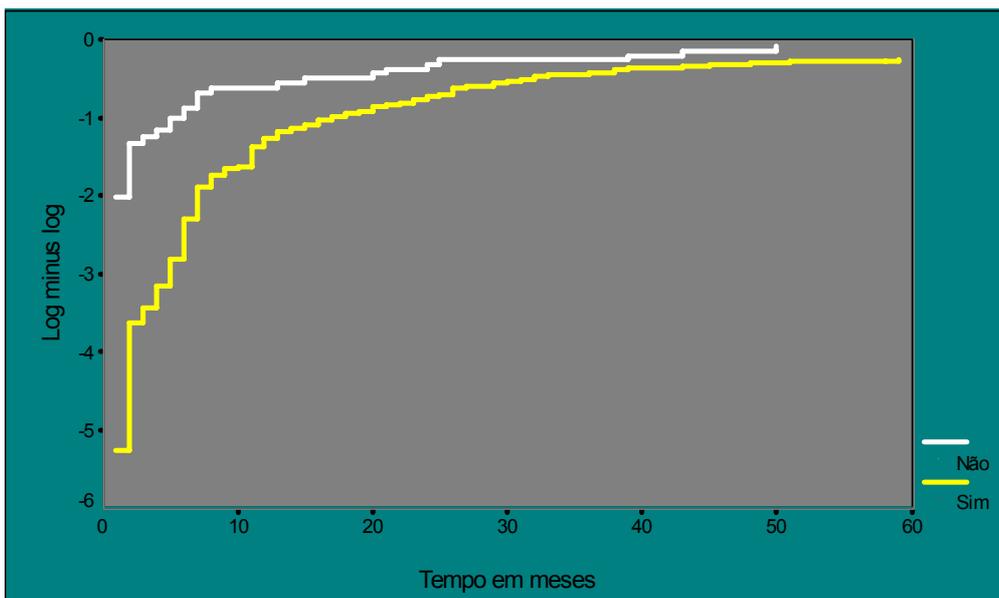
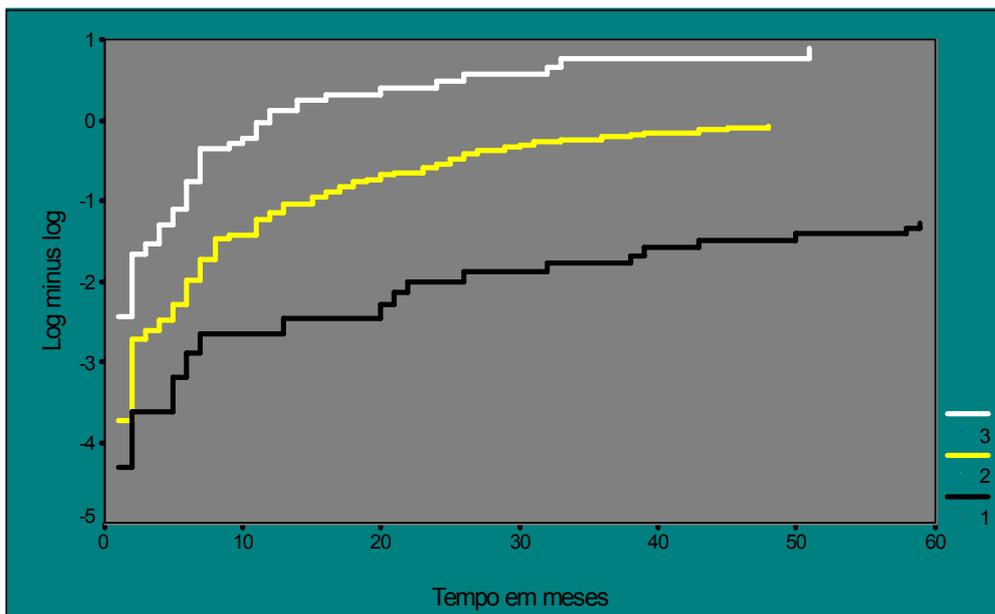


Figura - 7 Distribuição da variável realização de radioterapia Gráfico “log minus log”



1 = benignos e baixo grau de malignidade, 2 = alto grau de malignidade, 3 = não realizado
 Figura - 8 Distribuição da variável grau de diferenciação celular (Gráfico “log minus log”)

A instituição da qual proveio o paciente foi estudada como variável independente no modelo que contemplava toda a coorte. Foram realizados modelos separados para as duas instituições em estudo para se avaliar os possíveis vieses decorrentes das diferenças institucionais, bem como para validar o modelo que englobava as duas instituições. Nos modelos realizados para cada instituição isolada, seguimos os mesmos parâmetros e incluímos as mesmas variáveis estudadas no modelo geral, com exceção da variável “instituição”.

Para a confecção da análise multivariada utilizamos a técnica de regressão de Cox com a inclusão de cada variável seqüencial e isoladamente (método *enter*). Para determinar a ordem de entrada no modelo de regressão, seguimos a significância estatística obtida na análise univariada de Cox Entraram no modelo todas as variáveis que contemplavam toda a coorte, se fossem estatisticamente significativas considerando o erro $\alpha=5\%$ e algumas variáveis consideradas de importância clínico-epidemiológica. A retirada das mesmas era realizada quando a variável perdia a significância estatística, com base na variação da razão de verossimilhança (*likelihood ratio*).

O registro dos dados coletados foram armazenados em um banco de dados específico, utilizando-se o programa DBase III plus. Para a avaliação das frequências das variáveis foi utilizado o programa Epi-info versão 6.04. Na realização das análises univariada pela técnica de Kaplan-Meier e pelo método de Cox bem como o modelo multivariado foi utilizado o programa SPSS for windows versão 6.1.2.

6 - RESULTADOS

6.1 - AMOSTRA EM ESTUDO

Foram analisados 247 pacientes com o diagnóstico de tumor de sistema nervoso central e idade variando entre 1 mês a 20 anos e 11 meses, com uma mediana observada de 8 anos. Na faixa etária de 0 a 5 anos haviam 27,53 % (68) dos pacientes, entre 6 e 10 anos 36,84% (91) dos pacientes, entre 11 e 15 anos 25,50% (63) dos pacientes e de 16 a 20 anos e 11 meses, 10,13% (25) dos pacientes.

Com referência à raça/ cor da pele optamos por não estudar estas variáveis, uma vez que a miscigenação é muito elevada no Brasil e teríamos dificuldade de obter dados precisos.

A ocupação dos pais foi levantada, porém decidimos não analisar esta variável porque só obtivemos a informação de ocupação materna em 29,15% (72) dos casos, dos quais 70,83% (51) eram donas de casa. Para os pais só obtivemos a informação em 27,53% (68) dos casos sendo as frequências em cada categoria muito reduzidas.

Quanto ao sexo, 53,00% (131) dos pacientes eram do sexo masculino e 47,00% (116) dos pacientes pertenciam ao sexo feminino.

Em relação à assistência médica recebida pelos pacientes antes do encaminhamento às instituições especializadas, observamos que 88,26% (218) dos pacientes passaram por uma ou mais instituições de saúde, 1,62% deles (4) procuraram diretamente os hospitais especializados e em 10,12% (25) dos casos esse dado não foi encontrado no prontuário médico. Dos pacientes que foram encaminhados de outras instituições, em 40,49% (100 casos) não conseguimos obter o dado referente ao número de instituições onde haviam

sido atendidos. Em 42,51% (105) dos casos os pacientes passaram por até duas instituições e em 17,00% (42) por três ou mais instituições.

Quanto à instituição na qual os pacientes foram matriculados, aqui chamadas de instituição I e II, 62,75% (155) dos casos pertencem à instituição I e 37,25% (92) casos são provenientes da instituição II.

6.1.1 - DADOS CLÍNICOS

O estudo de alterações genéticas, relacionadas aos tumores do sistema nervoso central, não foi realizado, uma vez que não era rotina no período analisado, a pesquisa destes fatores de maneira sistemática em ambas as instituições estudadas.

O tempo decorrido entre os primeiros sintomas e a data do diagnóstico, mesmo que este tenha sido realizado antes do encaminhamento às instituições em estudo, variou de 1 mês a 14 anos com mediana de 2 meses. Para fins de estudo, os pacientes foram estratificados em 4 grupos segundo o intervalo entre, queixa inicial relacionada ao tumor e o início da primeira intervenção terapêutica: 0 a 1 mês, 1 a 6 meses, 6 a 12 meses e tempo maior que 12 meses.

Quanto à classificação histopatológica, consideramos aquela preconizada pela Organização Mundial de Saúde (Quadros 1 a 4). Em 80,97% (200 casos) foi possível a identificação do tipo histopatológico e em 19,03% (47) dos pacientes não existiam condições clínicas para que o exame fosse realizado. Dentre os últimos, 85,10% (40) dos casos tratavam-se de tumores primários de tronco. Entre os 200 casos que tiveram a histopatologia confirmada, os tumores mais freqüentes foram os astrocitomas com 32,00% (64) dos casos, os meduloblastomas com 26,50% (53) dos casos e os ependimomas com 18,50% (37) dos casos. Estes tumores representam 77,00% dos casos com histopatologia confirmada (Tabela 2). Para fins de análise neste estudo, os casos foram distribuídos em 6 grupos, uma vez que a maioria dos outros tipos histopatológicos apresentavam pequenas freqüências. Analisamos então, as seguintes categorias: astrocitomas, meduloblastomas, ependimomas, outros tumores benignos ou de baixo grau de malignidade, outros tumores malignos de alto grau de malignidade e tumores onde não foi possível a realização do estudo histopatológico.

Tabela 2- Frequência por histopatologia

Tipo histopatológico	Número de casos	Percentual
Astrocitoma	64	32,0
Meduloblastoma	53	26,5
Ependimoma	37	18,5
Craniofaringioma	14	7,0
Oligodendroglioma	8	4,0
Glioblastoma multiforme	6	3,0
Tumores do Neuroectoderma Primitivo (PNET) não meduloblastoma	6	3,0
Tumores de células germinativas	4	2,0
Meningioma	2	1,0
Tumor do Plexo Coróide	2	1,0
Gliomas mistos	1	0,5
Tumor do Parênquima Pineal	1	0,5
Cordoma	1	0,5
Linfoma	1	0,5
Total	200	100,0

Em relação ao grau de diferenciação celular, em 19,02% (47) dos casos não foi possível obter este dado pela não realização do exame histopatológico, 50,60% (125) foram considerados de alto grau de malignidade, 23,48% (58) foram considerados de baixo grau de malignidade e 6,90% (17) foram considerados benignos (14 craniofaringiomas, 2 meningiomas, 1 cordoma).

Apenas 2,43% (6 casos) eram tumores primários da medula espinhal. Dos 241 casos restantes, 40,24% (97) tinham localização supratentorial. Dos 97 casos considerados de localização supratentorial, 54,63% (53) dos casos estavam localizados em parênquima cerebral, 14,43% (14) dos casos eram de cavidades ventriculares, 22,68% (22) de região pineal, 4,13% (4) de meninges e 4,13% (4) de nervo ótico.

O estudo da aparência radiológica dos craniofaringiomas ficou prejudicado pela pequena frequência destes tumores, 5,66% do total (14) de casos da coorte, sendo que 6 foram considerados císticos, 2 sólidos e 6 mistos. Dificuldade similar foi encontrada em relação ao estudo dos gliomas do nervo ótico, com 4 casos e infiltração do quiasma apenas em 1 caso.

Em 59,75% dos 241 casos não primários de medula espinhal (144), a localização foi considerada infratentorial. Dos 144 casos considerados de localização infratentorial, 49,30% (71) dos casos eram primários do cerebelo, 35,46% (50) dos casos eram primários de tronco cerebral, 14,58% (21) dos casos de quarto ventrículo e em 0,66% (2) dos casos, apesar de serem infratentoriais, não foi possível determinar o órgão de origem com precisão. Para efeito de estudo incluímos os 6 casos de tumores primários da medula espinhal entre os infratentoriais, perfazendo o total de 150 casos nesta categoria.

Dos 94 tumores de localização em fossa posterior, não primários de tronco, havia relato de que 27,65% (26) dos casos apresentavam infiltração de tronco por contigüidade, em 32,97% (31) dos casos, não ocorria a infiltração de tronco e em 39,38% (37) dos casos não foi possível obter esta informação do prontuário médico.

Em relação aos 50 casos primários de tronco, quando avaliados por imagem, 26,00% (13) dos casos foram considerados localizados, enquanto que 64,00% (32) apresentavam aspecto difuso. Em 10,00% (5) dos casos, não havia a informação. Quanto à sua localização dentro do tronco, 72,00% (36) dos casos, foram considerados endofíticos, 20,00% (10) dos casos exofíticos e em 8,00% (4) dos casos não havia a informação.

Quanto às condições clínicas dos pacientes ao diagnóstico observamos que em 19,84% deles (49), para os quais havia indicação, o exame para avaliação da citologia do

liquor foi realizado e em 20,40% dos casos (10) ela foi positiva para células malignas. Em 2,02% (5) do total de casos da coorte, haviam implantes em canal raquiano. Em 0,8% (2) do total de casos da coorte haviam implantes metastáticos em outras localizações do sistema nervoso central.

Apenas 1 paciente apresentava metástases para osso e 1 paciente apresentava múltiplas metástases à distância. Todos os pacientes que apresentaram citologia de liquor positiva, implantes em neuroeixo, metástases para o sistema nervoso central e metástases à distância eram portadores de meduloblastoma.

Alterações do nível de consciência foram observadas em 6,47% do total de pacientes (16) sendo 1,61% dos casos, de torpor (4), 1,61% dos casos de letargia (4), 2,43% dos casos, de coma (6) e 0,82% de alterações do comportamento(2).

Em 34,81% dos pacientes (86) havia paralisia de pares cranianos ao diagnóstico, 53,44% dos casos (132) não apresentavam esta alteração e em 11,75% dos casos (29) não foi possível obter esta informação.

No que diz respeito ao seguimento e evolução clínica dos pacientes, observamos que na última avaliação 10,12% dos pacientes (25), foram considerados como perdidos de seguimento, seja por abandono, 6,07% dos casos (15) seja por encaminhamento a outras instituições, 4,05% dos casos (10). O óbito ocorreu em 59,10% dos pacientes incluídos neste estudo (146). Na última observação 34,81% dos pacientes (86) encontravam-se em remissão completa e em 6,07% deles (15) havia suspeita ou confirmação da presença de tumor. O exame de necropsia só foi realizado em 5,47% dos pacientes que evoluíram para o óbito (8 casos).

6.1.2 - DADOS TERAPÊUTICOS

6.1.2.1 - CIRURGIA

Em relação ao tratamento cirúrgico inicial, 86,23% dos pacientes (213), foram submetidos a algum tipo de intervenção cirúrgica, incluindo aqui as derivações ventrículo-peritoneais, e 13,76% dos pacientes (34) não receberam qualquer tipo de intervenção. Em 56,60% dos pacientes (120), foi realizada apenas uma cirurgia inicial, 42,25% dos casos (90) foram submetidos a 2 intervenções iniciais e 0,95% dos casos (2) foram submetidos a 3 cirurgias iniciais, sendo um astrocitoma e um glioma misto. Em 48,11% dos casos (102) foi realizada derivação ventrículo-peritoneal .

Quanto à modalidade cirúrgica inicial, os 213 pacientes que foram submetidos a esse tratamento, apresentaram a seguinte distribuição, 6,10% (13) foram submetidos a derivação ventrículo-peritoneal como única cirurgia, 3,75% (8) à biópsia, 56,68% (125) pacientes receberam ressecções consideradas como parciais, 28,17% (60) tiveram ressecções consideradas completas e 3,3% (7) embora tenham sido submetidos a cirurgia suas ressecções não chegaram a se consideradas como parciais.

Em relação às reintervenções cirúrgicas no decorrer do tratamento, 19,83% dos casos (49) da coorte, foram submetidos a uma única reintervenção com as seguintes finalidades, correção de fistula liquórica em 6,12% dos casos (3), implante de derivação ventrículo-peritoneal em 36,73% dos casos (18), reintervenção local em 51,03 dos casos (25), intervenção em lesões metastáticas em 6,12% (3 casos). Em 7 destes casos, a ressecção foi considerada completa e em 21 dos casos ela foi considerada parcial. Em 6,4% dos pacientes (16) foram realizadas 2 reintervenções cirúrgicas sendo 50,0% destas (8), para o implante de derivações, 43,70% (7) sobre o tumor primário e 6,20% (1) em metástase. A ressecção foi considerada completa em 3 casos e parcial em 5. Em 2,8% dos casos (7) foram realizadas 3 reintervenções sendo 4 para o implante de derivações, 1 sobre o tumor primário, 1 em

metástase e 1 por complicação infecciosa. As 2 intervenções sobre o tumor primário foram consideradas parciais. Um único paciente sofreu uma quarta reintervenção para implante de derivação ventrículo-peritoneal.

6.1.2.2 - RADIOTERAPIA

A radioterapia foi realizada em 77,30% da coorte (191 pacientes), com a seguinte distribuição quanto ao tipo histopatológico, 20,41% (39) pacientes não tinham histopatologia definida, 25,65% (49) dos casos eram portadores de astrocitomas, sendo 29 tumores de baixo grau e 20 de alto grau de malignidade, 24,08% (46) eram portadores de meduloblastomas, 14,14% (27) eram casos de ependimomas, sendo 7 casos de baixo grau e 20 de alto grau de malignidade. Essas 4 categorias perfaziam 84,28% dos casos que foram submetidos a essa terapêutica. Os demais eram compostos por 9 craniofaringiomas, 6 glioblastomas multiforme, 5 oligodendrogliomas, 4 PNET, 2 tumores de células germinativas e um caso respectivamente, de tumor de plexo coróide, glioma misto, pinealoblastoma e linfoma.

Em 3 casos, sendo 2 meduloblastomas e 1 ependimoma, havia relato de terem sido submetidos a radioterapia, antes do encaminhamento, porém não obtivemos outros dados a respeito.

Em 85,90% dos casos (164), a intenção do tratamento foi considerada radical e em 14,10% dos casos (27), paliativa. A dose aplicada sobre o tumor primário variou de 400 cGy a 7780 cGy, mediana de 5000 cGy. Em 40,80% dos casos (78) foi realizada a irradiação de todo o crânio, sendo que a dose variou de 1000 cGy a 5000 cGy, mediana de 3230 cGy. O tratamento para neuroeixo foi aplicado em 31,40% dos pacientes (60) com doses que variaram de 1500 cGy a 4050 cGy, mediana de 3000 cGy. O fracionamento da dose utilizado variou de 100 cGy a 1000 cGy (nesse caso o paciente recebeu dose única), mediana de 180 cGy. Em 93,20% dos casos (178) o fracionamento da dose foi convencional, em 1,60% dos casos (3)

foi usado fracionamento não convencional, dose única, em 4,20% dos casos (8) foi realizado hiperfracionamento e em 1,00% dos casos (2) não obtivemos esta informação.

No que diz respeito à continuidade do tratamento radioterápico, 85,30% dos pacientes (163) não interromperam o tratamento previsto. Em 12,50% dos casos (24) houve interrupção do mesmo e em 2,10% dos casos (4) não foi possível obter esta informação. Em 37,50% dos casos (9) a interrupção estava relacionada a complicações do tratamento, em 33,30% dos casos (8) ela foi causada por abandono, em 25,00% dos casos (6) por evolução da doença e em 12,50% dos casos (3) não conseguimos identificar as causas da interrupção.

Em relação à modalidade da radioterapia, ela foi pós-operatória em 57,60% (110 pacientes) dos casos, pós quimioterapia em 9,4% (18) dos pacientes, exclusiva em 22% (42) dos casos e em 11% (21) dos casos, foi feito tratamento em “sanduíche” em que o paciente recebeu a quimioterapia em duas fases, antes e após a radioterapia.

Quanto ao número de tratamentos radioterápicos recebidos, somente 4,5% dos casos (11) receberam um segundo tratamento e 0,8% dos pacientes (2) receberam um terceiro tratamento.

6.1.2.3 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

O tratamento quimioterápico foi realizado em 34,4% da coorte (85 pacientes), seguindo a seguinte distribuição, segundo o tipo histopatológico, 38,82% (33) dos casos eram portadores de meduloblastoma de alto risco, 23,52% (20) dos casos não tinham a histopatologia definida, 16,47% dos casos tratavam-se de ependimomas sendo 12 de alto grau e 2 de baixo grau de malignidade, 8,23% (7) dos casos eram astrocitomas sendo 5 de alto grau e 2 de baixo grau de malignidade. Os demais eram compostos por 4 casos de PNET, 2 casos de oligodendrogliomas, 2 casos de glioblastoma multiforme e 1 caso respectivamente, de glioma misto, pinealoblastoma e tumor de células germinativas.

Em 85% (72) dos casos foi realizado um único esquema de tratamento e 15% (13) chegaram a receber um segundo esquema de quimioterapia. Em 43,52% dos casos (37) o tratamento quimioterápico só foi iniciado diante da recaída do tumor e 56,49% dos casos (48) já o receberam na abordagem inicial. Em 37,64% dos casos (32) o tratamento foi iniciado no período pós operatório, prévio à radioterapia, em 37,64% dos casos (32) o tratamento foi iniciado após o término da radioterapia e em 24,72% dos casos (21) foi utilizada a abordagem em “sanduíche”.

Em relação aos esquemas terapêuticos utilizados, sumarizados no anexo 8, 67,05% dos pacientes (57) receberam como esquema inicial o esquema I, 23,52% dos pacientes (20) receberam o esquema II e 9,43% dos pacientes (8) receberam outros esquemas de quimioterapia sistêmica. O esquema I previa a utilização de 10 ciclos, sendo dois deles prévios à radioterapia e oito posteriores à esta, modalidade conhecida como “em sanduíche”. O esquema II era realizado prévio à radioterapia.

No que diz respeito à continuidade do tratamento quimioterápico, 40,00% dos pacientes (34) não interromperam o tratamento previsto. Em 60,00% dos casos (51) houve interrupção do mesmo. Em 17,70% dos casos (15) a interrupção estava relacionada a complicações do tratamento, em 15,30% dos casos (13) ela foi causada por abandono, em 27,00% dos casos (23) por evolução da doença e em 40,00% dos casos (34) não conseguimos identificar as causas precisas da interrupção.

Dentre os 34 casos que não interromperam o tratamento, 12 eram tumores recorrentes e 22 iniciaram o tratamento no período pós operatório, sendo que 19 receberam o esquema I, 11 foram submetidos ao esquema II e 4 receberam outro tipo de quimioterapia. Em 7 casos a histopatologia não era definida, 15 eram portadores de meduloblastomas, 5 de ependimomas e 4 de astrocitomas, os demais estavam representados respectivamente, por 1 caso de oligodendroglioma, glioma misto, PNET, pinealoblastoma e tumor de células germinativas.

Quanto ao número de quimioterapias recebidas, 15,29% dos casos (13) receberam um segundo tratamento, desses 53,84% dos casos (7) receberam o esquema II e os demais receberam o esquema I. As interrupções se deveram a evolução de doença em 8 casos, a abandono em 2 e estavam relacionadas a complicações do tratamento em 3 casos.

6.2 - ANÁLISE UNIVARIADA

A taxa de sobrevida global de 5 anos, na amostra estudada, foi de 44,40% (EP=3,30%), com média e mediana respectivamente de 36 e 38 meses considerando que os dados foram limitados a 60 meses ou seja, truncados à direita em 5 anos (Figura 9). Observe-se que a maior queda dos índices de sobrevida ocorre até os 30 meses quando ela é de 53,49% (EP=3,29%), apresentando após uma certa estabilização, ao longo do período de seguimento realizado neste estudo.

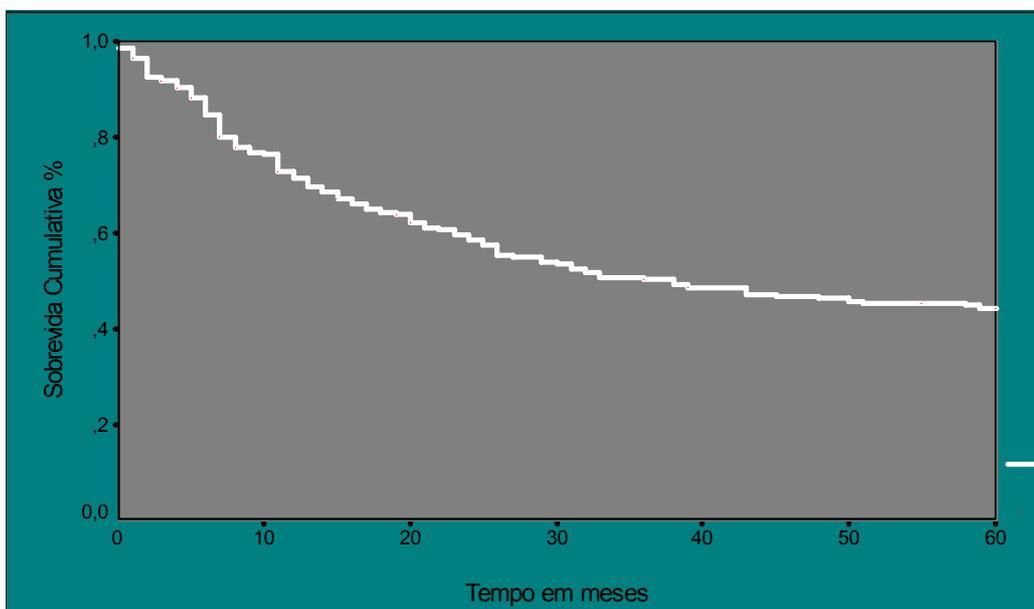


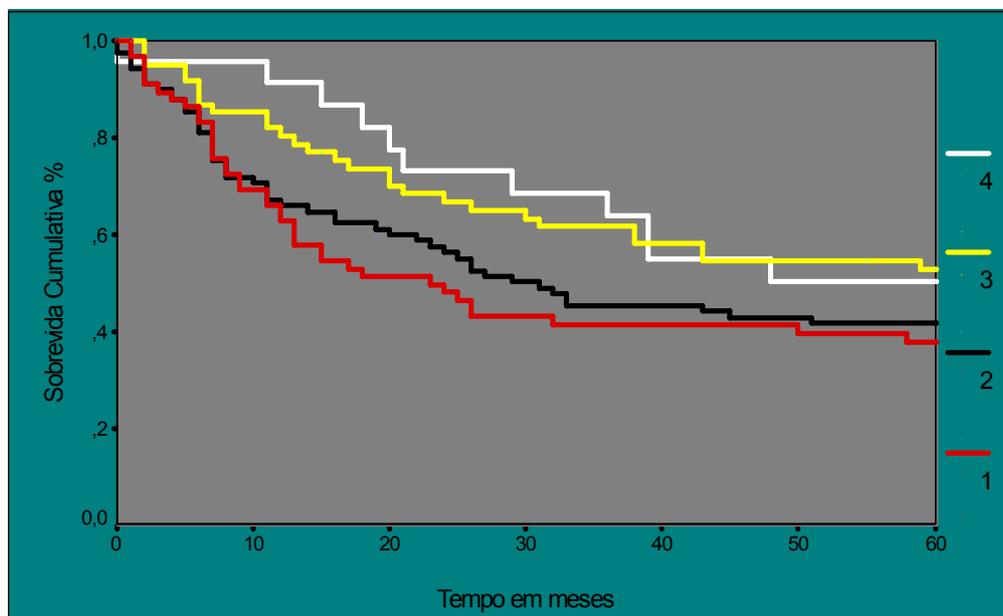
Figura - 9 Curva de sobrevida global não estratificada por nenhuma das variáveis

6.2.1 - VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS

6.2.1.1 - FAIXA ETÁRIA

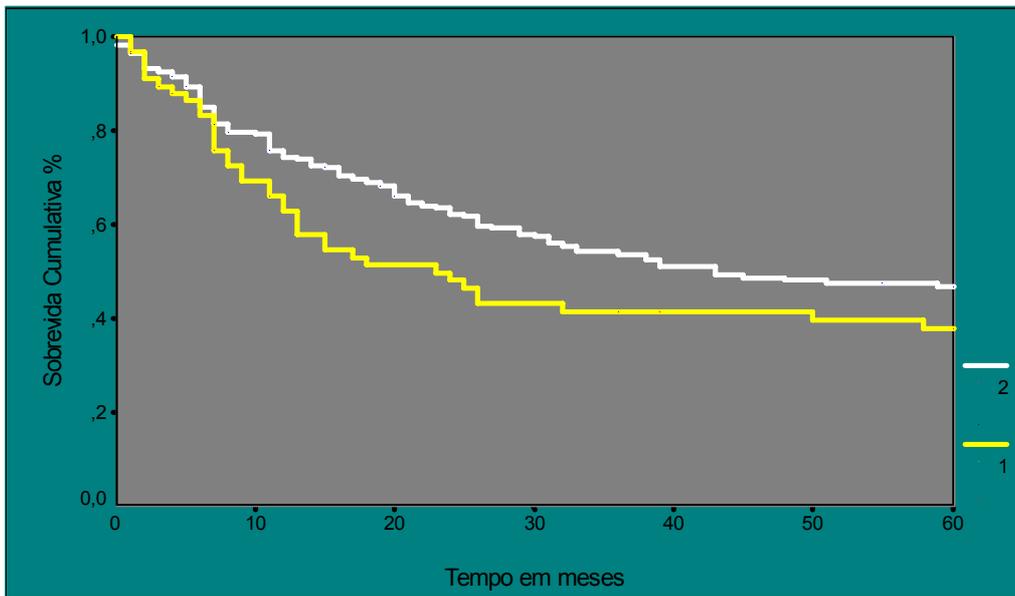
Para os quatro grupos etários: menores de 5 anos, de 6 a 10 anos, de 11 a 15 anos e de 16 a 21 anos incompletos, as probabilidades de sobrevida após 5 anos foram respectivamente de 37,81% (EP=6,21%), 41,66% (EP=5,38%), 53,03% (EP=6,49%) e 50,29% (EP=10,56%) não havendo diferença significativa entre as curvas obtidas ($p=0,1354$) (Figura 10).

Quando comparamos as curvas de sobrevida relativas aos grupos de menores de 5 anos em relação às demais faixas etárias, também não encontramos diferença significativa. ($p=0,1092$), sendo a taxa de sobrevida global de 37,81% (EP=6,21%) para o primeiro grupo e de 46,87% (EP=3,88%) para o segundo (Figura 11).



1 = 0-5 anos, 2 = 6-10 anos, 3 = 11-15 anos, 4 = 16-21 anos

Figura - 10 Curva de sobrevida global em 5 anos conforme faixa etária



1 = 0-5 anos 2 => 5 anos

Figura - 11 Curva de sobrevida global estratificada para os grupos de até 5 anos de idade e maiores de 5 anos de idade

6.2.1.2 SEXO

A taxas de sobrevida global segundo o sexo foram respectivamente, de 41,92% (EP= 4,58%) para o sexo masculino e 47,09% (EP= 4,76%) para o sexo feminino, não havendo diferença significativa entre as mesmas ($p=0,4256$).

6.2.1.3 ASSISTÊNCIA MÉDICA ANTERIOR AO ENCAMINHAMENTO.

Em 88,3% dos casos (218) havia relato de atenção prévia em alguma instituição. Como em apenas 1,6% (4 casos) houve procura direta das instituições em estudo e em 10,1% dos casos (25) esta informação era ignorada, decidimos não avaliar esta variável quanto à sobrevida dos estratos.

Quanto ao número de instituições procuradas pelo paciente antes do encaminhamento, em 40,5% dos casos (100) esta informação era ignorada. Os 59,5% (147) restantes foram divididos em duas categorias: aqueles que procuraram até duas e os que procuraram mais de duas instituições. A sobrevida global para o primeiro grupo foi de 35,98% (EP= 4,99%) e de 42,72% (EP=7,65%) para o segundo, não havendo diferença estatisticamente significativa entre as mesmas ($p = 0,5549$).

6.2.1.4 INSTITUIÇÕES EM ESTUDO

As taxas de sobrevida global para a instituição I foram de 47,89% (EP=4,19%) e de 38,61% (EP= 5,31%) para a instituição II, apresentando diferença no limiar da significância estatística entre as mesmas ($p = 0,0838$) (Figura 12).

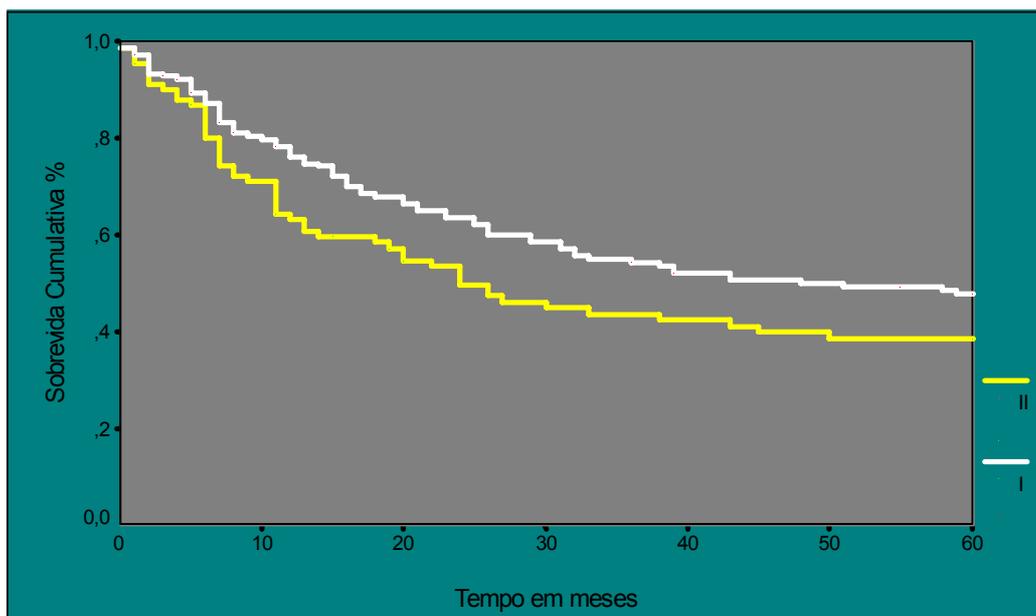


Figura - 12 Curva de sobrevida global estratificada por instituição de atendimento

A tabela 3 apresenta um resumo dos resultados das análises de sobrevida em 5 anos segundo determinadas variáveis demográficas.

Tabela - 3 Taxas de Sobrevida global em 5 anos segundo determinadas variáveis demográficas selecionadas

Variável/ Categoria	Número de pacientes (%)	Taxas de Sobrevida Global após 5 anos (%)*	p valor**
Faixa etária			
0 a 5	68 (27,5)	37,81	0,1354
6 a 10	91 (36,8)	41,66	
11 a 15	63 (25,5)	53,03	
16 a 21	25 (10,2)	50,29	
Sexo			
Masculino	131 (53)	41,92	0,4256
Feminino	116 (47)	47,09	
Número de instituições procuradas			
Até 2	105 (71,4)	35,98	0,5549
Mais de 2	42 (28,6)	42,72	
Instituições em estudo			
I	155 (62,8)	47,89	0,0838
II	92 (37,2)	38,61	

*Pela técnica de Kaplan-Meier

**Pelo teste de log-rank

6.2.2 - VARIÁVEIS CLÍNICAS

6.2.2.1 - HISTOPATOLOGIA

A taxa de sobrevida dos pacientes que realizaram o exame histológico foi de 52,37% (EP= 3,67%). Para aqueles pacientes em que não foi possível a realização do mesmo esta foi de 8,37% (EP= 4,52%), sendo que a diferença entre as mesmas apresenta alta significância estatística ($p < 0,0001$) (Figura 13).

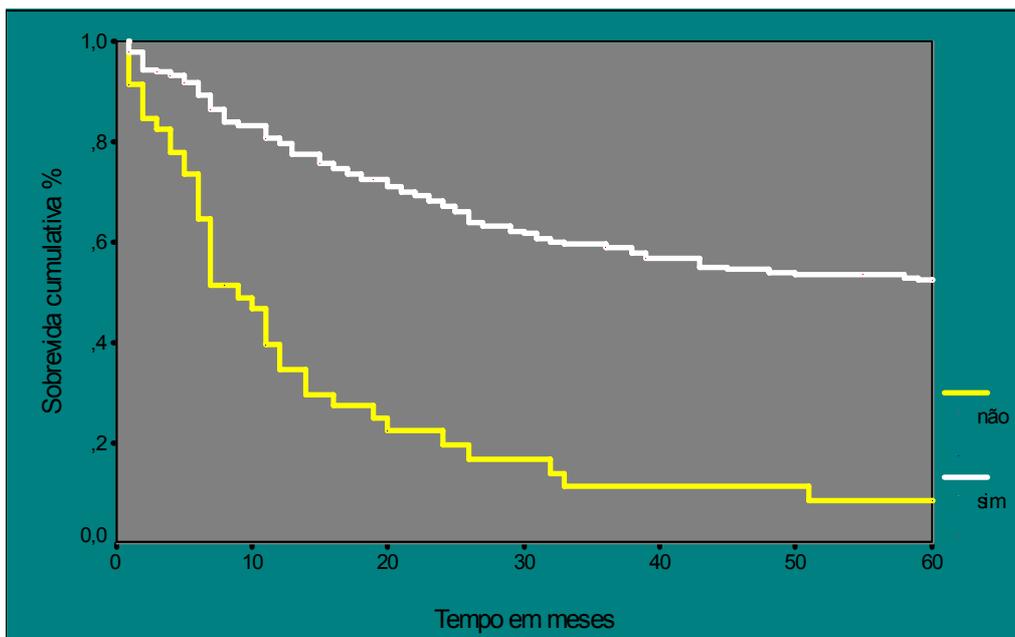
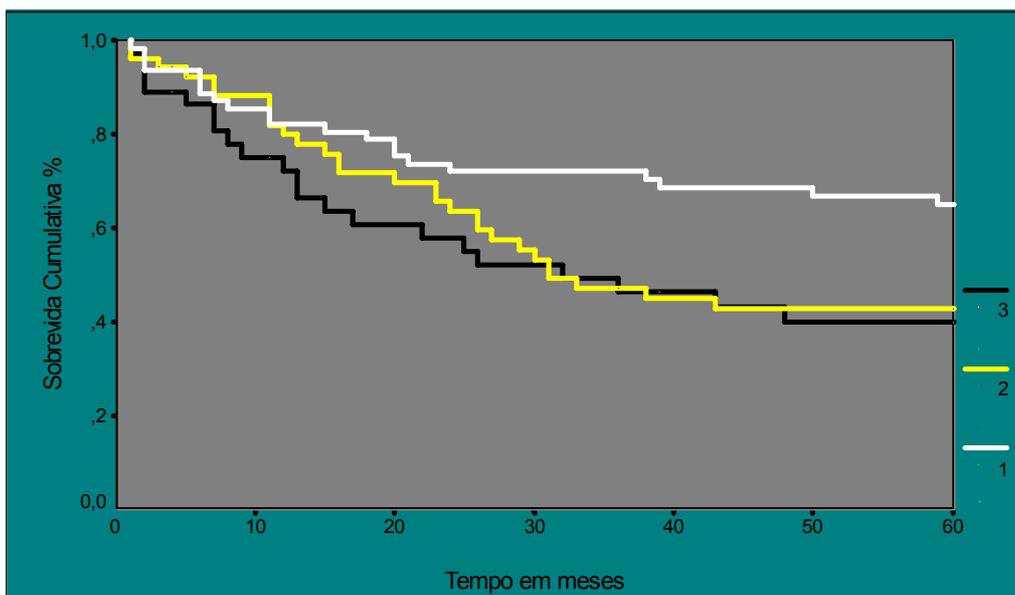


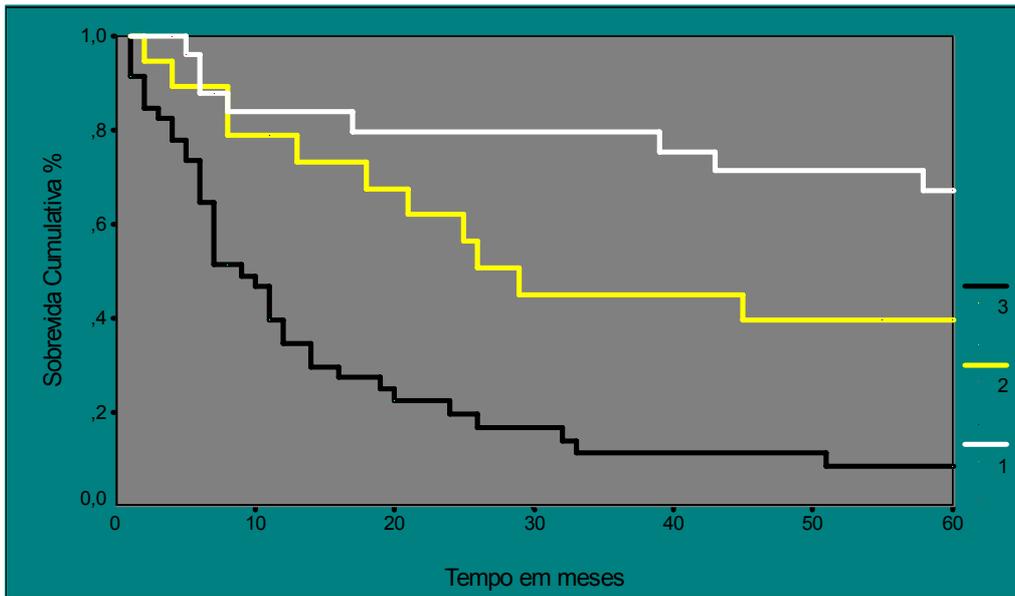
Figura - 13 Curva de sobrevida global estratificada por realização do exame histopatológico

As taxas de sobrevida global de 5 anos foram respectivamente de 65,22% (EP= 6,15%), para os pacientes portadores de astrocitoma, 42,92% (EP=7,10%) para os portadores de meduloblastoma, 40,14% (EP=8,36%) para o grupo dos portadores de ependimoma. Os demais casos, devido às pequenas freqüências, foram agrupados em três outras categorias que apresentaram as seguintes taxas de sobrevida: 67,16% (EP=9,55%) para pacientes portadores de outros tumores de natureza benigna, 39,47% (EP=11,54%) para pacientes portadores de outros tumores de natureza maligna e de 8,37% (EP=4,52%) para pacientes portadores de tumores sem histologia confirmada. A diferença entre as curvas obtidas foi altamente significativa ($p<0,0001$) (Figuras 14 e 15).



1- Astrocitoma 2- Meduloblastoma 3- Ependimomas,

Figura - 14 Curva de sobrevida global estratificada pelos três tipos histopatológicos mais freqüentes

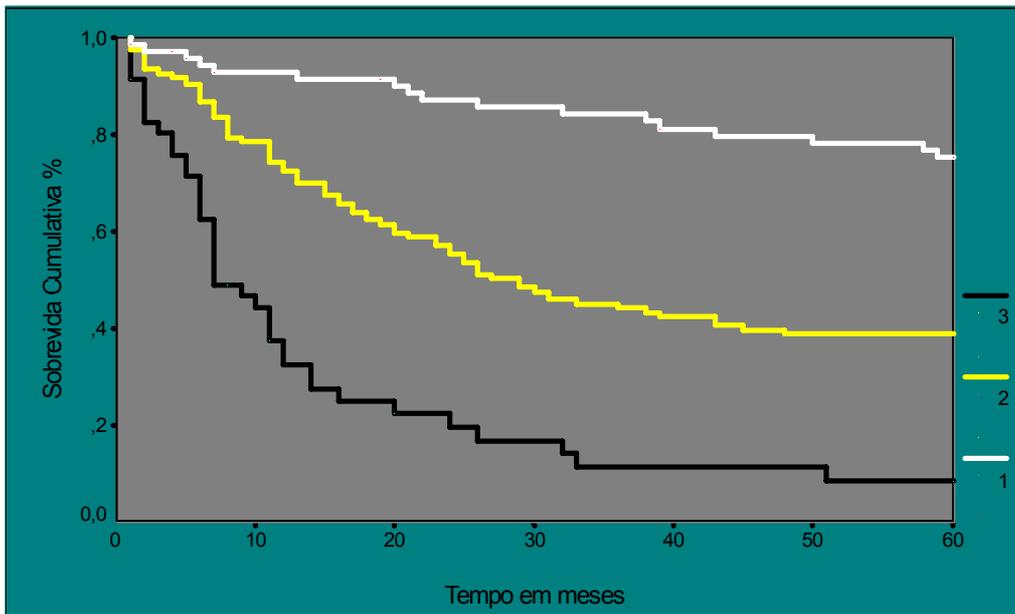


1- Outros tumores benignos 2- Outros tumores malignos 3- Histologia não realizada

Figura - 15 Curva de sobrevida global estratificada pelos grupos histopatológicos menos frequentes

6.2.2.2 - GRAU DE DIFERENCIAÇÃO CELULAR

Os tumores considerados benignos apresentaram taxas sobrevida de 81,09% (EP=9,88%), aqueles classificados como de baixo grau de malignidade tiveram taxas de sobrevida após 5 anos de 73,76% (EP=6,04), para os de alto grau de malignidade a taxa de sobrevida foi de 38,89% (EP=4,52) e para aqueles em que não foi possível a realização do exame histopatológico ela foi de 8,42% (EP=4,54). A diferença entre as categorias foi altamente significativa ($p < 0,0001$). Quando observamos somente os tumores benignos e de baixo grau de malignidade verificamos que as duas curvas não diferiam entre si ($p = 0,6321$). Criamos então uma nova variável com apenas três categorias agrupando as duas primeiras, ou seja: tumores benignos e de baixo grau, tumores malignos e aqueles em que o grau não pôde ser identificado por não realização do exame histopatológico (Figura 16).

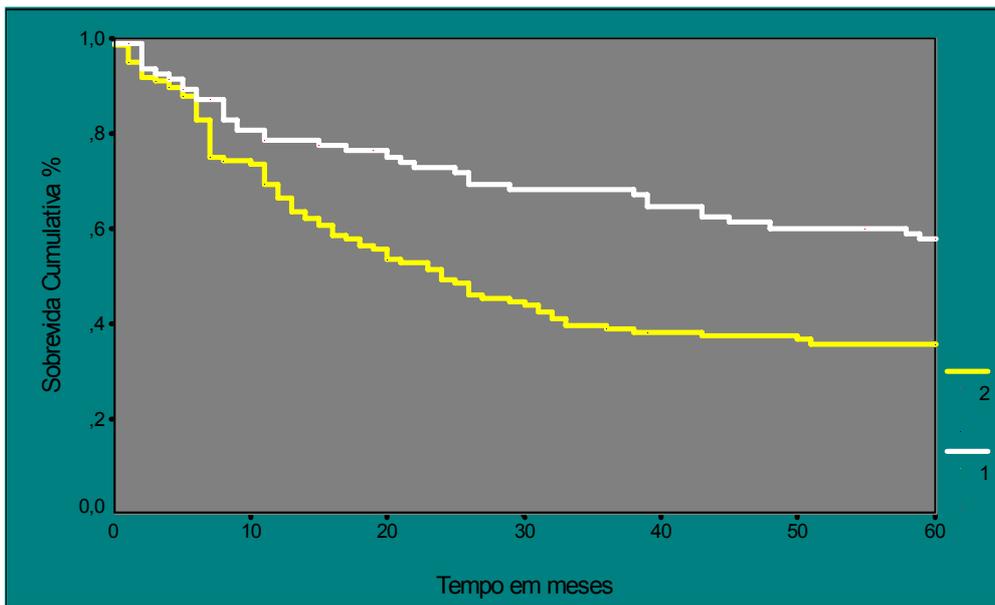


1- Benignos e baixo grau de malignidade 2- Alto grau de malignidade 3- Não realizado
 Fig - 16 Curva de sobrevida global estratificada pelo grau de diferenciação celular

6.1.2.3 - LOCALIZAÇÃO TOPOGRÁFICA

As porcentagens de sobrevida global para os casos classificados como infratentoriais foram de 35,84% (EP=4,08%) e de 57,84% (EP=5,24%) para aqueles considerados de localização supratentorial. A diferença entre as categorias foi estatisticamente significativa ($p=0,0008$) (Figura 17).

Quando retiramos da análise, os tumores de tronco, 20,2%, da coorte (50 casos), responsáveis pelas menores taxas de sobrevida entre os tumores considerados como de localização infratentorial, observamos que na verdade os outros tumores desta localização, continuam apresentando taxas de sobrevida inferiores, 43,93% (EP=5,13) ($p=0,0596$).



1 = Supratentoriais, 2 = Infratentoriais

Figura - 17 Curva de sobrevida global estratificada pela localização topográfica

6.2.2.4 - PERÍODO DE DURAÇÃO DOS SINTOMAS

Os pacientes que tiveram um período de duração dos sintomas prévio ao diagnóstico inferior a 1 mês apresentaram probabilidade de sobrevida acumulada após 5 anos de 36,99% (EP=4,97%); para aqueles cuja duração variou entre 1 e 6 meses ela foi de 45,29% (EP=5,79%); para o período compreendido entre 7 a 12 meses foi de 46,02% (EP=11,13%) e aqueles com duração maior que 12 meses apresentaram taxa de sobrevida de 60,61% (EP=7,92%). As diferenças entre as curvas das categorias analisadas, foram estatisticamente significativas ($p = 0,0305$).

Observamos em relação a esta variável, que as três primeiras categorias (< 1 mês, 1 a 6 meses e 7 a 12 meses) apresentavam taxas de sobrevida que não diferiam entre si ($p=0,504$). Quando comparamos o grupo cujo tempo para o estabelecimento da terapêutica, era menor que 12 meses com o grupo que iniciou o tratamento após os 12 meses, encontramos taxas de sobrevida de 41,20% (EP=3,59%)

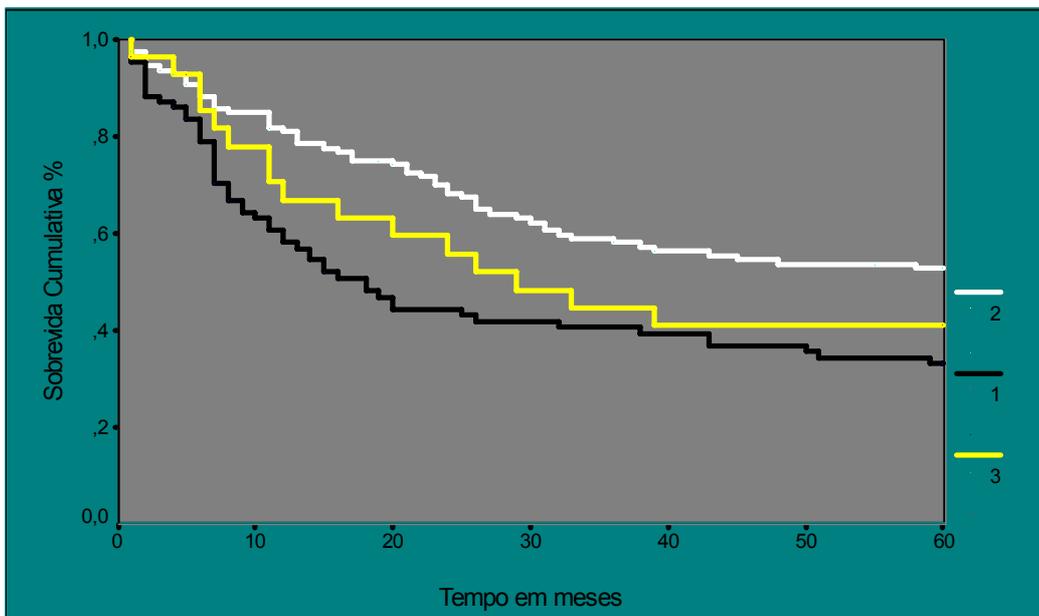
para o primeiro grupo e de 60,61% (EP=7,92%) para o segundo (p=0,0073). Ou seja, o grupo cujo tempo de evolução prévio ao início do tratamento era maior que 12 meses apresentava melhor evolução.

Constatamos que havia relação entre o tempo de demora entre os primeiros sinais e sintomas e o início da terapêutica e o grau de diferenciação celular dos tumores, sendo que o percentual de tumores benignos e de baixo grau diagnosticados após os 6 primeiros meses foi de 50,7% do total de 75 casos, enquanto que para os tumores malignos e aqueles sem histopatologia confirmada, este percentual foi de 14,5% do total de 172 casos ($\chi^2 = 46,19$ gl=6 p<0,001).

Como consideramos que a melhor evolução apresentada pelo grupo de maior tempo de evolução foi devida ao grau de diferenciação celular dos tumores, decidimos não incluir essa variável na análise univariada de Cox.

6.2.2.5 - PRESENÇA DE PARALISIA DE PARES CRANIANOS AO DIAGNÓSTICO

Os pacientes que já apresentavam paralisia de pares cranianos ao diagnóstico apresentaram taxas de sobrevida de 32,99% (EP=5,24), os que não apresentavam tiveram taxa de sobrevida de 52,82% (EP=4,58%). Em 29 casos a informação era ignorada. A diferença entre as curvas teve significância estatística (p=0,0034) (Figura 18).

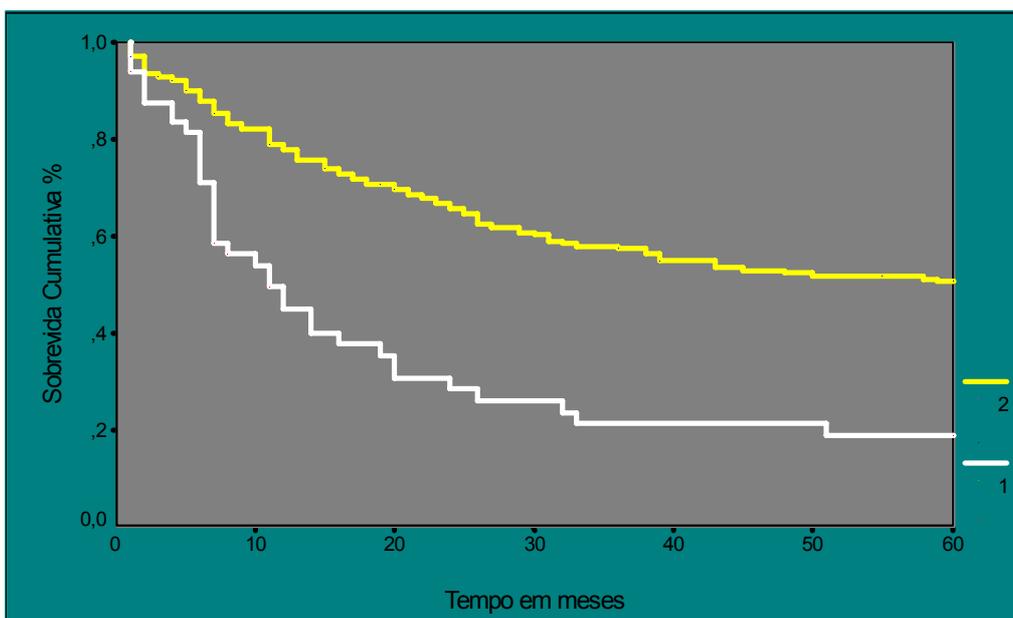


1 =Sim 2= Não 3- Sem informação

Figura - 18 Curva de sobrevida global segundo paralisia de pares cranianos

6.2.2.6 - TUMORES PRIMÁRIOS DO TRONCO CEREBRAL

Os tumores primários do tronco cerebral apresentaram porcentagens de sobrevida após 5 anos muito reduzida quando comparados com os demais. Sua taxa de sobrevida foi de 18,88% (EP=5,94%) enquanto os demais tumores apresentaram taxa de sobrevida de 50,62% (EP=3,71%) ($p < 0,0001$) (Figura 19).



1- Tumores de tronco 2- Demais tumores

Figura - 19 Curva de sobrevivência global dos tumores primários do tronco comparada com o restante da coorte

Em 5 casos não obtivemos a informação sobre o aspecto radiológico dos tumores de tronco. Dentre os 45 restantes, quando considerados localizados, apresentaram taxa de sobrevivência de 43,93% (EP=14,26%) e de 7,53% (EP=5,09%) quando considerados difusos ($p=0,0380$). Em 46 casos obtivemos a informação a respeito da infiltração do tumor dentro do tronco. Aqueles descritos como endofíticos tiveram taxa de sobrevivência de 15,59% (EP=6,34%) e os exofíticos de 56,25% (EP=16,51%), porém a diferença encontrada não foi estatisticamente significativa ($p=0,1819$). Atribuímos a não significância estatística desta variável às frequências observadas em cada categoria. Dos 46 casos em que esta informação era disponível, 36 casos se tratavam de tumores endofíticos e 10 eram considerados exofíticos.

A tabela 4 apresenta as taxas de sobrevivência após 5 anos para as variáveis que analisam os tumores de tronco.

Tabela - 4 Percentual de sobrevida global após 5 anos para tumores de tronco

Variável/ Categoria	Número de pacientes (%)	Probabilidade de Sobrevida acumulada após 5 anos (%)*	p valor**
Tumor de tronco			<0,0001
Sim	50 (20,2)	18,88	
Não	197 (79,8)	50,62	
Características radiológicas			0,0380
Localizado	13 (28,8)	43,96	
Difuso	32 (71,2)	7,53	
Infiltração de tronco			0,1809
Endofítico	36 (78,3)	15,59	
Exofítico	10 (21,7)	56,25	

*Pela técnica de Kaplan-Meier

**Pelo teste de log-rank

6.2.2.7 - INFILTRAÇÃO DO TRONCO CEREBRAL PELOS TUMORES PRIMÁRIOS DA FOSSA POSTERIOR

Os tumores de fossa posterior, não primários de tronco, que apresentaram infiltração do tronco cerebral por contigüidade apresentaram taxas de sobrevida de 28% (EP=8,98%). Aqueles que não o infiltraram tiveram taxas de sobrevida de 70,16% (EP=8,34) (p=0,0017) (Figura 20).

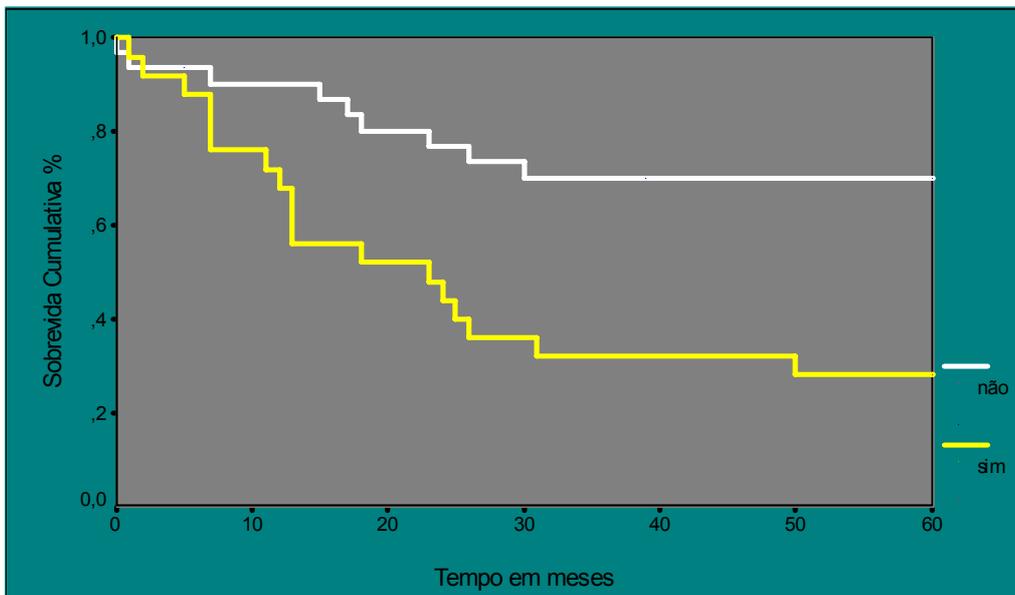


Figura 20 - Curva de sobrevida global dos tumores primários de fossa posterior segundo infiltração do tronco cerebral

As tabelas 5-A e 5-B apresentam as taxas de sobrevida após 5 anos segundo determinadas variáveis clínicas.

Tabela - 5A Percentual de sobrevida global após 5 anos segundo determinadas variáveis clínicas

Variável/ Categoria	Número de pacientes %	Probabilidade de Sobrevida acumulada após 5 anos (%)*	p valor**
Histopatologia			<0,0001
Sim	200 (81)	52,37	
Não	47 (19)	8,37	
Tipo Histopatológico			<0,0001
Astrocitoma	64 (25,9)	65,22	
Meduloblastoma	53 (21,5)	42,92	
Ependimoma	37 (15,0)	40,14	
Outros tumores benignos	27 (10,9)	67,16	
Outros tumores malignos	19 (7,7)	39,47	
Sem histologia confirmada	47 (19,0)	8,37	
Grau de diferenciação celular			<0,0001
Benignos	17 (6,9)	81,9	
Baixo grau	58 (23,5)	73,76	
Alto grau	125 (50,6)	38,89	
Não realizado	47 (19,0)	8,42	

*Pela técnica de Kaplan-Meier

**Pelo teste de log-rank

Tabela - 5B Percentual de sobrevida global após 5 anos segundo determinadas variáveis clínicas

Variável/ Categoria	Número de pacientes %	Probabilidade de Sobrevida acumulada após 5 anos (%)*	p valor**
Localização			0,0008
Infratentorial	150 (60,7)	35,84	
Supratentorial	97 (39,3)	57,84	
Período entre os sintomas iniciais e o diagnóstico			0,0305
0 a 1 mês	104 (42,1)	36,99	
1 a 6 meses	80 (32,4)	45,29	
6 a 12 meses	22 (8,9)	46,02	
> 12 meses	41 (16,6)	60,61	
Paralisia de pares cranianos			0,0034
Sim	86 (34,8)	32,99	
Não	132 (53,5)	52,82	
Ignorados	29 (11,7)	40,91	
Infiltração de tronco por tumores da fossa posterior			0,0017
Sim	25 (44,6)	28,0	
Não	31 (55,4)	70,16	

*Pela técnica de Kaplan-Meier

**Pelo teste de log-rank

6.2.3 - VARIÁVEIS RELACIONADAS À TERAPÊUTICA

6.2.3.1 - VARIÁVEIS RELACIONADAS À CIRURGIA

6.2.3.1.1 - POSSIBILIDADE DE REALIZAÇÃO CIRÚRGICA

A probabilidade de sobrevida acumulada após 5 anos dos pacientes que foram submetidos a algum tipo de cirurgia, independente do tipo de cirurgia realizada, foi de 50,31% (EP=3,57). Aqueles que não a receberam em nenhum momento, tiveram taxa de sobrevida de 4,49% (EP=4,21%). A diferença entre as duas curvas foi altamente significativa ($p < 0,0001$) (Figura 21).

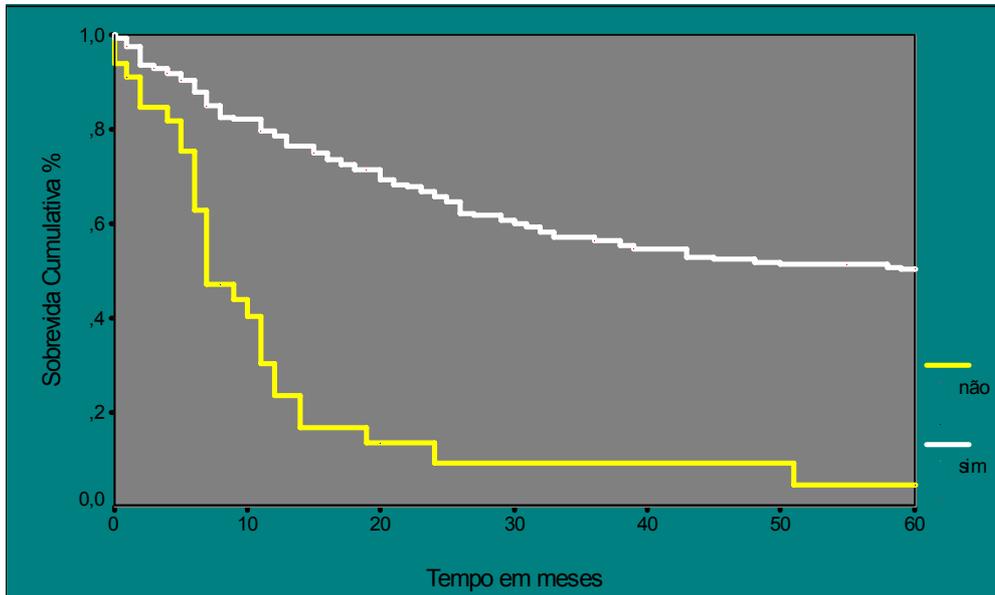
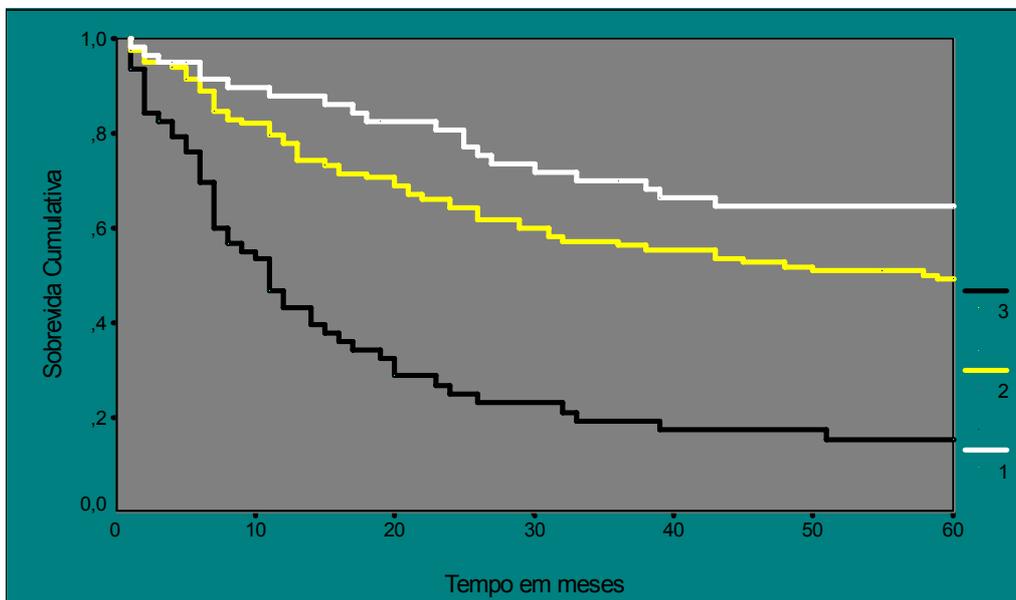


Figura - 21 Curva de sobrevida global segundo realização cirúrgica

6.2.3.1.2 - EXTENSÃO DO TRATAMENTO CIRÚRGICO

Pacientes cuja ressecção cirúrgica inicial foi considerada completa apresentaram taxa de sobrevida de 64,52% (EP=6,40). Para aqueles que tiveram ressecção parcial, a taxa de sobrevida foi de 49,20% (EP=4,70). Os demais pacientes apresentaram taxa de sobrevida de 15,34% (EP=4,87%). A diferença entre as curvas teve alta significância estatística ($p < 0,0001$) (Figura 22).



1- Ressecção Completa 2- Ressecção Parcial 3- Outros

Figura - 22 Curva de sobrevida global segundo extensão da ressecção cirúrgica

6.2.3.1.3 - IMPLANTE DE DERIVAÇÕES VENTRÍCULO-PERITONEAIS

A taxa de sobrevida para os pacientes que receberam derivações ventrículo-peritoneais foi de 46,37% (EP=5,16%) e para aqueles que não as receberam foi de 42,98% (EP=4,29%). A diferença entre as curvas não foi significativa ($p=0,4086$).

6.2.3.1.4 - NÚMERO DE CIRURGIAS INICIAIS

Excluindo os pacientes que receberam derivações ventrículo-peritoneais, procuramos avaliar se o número de intervenções iniciais prévias a outros tratamentos influenciariam na sobrevida final. Dos 145 casos elegíveis nesta categoria observamos que as taxas de sobrevida foram de 4,99% (EP=4,67) para aqueles casos que não receberam nenhuma intervenção cirúrgica, de 54,10% (EP=5,00) para aqueles que foram submetidos a uma única intervenção e de 28,57% (EP=17,07) para aqueles que receberam duas ou mais intervenções iniciais ($p<0,0001$).

6.1.3.1.5 - REINTERVENÇÕES CIRÚRGICAS

Os pacientes que necessitaram de reintervenções cirúrgicas durante o tratamento apresentaram probabilidade de sobrevida após 5 anos de 56,11% (EP=7,19) e aqueles que não foram submetidos a elas apresentaram sobrevida de 48,59 (EP=4,09). A diferença entre as curvas não teve significância estatística ($p=0,1802$).

A tabela 6 apresenta as taxas de sobrevida após 5 anos, segundo tratamento cirúrgico.

Tabela - 6 Percentual de sobrevida global após 5 anos segundo tratamento cirúrgico

Variável/ Categoria	Número de pacientes (%)	Probabilidade de Sobrevida acumulada após 5 anos (%)*	p valor**
Possibilidade de realização cirúrgica			<0,0001
Sim	213 (86,2)	50,31	
Não	34 (13,8)	4,49	
Extensão do tratamento cirúrgico			<0,0001
Completo	60 (24,3)	64,52	
Parcial	122 (49,4)	49,20	
Outros	65 (26,3)	15,34	
Implante de derivações ventriculo-peritoneais			0,4086
Sim	102 (41,3)	46,37	
Não	145 (58,7)	42,98	
Número de cirurgias iniciais			<0,0001
Nenhuma	31 (21,4)	4,99	
Uma	107 (73,7)	54,10	
Duas ou mais	7 (4,9)	28,57	
Reintervenções			0,1802
Sim	49 (23,0)	56,11	
Não	164 (77,0)	48,59	

*Pela técnica de Kaplan-Meier

**Pelo teste de log-rank

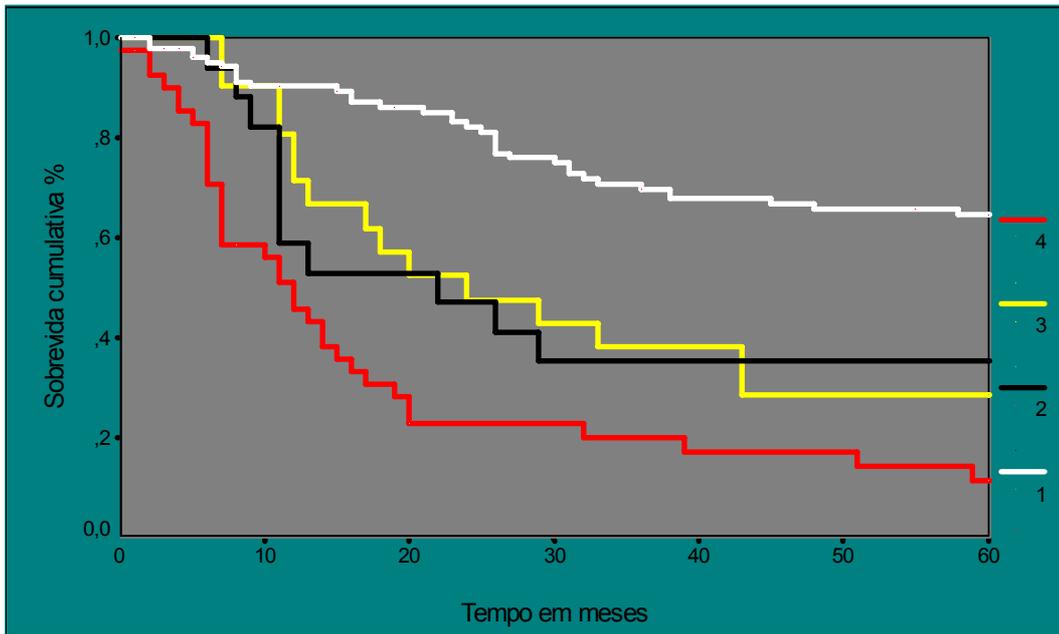
6.2.3.2 - VARIÁVEIS RELACIONADAS À RADIOTERAPIA

6.2.3.2.1 - REALIZAÇÃO DA RADIOTERAPIA

Os pacientes que foram submetidos à radioterapia tiveram taxa de sobrevida de 45,74% (EP=3,77), aqueles que não o receberam tiveram sobrevida de 39,84% (EP=6,81), com diferença entre as curvas no limite da significância estatística ($p=0,0677$).

6.2.3.2.2 - MOMENTO DA REALIZAÇÃO DA RADIOTERAPIA

A taxa de sobrevida para os pacientes que receberam a radioterapia logo após a cirurgia foi de 64,61% (EP=4,83), para aqueles que a receberam após a quimioterapia essa foi de 35,29% (EP=11,59%), os que receberam a modalidade em “sanduíche” apresentaram taxa de sobrevida de 28,57% (EP=9,86%) e os que tiveram a radioterapia como única modalidade de tratamento apresentaram taxa de sobrevida de 11,46% (EP=5,25%). A diferença foi estatisticamente significativa ($p<0,0001$) (Figura 23).



1 = pós-operatório 2 = pós-quimioterapia 3 = em sanduíche 4 = única modalidade de tratamento.

Figura - 23 Curva de sobrevida global segundo momento da realização da radioterapia:

6.2.3.2.3 - DOSE DE RADIOTERAPIA SOBRE O TUMOR PRIMÁRIO

Os pacientes que receberam doses inferiores a 5000 cGy sobre o tumor primário apresentaram taxa sobrevida de 42,05% (EP=6,60) e aqueles que receberam dose igual ou superior a 5000 cGy apresentaram taxa de sobrevida de 47,05% (EP=4,63%). A diferença entre as curvas não foi significativa ($p=0,4260$).

6.2.3.2.4 - RESPOSTA À RADIOTERAPIA DE ACORDO COM O TIPO DE TUMOR E GRAU DE DIFERENCIAÇÃO CELULAR

Dentre os 191 casos que receberam tratamento radioterápico, aqueles considerados portadores de tumores benignos apresentaram taxa de sobrevida de 100%, os de baixo grau de malignidade apresentaram taxa de sobrevida de 76,71% (EP=7,22%), os de alto grau de malignidade apresentaram taxa de sobrevida de 43,02% (EP=5,01%). Os tumores cujo grau de diferenciação celular não foi determinado apresentaram sobrevida de 9,76% (EP=5,22%). A diferença estatística entre as curvas foi significativa ($p < 0,0001$).

Como não havia diferença significativa entre as curvas dos tumores benignos e de baixo grau de malignidade ($p = 0,3492$) estratificamos esta variável em três grupos, o primeiro de tumores benignos e de baixo grau de malignidade, o segundo de tumores malignos e o terceiro era composto por aqueles casos que não realizaram o exame histopatológico. Dentre os pacientes que realizaram a radioterapia, as taxas de sobrevida foram as seguintes: 81,16% (EP= 6,01%) para tumores benignos e de baixo grau de malignidade, 43,02% (EP=5,01%) para os tumores malignos e de 9,76 (EP=5,22) para aqueles que não tinham o grau definido. Os pacientes que não realizaram a radioterapia tinham distribuição de frequências similar aos que a realizaram, quanto ao grau de diferenciação celular. Esses apresentaram taxa de sobrevida de 39,84% (EP=6,81%). A diferença entre as curvas foi altamente significativa sob o ponto de vista estatístico, favorecendo a realização do tratamento ($p < 0,001$).

Os pacientes que não receberam radioterapia formavam uma categoria de 56 pacientes, sendo 14,3% dos casos (8) portadores de tumores benignos, 33,9% de portadores de tumor de baixo grau de malignidade (19), 35,7% de portadores de tumores malignos (20), 16,1% de portadores de tumores cujo grau de malignidade não foi determinado (9), perfazendo 48,2% de tumores benignos e de baixo grau e 51,8% de tumores malignos e de grau de malignidade não confirmado.

Quando analisamos a realização do tratamento pelos tipos de tumor mais freqüentes em nossa casuística, observamos que para os astrocitomas, 49 casos foram submetidos à radioterapia apresentando taxa de sobrevida após 5 anos de 64,77% (EP=7,13%) e apenas 15 casos não realizaram o tratamento apresentando taxa de sobrevida de 66,67% (EP=12,17%). A diferença entre as curvas não apresentou significância estatística ($p=0,8982$). Para os ependimomas, a radioterapia foi realizada em 27 casos, tendo este grupo apresentado taxa de sobrevida de 42,37% (EP=9,69%). Em 10 casos ela não foi realizada e a taxa de sobrevida foi de 36,00% (EP=16,10%). A diferença entre as curvas não apresentou significância estatística ($p=0,3287$). Em relação aos meduloblastomas, a radioterapia foi realizada em 46 casos que apresentaram taxa de sobrevida de 47,42% (EP=7,74%). Em 7 casos o tratamento não chegou a ser realizado e a probabilidade de sobrevida cumulativa para esse grupo foi de 14,29% (EP=13,23%). A diferença entre as curvas apresentou significância estatística ($p=0,0001$).

Os tumores de tronco receberam tratamento radioterápico em 44 casos, apresentando para esse grupo taxa de sobrevida de 22,20% (EP=6,34%) e os 6 casos que não chegaram a recebê-lo evoluíram para o óbito. A diferença entre as curvas não teve significância estatística ($p=0,1817$) o que atribuímos ao pequeno número de pacientes no segundo grupo.

A tabela 7 apresenta um resumo dos resultados das análises de sobrevida até 5 anos de seguimento segundo a radioterapia

Tabela - 7 Probabilidade de sobrevida global após 5 anos segundo radioterapia

Variável/ Categoria	Número de pacientes (%)	Probabilidade Acumulada de Sobrevida Global após 5 anos (%)*	p valor**
Dose sobre o tumor primário			0,4260
<5 000 cGy	60 (31,9)	42,05	
≥5 000 cGy	128 (68,1)	47,05	
Grau de diferenciação celular			<0,0001
Benigno	9 (4,7)	100,0	
Baixo Grau	39 (20,4)	76,71	
Alto grau	105 (55,0)	43,02	
Não realizado	38 (19,9)	9,76	
Realização do tratamento			0,0677
Sim	191 (77,3)	45,74	
Não	56 (22,7)	3,77	
Momento de realização			<0,0001
Pós-cirúrgico	110 (57,6)	64,61	
Pós-quimioterapia	18 (9,4)	35,29	
Sanduíche	21 (11,0)	28,57	
Único	42 (22,0)	11,46	

*Pela técnica de Kaplan-Meier

**Pelo teste de log-rank

6.2.3.3 - VARIÁVEIS RELACIONADAS À QUIMIOTERAPIA

6.2.1.3.3.1 - REALIZAÇÃO DA QUIMIOTERAPIA

Os pacientes que foram submetidos à quimioterapia apresentaram taxa de sobrevida de 30,10% (EP=5,19%) e para aqueles que não a receberam a taxa de sobrevida foi de 52,21% (EP=4,10%). A diferença entre as curvas foi significativa ($p=0,0131$) (Figura 25).

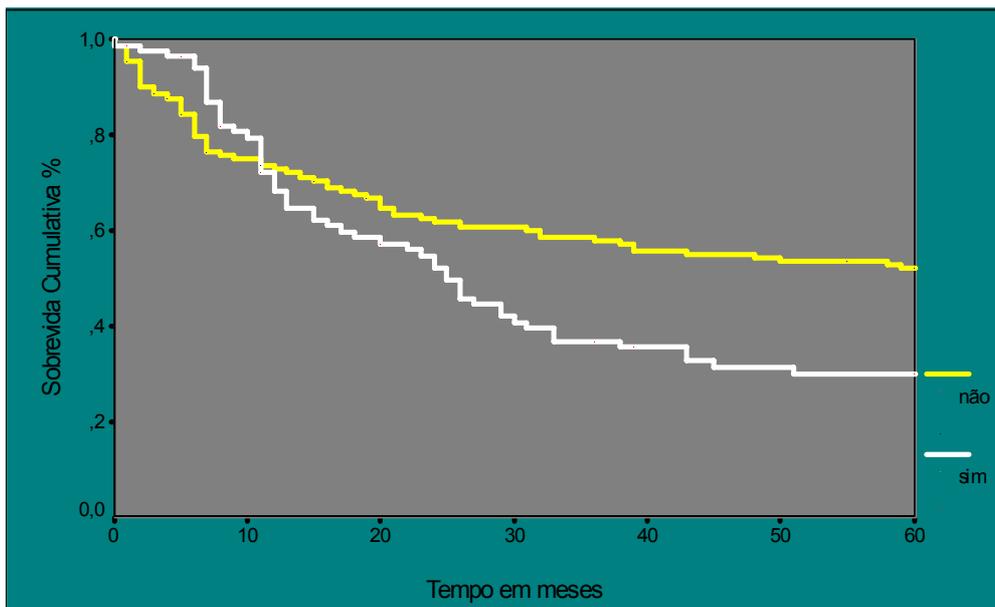


Figura - 24 Curva de sobrevida global segundo realização da quimioterapia

Sendo uma variável tempo dependente decidimos analisá-la, em dois períodos (1985 a 1989 e 1990 a 1993). No primeiro período, tivemos 151 pacientes, dos quais 34,4% (52) foram submetidos à quimioterapia. A taxa de sobrevida foi de 30,82% (EP=6,79%) para os que foram submetidos à quimioterapia e de 51,45% (EP=5,31%) para os que não a receberam. A diferença entre as curvas foi estatisticamente significativa

($P=0,0053$). No segundo período, tivemos 96 pacientes, dos quais 34,4% (33) realizaram o tratamento quimioterápico. A taxa de sobrevida foi de 29,37% (EP=8,06%) para os que foram submetidos à quimioterapia e de 53,26% (EP=6,47%) para os que não a fizeram. A diferença entre as curvas, não teve significância estatística ($p=0,1208$).

6.2.3.3.2 - TIPO DE TRATAMENTO

Os pacientes que foram submetidos à quimioterapia inicial pelo esquema I apresentaram probabilidade de sobrevida após 5 anos de 29,40% (EP=6,41%) e para aqueles que receberam o esquema II esta foi de 25,00% (EP=9,68%). A diferença entre as curvas não foi significativa sob o ponto de vista estatístico ($p=0,9805$).

Para o primeiro período, 90,4% (47 pacientes) fizeram o esquema I e 9,6% fizeram outros esquemas quimioterápicos. Nenhum paciente recebeu o esquema II. A sobrevida dos que receberam o esquema I foi de 29,7% (EP=7,13%). No segundo período, 90,1% (30 pacientes) receberam tratamento pelos esquemas I e II e 9,9% dos pacientes (3) receberam outros esquemas de quimioterapia. Os 10 pacientes que receberam o esquema I tiveram taxa de sobrevida de 26,67% (EP=15,01%). Receberam o esquema II, 20 pacientes que apresentaram taxa de sobrevida de 25,0% (EP=9,68%). A diferença entre as curvas para os dois esquemas não teve significância estatística ($p=0,7438$).

6.2.3.3.3 - MOMENTO DE REALIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Os pacientes que foram submetidos à quimioterapia no período pós-operatório tiveram taxa de sobrevida de 33,10% (EP=8,76%), aqueles que receberam o tratamento após a radioterapia tiveram taxa de sobrevida de 35,00% (EP=4,00%) e aqueles

que receberam a modalidade em sanduíche tiveram taxa de sobrevida de 28,57% (EP=9,86). A diferença estatística entre as curvas não foi significativa ($p=0,3341$).

No primeiro período, 26,9% dos pacientes (14) receberam quimioterapia pós-operatória, 46,2% dos pacientes (24), a receberam após a radioterapia e 26,9% dos pacientes (14) a receberam na modalidade em sanduíche. As taxas de sobrevidas foram respectivamente, de 21,10% (EP=12,74%), 37,01% (EP=10,46%) e 28,57% (EP=12,07%). Não houve diferença estatística significativa entre as curvas ($p=0,2134$). Para o segundo período, 54,5% dos pacientes (18) receberam o tratamento no período pós-operatório, 24,2% dos pacientes (8) o fizeram após a radioterapia e 21,3% dos casos (7) receberam a modalidade em sanduíche. As taxas de sobrevida foram respectivamente 33,3% (EP=11,11%), 25,0% (EP=15,31%), e 28,57% (17,07%). Não houve diferença estatística significativa entre as curvas ($p=0,7547$).

6.2.3.3.4 - INTERRUPÇÕES DO TRATAMENTO

Os pacientes que foram submetidos ao tratamento quimioterápico e apresentaram interrupções do mesmo, tiveram taxa de sobrevida de 14,14% (EP=5,31%) e aqueles que não o interromperam tiveram taxa de sobrevida de 49,31% (EP=8,69%). A diferença estatística entre as curvas foi significativa ($p=0,0018$).

No primeiro período, 69,2% dos pacientes (36) tiveram seu tratamento interrompido e 30,8% (16) não o interromperam. Suas taxas de sobrevida foram respectivamente de 14,97% (EP=6,77%) e 56,25% (EP=14,20%). A diferença entre as curvas foi estatisticamente significativa ($p=0,0176$). Em relação ao segundo período, 45,5% dos pacientes (15) interromperam o tratamento e 54,5% (18), não o interromperam. Suas taxas de sobrevidas foram respectivamente de 28,0% (EP=5,0%) e 38% (EP=5,0%), com a diferença entre as curvas no limite da significância estatística ($p=0,0788$).

6.2.3.3.5 - CAUSAS DAS INTERRUPÇÕES DO TRATAMENTO

Os pacientes que foram submetidos à quimioterapia e apresentaram interrupções por complicações, tiveram taxa de sobrevida de 14,67% (EP=9,55%), aqueles que o interromperam por abandono tiveram taxa de sobrevida de 13,26% (EP=12,12%), quando a interrupção se deu por evolução da doença a taxa de sobrevida foi de 13,81% (EP=7,39%). A diferença estatística entre as curvas não foi significativa ($p=0,7480$).

No primeiro período, 19,4% dos pacientes (7) interromperam o tratamento por complicações relacionadas ao mesmo, 30,6% (11) o fizeram por abandono e 50% (18) tiveram seu tratamento interrompido por evolução de doença. Suas taxas de sobrevida foram respectivamente de 34,9% (EP=19,51%), 17,78% (EP=15,62%) e 6,02% (EP=5,83%). Não houve diferença estatística significativa entre as curvas ($p=0,1000$). Quanto ao segundo período, 53,3% dos pacientes (8) interromperam o tratamento por complicações do mesmo, 13,3% (2) o fizeram por abandono e 33,4% (5) tiveram seu tratamento interrompido por evolução de doença. Suas taxa de sobrevida foram respectivamente de 0,0%, 22,0% (EP=5,0%) e 17,0% (EP=9,0%). Não houve diferença estatística significativa entre as curvas ($p=0,1241$).

6.2.3.3.6 - INDICAÇÃO DO TRATAMENTO

Os pacientes que foram submetidos à quimioterapia quando o tumor já era recorrente, apresentaram probabilidade de sobrevida acumulada de 31,52% (EP=7,99%) e aqueles que tiveram indicação do tratamento quimioterápico no início do tratamento, apresentaram taxa de sobrevida de 28,89% (EP=6,82%). A diferença estatística entre as curvas não foi significativa ($p=0,5845$).

No primeiro período, 51,9% dos pacientes (27) iniciaram o tratamento quando o tumor já era recorrente e 48,1% (25), o iniciaram na abordagem inicial. Suas

probabilidade de sobrevida após 5 anos foram respectivamente de 36,87% (EP=9,78%) e 23,5% (EP=9,12%). Não houve diferença estatística significativa entre as curvas ($p=0,2438$). Quanto ao segundo período, 30,3% dos pacientes (10) iniciaram o tratamento quando o tumor já era recorrente e 69,7% (23), o iniciaram na abordagem inicial. Suas taxas de sobrevida foram respectivamente de 20,0% (EP=12,65%) e 33,82% (EP=10,05%). Não houve diferença estatística significativa entre as curvas ($p=0,7439$).

6.2.3.3.7 RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA DE ACORDO COM O GRAU DE DIFERENCIAÇÃO CELULAR DO TUMOR.

Dentre os 85 casos que receberam tratamento quimioterápico, não houve casos de tumores benignos, os de baixo grau de malignidade apresentaram taxa de sobrevida de 75,00% (EP=21,65%), os de alto grau de malignidade apresentaram taxa de sobrevida de 33,05% (EP=6,11%). Os tumores cujo grau de diferenciação não foi determinado apresentaram taxa de sobrevida de 7,67% (EP=7,26%). A diferença entre as curvas foi significativa sob o ponto de vista estatístico ($p=0,0125$).

No primeiro período, 3,8% dos pacientes (2) pertenciam ao grupo de baixo grau de malignidade, 67,3% (35) eram portadores de tumores de alto grau de malignidade e 28,9% (15) não tinham o grau de diferenciação celular determinado. Suas taxas de sobrevida foram respectivamente de 100%, 35,05% (EP=8,23%) e 14,96% (EP=12,51%). A diferença entre as curvas teve significância estatística ($p=0,0070$). Para o segundo período, 6,1% dos pacientes (2) pertenciam ao grupo de baixo grau de malignidade, 78,8% (26) eram portadores de tumores de alto grau de malignidade e 15,1% (5) não tinham o grau de diferenciação determinado. Suas taxas de sobrevida foram respectivamente de 50,0% (EP=35,36%), 30,77% (EP=9,05%) e 20,0% (EP=17,89%). A diferença entre as curvas não teve significância estatística ($p=0,9224$). As tabelas 8, 9 e 10 apresentam as probabilidades de sobrevida após 5 anos segundo tratamento quimioterápico.

Tabela - 8 Probabilidade de sobrevida global após 5 anos segundo quimioterapia

Variável/ Categoria	Número de pacientes %	Probabilidade Acumulada de Sobrevida Global após 5 anos (%)*	p valor**
Realização do tratamento			0,0131
Sim	85 (34,4)	30,10	
Não	162 (65,6)	52,21	
Momento de realização			0,3341
Pós-cirúrgico	32 (37,6)	28,54	
Pós-radioterapia	32 (37,6)	33,10	
Sanduíche	21 (24,8)	28,57	
Tipo			0,9805
Esquema I	57 (67,0)	29,40	
Esquema II	20 (33,0)	25,00	
Interrupções			0,0018
Sim	51 (60,0)	14,14	
Não	34 (40,0)	49,31	
Causas das interrupções			0,7480
Relacionadas ao tratamento	15 (29,4)	14,67	
Abandono	13 (25,5)	13,26	
Evolução de doença	23 (45,1)	13,81	
Indicação			0,5845
Tumor recorrente	37 (43,5)	31,52	
Inicial	48 (56,5)	28,89	
Grau de diferenciação celular			0,0125
Baixo Grau	4 (4,7)	75,0	
Alto grau	61 (71,8)	33,05	
Não realizado	20 (23,5)	7,67	

*Pela técnica de Kaplan-Meier

**Pelo teste de log-rank

Tabela - 9 Probabilidade de sobrevida global após 5 anos segundo quimioterapia para o período de 1985-1989

Variável/ Categoria	Número de pacientes %	Probabilidade Acumulada de Sobrevida Global após 5 anos (%)*	p valor**
Realização do tratamento			0,0503
Sim	52 (34,4)	30,82	
Não	99 (65,6)	51,45	
Momento de realização			0,2134
Pós-cirúrgico	14 (26,9)	21,10	
Pós-radioterapia	24 (46,2)	37,01	
Sanduíche	14 (26,9)	28,57	
Tipo			
Esquema I	47 (90,4)	29,70	–
Outros	5 (9,6)	–	
Interrupções			0,0176
Sim	36 (69,2)	14,97	
Não	16 (30,8)	56,25	
Causas das interrupções			0,1000
Relacionadas ao tratamento	7 (19,4)	34,9	
Abandono	11 (30,6)	17,7	
Evolução de doença	18 (50,0)	86,02	
Indicação			0,2438
Tumor recorrente	27 (51,9)	36,87	
Inicial	25 (48,1)	23,50	
Grau de diferenciação celular			0,0070
Baixo Grau	2 (3,8)	100,0	
Alto grau	35 (67,3)	35,05	
Não realizado	15 (28,9)	14,96	

*Pela técnica de Kaplan-Meier

**Pelo teste de log-rank

Tabela - 10 Probabilidade de sobrevida global após 5 anos segundo quimioterapia para o período de 1990-1993

Variável/ Categoria	Número de pacientes %	Probabilidade Acumulada de Sobrevida Global após 5 anos (%)*	P valor**
Realização do tratamento			0,1208
Sim	33 (34,4)	29,37	
Não	63 (65,6)	53,26	
Momento de realização			0,7547
Pós-cirúrgico	18 (54,5)	33,30	
Pós-radioterapia	8 (24,2)	25,00	
Sanduíche	7 (21,3)	28,57	
Tipo			0,7438
Esquema I	10 (33,3)	15,01	
Esquema II	20 (66,7)	25,00	
Interrupções			0,0788
Sim	15 (45,5)	28,00	
Não	18 (54,5)	38,00	
Causas das interrupções			0,1241
Relacionadas ao tratamento	8 (53,3)	0,00	
Abandono	2 (13,3)	22,00	
Evolução de doença	5 (33,4)	17,00	
Indicação			0,7439
Tumor recorrente	10 (30,3)	20,00	
Inicial	23 (69,7)	33,82	
Grau de diferenciação celular			0,9224
Baixo Grau	2 (6,1)	50,00	
Alto grau	26 (78,8)	30,77	
Não realizado	5 (15,1)	20,00	

*Pela técnica de Kaplan-Meier

**Pelo teste de log-rank

6.3 - ANÁLISE UNIVARIADA UTILIZANDO O MODELO DE COX

Nessa etapa analisamos as variáveis que tinham significância estatística na análise univariada pelo método de Kaplan-Meier e que contemplavam toda a coorte. Incluímos também algumas variáveis que embora não apresentassem significância estatística na análise anterior, consideramos importante submetê-las ao modelo múltiplo pela sua importância clínico-epidemiológica, tais como a idade e a instituição de origem.

Pelo método de Cox analisamos suas relações isoladas com o desfecho, o óbito, tendo como variável dependente o tempo. Nas tabelas 11- A e 11- B temos o resultado dos seus principais parâmetros.

Tabela - 11A Resultados da Análise Univariada usando o Modelo de Cox

Variável/ Categoria	RR* Exp β	IC (95%)	P valor** Variável	P valor** Categoria
Cirurgia			<0,0001	
Sim	1	Referência		-
Não	4,5078	2,9159-6,9687		<0,0001
Grau de diferenciação celular			<0,0001	
Benignos e baixo grau	1	Referência		-
Alto grau	3,4115	2,0076-5,7971		<0,0001
Não realizado	9,5898	5,3546-17,1748		<0,0001
Histopatologia			<0,0001	
Sim	1	Referência		-
Não	3,8868	2,6336-5,7362		<0,0001
Localização Topográfica			<0,0001	
Supratentorial	1	Referência		-
Infratentorial	1,8873	1,2900-2,7610		0,0011
Tumores de tronco			<0,0001	
Sim	2,6118	1,7733-3,8468		<0,0001
Não	1	Referência		-
Tipo histopatológico			<0,0001	
Astrocitoma	1	Referência		-
Meduloblastoma	1,8348	1,0411-3,2335		0,0358
Ependimoma	2,0866	1,1388-3,8231		0,0173
Outros benignos	0,8968	0,3972-2,0247		0,7932
Outros malignos	2,0326	0,9792-4,2192		0,0570
Não realizado	5,7599	3,8489-9,9066		<0,0001

*RR =Razão das funções de risco

**Pelo método de Cox

Tabela - 11B Resultados da Análise Univariada usando o Modelo de Cox

Variável/ Categoria	RR* Exp β	I C (95%)	P valor** Variável	P valor** Categoria
Número de cirurgias iniciais			<0,0001	
Nenhuma	4,8775	2,9755-7,9954		-
Uma cirurgia	1,1396	0,4348-1,3245		<0,0001
Duas ou mais cirurgias	1	Referência		0,5207
Tipo de Cirurgia			<0,0001	
Ressecção completa	1	Referência		-
Ressecção parcial	1,6198	0,9742-2,6932		0,0630
Outros	4,6103	2,7255-7,7983		<0,0001
Radioterapia			0,0708	
Sim	1,4434	0,9672-2,1541		0,7240
Não	1	Referência		
Paralisia de Pares Cranianos			0,0045	
Sim	1	Referência		-
Não	0,5369	0,3703-0,7785		0,0010
Ignorado	0,7589	0,4348-1,3245		0,3315
Instituição de origem			0,0871	
I	1	Referência		-
II	1,3583	0,9551-1,9316		0,0884
Idade			0,1456	
< 5 anos	1	Referência		-
5 a 9 anos	0,8866	0,5832-1,3491		0,5736
10 a 14 anos	0,6092	0,3746-0,9907		0,0457
15 a 20 anos e 11 meses	0,5983	0,3062-1,1691		0,1329

*RR = Razão das funções de risco

**Pelo método de Cox

6.4 - ANÁLISE PELO MODELO DE REGRESSÃO MÚLTIPLA DE COX

Decidimos excluir do modelo de regressão múltipla a variável “histopatologia” que avaliava a realização ou não do exame histopatológico devido à sua colinearidade com a variável “tipo histopatológico”. Optamos por manter essa última, uma vez que uma de suas categorias contempla aqueles casos que não realizaram o exame referido acima.

Foram mantidas no modelo múltiplo as seguintes variáveis:

- Grau de diferenciação celular
- Realização de cirurgia
- Localização topográfica
- Tumores de tronco cerebral
- Realização de radioterapia
- Tipo histopatológico
- Tipo de cirurgia quanto à sua extensão
- Número de cirurgias iniciais prévias a outro tratamento
- Paralisia de pares cranianos ao diagnóstico
- Instituição de origem
- Idade ao diagnóstico

A tabela 12 apresenta os resultados obtidos nesta análise com as variáveis que mantiveram significância estatística de 95% no modelo final. São fatores prognósticos independentes: o grau de diferenciação celular dos tumores, a presença de paralisia de pares cranianos ao diagnóstico, a realização da radioterapia e a extensão da cirurgia a que os pacientes foram submetidos.

Tabela - 12 Resultados da análise múltipla realizada em toda a coorte para as variáveis independentes

Variável/ Categoria	RR Exp β	I C (95%)	P valor Variável	P valor Categoria
Grau de diferenciação celular				
Benignos e baixo grau	1	Referência	<0,0001	-
Alto grau	5,4615	3,1111-9,5875		<0,0001
Não realizado	9,9375	4,3674-22,6117		<0,0001
Radioterapia				
Sim	1	Referência	<0,0001	-
Não	3,3360	2,1549-5,1708		<0,0001
Tipo de Cirurgia				
Ressecção completa	1	Referência	0,0047	-
Ressecção parcial	2,1162	1,2657-3,5382		0,0043
Outros	2,8627	1,4075-5,8225		0,0037
Paralisia de pares cranianos				
Sim	1	Referência	0,0101	-
Não	0,6596	0,4441-0,9797		0,0392
Ignorado	0,4342	0,2411-0,7820		0,0054

*RR= Razão das funções de risco

Modelo final: *likelihood ratio* = 1202,882 $\chi^2=111,438$ com 7gl ($p<0,0001$)

Analisando as variáveis que permaneceram com valor preditivo independente no modelo final, devemos ressaltar que, os tumores de alto grau de malignidade apresentaram risco de óbito aproximadamente 5,5 vezes maior do que os tumores benignos e de baixo grau de malignidade. Aqueles pacientes que não tiveram o grau de malignidade confirmado, tiveram seu risco aumentado em torno de 9,9 vezes.

Quanto à extensão da cirurgia, os pacientes que foram submetidos a ressecção parcial tiveram seu risco aumentado em 2 vezes em relação aos que foram submetidos a ressecção completa. Aqueles pacientes que não tiveram ressecções consideradas completas ou parciais tiveram seu risco aumentado em 2,9 vezes.

Em relação à realização da radioterapia, observamos que os pacientes que não foram submetidos a este tratamento, tiveram risco de óbito 2,9 vezes maior do que aqueles que o receberam.

A ausência de paralisia de pares cranianos ao diagnóstico, ou a ausência desta informação, teve comportamento de fator de proteção. Os pacientes nestas condições, evoluíram com risco de óbito inferior ao daqueles que já apresentavam por ocasião do diagnóstico, relato dessa alteração.

A tabela 13 apresenta os valores de “p” para as variáveis que perderam a significância estatística durante a execução do modelo, considerando o erro $\alpha = 5\%$.

Tabela - 13 Resultados da análise múltipla realizada em toda a coorte para as variáveis que perderam a significância no modelo.

Variável/ Categoria	P valor Variável	P valor Categoria
Número de cirurgias iniciais	0,1143	
Nenhuma		0,0373
Uma cirurgia		0,2827
Duas ou mais cirurgias		Referência
Realização de cirurgia	0,1402	
Sim		Referência
Não		0,1699
Tumores de Tronco	0,1120	
Sim		0,0836
Não		Referência
Localização topográfica	0,4854	
Supratentorial		Referência
Infratentorial		0,5524
Instituição de origem	0,5888	
I		Referência
II		0,2922
Idade	0,8481	
< 5 anos		Referência
5 a 9 anos		0,1045
10 a 14 anos		0,15237
15 a 20 anos e 11 meses		0,6230
Tipo histopatológico	0,6136	
Astrocitoma		Referência
Meduloblastoma		0,8765
Ependimoma		0,1162
Outros benignos		0,7034
Outros malignos		0,9463
Não realizado		0,5077

6.5 - COMPARAÇÃO ENTRE AS DUAS INSTITUIÇÕES EM ESTUDO

A probabilidade de sobrevida acumulada após 5 anos entre as duas instituições em estudo, apresentou diferença estatística no limite da significância, na análise univariada pela técnica de Kaplan-Meier e na análise univariada de Cox ($p=0,0838$ pelo teste de log-rank e $p=0,0871$ pelo método de Cox). Consideramos a diferença entre as curvas como não significativa para efeito do estudo.

Quando as instituições foram submetidas, ao modelo múltiplo realizado para toda a coorte, não houve significância estatística, ou seja, elas não comportaram como variáveis independentes sobre o prognóstico final ($p=0,5888$).

Realizamos a análise multivariada separadamente para as duas instituições, seguindo a mesma metodologia e variáveis utilizadas para toda a coorte. O resultado obtido é apresentado nas tabelas 14, 15,16,17.

Tabela - 14 Resultados da análise múltipla realizada na instituição I. para as variáveis independentes

Variável/ Categoria	RR* Exp β	I C (95%)	p valor Variável	p valor Categoria
Grau de diferenciação celular			<0,0001	
Benignos e baixo grau	1	Referência		-
Alto grau	9,0212	4,0573-20,0579		<0,0001
Não realizado	19,8855	6,4527-61,28233		<0,0001
Radioterapia			<0,0001	
Sim	1	Referência		-
Não	5,0993	2,5738-10,1029		<0,0001
Tipo de Cirurgia			0,0090	
Ressecção completa	1	Referência		-
Ressecção parcial	2,3860	1,2407-4,5886		0,0092
Outros	3,1481	1,2814-7,7341		0,0124

*RR= Razão das funções de risco

Modelo final: *likelihood ratio* = 627,133 $\chi^2=76,206$ com 5gl p=<0,0001

Tabela - 15 Resultados da análise múltipla realizada na Instituição I para as variáveis que perderam a significância no modelo.

Variável/ Categoria	P valor Variável	P valor Categoria
Número de cirurgias iniciais	0,1940	
Nenhuma		0,0856
Uma cirurgia		0,0720
Duas ou mais cirurgias		Referência
Realização de cirurgia	0,5134	
Sim		Referência
Não		0,5166
Tumores de Tronco	0,3855	
Sim		0,1258
Não		Referência
Localização topográfica	0,5133	
Supratentorial		Referência
Infratentorial		0,9195
Paralisia de Pares Cranianos	0,3706	
Sim		Referência
Não		0,1737
Ignorado		0,9720
Idade	0,9732	
< 5 anos		Referência
5 a 9 anos		0,8736
10 a 14 anos		0,8376
15 a 20 anos e 11 meses		0,6987
Tipo histopatológico	0,1245	
Astrocitoma		Referência
Meduloblastoma		0,4886
Ependimoma		0,0234
Outros benignos		0,9219
Outros malignos		0,7946
Não realizado		0,0372

Tabela - 16 Resultados da análise múltipla realizada na instituição II. para as variáveis independentes

Variável/ Categoria	RR Exp β	I C (95%)	P valor Variável	p valor Categorias
Grau de diferenciação celular			0,0001	
Benignos e baixo grau	1	Referência		-
Alto grau	3,0341	1,2753-7,2181		0,0121
Não realizado	8,8743	3,4205-23,0442		<0,0001
Radioterapia			0,0040	
Sim	1	Referência		-
Não	2,5291	1,3434-4,7615		0,0040
Paralisia de pares cranianos			0,0186	
Sim	1	Referência		-
Não	0,5494	0,2832-1,0657		0,0754
Ignorado	0,3318	0,1524-0,7222		0,0054

*RR= Razão das funções de risco

Modelo final: *likelihood ratio* = 404,757 $\chi^2=30,436$ com 5gl p=<0,0001

Tabela - 17 Resultados da análise múltipla realizada na Instituição II para as variáveis que perderam a significância no modelo.

Variável/ Categoria	P valor Variável	P valor Categoria
Número de cirurgias iniciais	0,2300	
Nenhuma		0,1314
Uma cirurgia		0,1974
Duas ou mais cirurgias		Referência
Realização de cirurgia	0,1308	
Sim		Referência
Não		0,1404
Tumores de Tronco	0,8324	
Sim		0,0846
Não		Referência
Localização topográfica	0,2362	
Supratentorial		Referência
Infratentorial		0,2464
Tipo de Cirurgia	0,1519	
Ressecção Completa		Referência
Ressecção Parcial		0,4529
Outros		0,2443
Idade	0,9607	
< 5 anos		Referência
5 a 9 anos		0,7309
10 a 14 anos		0,5960
15 a 20 anos e 11 meses		0,9389
Tipo histopatológico	0,8086	
Astrocitoma		Referência
Meduloblastoma		0,4902
Ependimoma		0,8678
Outros benignos		0,1655
Outros malignos		0,8863
Não realizado		0,6769

Observamos que ambas as instituições tiveram duas variáveis independentes, o grau de diferenciação celular e a realização de radioterapia, que coincidiam entre todos os modelos, inclusive aquele realizado em toda a coorte.

Porém a instituição I apresentou como variável independente, o tipo de cirurgia quanto à extensão da ressecção, que não teve significância estatística no modelo múltiplo realizado para a instituição II. Da mesma maneira, a instituição II apresentou como variável independente, a presença de paralisia de pares cranianos ao diagnóstico, que não teve significância estatística no modelo múltiplo específico da instituição I.

Para melhor analisar as duas variáveis divergentes, entre as duas instituições, revimos suas frequências, taxas de sobrevida e seus respectivos achados da análise univariada de Cox.

Nas tabelas 18 e 19 são apresentados os principais parâmetros encontrados nas duas instituições, quanto às variáveis divergentes, em seus respectivos modelos múltiplos.

Tabela - 18 Variáveis divergentes no modelo múltiplo das duas instituições

Variável/Categoria	Frequência Absoluta Percentual	Taxas de Sobrevida após 5 anos Erro Padrão	p valor (log-rank)
Instituição I			
Paralisia de pares cranianos			0,0040
Sim	63 (40,64%)	36,31% (EP=6,28%)	
Não	89 (57,41%)	58,14% (EP=5,50%)	
Ignorado	3 (1,95%)	0	
Tipo de Cirurgia			<0,0001
Ressecção Completa	40 (25,80%)	63,84% (EP=7,74%)	
Ressecção Parcial	78 (50,32%)	53,30% (EP=5,97%)	
Outros	37 (23,88%)	18,11% (EP=6,66%)	
Instituição II			
Paralisia de pares cranianos			0,1566
Sim	23 (25,00%)	24,15% (EP=9,21%)	
Não	43 (40,74%)	41,79% (EP=8,01%)	
Ignorado	26 (34,26%)	46,07% (EP=10,18%)	
Tipo de Cirurgia			<0,0001
Ressecção Completa	20 (21,74%)	66,29% (EP=11,33%)	
Ressecção Parcial	44 (47,83%)	42,37% (EP=7,53%)	
Outros	28 (30,43%)	11,14% (EP=7,09%)	

Tabela - 19 Análise Univariada de Cox das duas instituições quanto às variáveis divergentes

Variável/ Categoria	RR Exp β	I C (95%)	P valor Variável	p valor Categorias
Instituição I				
Paralisia de pares cranianos			0,0056	
Sim	1	Referência		-
Não	0,4877	0,3066-0,7757		0,0024
Ignorado	1,3533	0,4164-4,3980		0,6149
Tipo de Cirurgia			<0,0001	
Ressecção Completa	1	Referência		-
Ressecção Parcial	1,3903	0,7439-2,5982		0,3017
Outros	4,1642	2,1786-7,9597		<0,0001
Instituição II				
Paralisia de pares cranianos			0,1744	
Sim	1	Referência		-
Não	0,5923	0,3158-1,1109		0,1027
Ignorado	0,5522	0,2676-1,1394		0,1081
Tipo de Cirurgia			0,0003	
Ressecção Completa	1	Referência		-
Ressecção Parcial	2,0796	0,8524-5,0740		0,1076
Outros	5,2803	2,1038-13,2533		0,0004

***RR= Razão das funções de risco**

Quando analisamos a variável, paralisia de pares cranianos ao diagnóstico, observamos que na análise univariada de Cox, existe padrão de proteção, em ambas as instituições, para aqueles pacientes que não apresentavam a alteração. Na instituição I, para a categoria de ignorados, a razão das funções de risco é de 1,3533, porém o intervalo de confiança é amplo e inclui a unidade. Atribuímos o achado à pequena frequência nesta categoria, de apenas três casos. Em ambas as instituições a categoria de pacientes que apresentavam paralisia de pares cranianos ao diagnóstico tiveram taxas de sobrevida inferiores à daqueles que não a apresentaram. A categoria de ignorados da instituição II inclui 28% dos casos (26 de 92), porém para toda a coorte esta categoria representa apenas 11,7% dos casos (29 de 247).

A variável tipo de cirurgia apresenta padrão similar, para as duas instituições, na análise univariada de Cox. Suas razões de risco são progressivamente crescentes para os grupos de pacientes que foram submetidos a ressecção parcial e para os outros que não foram submetidos nem a ressecção parcial, nem a ressecção completa, quando comparados com essa última. Em ambas as instituições, o intervalo de confiança para a categoria dos que foram submetidos a ressecção parcial inclui a unidade, o que atribuímos ao tamanho amostral.

As taxas de sobrevida observadas para ambas as instituições, também seguem padrões semelhantes, sendo mais elevadas para o grupo submetido a ressecções completas, seguidas por aqueles que receberam ressecção parcial e o grupo que não recebeu nenhuma das duas modalidades cirúrgicas apresentando a pior probabilidade de sobrevida após 5 anos.

Deduzimos que as divergências encontradas nas análises múltiplas realizadas para as instituições em separado, são devidas principalmente ao tamanho das coortes, tendo sido portanto interessante a sua análise conjunta.

7- DISCUSSÃO

A terapêutica atual da criança e do adolescente com câncer, visa principalmente alcançar maior número de curas, com a intensificação do tratamento naqueles casos de maior risco de recaída e ao mesmo tempo reduzir sua magnitude, naqueles casos em que o risco citado acima é menor. Como também, almeja diminuir a morbidade e seqüelas tardias devidas à terapêutica e à própria doença, sem reduzir o tempo de sobrevida já alcançado com as abordagens anteriores (D'Angio et al; 1989).

Uma criteriosa ponderação de todos os fatores envolvidos na sobrevida final dos pacientes deve ser efetuada, sendo que as diferenças encontradas em sua evolução, não podem ser atribuídas isoladamente ao tratamento efetuado (Shuster, 1989).

Os fatores que influenciam o prognóstico devem ser identificados e avaliados sempre que possível, em conjunto, uma vez que eles podem ser interdependentes (Hammond, 1986). A análise conjunta desses dados só foi possível graças ao uso da informática, que permitiu avaliações complexas de múltiplos fatores simultaneamente, permitindo identificar aqueles que teriam efeito preditivo isolado sobre o prognóstico final.

Em nosso estudo procuramos priorizar a análise de fatores relevantes em nosso meio, para que pudéssemos dar uma maior contribuição no sentido de intervenção, porém várias hipóteses não puderam ser testadas, por não termos obtido as informações necessárias nos prontuários médicos. Apesar de haver alguns relatos, no país, de que os pacientes, chegam aos centros especializados em fase mais avançada (Epelman, 1992), não conseguimos identificar fatores preditivos no modelo final que fossem, exclusivamente, próprios dos países subdesenvolvidos.

Apesar do relatado acima, alguns dos nossos achados, nos levam a crer que fatores sócio-econômicos e culturais, estão influenciando negativamente sobre as taxas sobrevida final dos nossos pacientes.

Constatamos que 88,3% dos pacientes passaram por outras instituições de saúde, antes de serem encaminhados aos hospitais onde foram tratados, porém, em muitas

oportunidades, apesar haver o relato no prontuário médico de que os pacientes procuraram anteriormente outras instituições, não havia o detalhamento de quais ou quantos serviços de saúde eles procuraram. Só obtivemos a informação a respeito do número de instituições procuradas em 59,5% dos casos.

O tempo transcorrido entre os primeiros sinais e sintomas e o diagnóstico, teve uma mediana de dois meses, o que nos parece muito longo para tumores tão agressivos, chegando mesmo a 14 anos em um paciente portador de um astrocitoma de baixo grau de malignidade.

Outro fator que nos leva a crer que existem deficiências no setor primário de atendimento é que, dos pacientes atendidos nos dois centros especializados, 50,6% eram portadores de tumores malignos e outros 19% não puderam ter o diagnóstico histopatológico por falta de condições clínicas, perfazendo 69,6% da coorte. Uma vez que o percentual de pacientes portadores de tumores benignos e de baixo grau de malignidade, encaminhados às instituições em estudo, foi muito baixo, acreditamos que esses pacientes estejam sendo tratados em hospitais gerais.

O percentual de 24,29% do total de pacientes da coorte (60 casos), em que foi possível a ressecção considerada completa pelo neurocirurgião e a presença de paralisia de pares cranianos ao diagnóstico em 34, 81% (86) dos casos, indicam que os mesmos chegam em fase avançada aos centros de tratamento especializados.

Neste estudo procuramos avaliar a importância de uma série de variáveis demográficas, clínicas, terapêuticas e específicas dos tumores mais frequentes da coorte de 247 pacientes, por nós analisada. Algumas variáveis não puderam ser analisadas quanto à sobrevida devido as suas pequenas frequências. Outras só puderam ser avaliadas quanto à sobrevida na análise univariada porque abrangiam apenas parte da coorte.

O índice de perdas (10,1%) foi considerado aceitável (Simon & Wittes, 1986).

7.1 - VARIÁVEIS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

A probabilidade de sobrevida global após 5 anos observada em nosso estudo, de 44,40% (EP= 3,30%) é inferior àquela mencionada pela *SEER*, para menores de 20 anos portadores de tumores do sistema nervoso central nos Estados Unidos, referente ao período de 1986 a 1991 que foi de 62% (IC=58,0-66,0) (Davis et al; 1998).

Não observamos diferença significativa entre as taxas de sobrevida das crianças menores de cinco anos, quando comparadas com as de outras faixas etárias. Embora este achado esteja em desacordo com as experiências relatadas por alguns autores.

Em estudo realizado com 55 crianças portadoras de PNET supratentoriais, foi observado na análise de Kaplan-Meier, taxas de sobrevida superiores para pacientes maiores de 3 anos, quando comparadas com aquelas observadas para pacientes da faixa etária entre 1,5 e 3 anos (Cohen et al; 1995). Albright et al; 1996, estudando 203 crianças portadoras de meduloblastoma de alto risco, encontrou resultados similares aos relatados anteriormente, utilizando a mesma técnica, para pacientes da mesma faixa de idade. Outro estudo, esse analisando 142 crianças portadoras de astrocitomas de baixo grau de malignidade, descreve, também utilizando a técnica de Kaplan-Meier, taxas de sobrevida após 5 anos inferiores para crianças menores de cinco anos quando comparadas com as mais velhas (Gajjar et al; 1997).

Outros autores, também utilizando a técnica de Kaplan-Meier, não encontraram associação entre a idade e o prognóstico. A maioria deles comparava as taxas de sobrevida após 5 anos, entre crianças menores e maiores de 5 anos de idade. Finlay et al; 1995, estudaram 172 crianças portadoras de astrocitomas de alto grau de malignidade, Pollack et al; 1995-B, estudaram 71 crianças portadoras de gliomas de baixo grau de malignidade localizados em hemisférios, Campbell et al; 1996, estudaram 31 crianças portadoras de astrocitomas de alto grau de malignidade, Wisoff et al; 1998, estudaram 172 crianças portadoras de astrocitoma de alto grau de malignidade. Alguns outros autores, utilizando a mesma técnica, porém avaliando faixas etárias diversas, também não encontraram associação entre a idade e piora do prognóstico, Evans et al; 1996, estudaram 36 crianças portadoras de

ependimomas da fossa posterior, comparando nesse caso, crianças menores e maiores de 10 anos de idade, Miralbell et al; 1997, estudaram 86 crianças portadoras de meduloblastoma comparando as faixas etárias de menores e maiores de 7 anos de idade.

A probabilidade de sobrevida acumulada após 5 anos observada para ambos os sexos, foi similar em nosso estudo, o que está de acordo com a maioria dos dados da literatura. (Cohen et al; 1995, Albright et al; 1996, Campbell et al; 1996, Khafaga et al; 1996, Miralbell et al; 1996, Merchant et al; 1997, Robertson et al; 1998), embora alguns autores relatarem melhor tempo de sobrevida para o sexo feminino. (Tait et al; 1990, Jenkin et al; 1990, Finlay et al; 1995, Evans et al; 1996, Weil et al; 1998, Wisoff et al; 1998).

Quanto ao número de instituições procuradas pelos pacientes em estudo, não conseguimos obter a informação no prontuário médico em 40,5% dos casos. Dentre aqueles onde foi obtida a informação, não encontramos diferença significativa das taxas de sobrevida entre os que procuraram até duas instituições de saúde e aqueles que procuraram mais de dois locais de atendimento. Porém, observamos que somente 22,7% da coorte (56 pacientes) passaram por apenas uma instituição de saúde antes de serem encaminhados. Consideramos que esta seria a conduta ideal, ou seja, que a suspeita diagnóstica ocorresse no primeiro atendimento e que em seguida o paciente fosse encaminhado a um setor especializado, com larga experiência na condução dos casos. Observamos ainda, em nossa casuística, que 16,9% dos pacientes (42) passaram por três ou mais setores de atendimento primário, antes do encaminhamento, o que certamente, os fez perder tempo, que sabemos ser crucial quando se deseja a realização do diagnóstico precoce. A precocidade do diagnóstico, constitui a única estratégia, utilizada pelos oncologistas pediátricos e outros profissionais que tratam de crianças e adolescentes portadoras de neoplasias, para uma intervenção satisfatória, uma vez que não dispomos de testes de rastreamento que muito ajudam no caso dos tumores do adulto (Miller et al; 1995, Gurney et al; 1995). Não encontramos dados na literatura sobre este aspecto, uma vez que este não parece ser um problema que ocorra com frequência nos países desenvolvidos.

Procuramos realizar o estudo com dados de duas instituições, devido à raridade dos tumores pediátricos em relação àqueles dos adultos e assim obter uma coorte com maior número de casos. Desta forma pudemos obter resultados estatísticos mais significativos. As duas instituições escolhidas são consideradas como referência para o tratamento do câncer e seguiam protocolos terapêuticos similares no período analisado. Ambas estão instaladas em grandes capitais e recebem pacientes, não só de suas cidades, mas de várias regiões do Brasil. A taxa de sobrevida global após cinco anos entre as duas instituições, teve diferença entre as

curvas, no limite da significância. Como as duas instituições, apresentavam comportamento similar em relação aos riscos e sobrevida das variáveis consideradas mais significativas e que foram preditivas no modelo final, decidimos manter a análise conjunta dos dados.

A realização do exame histopatológico, por meio de qualquer intervenção incluindo uma simples biópsia, influenciou de maneira decisiva, em nosso estudo, sobre as taxas de sobrevida. A probabilidade de sobrevida acumulada após 5 anos dos pacientes que tiveram comprovação histopatológica foi largamente superior à daqueles em que ela não foi realizada ($p < 0,001$). Sabemos que 85% dos casos (40 de 47) que não tiveram o tipo histopatológico definido, eram portadores de tumores primários de tronco cerebral, porém os 15% restantes (7 casos), tratavam-se de tumores tão avançados ao diagnóstico, que qualquer tipo de intervenção poria em risco suas vidas. Por esta razão foram tratados sem a obtenção deste dado essencial que é a caracterização do diagnóstico histopatológico. Devemos ressaltar que a obtenção do diagnóstico por biópsia estereotáxica, ainda não tinha seu uso amplamente difundido no período em que o nosso estudo foi realizado e apenas um paciente foi submetido a esta técnica. O percentual de pacientes em nosso estudo, sem confirmação histopatológica foi de 19% (47 de 247), enquanto que este mesmo percentual avaliado pela *SEER* para menores de 20 anos, no período de 1973 a 1991, foi de 2% (72 de 3 433) (Davis et al; 1998).

Quando avaliados quanto à localização topográfica primária encontramos taxas de sobrevida superiores para os tumores supratentoriais em relação aos infratentoriais. Ainda, quando retiramos da análise os tumores primários de tronco que apresentam sobrevida muito pobre, a diferença persistiu a favor dos tumores supratentoriais. A diferença teve significância estatística em ambas as análises univariadas (log-rank $p=0,0008$ e Cox $p=0,0596$). Este achado contradiz o descrito por alguns autores que encontram pior evolução entre os tumores supratentoriais (Packer et al; 1994-A). Acreditamos que a pior sobrevida encontrada entre os tumores infratentoriais se deve ao fato de que entre os 94 tumores de fossa posterior, não primários de tronco, em 27,7% (26 casos) havia relato de infiltração do tronco cerebral que é um fator de piora do prognóstico (Nazar et al; 1990, Heidman et al; 1997).

Quanto ao período de duração dos sintomas, observamos que os pacientes que eram diagnosticados em tempo inferior a 12 meses de evolução, apresentavam pior prognóstico que os demais. Constatamos que havia associação entre o tempo de demora para a realização do diagnóstico e o grau de diferenciação celular dos tumores, aqueles de baixo grau e benignos sendo diagnosticados mais tardiamente que os malignos e os que não realizaram exame histopatológico. Atribuimos a diferença de sobrevida encontrada, ao grau de

diferenciação celular dos tumores e não ao tempo de demora para o início da terapêutica, que consideramos, de qualquer maneira muito longo (tempo mediano de 2 meses).

Para os pacientes que apresentaram paralisia de pares cranianos ao diagnóstico, a sobrevida foi inferior aos daqueles que não a apresentaram e do grupo em que essa informação era ignorada. A diferença entre as curvas foi estatisticamente significativa ($p=0,0034$), sendo tal achado compatível com a descrição da literatura (Pierre-khan et al; 1993, Packer et al; 1994-A). Esse achado foi de grande importância em nosso estudo, permanecendo como variável independente no modelo múltiplo, o que vem corroborar a hipótese de que os pacientes em nosso meio, estão chegando aos centros especializados em fases avançadas, já com infiltração de órgãos contíguos.

A infiltração do tronco por tumores da fossa posterior é descrita na literatura como fator de piora da sobrevida por alguns autores (Nazzar et al; 1990, Heidman et al; 1997). Na nossa casuística, os tumores dessa localização que infiltravam o tronco apresentaram taxas de sobrevida inferiores às daqueles que não o infiltravam, sendo a diferença entre as curvas estatisticamente significativa ($p= 0,0017$).

7.2 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO TIPO DE TUMOR E AO SEU GRAU DE DIFERENCIAÇÃO CELULAR

Entre os pacientes que tiveram o diagnóstico histopatológico confirmado, 77% eram representados por três tipos: os astrocitomas, os meduloblastomas e os endimomas.

Os mais frequentes, os astrocitomas, constituíram 32% dos casos (64), sendo que 65,6% (42 casos) deles foram considerados de baixo grau de malignidade e 34,4% (22) eram de alto grau de malignidade. As taxas de sobrevida global após 5 anos foram de 65,22% (EP=6,15), sendo compatível com os resultados observados na literatura, uma vez que estamos englobando aqui tumores de alto e baixo grau de malignidade (Finlay et al; 1995 Geyer et al; 1995, Pollack et al; 1995-B, Campbell et al; 1996, Gajjar et al; 1997, Davis et al; 1998, Wisoff et al; 1998).

Os meduloblastomas foram os tumores com a segunda maior frequência entre os nossos dados, 26,5% (53 casos). Sua probabilidade de sobrevida global após 5 anos foi de 42,92% (EP= 7,10%), considerada inferior aos dados encontrados na literatura que variaram entre os autores pesquisados, de 44,5% (IC=28,1%-59,7%) a 84 % para taxas de sobrevida global de 5 anos. Esse tumor tem sido um dos mais beneficiados pelo aprimoramento das abordagens terapêuticas introduzidas nas últimas décadas, sendo considerado como um dos mais sensíveis à quimioterapia e radioterapia. Quando diagnosticado precocemente, é passível de ressecção cirúrgica completa na maioria dos casos. (Evans et al; 1990, Jenkin et al; 1990, Tait et al; 1990, Packer et al; 1994-B, Albright et al 1996, Khafaga et al 1996, Miralbell et al 1997, Davis et al; 1998, Weil et al 1998). Ressaltamos que em nossa casuística, em 30,18% dos casos (16) havia relato de que o tumor infiltrava o tronco cerebral por contigüidade, o que restringe a possibilidade de ressecção cirúrgica dos mesmos. Em 32,0% (17 casos) havia o relato de ausência de infiltração do tronco e em 37,82% (20 casos) esta informação não estava disponível no prontuário. Em apenas 43,4% (23 casos) foi possível a ressecção considerada como completa pelo neurocirurgião. Outro agravante, foi o achado de que todos os pacientes que apresentaram metástases ao diagnóstico, em toda a coorte eram portadores de meduloblastomas e em 28,3% (15) dos casos, já apresentavam paralisia de pares cranianos ao diagnóstico, que foi uma variável independente para a piora do prognóstico em nosso estudo. Deduzimos que os pacientes portadores dessa neoplasia já chegaram ao centro especializado com doença avançada, o que poderia explicar a taxa de sobrevida encontrada. A intervenção, em nosso meio, no sentido da realização do diagnóstico precoce, certamente poderia alterar para melhor, a evolução e prognóstico final desse tumor.

Em relação à terceira neoplasia mais frequente, os ependimomas, encontramos taxa de sobrevida após 5 anos de 40,14% (EP=8,36%), tratando-se de 23,5% (47 casos) dos tumores com diagnóstico histopatológico confirmado. A taxa de sobrevida encontrada em nossa casuística não difere daquela relatada pela maioria dos autores. (Goldwein et al; 1990, Nazar et al; 1990, Rousseau et al; 1993, Pollack et al; 1995, Evans et al; 1996, Merchant et al; 1997, Robertson et al 1998). Porém há relato na literatura em que os autores encontraram sobrevida de 4 anos de 90% (EP= 3%), analisando pacientes portadores de ependimomas de baixo grau de malignidade (Gajjar et al; 1997).

Em nossa casuística o grau de diferenciação celular dos tumores teve associação muito importante com a evolução. Os tumores benignos e de baixo grau, apresentaram evolução claramente superior àquela apresentada pelos tumores malignos e aqueles que não puderam ser avaliados quanto ao grau por não terem realizado o exame histopatológico, com

alta significância estatística nas análises univariadas ($p < 0,001$ pelo método de log-rank e de Cox). Essa variável foi também altamente significativa no modelo múltiplo ($p < 0,001$). Esses resultados corroboram os descritos por vários autores (Finlay et al; 1995, Geyer et al; 1995, Campbell et al; 1996, Prasad et al; 1996, Allen et al; 1998).

Os tumores primários do tronco cerebral constituem um grupo de grande relevância tendo contribuído em nosso estudo com 20,24% dos casos (50). A taxa de sobrevida encontrada foi muito inferior àquela observada para o restante da coorte. A diferença entre as curvas foi altamente significativa ($p < 0,001$), não diferindo dos índices relatados pela literatura (Pierre-khan; 1993, Packer et al; 1994-A). Na coorte em estudo, 80% dos casos (40) não sofreram qualquer intervenção cirúrgica. Em 12% (6 casos) foi possível a ressecção parcial e em 8% (4 casos) foi realizado somente a biópsia. Em oito casos tratavam-se de astrocitomas de alto grau de malignidade e os outros dois eram astrocitomas de baixo grau de malignidade. Os tumores considerados, pelos exames de imagem como localizados, tiveram taxas de sobrevida superiores às daquelas obtidas para os tumores considerados difusos ($p=0,0380$). A taxa de sobrevida para os exofíticos foi superior àquela dos endofíticos porém a diferença entre as curvas não apresentou significância estatística ($p=0,1819$). Atribuímos a não significância estatística para a diferença entre estas curvas ao tamanho da amostra.

7.3 VARIÁVEIS RELACIONADAS À TERAPÊUTICA

Decidimos analisar as variáveis relacionadas ao tratamento, porque embora os tumores do sistema nervoso central constituam uma gama de neoplasias, com diferentes comportamentos; as abordagens terapêuticas são similares englobando as três modalidades mais correntes: a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia.

A evolução final, muitas vezes, está mais relacionada à localização dos mesmos dentro da caixa craniana, do que às propriedades biológicas do tumor. Por essa razão, a maioria dos autores apresentam seus resultados em conjunto, o que não ocorre para a maioria

dos tumores pediátricos que são sempre estudados de acordo com sua classificação histopatológica.

As limitações ao uso de uma ou outra modalidade terapêutica e à sua análise conjunta serão discutidos nos capítulos referentes a cada tipo de tratamento.

7.3.1 VARIÁVEIS RELACIONADAS A CIRURGIA

A diferença entre as taxas de sobrevida entre os pacientes que não realizaram qualquer tipo de cirurgia e aqueles que realizaram pelo menos uma modalidade foi altamente significativa ($p < 0,001$).

Quando analisamos a probabilidade de sobrevida acumulada, quanto à extensão do tratamento cirúrgico, também observamos alta significância estatística entre as categorias ($p < 0,001$). Os pacientes que foram submetidos à exérese considerada completa pelo neurocirurgião, apresentaram taxa de sobrevida superior à daqueles cuja ressecção foi considerada parcial, que por sua vez foi ainda superior que aquela observada para os demais pacientes. Esta variável, permaneceu no modelo final como preditiva. Sua importância é largamente aceita por inúmeros autores (Hughes et al; 1988, Nazzar et al; 1990, Tait et al; 1990, Pierre-khan et al; 1993, Rousseau et al; 1993, Wisoff et al; 1993, Finlay et al; 1995, Pollack et al; 1995, Campbell et al; 1996, Khafaga et al; 1996, Merchant et al; 1997, Robertson et al; 1998, Weil et al; 1998, Wisoff et al; 1998).

Acreditamos que seja indiscutível a necessidade da realização da cirurgia, a mais ampla possível, para a obtenção de tempos de sobrevida maiores ou mesmo de cura dos pacientes com tumores do sistema nervoso central, sejam eles de natureza benigna ou maligna. Resta-nos a questão do porque, em nosso meio, e especificamente nas duas instituições por nós analisadas, o número de cirurgias em que se obteve a ressecção considerada como completa foi tão reduzido, 24,29% da coorte (60 pacientes).

Reconhecemos que para os tumores de localização primária em tronco cerebral, existe a dificuldade de se obter a ressecção cirúrgica, por suas peculiaridades já citadas, porém em nosso estudo eles representaram em torno de 20% de toda a coorte.

Devemos ressaltar, que a abordagem cirúrgica dos tumores do sistema nervoso central, requer equipe altamente especializada, não só de neurocirurgiões, como também de infra estrutura hospitalar, equipada com unidades de tratamento intensivo, onde os pacientes devem passar o pós-operatório, devido a freqüentes complicações neste período, porém controláveis se prontamente identificadas e tratadas. As duas instituições que participaram do estudo preenchem todos estes requisitos, possuindo neurocirurgiões treinados, unidades de tratamento intensivo bem aparelhadas e aparelhos para estudo de imagens de última geração.

Quanto às circunstâncias em que as cirurgias foram realizadas, observamos que, 28,3 % (17 de 60) das ressecções consideradas completas, foram realizadas antes do encaminhamento às instituições especializadas e 31,2% (39 de 125) dos pacientes que tiveram sua ressecção considerada como parcial, a realizaram em outras instituições, num período anterior ao encaminhamento. Embora não tenhamos conhecimento das condições e infra-estrutura destas outras instituições, não podemos atribuir completamente ao fato das cirurgias terem ocorrido fora das instituições em estudo, a justificativa dos achados, uma vez que a maioria das intervenções cirúrgicas ocorreu dentro dos centros especializados, 71,7% das ressecções completas e 68,8% das ressecções parciais. Resta-nos deduzir que os pacientes estão chegando às instituições em fase tardia, com tumores muito avançados, o que impediria a ressecção mais ampla.

Não houve diferença significativa da taxas de sobrevida entre os pacientes que receberam derivações ventrículo-peritoneais e aqueles que não a receberam. O achado é compatível com aquele encontrado por outros autores (Jenkin et al; 1990, Berger et al; 1991).

Quando excluimos os pacientes que foram submetidos a derivações ventrículo-peritoneais, procurando avaliar se o número de intervenções cirúrgicas iniciais sobre o tumor primário, prévias ao tratamento complementar, influenciaria na sobrevida final, observamos que, aqueles pacientes que não receberam nenhuma cirurgia tiveram as piores taxas de sobrevida. A probabilidade de sobrevida após 5 anos, para os pacientes que foram submetidos a apenas uma cirurgia, prévia aos outros tratamentos, foi claramente superior à daqueles que foram submetidos a repetidas intervenções cirúrgicas, antes de dar início ao tratamento complementar indicado. A diferença entre as curvas foi altamente significativa ($p < 0,001$). Não encontramos dados na literatura abrangendo este aspecto, uma vez que o procedimento padrão é a realização de apenas uma intervenção cirúrgica e em seguida iniciar o tratamento complementar, quando indicado. Este é um parâmetro que deve ser observado com atenção, já que uma das causas da reintervenção seria o encaminhamento tardio, quando o tumor já retomou seu crescimento, algumas vezes atingindo volume maior do que o anterior

à primeira cirurgia. A reintervenção pode ser acompanhada de complicações como fístulas liquóricas e dificuldades de cicatrização, que podem retardar ou inviabilizar o início do tratamento complementar.

As reintervenções cirúrgicas que ocorreram durante o transcorrer do tratamento não modificaram as taxas de sobrevida.

7.3.2 - VARIÁVEIS RELACIONADAS À RADIOTERAPIA

Quando avaliamos toda a coorte quanto à realização ou não da radioterapia, encontramos diferença de sobrevida favorecendo aqueles que o tinham realizado. A significância estatística entre as curvas encontrava-se no limite da significância ($p=0,0677$). O achado poderia ser justificado pelo fato de estarmos analisando toda a coorte em conjunto, ou seja, estávamos incluindo pacientes portadores de tumores benignos e de baixo grau de malignidade, que muitas vezes não realizam tal tratamento por não haver indicação para o mesmo, como nos casos de portadores de tumores benignos e de baixo grau de malignidade que foram submetidos à ressecção cirúrgica completa.

Analisando, a realização da radioterapia, estratificada por grau de diferenciação celular observamos que, dentre os pacientes que realizaram o tratamento, as taxas de sobrevida foram superiores para tumores benignos e de baixo grau de malignidade, em relação àquelas encontradas para os tumores malignos, sendo ainda mais baixas para aqueles que não tinham o grau histopatológico definido. Os pacientes que não realizaram o tratamento radioterápico tinham distribuição de frequências similar aos que o realizaram, quanto ao grau de diferenciação celular. Esses apresentaram as taxas de sobrevida mais baixas. A diferença entre as curvas foi altamente significativa sob o ponto de vista estatístico, favorecendo a realização do tratamento ($p<0,001$).

Quando analisamos a realização do tratamento pelos tipos de tumor mais freqüentes em nossa casuística, observamos que para os astrocitomas e ependimomas, a diferença entre as curvas para os que não realizaram o tratamento em relação àqueles que o fizeram, não apresentou significância estatística, respectivamente ($p=0,8982$ e $p=0,3287$). Como os dois tumores citados acima englobam casos de alto e baixo grau de malignidade, a

não indicação do tratamento radioterápico pode estar associada a outros fatores que melhoram o prognóstico, como a extensão cirúrgica associada ao baixo grau de malignidade. Em relação aos meduloblastomas, a diferença entre as curvas apresentou significância estatística ($p=0,0001$). Devemos ressaltar que para esse tumor, a radioterapia é indicada para todos os casos. Para os tumores de tronco, a diferença entre as curvas não teve significância estatística ($p=0,1817$) o que atribuímos ao pequeno número de pacientes que não recebeu o tratamento, 6 casos que evoluíram para o óbito. Para esses tumores a radioterapia é sempre indicada porque, embora haja um pequeno percentual deles representados por tumores de baixo grau de malignidade, a possibilidade de ressecção completa é praticamente nula.

A realização do tratamento radioterápico permaneceu no modelo final, como preditiva por seu efeito isolado sobre a sobrevida, com alto grau de significância ($p<0,001$). Sua importância é reconhecida por inúmeros autores para o tratamento de vários tipos de tumores tais como: ependimoma (Goldwein et al; 1990, Rousseau et al; 1993), craniofaringioma (Hetelekidis et al; 1993), meduloblastoma (Packer et al; 1994-B, Miralbell et al; 1997), tumores primários da medula espinhal (O'Sullivan et al; 1994) e vários tumores benignos e de baixo e alto grau de malignidade (Heidman et al; 1997).

Quando analisamos a radioterapia, quanto ao momento em que ela foi iniciada dentro do tratamento geral, observamos que aqueles que a realizaram no pós-operatório apresentaram sobrevida superior aos que a realizaram após a quimioterapia ou que realizaram a modalidade em sanduíche ou ainda daqueles que realizaram a radioterapia exclusiva. A variável foi altamente significativa ($p<0,001$). Preferimos discutir suas implicações posteriormente, quando discutirmos sobre a quimioterapia. Para aqueles pacientes que tiveram na radioterapia, sua única modalidade de tratamento, já abordamos o assunto quando discutimos a não realização do tratamento cirúrgico.

Em nossa casuística, a dose da radioterapia em cGy recebida sobre o tumor primário, estratificada em duas categorias, abaixo da mediana e igual ou superior à mediana, não apresentou significância estatística entre as curvas ($p=0,4260$).

7.3.3 VARIÁVEIS RELACIONADAS QUIMIOTERAPIA

Quando analisada toda a coorte observamos que os pacientes que foram submetidos à quimioterapia, apresentaram taxa de sobrevida após 5 anos, inferior àquela apresentada por aqueles que não receberam o tratamento ($p=0,0131$).

Como a quimioterapia foi considerada uma variável tempo dependente, a analisamos separadamente, em dois períodos distintos. No primeiro período, 1985-89 e no segundo período 1990-93, observamos que o padrão de piores taxas de sobrevida para aqueles pacientes que receberam o tratamento, permanece para ambos os períodos, se bem que para o segundo, não encontramos significância estatística entre as curvas ($p=0,1208$) que talvez seja devida ao menor número de pacientes neste período (96 pacientes sendo que 33 foram submetidos ao tratamento quimioterápico).

O padrão, de menores taxas de sobrevida para os pacientes que receberam a quimioterapia, permaneceu em quase todos os aspectos que procuramos analisar. O tipo de esquema utilizado, que só pôde ser avaliado no segundo período, uma vez que no primeiro nenhum paciente recebeu o esquema II, não apresentou significância estatística entre as curvas. O momento de indicação do tratamento, também não apresentou diferença estatística significativa, para ambos os períodos.

Uma diferença observada entre os dois períodos, que achamos importante ressaltar, é que no primeiro período 51,9% iniciaram o tratamento, quando o tumor já era recorrente, ou seja, o paciente já havia terminado o tratamento considerado padrão para a época (cirurgia e radioterapia) e diante da evolução do tumor, foi indicado a quimioterapia, numa tentativa de resgatar ou retardar a evolução da doença, quando já não havia nenhuma outra alternativa terapêutica. No segundo período, já havia uma maior experiência em relação a esta modalidade de tratamento e a indicação quando da recorrência só ocorreu em 30,3% dos casos.

Diferenças significativas sob o ponto de vista estatístico, foram encontradas para ambos os períodos quando foi feita a estratificação por grau de diferenciação celular, porém os resultados obtidos refletem mais, a diferença devida ao grau de malignidade do que pelo tratamento quimioterápico *de per se*.

A única variável que nos dá uma indicação da importância deste tratamento foi aquela que avaliou a sua interrupção, independente de suas causas. Os pacientes que tiveram

indicação do tratamento quimioterápico e que o realizaram completamente conforme o previsto, tiveram no primeiro período taxas de sobrevida superiores àquelas observadas para os que o interromperam, com diferença significativa entre as curvas ($p=0,0176$). Para o segundo período, a diferença entre as curvas estava no limite da significância ($p=0,0788$).

Em uma visão superficial destes achados poderíamos deduzir que a quimioterapia seria um fator agravante do prognóstico. Porém este estudo não foi desenhado para avaliação terapêutica e não podemos tirar conclusões deste teor. Podemos constatar, que houve uma grande diferença entre o grupo de pacientes que recebeu a quimioterapia em relação aos pacientes que não a realizaram. Os pacientes que receberam esta modalidade terapêutica, diferiam daqueles que não o receberam em relação à gravidade dos casos. Os casos elegíveis para receber a quimioterapia, eram sempre os que apresentavam maior risco de recaída ou já eram recorrentes no momento da indicação desta modalidade terapêutica.

O tratamento quimioterápico teve seu uso mais difundido na década de 80. Os primeiros casos, para os quais ele foi usado, se tratavam de pacientes com recaída, para os quais não haviam mais possibilidades terapêuticas. Posteriormente ele passou a ser indicado naqueles casos de portadores de tumores sabidamente de pior prognóstico. Mesmo no caso dos meduloblastomas, atualmente reconhecido como um dos tumores mais quimiossensíveis, a quimioterapia só era e continua sendo indicada atualmente, somente para os tumores considerados de alto risco, baseada na classificação de Chang. Ainda assim, alguns autores encontraram expressiva melhora da sobrevida com o uso da quimioterapia, quando analisados exclusivamente os meduloblastomas considerados de alto risco (Tait et al; 1990).

O uso da quimioterapia se estendeu para outros grupos considerados de maior risco de recaída, como os tumores de alto grau de malignidade (Goldwein et al; 1990), para as crianças menores de três anos de idade portadoras de tumores de alto grau de malignidade, com o objetivo de suprimir ou postergar a radioterapia que seria responsável por seqüelas muito graves, para esta faixa etária (Geyer et al; 1994, Pollack et al; 1995-A, Gajjar et al; 1997).

O uso da quimioterapia para tumores de baixo grau de malignidade é muito restrito e tem indicação, em geral, em tumores que recorreram a despeito dos outros tratamentos (Moghrabi et al; 1993).

Em nosso estudo somente 4,7% dos pacientes (4 casos) que receberam a quimioterapia, eram portadores de tumores de baixo grau de malignidade. Em 71,8% (61 casos) os tumores eram de alto grau de malignidade e em 23,5% (20 casos) o grau de diferenciação não foi determinado. Nenhum paciente portador de tumor benigno recebeu o

tratamento. Receberam quimioterapia, na coorte por nós analisada, 33 casos de meduloblastoma de alto risco (38,82%), 14 casos de ependimomas (16,47%), 7 casos de astrocitomas (8,23%), 4 casos de PNET (4,70%), 2 casos de glioblastomas multiforme (2,35%), 2 casos de oligodendrogliomas (2,35%), 1 caso de glioma misto (1,17%), 1 caso de pinealoblastoma (1,17%) e 1 caso de tumor de células germinativas primário do sistema nervoso central (1,17%). Em 20 casos (23,57%) a histopatologia não foi realizada, sendo que destes, 17 casos eram primários de tronco cerebral.

Vários ensaios clínicos, aleatorizados, têm sido realizados por inúmeros pesquisadores no sentido de comprovar a eficácia da quimioterapia, de avaliar sua melhor indicação ou de comparar esquemas quimioterápicos para diferentes tipos de tumores tais como: meduloblastomas (Evans et al; 1990, Tait et al; 1990, Packer et al; 1994-B, Albright et al; 1996), tumores primitivos do neuroectoderma, não meduloblastomas (PNET) (Geyer et al; 1994, Cohen et al; 1995, Jakacki et al; 1995), ependimomas malignos (Geyer et al; 1994, Merchant et al; 1997), Astrocitomas de alto grau de malignidade (astrocitomas anaplásicos e glioblastomas multiforme) (Finlay et al; 1995, Geyer et al; 1995, Wisoff et al; 1998), astrocitomas mistos (Geyer et al; 1995), ependimomas da fossa posterior (Evans et al; 1996), ependimomas (Robertson et al; 1998).

Acreditamos ser este o caminho para a definição do verdadeiro papel do tratamento quimioterápico, por meio de ensaios clínicos aleatorizados, comparando grupos similares entre si.

Como os esquemas terapêuticos preconizam o início da quimioterapia, após o tratamento cirúrgico, antes da radioterapia, somos da opinião de que, o tratamento quimioterápico deverá ser usado naqueles casos, onde sua eficácia já foi comprovada por meio de ensaios clínicos. Porém, deverá ser usado com parcimônia e controle freqüente, para a qualquer sinal de evolução da doença, ser interrompido e dar início à radioterapia, para não retardar uma modalidade terapêutica reconhecida como altamente responsável pela melhora da sobrevida dos pacientes portadores de tumores do sistema nervoso central.

8 - CONCLUSÕES

Os achados do presente trabalho permitem-nos concluir que: quatro variáveis apresentaram valor preditivo isolado sobre a sobrevida final, influenciando diretamente a evolução de toda a coorte. São elas:

- O grau de diferenciação celular, com os portadores de tumores benignos e de baixo grau apresentando evolução significativamente superior àquela apresentada pelos tumores de alto grau de malignidade e daqueles que não tiveram o exame histopatológico realizado ($p < 0,001$).
- A extensão da ressecção cirúrgica, sendo que os pacientes que foram submetidos a ressecção completa apresentaram evolução mais favorável do que aqueles que foram submetidos a ressecção parcial e os que receberam outros tratamentos cirúrgicos ou os que não o receberam em nenhuma ocasião ($p = 0,0026$).
- A realização da radioterapia, sendo que os pacientes que foram submetidos a esse tratamento apresentaram evolução mais favorável do que aqueles que não o realizaram ($p < 0,001$).
- A presença de paralisia de pares cranianos ao diagnóstico, sendo que os pacientes que eram portadores desta alteração apresentaram taxas de sobrevida inferiores às encontradas para aqueles que não a apresentaram e às daqueles cuja informação era ignorada ($p = 0,0101$).

A análise das demais variáveis permitem-nos concluir que:

- A probabilidade de sobrevida global após 5 anos de toda a coorte foi de 44,40% (EP=3,30%)
- Não houve diferença estatística significativa entre as curvas de sobrevida para as variáveis idade e sexo.
- As taxas de sobrevida observadas foram proporcionais ao grau de malignidade dos tumores, sendo superior para aqueles considerados benignos e de de baixo grau seguidas pelos de alto grau e grau não realizado.
- O prognóstico dos pacientes que realizaram o exame histopatológico foi significativamente melhor do que o daqueles que não o realizaram.
- A taxa de sobrevida global dos pacientes portadores de astrocitomas (incluindo os de baixo e alto grau), foi de 65,22% (EP= 6,15%).
- A taxa de sobrevida global dos pacientes portadores de meduloblastomas foi de 42,92% (EP= 7,10%).
- A taxa de sobrevida global dos pacientes portadores de ependimomas foi de 40,14% (EP=8,3 6%).
- Os pacientes portadores de tumores de localização infratentorial apresentaram taxa de sobrevida significativamente menor do que os de localização supra-tentorial.
- Os pacientes que apresentavam paralisia de pares cranianos ao diagnóstico apresentaram evolução pior do que os que não a apresentaram.

- Os tumores primários de tronco cerebral apresentaram sobrevida global muito reduzida, da ordem de 18,88% (EP=5,94), muito inferior ao restante da coorte. Aqueles considerados como localizados, tiveram prognóstico superior aos difusos.
- A diferença entre as probabilidade de sobrevida acumulada após 5 anos, para aqueles pacientes que não foram submetidos ao tratamento cirúrgico, quando comparados com aqueles que realizaram algum tipo de cirurgia, ainda que fosse apenas o implante de derivações, foi altamente significativa, favorecendo o segundo grupo.
- Os pacientes que foram submetidos a exérese completa do tumor apresentaram taxa de sobrevida de 64,5% (EP=6,40%), para aqueles em que a ressecção foi considerada parcial ela foi de 49,20% (EP=4,70%) e para os demais ela foi de 15,34% (EP= 4,87%).
- Não houve diferença de sobrevida significativa entre os pacientes que receberam e os que não receberam derivações ventrículo-peritoneais.
- As reintervenções cirúrgicas que ocorreram no transcorrer do tratamento não alteraram o prognóstico, porém quando os pacientes receberam mais de uma intervenção cirúrgica na fase inicial, prévia ao início do tratamento complementar, tiveram taxas de sobrevida inferiores aos daqueles que só receberam uma intervenção inicial.
- Os pacientes que receberam radioterapia evoluíram melhor do que aqueles que não a receberam.
- A dose de radioterapia sobre o tumor primário, não influenciou o prognóstico.
- Os pacientes que receberam quimioterapia apresentaram taxa de sobrevida inferior quando comparados àqueles que não o receberam.
- Os pacientes que receberam quimioterapia, quando analisados em dois períodos distintos, não apresentaram diferença significativa para os dois principais tipos de tratamento utilizados e o momento da sua indicação.

- Para aqueles pacientes que realizaram a quimioterapia, a interrupção da mesma piorou o prognóstico, em ambos os períodos analisados.
- Os resultados negativos observados em relação à quimioterapia se devem, provavelmente, às diferenças entre os grupos para os quais o tratamento foi indicado, em relação ao grupo que não recebeu esta modalidade terapêutica, uma vez que só foram submetidos a esse tratamento, o grupo de pacientes considerados como de alto risco para recaída ou já eram recorrentes e que independente da quimioterapia já apresentam regularmente, pior evolução.

Principais estudos sobre fatores prognósticos e sobrevida de pacientes portadores de tumores do sistema nervoso central.

Autor/Ano/país

Davis et al/1998/ EUA

População estudada

24 553 pacientes portadores de Tumores Cerebrais inscritos na *SEER* entre 1973-1991. Serão relatados aqui somente os resultados de 3433 pacientes < de 20 anos.

Tipo de Tumor

Glioblastoma multiforme, astrocitoma, astrocitoma pilocítico, meduloblastoma, ependimoma, oligodendroglioma, glioma misto, outros gliomas, outros.

Variáveis estudadas

Histopatologia, década do diagnóstico

Metodologia

Análise de sobrevida. Técnica de Kaplan-Meier.

Para avaliar potenciais mudanças de sobrevida no tempo, três períodos foram selecionados de acordo com o ano de diagnóstico: 1973-80, 1981-85, 1986-91.

Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para comparar taxas de sobrevida entre os três períodos porém foram incluídos os adultos. As taxas de sobrevida são relatadas separadamente por período de tempo somente se houver diferença estatisticamente significativa no tempo, utilizando o procedimento de múltiplas comparações ($p < 0,05$) para intervalos de confiança simultâneos.

Resultados

Sobrevida de 5 anos para o grupo etário < 20 anos:

Sobrevida Global =

1973-80=53% (IC=50%-57%)

1981-85=61% (IC=57%-65%)

1986-91=62%(IC=58%-66%)

Glioblastoma multiforme = 21% (IC=15%-27%), astrocitoma =72%(IC=69%-74%)

astrocitoma pilocítico= 89%(IC=84%-93%), meduloblastoma 1973-80=67%(IC=66%-

68%)1981-85=71%(IC=70%-72%)1986-91=72% (IC=71%-73%), ependimoma=43%

(IC=36%-50%), oligodendroglioma=74% (IC=65%-84%), glioma misto = 65% (IC=53%-

78%), outros gliomas=39% (IC=34%-45%), outros=59%(IC=53%-64%).

No modelo de Cox foram incluídos os adultos

Autor/Ano/país

Wisoff et al/1998/EUA

População estudada

172 crianças (2 a 21 anos de idade) que fizeram parte do estudo 945 do Children's Cancer Group (CCG) entre 04/1985 e 05/1990

Tipo de Tumor

Astrocitomas de alto grau de malignidade (astrocitoma anaplásico - AA e glioblastoma

multiforme - GBM)

Variáveis estudadas

Localização, idade ao diagnóstico, extensão cirúrgica, histopatologia, medicação pré-operatória, sexo, raça, presença de metástases ao diagnóstico, regime quimioterápico

Metodologia

Ensaio clínico aleatorizado: de acordo com a extensão cirúrgica os pacientes recebiam o esquema quimioterápico conhecido como “8 em 1” ou a combinação de três drogas: predinisona, CCNU e vincristina (PCV). Todos os pacientes foram submetidos a radioterapia. Análise de sobrevida (sobrevida global e sobrevida livre de progressão). Técnica de Kaplan-Meier.

Erro Padrão segundo Peto et al. Distribuições comparadas pela estatística de Mantel-Haenszel estratificada. Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância das variáveis.

Resultados

Análise univariada:

GBM vs AA: (p=0,06)

>90% ressecção vs ≤90% (p=0,03)

idade em anos: ≤ 5 vs 6-14 vs ≥ 15 (p=0,9)

brancos vs não brancos (p=0,3)

masculino vs feminino (p=0,04)

tumor do hemisfério vs outras localizações (p=0,7)

tumores da linha média vs outras localizações (p=0,2)

tumores da fossa posterior vs outras localizações (p=0,3)

8 em 1 vs PCV p=0,3

Análise Multivariada

>90% ressecção vs ≤90% (p<0,002) RR=2,03 (IC 95%=1,31-3,13)

feminino vs masculino (p<0,006) RR=1,75 (IC 95%=1,17-2,60)

GBM vs AA: (p<0,004) RR=1,85 (IC 95%=1,22-2,79)

Autor/Ano/país

Allen et al/1998/ EUA

População estudada

18 crianças < de 21 anos de idade , estudadas pelo Children’s Cancer Group (CGC 945) entre 11/1988 a 04/1992

Tipo de Tumor

Astrocitomas de alto grau de malignidade primários de medula espinhal

Variáveis estudadas

Sobrevida de toda a coorte com uso concomitante da radioterapia e quimioterapia

Metodologia

Estudo piloto. Análise de sobrevida pela técnica de Kaplan-Meier. Erro padrão segundo Peto et al. Só 13 pacientes foram mantidos no estudo por discordância na histopatologia

Resultados

Sobrevida de 5 anos:

Global: 54% (EP= 14%) Livre de Progressão: 46% (EP= 14%)

Autor/Ano/país

Robertson et al/ 1998/ EUA

População estudada

32 crianças (1,5 a 21 anos de idade) que fizeram parte do estudo 921 do Children's Cancer Group (CCG) entre 04/1986 e 05/1992

Tipo de Tumor

Ependimoma

Variáveis estudadas

Localização, idade ao diagnóstico, extensão cirúrgica, grau histopatológico, sexo, raça, presença de metástases ao diagnóstico, regime quimioterápico, estadiamento do tumor (T)

Metodologia

Ensaio clínico aleatorizado: de acordo com a extensão cirúrgica os pacientes recebiam o esquema quimioterápico conhecido como "8 em 1" ou a combinação de três drogas: predinisona, CCNU e vincristina (PCV). Todos os pacientes foram submetidos a radioterapia. Análise de sobrevida (sobrevida global e sobrevida livre de progressão). Técnica de Kaplan-Meier. Erro Padrão segundo Peto et al. Distribuições comparadas pela estatística de Mantel-Haenszel estratificada. Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis.

Resultados

Sobrevida em 5 anos

Sobrevida global=64% (EP±9%)

Sobrevida livre de progressão=50% (EP±10%)

Análise univariada:

8 em 1 vs PCV (p> 0,2)

>90% ressecção vs ≤90% (p=0,0001)

ependimoma anaplásico vs ependimoma (p>0,6)

idade: < 5 anos vs >5 anos (p>0,8)

fossa posterior vs supratentorial (p>0,2)

raça (p>0,6)

Gênero (p>0,3)

Metástases: só 3 pacientes eram metastáticos ao diagnóstico.

Estadiamento: T1,T2.T3a vs T3b,T4 (P=0,016) mas havia forte correlação entre estadiamento T e extensão de ressecção. Após ajuste para extensão de ressecção os dois grupos definidos para estadiamento T= (p>0,2)

Análise Multivariada:

Ressecção total vs Ressecção menor que total (p=0,0001)

Autor/Ano/país

Weil et al/1998/EUA

População estudada

109 crianças (0 a 21 anos de idade) tratadas no University of California, San Francisco entre 1970 e 1995

Tipo de Tumor

Meduloblastoma

Variáveis estudadas

Sexo, metástases na apresentação, estadiamento, extensão da ressecção cirúrgica, dose da radioterapia, quimioterapia.

Metodologia

Estudo prognóstico retrospectivo. Análise de sobrevida (sobrevida global e sobrevida livre de progressão). Técnica de Kaplan-Meier. Foi usado o teste de Qui quadrado ou o teste t de Student de acordo com os dados para comparar características por sexo. Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis. Os resultados foram expressos em *Hazard Ratio* (HR)

Resultados

Sobrevida de 5 anos livre de progressão =40%

Global: 49%

Análise Univariada:

Fatores significativos:

Estadiamento:

Alto risco vs baixo risco (p=0,01)

Sexo: (p=0,01)

Metástases à apresentação (p<0,01)

Extensão da ressecção cirúrgica (p<0,01)

Análise Multivariada:

Estadio favorecendo baixo risco: HR =2,21 (IC=1,23-3,98%) (p=0,01)

Sexo favorecendo o feminino: HR =0,47 (IC=0,27-0,8%) (p=0,01)

Metástases favorecendo a ausência: HR =2,37 (IC=1,39-4,04%), (p<0,01)

Extensão cirúrgica favorecendo ressecção completa HR =0,45 (IC=0,27-0,76%) (p<0,01)

Não apresentaram significância estatística:

Dose de radioterapia (p=0,72)

Uso de quimioterapia (p=0,90)

Década do tratamento (p=0,13)

Autor/Ano/país

Brett et al /1998 /Irlanda

População estudada

100 crianças (de 0 a 16 anos de idade) estudadas pelo National Neuroscience Centre of the Richmond and Beaumont Hospitals Dublin, de 01/1985-12/1990

Tipo de Tumor

Tumores de Cérebro e Medula espinhal de origem neuroectodérmica

Variáveis estudadas

Parâmetros histopatológicos, independentes da classificação da OMS

Metodologia

Análise de sobrevida (sobrevida global). Técnica de Kaplan-Meier na análise univariada. Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis. Resultados expressos em Hazard Ratio (HR)

Resultados

Sobrevida global de 5 anos =51,7 (IC=41,1-63,3%)

Fatores Negativos:

Mitoses: HR =2,1 (IC=1,2-3,7%) (p=0,005)

Núcleo pleomórfico: HR =2,2 (IC=1,2-3,9%) (p=0,012)

Fatores positivos:

Microcistos: HR =0,38 (IC=0,15-0,97%) (p=0,043)

Baixa densidade celular: HR =0,53 (IC=0,30-0,95%) (p=0,043)

Alongamento do núcleo com o citoplasma: HR =0,47 (IC=0,25-0,87%) (p=0,016)

Fatores sem efeito:

Necrose

Envolvimento meníngeo

Calcificação

Estroma fino

Tecido não neoplásico

Tecido esponjoso e compacto

Vacúolos

Autor/Ano/país

Gajjar et al/1997/ EUA

População estudada

142 crianças (2 meses a 19 anos de idade) tratadas entre 01/1984 a 07/1994 no St. Jude Children's Research Hospital

Tipo de Tumor

Astrocitoma de baixo grau de malignidade

Variáveis estudadas

Localização, idade ao diagnóstico, extensão cirúrgica e histopatologia

Metodologia

Análise de sobrevida (sobrevida global e sobrevida livre de progressão). Técnica de Kaplan-Meier.

Erro Padrão segundo Peto et al. Distribuições comparadas pela estatística de Mantel-Haenszel estratificada ou teste de log-rank. Relação entre extensão de ressecção e evolução analisada pela estatística estratificada de Mantel-Byar para ajustar os casos nos quais foi repetida uma ressecção inicial mais de 6 semanas após a primeira cirurgia

Resultados

Sobrevida global em 4 anos = 90% (EP=3%) Sobrevida livre de progressão = 70% (EP=5%)

Localização:

Tumores cerebelares e dos hemisférios cerebrais tiveram sobrevida significativamente maior do que as outras localizações combinadas (p=0.0006)

Idade: < de 5 anos tiveram sobrevida significativamente menor do que ≥ 5 anos quando estratificados para localização primária (p<0,03) e histologia (p<0,002).

Histologia: Não houve diferença significativa entre astrocitomas pilocíticos vs outros astrocitomas quando estratificados por idade e localização.

Extensão cirúrgica: Não houve diferença significativa entre ressecção completa vs parcial (p=0,28)

Autor/Ano/país

Miralbell et al/ 1997/ Suíça

População estudada

86 crianças (de 1,7 a 18 anos de idade) tratadas no Hôpital Cantonal Universitaire – Genève entre 1972 e 1991

Tipo de Tumor

Meduloblastoma

Variáveis estudadas

Período de tratamento (1972-1981 e 1982-1991)

Idade: ≤ 7 anos vs > 7 anos, Sexo, Estadiamento T (tamanho tumoral), Estadiamento M (metástases ao diagnóstico), Extensão da ressecção cirúrgica, Quimioterapia (sim-não), Dose da radioterapia para o crânio, campo da radioterapia sobre o crânio, tipo de energia usada (CO 60 ou 4-8 megavoltagem), Campo de irradiação: (correto- aceitável- pequeno)

Metodologia

Estudo prognóstico retrospectivo. Análise de sobrevida . Técnica de Kaplan-Meier. Distribuições comparadas pelo teste de log-rank.

Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis.

Resultados

Sobrevida global de 5 anos e 10 anos = 57 e 39% respectivamente.

Análise univariada:

Ausência de quimioterapia (p=0,032)

Campo de radioterapia correto (p=0,016)

Demais fatores não apresentaram significância estatística.

Análise multivariada:

Campo de radioterapia correto: HR =2,16 (IC=1,0-4,66%) (p=0,049)

Demais fatores não apresentaram significância estatística.

Autor/Ano/país

Kiltie et al/1997/Reino Unido

População estudada

37 crianças < de 36 meses de idade tratadas no Christie Hospital NHS Trust –Manchester entre 1956 e 1988

Tipo de Tumor

Meduloblastoma

Variáveis estudadas

Extensão da ressecção cirúrgica, técnica de radioterapia (antiga vs megavoltagem), uso de quimioterapia (vincristina vs não uso), seqüelas tardias, sexo, idade (< ou> que 2 anos)

Metodologia

Estudo prognóstico retrospectivo. Análise de sobrevida . Técnica de Kaplan-Meier usando o teste de log-rank para comparação entre as curvas.

Resultados

Sobrevida global de 5 anos = 44,5% (IC=28,1-59,7)

Nenhuma das variáveis estudadas apresentou diferença estatística significativa, o que foi

atribuído ao pequeno número de pacientes da coorte. Foram detectadas seqüelas neurológicas e endócrinas porém sem relação com a sobrevida

Autor/Ano/país

Merchant et al /1997/ EUA

População estudada

28 crianças (de 2 a 20 anos de idade) tratadas no Memorial Sloan Kettering Cancer Center entre 05/1978 e 08/1994

Tipo de Tumor

Ependimoma anaplásico

Variáveis estudadas

Quimioterapia, momento de realização da quimioterapia, irradiação cranio-espinhal, extensão da ressecção cirúrgica, localização primária, momento da radioterapia, extensão da reoperação, sexo, presença de derivação ventrículo-peritoneal (*shunt*), irradiação espinhal, irradiação do crânio, dose de irradiação na localização primária, dose da radioterapia para o crânio, dose da radioterapia para neuroeixo.

Metodologia

Estudo prognóstico retrospectivo. Análise de sobrevida . Técnica de Kaplan-Meier usando o teste estatístico de Wilcoxon-Breslow.

Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis.

Resultados

Sobrevida global em 5 e 10 anos = 56% e 38% respectivamente.

Análise Univariada:

Irradiação crânio espinhal ($p < 0,05$)

Extensão da ressecção favorecendo a completa ($p < 0,01$)

Presença de *shunt* favorecendo a ausência ($p < 0,05$)

Irradiação espinhal ($p < 0,001$)

Irradiação de crânio ($p < 0,05$)

Análise Multivariada:

Momento da quimioterapia favorecendo quimioterapia adjuvante vs doença recorrente ($p < 0,01$)

Extensão da ressecção favorecendo a completa ($p < 0,02$)

Localização primária favorecendo infratentorial ($p < 0,01$)

Irradiação espinhal ($p < 0,001$)

Irradiação de crânio ($p < 0,002$)

Dose sobre localização primária ($p < 0,002$)

Demais fatores não apresentaram significância estatística.

Autor/Ano/país

Albright et al/1996/EUA

População estudada

203 crianças (< de 21 anos de idade) que fizeram parte do estudo 921 do Children's Cancer Group (CCG) entre 04/1986 e 05/1992

Tipo de Tumor

Meduloblastoma de alto risco

Variáveis estudadas

Idade ao diagnóstico, extensão cirúrgica avaliada pelo neurocirurgião, doença residual avaliada por estudo de imagens, tamanho tumoral (T), presença de metástases ao diagnóstico, raça, gênero.

Metodologia

Ensaio clínico aleatorizado: os pacientes > de 18 meses recebiam após radioterapia para crânio e neuroeixo um dos seguintes esquemas quimioterápicos ou o “8 em 1” ou a combinação de três drogas: predinisona, CCNU e vincristina(PCV) de acordo com a aleatorização. Análise de sobrevida (sobrevida global e sobrevida livre de progressão). Técnica de Kaplan-Meier. Erro Padrão segundo Peto et al. Distribuições comparadas pela estatística de Mantel-Haenszel estratificada. Todas as análises eram estratificadas por terapia.

Resultados

Sobrevida de 5 anos livre de progressão=54% (EP±5%)

Idade: sobrevida das crianças entre 1,5 a 3 anos < que das crianças ≥ 3 anos (p=0,012) Em maiores de 3 anos não havia associação.

Gênero: sem diferença significativa.

Sexo: sem diferença significativa.

Estadiamento T= (p>0,3)

Metástases: M0 vs M1-4 (p=0,0006)

Extensão cirúrgica avaliada pelo neurocirurgião (p>0,76)

Doença residual (p=0,17)

Pacientes > 3 anos, M0 com doença residual < 1,5 cm apresentaram maior sobrevida (p=0,033)

Autor/Ano/país

Khafaga et al /1996/ Arábia Saudita

População estudada

172 crianças (de 0 a 16 anos de idade) estudadas pelo King Faisal Specialist Hospital & Research Centre, Riyadh , de 03/1976-12/1991

Tipo de Tumor

Meduloblastoma

Variáveis estudadas

Estadiamento T (tamanho do tumor), Presença de derivação ventrículo-peritoneal (*shunt*), Extensão da ressecção cirúrgica, sexo, dose e duração do radioterapia.

Metodologia

Análise de sobrevida . Técnica de Kaplan-Meier. Distribuições comparadas pelo teste de log-rank.

Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis.

Resultados

Análise Univariada:

Estadiamento T: (p=0,04)

Presença de *shunt*: (p=0,01)

Extensão da cirurgia: (p=0,01)

Dose de radioterapia para o cérebro: (p=0,005)

Dose de radioterapia para fossa posterior: (p=0,005)

Demais variáveis não apresentaram significância estatística

Análise Multivariada:

Presença de *shunt* em pacientes do estadiamento T2: (p=0,03)

Demais variáveis não apresentaram significância estatística

Autor/Ano/país

Prasad et al/1996/EUA

População estudada

57 crianças (de 0,2 a 17 anos de idade) tratadas no St Jude Children's Research Hospital entre 01/1980 e 01/1995

Tipo de Tumor

Tumores gliais

Variáveis estudadas

Índice de DNA (diploidia vs hiperploidia), grau de malignidade

Metodologia

Análise de sobrevivência . Técnica de Kaplan-Meier. Distribuições comparadas pelo teste de log-rank. Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis.

Resultados

Relação entre ploidia e grau de malignidade:

Diploidia + baixo grau vs hiperploidia + alto grau (p=0,015)

Sobrevivência livre de Progressão em 4 anos:

Baixo grau vs alto grau (p=0,0001)

Diploidia vs hiperploidia (p=0,05)

Quando estratificada para grau de malignidade a ploidia não permanece significativo (p=0,87)

Autor/Ano/país

Campbell et al/1996/ EUA

População estudada

31 crianças (< de 18 anos de idade) tratadas no Children's Hospital of Pittsburgh entre 1985 e 1992

Tipo de Tumor

Astrocitomas de alto grau de malignidade (astrocitoma anaplásico-AA e Glioblastoma Multiforme-GBM)

Variáveis estudadas

Localização, idade ao diagnóstico, extensão cirúrgica, histopatologia, sexo, raça, duração dos sintomas antes do diagnóstico, ano da cirurgia, convulsões, quimioterapia,

Metodologia

Análise de sobrevivência (sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão). Técnica de Kaplan-Meier. Distribuições comparadas pelo teste de log-rank. Regressão de riscos proporcionais de

Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis.

Resultados

Não houve associação entre sobrevida e evolução para os fatores : sexo, idade, e esquema quimioterápico.

Análise univariada

Extensão de ressecção:

>90% ressecção vs ≤90% (p<0,0001)

Localização:

Hemisfério vs cerebelo (p=0,009)

Hemisfério vs gânglios basais (p=0,003)

Histologia:

GBM vs AA < sobrevida para os GBM de hemisférios (p=0,009)

Períodos longos pré-operatórios = > tempo de sobrevida livre de progressão e sobrevida global (p= 0,005) e (p=0,003) respectivamente.

Presença de convulsões na apresentação > SLP e SG (p=0,003) e (p=0,009) respectivamente.

Análise multivariada:

Único fator significativo >90% ressecção vs ≤90% (p<0,0002)

Autor/Ano/país

Evans et al/1996/EUA

População estudada

36 crianças (de 2 a 17 anos de idade) estudadas pelo Children's Cancer Group (CCG-942) de 01/ 1975-06/1981

Tipo de Tumor

Ependimomas de fossa posterior

Variáveis estudadas

Idade ao diagnóstico, extensão cirúrgica, grau histopatológico, sexo, quimioterapia adjuvante, tamanho do tumor (T)

Metodologia

Ensaio clínico aleatorizado: os pacientes recebiam só tratamento radioterápico para crânio e neuroeixo em um dos braços e no outro recebiam quimioterapia adjuvante após o radioterapia com o seguinte esquema: predinisona, CCNU e vincristina(PCV) de acordo com aleatorização.

Análise de sobrevida (sobrevida global e sobrevida livre de progressão). Técnica de Kaplan-Meier. Distribuições comparadas pela estatística de log-rank. Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis.

Resultados

Sobrevida de 10 anos

global =39% (IC=22%-55%),

SLP=36% (IC=20%-53%),

Tratamento:

Regime 1 vs 2 (p=0,93)

Sexo feminino>masculino (p=0,012)

Idade: 1-9anos vs ≥ 10 anos (p=0,11)

extensão cirúrgica, grau histopatológico, tamanho do tumor, não apresentaram associação com o desfecho

Autor/Ano/país

Pollack et al/1995(B)/EUA

População estudada

71 crianças (de 0 a 18 anos de idade) tratadas no Children's Hospital of Pittsburgh entre 1956 e 1991

Tipo de Tumor

Gliomas de baixo grau de malignidade de hemisférios (astrocitomas, oligoastrocitomas, oligodendrogliomas)

Variáveis estudadas

Localização, idade à cirurgia, extensão cirúrgica, histopatologia, presença de sinais e sintomas pré-operatórios, uso de radioterapia, tempo de duração dos sinais e sintomas antes do diagnóstico, severidade do quadro neurológico pré-operatório, ano em que foi realizada a cirurgia, complicações operatórias

Metodologia

Análise de sobrevida (sobrevida global e sobrevida livre de progressão). Técnica de Kaplan-Meier. Distribuições comparadas pela estatística de log-rank.

Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis.

Foi feita análise separada para tumores pilocíticos.

O radioterapia só foi avaliado nos pacientes que tiveram ressecção cirúrgica incompleta uma vez que só foi realizado nos mesmos

Resultados

A sobrevida global de 5, 10 e 20 anos após a cirurgia foi de 94%, 92% e 84% respectivamente.

Análise Univariada:

Sobrevida livre de progressão:

Ressecção total vs ressecção parcial (p=0,007)

Cefaléia ao diagnóstico (p=0,011)

Análise multivariada:

Ressecção total vs ressecção parcial (p<0,005)

Demais fatores não apresentaram significância estatística tanto na análise univariada quanto na análise multivariada

Autor/Ano/país

Finlay et al/1995/EUA

População estudada

172 crianças (18 meses a 21 anos de idade) estudadas pelo Children's Cancer Group (CCG-945) de 04/ 1985-05/1990

Tipo de Tumor

Astrocitomas de alto grau de malignidade (astrocitoma anaplásico-AA e Glioblastoma Multiforme-GBM)

Variáveis estudadas

Localização, idade ao diagnóstico, extensão cirúrgica, histopatologia, sexo, raça, tamanho do tumor (T)

Metodologia

Ensaio clínico aleatorizado: os pacientes recebiam tratamento radioterápico, em seguida recebiam quimioterapia adjuvante com um dos seguintes esquemas: predinisona, CCNU e vincristina (PCV) ou “8 em 1” de acordo com aleatorização.

Análise de sobrevida (sobrevida global e sobrevida livre de progressão). Técnica de Kaplan-Meier. Erro Padrão segundo Peto et al. Distribuições comparadas pela estatística de Mantel-Haenszel estratificada.

Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis.

Resultados

Sobrevida de 5 anos:

Global:36% (EP=6%)

Livre de progressão:33% (EP=5%)

Análise Univariada:

Extensão da ressecção: (p=0,18)

Histologia: (p=0,35)

Sexo: (p=0,023)

Idade: (p=0,7)

Raça: (p=0,3)

Localização: (p=0,088)

Análise Multivariada:

Extensão da ressecção (p=0,018) favorecendo ressecção completa

Histologia: (p=0,003) favorecendo AA

Sexo: (p=0,002) favorecendo o feminino

Demais variáveis não tiveram valores significativos.

Autor/Ano/país

Cohen et al/1995/EUA

População estudada

55 crianças (1,5 a 19,3 anos de idade) estudadas pelo Children's Cancer Group (CCG-945) de 04/ 1985-05/1990

Tipo de Tumor

Tumor do neuroectoderma primitivo (PNET) supratentorial

Variáveis estudadas

Localização, idade ao diagnóstico, extensão cirúrgica, sexo, raça, tumor residual, metástases ao diagnóstico, tipo de quimioterapia

Metodologia

Ensaio clínico aleatorizado: os pacientes recebiam tratamento radioterápico para crânio e neuroeixo, em seguida recebiam quimioterapia adjuvante com o seguinte esquema:

predinisona, CCNU e vincristina (PCV) ou em outro braço recebia 2 ciclos do esquema quimioterápico “8 em 1” prévios à radioterapia seguido de oito ciclos do mesmo esquema pós radioterapia, de acordo com aleatorização.

Análise de sobrevida (sobrevida global e sobrevida livre de progressão). Técnica de Kaplan-

Meier. Erro Padrão segundo Peto et al. Distribuições comparadas pela estatística de Mantel-Haenszel estratificada e quando apropriado o teste de log-rank. Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis

Resultados

Sobrevida de três anos:

Global: 57%(EP=8%)

Livre de progressão: 45 (EP=8%)

Análise univariada:

PCV vs 8 em 1 (p>0,5)

Localização:

Pineal vs não pineal (p<0,026)

Idade:

1,5-<3 anos vs ≥ 3 anos

ajustada para metástase (p=0,028)

ajustada para localização pineal (p=0,012)

Extensão da ressecção:

Ajustada para localização pineal (p>0,3)

Ajustada para presença de metástases (p>0,4)

Tumor residual: <1,5 cm vs ≥ 1,5 cm (p>0,7)

Presença de metástases: Ajustada para localização pineal (p< 0,01)

Análise Multivariada:

Localização pineal (p=0,011)

Metástases (p=0,007)

Demais fatores não foram significativos.

Autor/Ano/país

Geyer et al/1995/EUA

População estudada

39 crianças (< de 24 meses de idade), estudadas pelo Children's Cancer Group (CCG-945) de 04/ 1985-07/1991

Tipo de Tumor

Astrocitomas malignos (astrocitoma anaplásico-AA, glioblastoma multiforme-GBM e mistos)

Excluídos tumores de tronco.

Variáveis estudadas

Resposta a quimioterapia, extensão da ressecção, localização, tipo histopatológico (AA-GBM-Mistos)

Metodologia

Ensaio Clínico prospectivo. Crianças com até 24 meses de idade recebiam o esquema quimioterápico conhecido como "8 em 1", postergando a radioterapia para após o término da quimioterapia. Análise de sobrevida (sobrevida global e sobrevida livre de progressão). Técnica de Kaplan-Meier.

Erro Padrão segundo Peto et al. Distribuições comparadas pela estatística de Mantel-Haenszel estratificada. Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar

simultaneamente a importância prognóstica das variáveis.

Resultados

Sobrevida de 3 anos:

Global: 51% (EP=8%)

Livre de Progressão: 36% (EP=8%)

Tipo histopatológico:

GBM vs AA favorecendo AA ($p < 0,001$)

A diferença permanece quando estratificado para extensão de ressecção ($p < 0,01$)

SLP em 3 anos:

AA= 44% (EP=11%)

GBM=0%

Localização:

Hemisférios vs outras favorecendo hemisférios ($p = 0,064$)

Demais fatores não apresentaram significância estatística.

Análise multivariada:

O pequeno número de pacientes limitou o poder do estudo para identificar variáveis prognósticas independentes.

Autor/Ano/país

Jakacki et al/1995/EUA

População estudada

25 crianças (< de 21 anos de idade), estudadas pelo Children's Cancer Group (CCG-921) de 05/1986-07/1992

Tipo de Tumor

Tumores do neuroectoderma primitivo (PNET) da região pineal

Variáveis estudadas

Tipo de quimioterapia, extensão da ressecção cirúrgica

Metodologia

Ensaio clínico aleatorizado: os pacientes maiores de 18 meses recebiam radioterapia para crânio e neuroeixo, em seguida recebiam quimioterapia adjuvante com o seguinte esquema: predinisona, CCNU e vincristina (PCV) ou em outro braço recebiam 2 ciclos do esquema quimioterápico "8 em 1" prévios à radioterapia seguido de oito ciclos do mesmo esquema pós-radioterapia, de acordo com aleatorização. Pacientes menores de 18 meses de idade não eram aleatorizados e recebiam 10 ciclos do regime "8 em 1"

Análise de sobrevivida (sobrevivida global e sobrevivida livre de progressão). Técnica de Kaplan-Meier. Erro Padrão segundo Peto et al. Distribuições comparadas pela estatística de Mantel-Haenszel estratificada.

Resultados

Pacientes > 18 meses

Sobrevivida de 3 anos:

Sobrevivida livre de progressão: 61% (EP=13%)

Global: 73% (EP=12%)

Sem diferença estatisticamente significativa entre os dois esquemas quimioterápicos: ($p > 0,8$)

Extensão cirúrgica:

>90% vs <90% ($p > 0,3$)

Pacientes menores de 18 meses:

Todos os pacientes apresentaram progressão de 3 a 14 meses (mediana=4 meses) do início do tratamento. Tempo mediano de óbito: 10 meses após o início do tratamento. Demais fatores não apresentaram significância estatística.

Autor/Ano/país

Pollack et al/1995(A)/EUA

População estudada

40 crianças tratadas pelo Children's Hospital of Pittsburgh de 1975 a 1993

Tipo de Tumor

Ependimoma

Variáveis estudadas

Realização de quimioterapia, localização primária (infratentorial vs supratentorial), dose e campo do radioterapia, extensão da ressecção cirúrgica, idade, duração dos sintomas antes do diagnóstico, ano da cirurgia, metástases ao diagnóstico, histopatologia

Metodologia

Estudo prognóstico retrospectivo. Análise de sobrevida . Técnica de Kaplan-Meier.

Distribuições comparadas pelo teste de log-rank.

Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognostica das variáveis.

Resultados

Sobrevida de 5 e 10 anos:

Global: 57,1 e 45,0% respectivamente

Análise Univariada:

Idade

≥3 anos vs < 3 anos (p=0,01)

Duração dos sintomas

≥ 1 mês vs < 1 mês (p=0,02)

Extensão da ressecção

Completa vs parcial (p<0,0001)

Análise Multivariada

Extensão da ressecção: completa vs parcial (p<0,0001)

Idade ≥3 anos vs < 3 anos (p=0,01)

Duração dos sintomas ≥ 1 mês vs < 1 mês (p=0,02)

Demais fatores não apresentaram significância estatística.

Autor/Ano/país

Batra et al/ 1995/ EUA

População estudada

56 pacientes, (48 entre 1-18 anos de idade e 6 > 18 anos de idade), tratados na Duke University Medical Center da Carolina do Norte e University of South Flórida em Tampa, Flórida

Tipo de Tumor

Meduloblastoma

Variáveis estudadas

Análise genética de DNA: Deleções da região 17p, mutações do gem TP53, amplificação de c-myc e N-myc, receptor do fator de crescimento epidérmico EGFR, gem “murine double-minute-2”MDM2

Metodologia

Estudo prognóstico Análise de sobrevida . Técnica de Kaplan-Meier. Distribuições comparadas pelo teste de log-rank.

Resultados

Deleções da região 17p:

(p=0,0045)

Demais fatores não apresentaram significância estatística.

Autor/Ano/país

O’Sullivan et al/1994/ Canada

População estudada

31 crianças (0-17anos de idade) , tratadas pelo Hospital for Sick Children, Toronto de 1959 a 1990

Tipo de Tumor

Tumores primários de medula espinhal

Variáveis estudadas

Extensão cirúrgica, radioterapia

Metodologia

Estudo prognóstico retrospectivo. Análise de sobrevida . Técnica de Kaplan-Meier. Distribuições comparadas pelo teste de log-rank.

Resultados

Sobrevida de 10 e 20 anos

Global: 82 e 54% respectivamente

Livre de progressão:72 e 66% respectivamente

Ressecção Cirúrgica: biópsia vs ressecção completa (p=0,93)

Radioterapia: dose < 4 500 cGy vs > 4 500 cGy (p=0,64)

Considera o radioterapia efetivo por apresentar sobrevida livre de progressão, de 10 anos = 75% independente da ressecabilidade.

Autor/Ano/país

Packer et al/1994(B)/EUA

População estudada

63 crianças (1,5-21 anos de idade) estudadas por um grupo cooperativo de 3 instituições: Children’s National Medical Center-Washington DC, Children’s Hospital of Philadelphia, Children’s Medical Center of Dallas, entre 1983 e 1993.

Tipo de Tumor

Meduloblastoma de alto risco

Variáveis estudadas

Idade ao diagnóstico, envolvimento do tronco, extensão cirúrgica, dose de radioterapia, metástases ao diagnóstico

Metodologia

Pacientes com doença sem disseminação, com ressecção cirúrgica completa e cujo tumor não envolvia o tronco foram excluídos do estudo, baixo risco. Todos os outros pacientes receberam tratamento que incluía radioterapia e o esquema de quimioterapia que incluía 3 drogas (Cisplatino - CCNU - Vincristina), baseado em estudos anteriores que demonstraram aumento no tempo de sobrevida com a associação deste esquema quimioterápico. Análise de sobrevida (sobrevida livre de progressão). Técnica de Kaplan-Meier. Erro Padrão segundo Peto et al. Distribuições comparadas pela estatística de Mantel-Haenszel estratificada.

O estudo é considerado pelos autores como de baixo poder estatístico, devido ao pequeno número de falhas o que pode levar correlações verdadeiras à não significância estatística.

Resultados

Sobrevida de 5 anos livre de progressão = 85% (EP= 6%)

Presença de metástases vs ausência (p= 0,037) favorecendo a ausência.

Demais variáveis não apresentaram significância estatística.

Os autores atribuem a sobrevida elevada deste grupo de alto risco ao esquema quimioterápico utilizado.

Autor/Ano/país

Geyer et al/1994/EUA

População estudada

96 crianças < 18 meses de idade estudadas pelo Children's Cancer Group (CCG-921) entre 04/1986 e 04/1992

Tipo de Tumor

Tumores do Neuroectoderma primitivo (PNET) e Ependimomas malignos.

Variáveis estudadas

Histologia, presença de metástases, extensão de ressecção cirúrgica, localização para os casos diagnosticados como PNET, tumor residual, tamanho do tumor (estadiamento T)

Metodologia

Ensaio Clínico prospectivo, Crianças com até 18 meses de idade recebiam o esquema quimioterápico conhecido como "8 em 1", postergando a radioterapia para após o término da quimioterapia. A maioria dos pacientes não chegaram a receber radioterapia. Análise de sobrevida (sobrevida global e sobrevida livre de progressão). Técnica de Kaplan-Meier. Erro Padrão segundo Peto et al. Distribuições comparadas pela estatística de Mantel-Haenszel estratificada e quando apropriado o teste de log-rank. Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis.

Resultados

Sobrevida de 3 anos:

Global: 33% (EP=5%)

Livre de progressão: 23% (EP=5%)

Análise univariada:

PNET supratentorial não pineal vs PNET de pineal (p<0,07)

Ausência de metástases vs presença, ajustada para o tipo de tumor (p<0,02)

Extensão da ressecção: (p=0,07) porém quando ajustada pela presença de metástase (p>0,5)

Tamanho do tumor (T) (p>0,9)

Análise multivariada:

Presença de metástases: ($p < 0,04$)

Localização primária em pineal ($p < 0,05$)

Demais variáveis não apresentaram significância

Autor/Ano/país

Packer et al/1994(A)/EUA

População estudada

67 crianças < 21 anos de idade estudadas pelo Children's Cancer Group (CCG-9882) entre 02/1990 e 05/1991

Tipo de Tumor

Gliomas de tronco endofítico difuso

Variáveis estudadas

Duração dos sintomas, paralisia de pares cranianos ao diagnóstico, presença de necrose, extensão da ressecção, localização do tumor dentro do tronco

Metodologia

Análise de sobrevida (sobrevida global e sobrevida livre de progressão). Técnica de Kaplan-Meier. Erro Padrão segundo Peto et al. Distribuições comparadas pela estatística de Mantel-Haenszel estratificada ou o teste de log-rank. Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis

Resultados

Sobrevida global:

1 ano: 35% (EP= 6%)

2 anos: 22% (EP= 6%)

3 anos: 11% (EP= 6%)

Não houve associação clara entre duração dos sintomas, localização do tumor, necrose no primeiro exame de ressonância nuclear magnética, extensão de ressecção e evolução.

Houve uma sugestão, não estatisticamente significativa ($p=0,1$), de que pacientes com mais de um mês de evolução tinham melhor evolução 3% (EP= 2%) vs 27% (EP= 6%) e de que pacientes sem paralisia de pares cranianos tinham melhor evolução ($p=0,09$), 29% (EP=11%) vs 7% (EP=4%)

Autor/Ano/país

Hetelekidis et al/1993/EUA

População estudada

61 crianças < 21 anos de idade estudadas pelo Children's Hospital and the Join center for Radiation Therapy em Boston entre 1970 a 1990

Tipo de Tumor

Craniofaringioma

Variáveis estudadas

Cirurgia isolada, cirurgia + radioterapia, radioterapia isolada, tamanho do tumor

Metodologia

Análise de sobrevida univariada. Teste exato de Fisher ou log-rank para comparação das curvas.

Resultados

Sobrevida global de 10 anos: 91%

Só radioterapia = 100%, só cirurgia = 31%, cirurgia + radioterapia = 86% (p=0,01)

Sobrevida livre de recorrência:

Tamanho do tumor: < 5 cm = 83%, ≥ 5 cm = 20% (p = 0,006)

Autor/Ano/país

Wisoff et al/1993/EUA

População estudada

179 crianças < 21 anos de idade estudadas pelo Children's Cancer Group (CCG-945) a partir de 04/1985

Tipo de Tumor

Astrocitoma de alto grau

Variáveis estudadas

Histologia, extensão da ressecção, localização, idade, sexo e braço de tratamento.

Metodologia

Análise de sobrevida pela técnica de Kaplan-Meier. Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis

Resultados

Sobrevida livre de progressão de 3 anos:

Ressecção radical = 50% vs ressecção parcial = 28% (p < 0,01) Esta variável foi a única significativa na regressão de Cox

Autor/Ano/país

Zerbini et al/1993/EUA/Brasil

População estudada

102 crianças estudadas pelo Children's Hospital and Dana Faber Cancer Institute entre 1970 e 1990

Tipo de Tumor

Meduloblastoma

Variáveis estudadas

Ploidia do DNA, presença de metástases, extensão da ressecção cirúrgica, uso de quimioterapia, adequação da radioterapia, sexo e idade.

Metodologia

Análise de sobrevida pela técnica de Kaplan-Meier. Erro Padrão segundo fórmula de Greenwoods. Distribuições comparadas pelo teste de log-rank. Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis

Resultados

Análise univariada:

Adequação da radioterapia: ≥ 50 Gy (p=0,02)

Presença de metástases: (p=0,05)

Ressecção completa: (p=0,085)

Ploidia do DNA (diplóide/tetraplóide vs aneuplóide): (p= 0,11)

Análise Multivariada:

Realizada naqueles pacientes que receberam doses de radioterapia ≥ 50 Gy:

Diplóides/tetraplóides < n° de recorrência que os aneuplóides: RR= 0,33 (IC 95%=0,12-0,89) (p=0,03)

Idade, sexo e uso de quimioterapia não foram significativos nas análises.

Autor/Ano/país

Gajjar et al/1993/EUA

População estudada

34 crianças (de 0,7 a 19 anos de idade) tratadas no St Jude Children's Research Hospital entre 09/1983 e 04/1992

Tipo de Tumor

Meduloblastoma

Variáveis estudadas

Ploidia, idade, ressecção cirúrgica, grupo de risco (alto e baixo), tratamento (radioterapia e radioterapia + quimioterapia)

Metodologia

Análise de sobrevida pela técnica de Kaplan-Meier. Erro Padrão segundo Peto et al.

Distribuições comparadas pelo teste de log-rank. Associação entre ploidia e características dos pacientes (idade, extensão da doença, ressecção e grupo de risco) foram avaliadas pelo teste exato de Fisher.

Resultados

Sobrevida de 5 anos:

Hiperploidia: 89 % (EP= 11%)

Diploidia: : 48 % (EP= 13%)

Grupo de risco (alto vs baixo) (p= 0,05)

Demais variáveis não foram significativas: idade (≤ 3 anos vs > 3 anos) (p= 0,22), extensão da ressecção (completa vs doença residual) (p=0,16), presença de metástases (M0 vs M1-3) (p= 0,56)

Quando estudado somente o grupo de alto risco:

Hiperploidia vs diploidia: sobrevida de 83% (EP=15%) e 30% (EP= 14%) respectivamente.

Autor/Ano/país

Rousseau et al/1993/Canadá/França

População estudada

80 crianças (de 15 meses a 15,8 anos de idade) tratadas no Institut Gustave-Roussy entre 1975 e 1989

Tipo de Tumor

Ependimoma

Variáveis estudadas

Tratamento cirúrgico, radioterapia, sexo, localização

Metodologia

Análise de sobrevida pela técnica de Kaplan-Meier. O pequeno n° de pacientes em cada

subgrupo contra indicou a realização da análise multivariada.

Resultados

Sobrevida de 5 anos:

Global = 56%, livre de progressão = 38%

Ressecção completa vs parcial SG = 75% vs 41% (p=0,001), SLP = 51% vs 26% (p=0,002)

Radioterapia (sim vs não) SG = 63% vs 23% (p=0,003), LP =45% vs 0% (p < 0,001)

Sexo, localização, radioterapia sobre tumor primário vs crânio vs crânioespinal, não foram significativas.

Autor/Ano/país

Pierre-Khan et al/1993/França

População estudada

75 crianças (de 3 meses a 19 anos de idade) tratadas no Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, entre 1970 e 06/1990

Tipo de Tumor

Tumor do tronco cerebral

Variáveis estudadas

Idade, sintomatologia, duração dos sintomas prévio ao diagnóstico, topografia, presença de cistos peri ou intra tumorais, presença de hipodensidade peri tumoral, presença do anel tumoral aumentado.

Metodologia

Comparação entre as médias e proporções foram feitas usando o teste de Student e Qui quadrado respectivamente. O nível de significância foi de 0,05. Análise de sobrevida pela técnica de Kaplan-Meier. Distribuições comparadas pelo teste de Breslow. Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognóstica das variáveis

Resultados

No pós-operatório, 12 pacientes evoluíram para o óbito.

Os resultados apresentados aqui são referentes aos 63 pacientes que sobreviveram à cirurgia.

Sobrevida de 5 e 10 anos: 53% e 49 % respectivamente.

Análise univariada:

Tumor benigno vs maligno: SG 3 anos 74% vs 22% (p < 0,0001)

Ressecção total vs subtotal em tumores benignos: SG 94% vs 52% (p < 0,01)

Duração dos sintomas pré operatórios < em tumores malignos (p < 0,001) (Teste T)

Hipodensidade peritumoral + freqüente em tumores malignos (p < 0,001) Teste T)

Topografia das lesões não diferiram entre tumores malignos e benignos.

Idade: benignos 7,5 vs <5 anos, malignos 5 vs < 4 anos (p < 0,03) favorecendo os mais velhos

Análise multivariada:

Somente duas variáveis foram relacionadas com malignidade:

Idade: (p < 0,03) e Hipodensidade peritumoral: (p < 0,001)

Autor/Ano/país

Berger et al/1991/EUA

População estudada

415 crianças entre 0 e 18 anos de idade inclusive, estudadas pelo Children Hospital Medical Center, Seattle entre 1968 a 1988

Tipo de Tumor

Tumores primários do sistema nervoso central

Variáveis estudadas

Incidência de metástases sistêmicas e associação entre as metástases e presença de derivação ventrículo peritoneal ou atrial (*shunts*)

Metodologia

Foram relatadas as frequências dos paciente que necessitaram de derivações, a frequência de metástases. A associação entre o grupo que apresentou metástases e o que não apresentou foi avaliada pelo teste exato de Fisher.

Resultados

A derivação não foi necessária em 263 pacientes (63%). Foram implantadas em 152 crianças (36%). Foram observadas metástases sistêmicas em 8 pacientes sendo que todos eles tinham o diagnóstico de meduloblastoma (PNET de cerebelo). Havia 77 pacientes com meduloblastoma. Dentre eles, 40 receberam derivações. Metástases sistêmicas foram observadas em 3 dos 40 pacientes com derivações e em 5 dos 37 que não as receberam. A diferença entre estes dois grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,47$)

Autor/Ano/país

Evans et al/1990/EUA

População estudada

233 crianças entre 2 e 16 anos de idade inclusive, estudadas pelo Children's Cancer Group (CCG) e Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) entre 06/1975 a 06/1981

Tipo de Tumor

Meduloblastoma

Variáveis estudadas

Estadio segundo Chang, idade, sexo, raça, regime terapêutico, extensão da ressecção cirúrgica, revisão histopatológica, grupo de origem (CGC ou RTOG)

Metodologia

Ensaio Clínico prospectivo. Após a cirurgia padrão os pacientes eram *aleatorizados* em 2 grupos. Um recebia só radioterapia e outro recebia radioterapia + quimioterapia com 3 drogas, CCNU, vincristina e predinisona. Análise de sobrevida (sobrevida global e sobrevida livre de progressão). Técnica de Kaplan-Meier. Distribuições comparadas pela estatística de log-rank. Regressão de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para avaliar simultaneamente a importância prognostica das variáveis.

Resultados

Sobrevida de 5 anos global (SG) e livre de progressão (SLP)

Toda a coorte SLP = 55% G=65%

Grupo que recebeu quimioterapia vs não a receberam SG = 65% e 65%

Dentre os pacientes que foram aleatorizados (191 casos):

Grupo com quimioterapia vs sem quimioterapia: SLP 57% e 52% respectivamente e SG 64% e 68% respectivamente. Não significativo

Extensão da ressecção: Sem diferença significativa quando controlados pelo estágio T e M.

M0 vs M1,M2 e M3 SG = 59% vs 36% (p< 0,003)

T1, T2 vs T3, T4 SG = 61% vs 52% . Não significativo.

< 4 anos vs > 4 anos controlado para metástases (p= 0,014)

Sexo: diferença não significativa

Negros vs brancos vs outros: SLP = 78%, 55% e 42% respectivamente (p= 0,06)

CCSG vs RTOG: (p= 0,31)

Interação entre estadio e regime de tratamento:

T3,T4,M1,M2,M3 = SG com quimioterapia = 46%, sem quimioterapia = 0% (p= 0,006)

Análise Multivariada:

Resultados para os pacientes aleatorizados (191 casos)

Idade: SLP p = 0,050 SG (p= 0,034)

Estadiamento T: SLP (p=0,081)

Interação com o tratamento:

Estadiamento M: SLP (p = 0,04)

Resultado para toda a coorte (231 casos)

Idade: SLP (p = 0,015) SG (p = 0,002)

Interação com o tratamento:

Estadiamento M: SLP (p < 0,001) SG (p =0,065)

Estadiamento T: SLP (p = 0,031)

Autor/Ano/país

Tait et al/1990/Reino Unido

População estudada

286 crianças menores de 16 anos de idade inclusive, provenientes de 46 centros em 15 países, estudadas pela International Society of Paediatric Oncology (SIOP) entre 1975 a 1979

Tipo de Tumor

Meduloblastoma

Variáveis estudadas

Uso de quimioterapia (sim-não), tamanho do tumor (estadiamento T), extensão da cirurgia, tamanho do centro participante (maior = 20 ou mais pacientes, menor = menos que vinte pacientes), sexo, idade, invasão de tronco, interações entre características do tumor/paciente e tratamento.

Metodologia

Estudo prospectivo aleatorizado entre cirurgia + radioterapia e cirurgia + radioterapia + quimioterapia com as seguintes drogas: Vincristina e CCNU. Análise de sobrevida pela técnica de Kaplan-Meier.

Resultados

Sobrevida de 5 anos:

Global : 53% Livre de Progressão: 48%

Quimioterapia vs não quimioterapia SG 71% vs 53% (p= 0,005)

T1,T2 vs T3,T4 SG 64,6% vs 38,0% (p < 0,005)

Extensão da cirurgia (p = 0,05)

Tamanho do centro participante: maior vs menor (p < 0,005)

Sexo; Feminino vs masculino (p = 0,012)

Idade: não pode ser avaliada porque na maioria dos centros as crianças menores de 2 anos

receberam doses menores de radioterapia.

Invasão de tronco não foi significativo isoladamente.

Interações:

Invasão de tronco com quimioterapia: melhor prognóstico ($p < 0,005$)

T3,T4 com quimioterapia: melhor prognóstico ($p = 0,002$)

Ressecção parcial ou subtotal com quimioterapia melhor prognóstico ($p < 0,01$)

Autor/Ano/país

Nazar et al/1990/Canadá

População estudada

35 crianças < de 16 anos de idade , estudadas pelo Hospital for Sick Children em Toronto e entre 1977 a 1987

Tipo de Tumor

Ependimoma infratentorial

Variáveis estudadas

Idade, apresentação clínica, duração dos sintomas, infiltração de tronco, extensão da cirurgia

Metodologia

Análise de sobrevida utilizando técnica de Kaplan-Meier. Distribuições comparadas pelo teste de log-rank.

Resultados

Sobrevida global de 5 anos: 44,6%

Idade:< 2 anos vs ≥ 2 anos favorecendo as mais velhas ($p = 0,05$)

Ressecção completa/tumor não invasivo vs ressecção parcial/tumor não invasivo ($p < 0,0001$) e ($p < 0,0005$) respectivamente favorecendo os primeiros.

Paralisia de pares cranianos piorou o prognóstico significativamente ($p < 0,0001$)

Demais variáveis não foram significativas

Autor/Ano/país

Goldwein et al/1990/EUA

População estudada

51 crianças < de 21 anos de idade , estudadas por 6 centros americanos entre 01/ 1970 a 12/1988

Tipo de Tumor

Ependimoma

Variáveis estudadas

Raça, idade, dose do radioterapia, histologia, localização, extensão da ressecção cirúrgica, uso de quimioterapia.

Metodologia

Análise de sobrevida pela técnica de Kaplan-Meier. A significância estatística para avaliar diferença entre as curvas foi avaliada pelo teste de Mantel-Hanszel

Resultados

Sobrevida de 5 anos:

S. global = 46% S. livre de progressão = 30%

Sobrevida livre de progressão:

Caucasianos vs outros: 34% vs 15% (p = 0,05)

Doses de radioterapia: > 4 500 cGy vs \geq 4 500 cGy =32% vs 0% (p= 0,01)

Sobrevida Global:

Idade: > 4 anos vs \leq 4 anos = 55% vs 30% (p = 0,04)

Caucasianos vs outros: 43% vs 14% (p= 0,01)

Doses de radioterapia: > 4 500 cGy vs \geq 4 500 cGy = 51% vs 18% (p= 0,01)

Autor/Ano/país

Jenkin et al/1990/Canadá

População estudada

72 crianças < de 16 anos de idade , estudadas por 3 centros canadenses em Toronto entre 1977 a 1987

Tipo de Tumor

Meduloblastoma

Variáveis estudadas

Extensão da cirurgia, radioterapia ,idade, sexo, meningite ou infecção de derivações, tamanho do tumor (estadiamento T), presença de derivações (*shunt*), intervalo entre a cirurgia e o início da radioterapia, quimioterapia.

Metodologia

Análise de sobrevida. Não foi especificada a estatística utilizada na análise univariada. A regressão de Cox foi realizada com 7 fatores prognósticos em que os dados eram completos para 70 pacientes.

Resultados

Sobrevida de 5 e 10 anos

S. Global: 84% e 71% respectivamente

S. livre de progressão: 64% e 63% respectivamente

Análise Univariada:

Idade: < 2 anos vs >2 anos (p = 0,60)

Feminino vs masculino (p= 0,08)

Ressecção cirúrgica total vs outras (p=0,00)

Meningite ou infecção da derivação vs não infecção (p=0,01)

T1+T2 vs T3a+T3b (p<0,001)

T1+T2+M0+M1 vs T3a+ T3b+M0+M1 (p<0,001)

M0+M1 vs M2+M3 (p= 0,07)

Início da radioterapia: > 14 dias vs < 14 dias (p=0,12)

Ressecção total com quimioterapia adjuvante vs sem quimioterapia (p= 0,46)

Ressecção parcial com quimioterapia adjuvante vs sem quimioterapia (p = 0,88)

Presença de *shunt* vs ausência (p = 0,95)

Análise Multivariada:

Ressecção total vs Parcial (p=0,001)

Meningite (sim ou não) (p = 0,06)

Shunt (sim ou não) (p= 0,28)

Idade (> 2 vs \leq 2) (p= 0,75)

M2 ou M3 (sim ou não) (p=0,93)

Intervalo entre cirurgia e início da radioterapia (> 14 dias vs \leq 14 dias) (p=0,97)

Autor/Ano/país

Hughes et al/1988/ EUA

População estudada

60 crianças < de 21 anos de idade , estudadas por 3 centros americanos em Boston entre 1968 a 1984

Tipo de Tumor

Meduloblastoma

Variáveis estudadas

Extensão da cirurgia, idade, dose de radioterapia em fossa posterior, tamanho do tumor (estadiamento T), local de recorrência

Metodologia

Estudo prognóstico retrospectivo. Análise de sobrevida pela técnica de Kaplan-Meier. Curvas comparadas pelo teste de Wilcoxon

Resultados

Sobrevida Global de 5 e 10 anos : 68% e 44% respectivamente

Sobrevida livre de recorrência de 5 e 10 anos: 59% e 43% respectivamente

Estádio T: sobrevida de 10 anos

T2= 72%, T3 = 44%, T4 = 27% (p=0,28)

Ressecção total ou subtotal vs somente biópsia: 69% vs 40% em 5 anos (p< 0,05)

Idade: ≤ 2 anos vs > 2 anos 48% vs 71% em 5 anos (p < 0,05)

Dose de radioterapia para fossa posterior vs controle local: resultados expressos em %:
≥5 000 = 79%, 4500-4999 = 50%, < 4 500 = 12,5% (p< 0,02)

Autor/Ano/país

Ellsworth & Lofton/1988/ EUA

População estudada

623 pacientes, sendo que destes, 510 eram < de 20 anos. Mostraremos aqui os resultados desta coorte de < de 20 anos, estudadas pela University of Washington School of Medicine em Seattle.

Tipo de Tumor

Gliomas do Nervo ótico ou quiasma

Variáveis estudadas

Localização

Metodologia

Revisão da literatura. A análise dos dados de seguimento foi baseada na tábua de sobrevida de Armitage, incluindo 2 colunas para falhas (progressão de doença ou morte) e 3 colunas para censura (doença estável, morte por outras causas, morte no pós operatório). As taxas de mortalidade ou de progressão foram calculadas por percentual (100 – a porcentagem de sobrevida)

Resultados

Taxas de falha:

Localização:

Quiasma 70% e 75% após 6 e 9 anos

Nervo ótico 40% após 6 anos.

Anexo 1

Eliminar esta folha

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

MINISTÉRIO DA SAÚDE

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA

DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA

PROJETO: CÂNCER DO SNC EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES - ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA SEGUNDO FATORES PROGNÓSTICOS

DOUTORANDA: REGINA MOREIRA FERREIRA

ORIENTADOR: DR. SERGIO KOIFMAN

Nº	QUESTÃO	VARIÁVEL
1	NÚMERO DA FICHA:	NFICHA
2	PRONTUÁRIO	PRONTU
3	NOME DO PACIENTE	NOME
4	NOME DO PAI	NOMEPAI
5	NOME DA MÃE	NOMEMAE
6	OCUPAÇÃO DO PAI	OCUPAI
7	OCUPAÇÃO DA MÃE	OCUMAE
8	DATA DA MATRÍCULA	DMATRIC
9	DATA DE NASCIMENTO	DNASC
10	SEXO: (1) MASCULINO (2) FEMININO (9) IGNORADO	SEXO
11	DATA DO PRIMEIRO SINAL OU SINTOMA	SINTINIC
12	ASSISTÊNCIA MÉDICA ANTERIOR (1) SIM (2) NÃO (9) IGNORADO	AMEDFORA
13	NÚMERO DE OUTRAS INSTITUIÇÕES (9) IGNORADO	NINST
14	HISTOPATOLOGIA: (3) REALIZADO (7) NÃO REALIZADO (2) SÓ EM NECROPSIA (9) SEM INFORMAÇÃO OU IGNORADO	HISTOPAT
15	ASTROCITOMA (1) SIM (2) NÃO	ASTROCIT
16	OLIGODENDROGLIOMA (1) SIM (2) NÃO	OLIGODEN
17	EPENDIMOMA (1) SIM (2) NÃO	EPENDIMO
18	TUMOR DE PLEXO CORÓIDE (1) SIM (2) NÃO	PLCOROID
19	GLIOMAS MISTOS (1) SIM (2) NÃO	GLIOMIST
20	GLIOBLASTOMA MULTIFORME (1) SIM (2) NÃO	GLIOMULT
21	PNET NÃO MEDULOBLASTOMA (1) SIM (2) NÃO	PNET
22	PNET DO CEREBELO (MEDULOBLASTOMA) (1) SIM (2) NÃO	MEDULO
23	TUMOR DO PARÊNQUIMA PINEAL (1) SIM (2) NÃO	PINEAL
24	TUMOR DE CÉLULAS GERMINATIVAS (1) SIM (2) NÃO	GERMCEL
25	CRANIOFARINGIOMA (1) SIM (2) NÃO	CRANIOFA
26	CORDOMA	CORDOMA

	(1) SIM (2) NÃO	
27	LINFOMA (1) SIM (2) NÃO	LINFOMA
28	MENINGIOMA (1) SIM (2) NÃO	MENINGIO
29	HISTIOCITOSE (1) SIM (2) NÃO	HISTIOCI
30	CIRURGIA (3) REALIZADA (7) NÃO REALIZADA (9) SEM INFORMAÇÃO	CIRURGIA
31	NÚMERO DE INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS INICIAIS	NCIRURG
32	SHUNT (3) REALIZADA (7) NÃO REALIZADA (9) SEM INFORMAÇÃO	SHUNT
33	DATA DO SHUNT	DSHUNT
34	DATA DA BIOPSIA	DTBIO
35	BIOPSIA (1) A CÉU ABERTO (2) ESTEROTÁXICA (7) NÃO REALIZADA (9) SEM INFORMAÇÃO	BIOPSIA
36	RESSECÇÃO PARCIAL (3) REALIZADA (7) NÃO REALIZADA (9) SEM INFORMAÇÃO	RPARCIAL
37	DATA DA RESSECÇÃO PARCIAL	DPARCIAL
38	RESSECÇÃO COMPLETA (3) REALIZADA (7) NÃO REALIZADA (9)SEM INFORMAÇÃO	RCOMPLET
39	DATA DA RESSECÇÃO COMPLETA	DCOMPLET
40	DATA DA PRIMEIRA REINTERVENÇÃO	DREINT1
41	TIPO DA PRIMEIRA REINTERVENÇÃO (3)CORREÇÃO DE FÍSTULA LIQUÓRICA (4) SHUNT (5) LOCAL (6) METÁSTASE (7) NÃO REALIZADA (8) OUTRO (INFECCIOSA)	TREINT1
42	EXTENSÃO DA PRIMEIRA REINTERVENÇÃO (1) COMPLETA (2) PARCIAL (8) NÃO SE APLICA	EREINT1
43	DATA DA SEGUNDA REINTERVENÇÃO	DREINT2
44	TIPO DA SEGUNDA REINTERVENÇÃO (3)CORREÇÃO DE FÍSTULA LIQUÓRICA (4) SHUNT (5) LOCAL (6) METÁSTASE (7) NÃO REALIZADA (8) OUTRO (INFECCIOSA)	TREINT2
45	EXTENSÃO DA SEGUNDA REINTERVENÇÃO (1) COMPLETA (2) PARCIAL (8) NÃO SE APLICA	EREINT2
46	DATA DA TERCEIRA REINTERVENÇÃO	DREINT3
47	TIPO DA TERCEIRA REINTERVENÇÃO (3)CORREÇÃO DE FÍSTULA LIQUÓRICA (4) SHUNT (5) LOCAL (6) METÁSTASE (7) NÃO REALIZADA (8) OUTRO (INFECCIOSA)	TREINT3
48	EXTENSÃO DA TERCEIRA REINTERVENÇÃO (1) COMPLETA (2) PARCIAL (8) NÃO SE APLICA	EREINT3
49	DATA DA QUARTA REINTERVENÇÃO	DREINT4
50	TIPO DA QUARTA REINTERVENÇÃO (3)CORREÇÃO DE FÍSTULA LIQUÓRICA (4) SHUNT (5) LOCAL (6) METÁSTASE (7) NÃO REALIZADA (8) OUTRO (INFECCIOSA)	TREINT4
51	EXTENSÃO DA QUARTA REINTERVENÇÃO (1) COMPLETA (2) PARCIAL (8) NÃO SE APLICA	EREINT4
52	GRAU DE DIFERENCIAÇÃO CELULAR (1) BENIGNO (2) BAIXO GRAU (3) ALTO GRAU (7) NÃO	GRAUDIF

	REALIZADA (9) IGNORADO	
53	TUMOR SUPRATENTORIAL (1) PARÊNQUIMA (2) CAVIDADES VENTRICULARES (3) REGIÃO PINEAL(4) MENINGES (5) NERVO ÓTICO (6) TÁLAMO (8) NÃO SE APLICA	SUPRAT
54	TUMOR INFRATENTORIAL (1) CEREBELO (2) QUARTO VENTRÍCULO (3) TRONCO (4) SEM LOCALIZAÇÃO PRECISA (8) NÃO SE APLICA	INFRAT
55	GLIOMAS DO NERVO ÓTICO (1) QUIASMA (2) NÃO QUIASMA (8) NÃO SE APLICA	GLIONOTI
56	TUMOR DE FOSSA POSTERIOR NÃO TRONCO (1) COM INVASÃO DE TRONCO (2) SEM INVASÃO DE TRONCO (8) NÃO SE APLICA (9) SEM INFORMAÇÃO	FPNTRON
57	TUMOR DE MEDULA ESPINHAL (1) SIM (2) NÃO	MEDULA
58	IDADE AO DIAGNÓSTICO 2 PRIMEIROS DÍGITOS=MESES - 2 ÚLTIMOS=ANOS	IDADE
59	EXAME DE LIQUOR AO DIAGNÓSTICO (1) POSITIVO PARA CÉLULAS MALIGNAS (2) NEGATIVO PARA CÉLULAS MALIGNAS (7) NÃO REALIZADO (9) SEM INFORMAÇÃO	LIQUOR
60	IMPLANTES EM CANAL RAQUIANO (1) PRESENTE (2) AUSENTE (6) EXAME NÃO REALIZADO (9) SEM INFORMAÇÃO	METAMEDU
61	METÁSTASE PARA O SNC (0) AUSENTE (1) PARÊNQUIMA (2) CAVIDADE VENTRICULAR (3) IMPLANTES MENÍNGEOS NÃO LIQUOR (6) EXAME NÃO REALIZADO (9) SEM INFORMAÇÃO	METASNC
62	METÁSTASE A DISTÂNCIA AO DIAGNÓSTICO (0) AUSENTE (1) FÍGADO (2) OSSO (3) MEDULA ÓSSEA (4) OUTRA LOCALIZAÇÃO (5) MÚLTIPLAS (6) EXAME NÃO REALIZADO (9) SEM INFORMAÇÃO	METADIST
63	DISTÚRBIOS DA CONSCIÊNCIA AO DIAGNÓSTICO (0) SEM DISTÚRBIOS (1) TORPOR (2) LETARGIA (3) COMA (4) ALTERAÇÕES DE COMPORTAMENTO (9) SEM INFORMAÇÃO	CONSCIEN
64	PARALISIA DE PARES CRANIANOS (1) SIM (2) NÃO (9) SEM INFORMAÇÃO	PADESCRA
65	APARÊNCIA RADIOLÓGICA DOS TUMORES DE TRONCO (1) LOCALIZADA (2) DIFUSA (8) NÃO SE APLICA (NÃO É T. DE TRONCO) (9) SEM INFORMAÇÃO	RXTRONCO
66	LOCALIZAÇÃO DO TUMOR DE TRONCO (1) ENDOFÍTICO (2) EXOFÍTICO (8) NÃO SE APLICA(NÃO É T. DE TRONCO) (9) SEM INFORMAÇÃO	LTRONCO
67	APARÊNCIA RADIOLÓGICA DOS CRANIOFARINGIOMAS (1) CÍSTICO (2) SÓLIDO (3) MISTO(8) NÃO SE APLICA (NÃO É CRANIOFARINGIOMA) (9) SEM INFORMAÇÃO	RXCRANIO
68	TRATAMENTO RADIOTERÁPICO (3) REALIZADO (7) NÃO REALIZADO (9) SEM INFORMAÇÕES	RXT
69	NÚMERO DE TRATAMENTOS RADIOTERÁPICOS REALIZADOS	NRXT
70	INTENÇÃO DO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO INICIAL	INTENÇÃO

	(1) RADICAL (2) PALIATIVO (8) NÃO SE APLICA	
71	DOSE TUMORAL TOTAL EM cGy (0000) NÃO SE APLICA	DOSERT
72	DOSE EM CRÂNIO EM cGy (0000) NÃO SE APLICA	DOSECRA
73	DOSE EM NEUROEIXO EM cGy (0000) NÃO SE APLICA	DNEIXO
74	DOSE DE FRACIONAMENTO EM cGy (0000) NÃO SE APLICA (9) IGNORADO	DFRACIO
75	TIPO DE FRACIONAMENTO (1) CONVENCIONAL (2) NÃO CONVENCIONAL (3) HIPERFRACIONAMENTO (8) NÃO SE APLICA (9) SEM INFORMAÇÃO	TFRACIO
76	DATA DO INÍCIO DO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO	DINIRXT
77	DATA DO FIM DO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO	DFIMRXT
78	INTERRUPÇÕES DO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO (1) SIM (2) NÃO (8) NÃO SE APLICA (9) SEM INFORMAÇÃO	INTRXT1
79	CAUSAS DAS INTERRUPÇÕES DO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO (1) RELACIONADAS AO TRATAMENTO (2) ABANDONO (3) EVOLUÇÃO DE DOENÇA (8) NÃO SE APLICA (9) IGNORADO	CAUINT1
80	OCASIÃO DO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO (1) PÓS-CIRÚRGICO (2) PÓS-QUIMIOTERAPIA (3) EM SANDUÍCHE (4) ÚNICO TRATAMENTO (8) NÃO SE APLICA (9) IGNORADO	EPOCAT1
81	INTENÇÃO DO SEGUNDO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO (1) RADICAL (2) PALIATIVO (7) NÃO REALIZADO (8) NÃO SE APLICA	INTRXT2
82	ÁREA IRRADIADA NO SEGUNDO TRATAMENTO (1) TUMOR PRIMÁRIO (2) CRÂNIO (3) NEUROEIXO (4) METÁSTASE A DISTÂNCIA (8) NÃO SE APLICA	AREARXT2
83	DOSE APLICADA NO SEGUNDO TRATAMENTO EM cGy (0000) NÃO SE APLICA	DOSET2
84	TIPO DE FRACIONAMENTO DO SEGUNDO TRATAMENTO (1) CONVENCIONAL (2) HIPERFRACIONAMENTO (3) DOSE ÚNICA (8) NÃO SE APLICA	TFRACIO2
85	DATA DO INÍCIO DO SEGUNDO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO	DINIRXT2
86	DATA DO FIM DO SEGUNDO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO	DFIMRXT2
87	INTENÇÃO DO TERCEIRO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO (1) RADICAL (2) PALIATIVO (7) NÃO REALIZADO (8) NÃO SE APLICA	INTRXT3
88	ÁREA IRRADIADA NO TERCEIRO TRATAMENTO (1) TUMOR PRIMÁRIO (2) CRÂNIO (3) NEUROEIXO (4) METÁSTASE A DISTÂNCIA (5) MAIS DE UMA LOCALIZAÇÃO (8) NÃO SE APLICA	AREARXT3
89	DOSE EM cGy APLICADA DO TERCEIRO TRATAMENTO (0000) NÃO SE APLICA	DOSET3
90	TIPO DE FRACIONAMENTO DO TERCEIRO TRATAMENTO (1) CONVENCIONAL (2) HIPERFRACIONAMENTO (3)	TFRACIO3

	DOSE ÚNICA (8) NÃO SE APLICA	
91	DATA DO INÍCIO DO TERCEIRO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO	DINIRXT3
92	DATA DO FIM DO TERCEIRO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO	DFIMRXT3
93	TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO (3) REALIZADO (7) NÃO REALIZADO (9) SEM INFORMAÇÕES	QT
94	NÚMERO DE TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS REALIZADOS	NUMQT
95	DATA DO INÍCIO DO PRIMEIRO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO	DATAIQT1
96	DATA DO FIM DO PRIMEIRO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO	DATATQT1
97	ÉPOCA DO PRIMEIRO TRATAMENTO (1) TUMOR RECORRENTE (2) TRATAMENTO INICIAL (8) NÃO SE APLICA	EPOCAQT1
98	MOMENTO DA QT DENTRO DO TRATAMENTO GERAL (1) PÓS-OPERATÓRIO-PRE RXT (2) POS RXT (4) EM SANDUÍCHE (8) NÃO SE APLICA	MOMENQT1
99	TIPO DE TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO (1) 8 EM 1 (2) IFO, VP, CDDP, VCR (3) INTRATECAL (4) OUTRO (5) MOPP (8) NÃO SE APLICA	TIPOQT1
100	NÚMERO DE CICLOS PRE RXT	QTPRERXT
101	NÚMERO DE CICLOS PÓS RXT	QTPOSRXT
102	INTERRUPÇÕES DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO (1) SIM (2) NÃO (8) NÃO SE APLICA (9) SEM INFORMAÇÕES	INTQT1
103	CAUSA DE INTERRUPÇÕES DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO (1) RELACIONADAS AO TRATAMENTO (2) ABANDONO (3) EVOLUÇÃO DE DOENÇA (8) NÃO SE APLICA (9) SEM INFORMAÇÕES	CAUITQT
104	DATA DO INÍCIO DO SEGUNDO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO	DATAIQT2
105	DATA DO FIM DO SEGUNDO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO	DATATQT2
106	TIPO DO SEGUNDO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO (1) 8 EM 1 (2) IFO, VP, CDDP, VCR (3) INTRATECAL (4) OUTRO (8) NÃO SE APLICA	TIPOQT2
107	INTERRUPÇÕES DO SEGUNDO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO (1) SIM (2) NÃO (8) NÃO SE APLICA (9) SEM INFORMAÇÕES	INTQT2
108	CAUSA DE INTERRUPÇÕES DO SEGUNDO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO (1) RELACIONADAS AO TRATAMENTO (2) ABANDONO (3) EVOLUÇÃO DE DOENÇA (8) NÃO SE APLICA (9) SEM INFORMAÇÕES	CAUITQT2
109	DATA DO INÍCIO DO TERCEIRO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO	DATAIQT3
110	DATA DO FIM DO TERCEIRO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO	DATATQT3
111	TIPO DO TERCEIRO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO (1) 8 EM 1 (2) IFO, VP, CDDP, VCR (3) INTRATECAL (4) OUTRO (8) NÃO SE APLICA	TIPOQT3
112	INTERRUPÇÕES DO TERCEIRO TRATAMENTO	INTQT3

	QUIMIOTERÁPICO (1) SIM (2) NÃO (8) NÃO SE APLICA (9) SEM INFORMAÇÕES	
113	CAUSA DE INTERRUPTÕES DO TERCEIRO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO (1) RELACIONADAS AO TRATAMENTO (2) ABANDONO (3) EVOLUÇÃO DE DOENÇA (8) NÃO SE APLICA (9) SEM INFORMAÇÕES	CAUITQT3
114	RECAÍDA (0) SEM RECAÍDA (1) LOCAL (2) LIQUOR (3) IMPLANTES EM MEDULA (4) OSSO (5) MEDULA ÓSSEA (6) OUTROS DENTRO DO SNC (7) OUTRAS FORA DO SNC (8) NUNCA TEVE REMISSÃO COMPLETA (9) SEM INFORMAÇÕES (10) VÁRIAS LOCALIZAÇÕES SIMULTÂNEAS	RECAIDA
115	DATA DA PRIMEIRA RECAÍDA	DTRECI
116	DATA DA SEGUNDA RECAÍDA	DTREC2
117	SEGUIMENTO (1) VIVO (2) ÓBITO (3) IGNORADO (4) ABANDONO (5) ENCAMINHADO A OUTRA INSTITUIÇÃO	SEGUIMEN
118	DATA DA ÚLTIMA OBSERVAÇÃO OU ÓBITO SE FOR O CASO	ULTOBSV
119	CONDIÇÕES DO PACIENTE POR OCASIÃO DA ÚLTIMA OBSERVAÇÃO (1) PRESENÇA DE TUMOR (2) REMISSÃO COMPLETA (3) ÓBITO (4) SUSPEITA DE RECAÍDA SEM CONFIRMAÇÃO (9) SEM INFORMAÇÕES	DOENÇA
120	NECROPSIA (1) REALIZADA (2) NÃO REALIZADA (8) NÃO SE APLICA (9) SEM INFORMAÇÕES	NECROP
121	RUA, NÚMERO E COMPLEMENTO	RUA
122	ESTADO (1) OUTRO (2) RJ (3) SP (9) IGNORADO	ESTADO
123	CEP	CEP
124	MUNICÍPIO	MUNICIP
125	TELEFONE	TELEFONE
126	SEGUNDO ENDEREÇO PARA CONTATO	ENDERE2
127	INSTITUIÇÃO DE ORIGEM: I - II	INSTITU

Anexo 3

Dados demográficos

Fator Prognóstico	Categorias
Idade em anos	< 5 anos - ≥ 5 anos
Sexo	
Ocupação do pai	Distribuição segundo CBO*
Ocupação da mãe	Distribuição segundo CBO*
Assistência médica anterior	Sim - não
Número de instituições procuradas antes do encaminhamento	Até 2 instituições - mais de 2 instituições
Instituições estudadas	I Hospital do Câncer INCA II Hospital do Câncer A. C. Camargo

*Classificação Brasileira de Ocupações

Dados clínicos que foram analisados quanto à sobrevida

Fator Prognóstico	Categorias
Histopatologia	Realizada - Não realizada
Tipo histopatológico	Astrocitoma Meduloblastoma Ependimoma Outros tumores benignos Outros tumores malignos Sem histologia confirmada
Grau de diferenciação celular	Benignos - baixo grau – alto grau - não realizado
Localização do tumor	Supratentorial: parênquima, cavidades ventriculares, região pineal, meninges, nervo óptico. Infratentorial: cerebelo, quarto ventrículo, tronco, medula.
Período em meses entre os sintomas iniciais e o diagnóstico.	< 1 - 1 a 6 - 7 a 12 - > 12
Paralisia de pares cranianos ao diagnóstico.	Sim - não
Invasão do tronco pelos tumores de fossa posterior	Sim - não
Características radiológicas dos tumores de tronco	Localizado - difuso
Localização do tumor dentro do tronco	Endofítico - exofítico.

Dados relacionados à cirurgia

Fator Prognóstico	Categorias
Cirurgia	Realizada Não realizada
Extensão da cirurgia inicial	Biópsia Exérese parcial Exérese total
Implante de derivação ventrículo-peritoneal (shunt)	Sim Não
Número de cirurgias iniciais	Nenhuma Uma cirurgia Mais de uma cirurgia
Tipo de cirurgia inicial	Ressecção completa Ressecção parcial Outros
Reintervenções	Número Tipo Extensão

Dados relacionados à radioterapia

Fator Prognóstico	Categorias
Radioterapia	Realizada Não realizada
Tipo	Único tratamento Pós-operatório Em sanduíche
Dose por área irradiada	Em cGy*
Intenção	Radical - paliativa
Doses de fracionamento	Em cGy*
Tipo de fracionamento	Convencional Não convencional Hiperfracionamento
Interrupções	Sim - não
Causas de interrupções	Relacionadas ao tratamento Abandono Evolução de doença
Número de tratamentos realizados.	1 a 3

*cGy – Centigrays

Dados relacionados à quimioterapia

Fator Prognóstico	Categorias
Quimioterapia	Realizada Não realizada
Momento de sua utilização	Pós-operatório pré-radioterapia Pós-radioterapia Em sanduíche
Número de tratamentos realizados	1 a 2
Indicação	Tumor recidivado Tratamento inicial
Tipo de tratamento*	Esquema de tratamento I Esquema de tratamento II Outros
Interrupções	Sim Não
Causas de interrupções	Relacionadas ao tratamento Abandono Evolução de doença

* Especificados no anexo 8

Esquema Quimioterápico I: “8 drogas em um dia

Drogas	Doses utilizadas por superfície corpórea em miligramas por ciclo
Metilprednisolona	300
Vincristina	1,5
BCNU (carmustina)	75
Procarbazina	75
Hidroxiuréia	1500
CDDP (Cisplatina)	60
Ara-C (arabinosídeo)	300
Ciclofosfamida	300

Esquema Quimioterápico II

Drogas	Doses por superfície corpórea em miligramas por dia	Semanas	Dias
Ifosfamida	3000	0-3-6	1-2-3
Mesna	1800	0-3-6	1-2-3
Vepesídeo (VP16)	160	0-3-6	1-2-3
Cisplatina (CDDP)	100	9-11-13	1
Vincristina (VCR)	2	9-11-13	1

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAMSEN T. G., LANGE B. J. & PACKER R. J., 1995. A Phase I and II Trial of Dose-Intensified Cyclophosphamide and GM-CSF in Pediatric Malignant Brain Tumors. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 17(2):134-139

ALBRIGHT A.L., ZELTZER P., WISOFF J. & BOYETT J., 1993. Neurocirurgical Treatment of children with Medulloblastomas (CCG 921). *Journal of Neurosurgery*, 78:349 A –Abstract

ALBRIGHT A. L., WISOFF J.H., NELTZER M.D., BOYETT J.M., RORKE L.B. & STANLEY P., 1996. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: A report from the children's cancer group. *Journal of Neurosurgery*, 38(2):265-271

ALLEN J.C., AVINER S.A., YATES A.J., BOYETT J.M., CHALOW J.M., TURSKI P.A., EPSTEIN F. & FINLAY J.L., and the Children's Cancer Group, 1998. Treatment of high-grade spinal cord astrocytoma of childhood with "8 in 1" chemotherapy and radiotherapy: a pilot study of CGC-945. *Journal of Neurosurgery*, 88: 215-220

BATRA S.K., McLENDON R.E., KOO J.S., CASTELINO-PRABHU S., FUCHS H.E., KRISCHER J.P., FRIEDMAN H.S., BIGNER D.D. & BIGNER S.H., 1995. Prognostic implications of chromosome 17p deletions in human medulloblastomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 24:39-45

BENK V., BOUHNİK H. & RAQUIN M. A., 1995. Quality Control of Low dose craniospinal irradiation for low risk medulloblastoma. *British Journal of Radiology*, 68 (813): 1009-1013

BERGER M.S., BAUMEISTER B., GEYER J.R., MILSTEIN J., KANEV P.M. & LEROUX P.D., 1991. The risks of metastasis from shunting in children with primary central nervous system tumors. *Journal of Neurosurgery*, 74:872-877

BLEYER W.A., 1993. What can be learned about childhood cancer from "Cancer Statistics Review 1973-1988". *Cancer supplement*, 71(10):3229-3236

BLEYER W.A., 1997. The U.S. Pediatric Cancer Clinical Trials Programmes: International implications and the way forward. *European Journal of Cancer*, 33(9): 1439-1477

BOUFFET E., BERNARD J.L., FRAPPAZ D., GENTET J.C., ROCHE H., TRON P., CARRIE C., RAYBAUD C., JOANNARD A., LAPRAS C., CHOUX M., CARTON M., AIMARD L., PHILIP T. & BRUNAT-MENTIGNY M., 1992. M4 protocol for cerebellar medulloblastoma: supratentorial radiotherapy may not be avoided. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 24:79-85

BRETT F.M., CLARKE B., ALLCUTT D.A.A, BREATNACH F., CONTROY R. & FARRELL M.A., 1998. Histological parameters as predictors of prognosis in childhood brain tumors. *Human Pathology*, 29(9):1000-1004

BROWN M. T., FRIEDMAN H. S., OAKES J., BOYCO O.B., HOCKENBERGER B. & SCHOLD S.C.,1993. Chemotherapy for Pilocytic Astrocytomas. *Cancer*, 71(10):3165-3172

BUTLER D., JOSE B., SUMME R., PARIS K., BERTOLONE S., PATEL C.C., SPANOS W. & LINDBERG. R.,1994. Pediatric Astrocytomas. *Journal of Clinical Oncology*, 17(6):475-479

CAMPBELL J.W., POLLACK I.P., MARTINEZ A. J. & SHULTZ B., 1996. High-grade Astrocytomas in children; Radiologically complete resections is associate with an Excellent Long-term prognosis. *Neurosurgery*, 38(2):249-264

CARRIE C., BOUFFET E., BRUNAT-MENTIGNY M., PHILIP P. & CRACROZE M., 1989. Les Tumeurs Cerebrales Primitives de L'Enfant. *Bulletin du Cancer*, 76:237-254

CHANG C. H., HOUSEPIAN E. M. & HERBERT C. JR., 1969. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar modulloblastomas. *Radiology*, 93: 1351-1359

COHEN B.H., ZELTZER P.M., BOYETT J.M., GEYER J.R., ALLEN J.C., FINLAY J.L., MCGUIRE-CULLEN P., MILSTEIN J.M., RORKE L.B., STANLEY P., STEHBENS J.A., SHURIN S.B., WISOFF J., STEVENS K.R. & ALBRIGHT A.L., 1995. Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy: A children's cancer group randomized trial. *Journal of Clinical and Oncology*, 13: 1687-1696

COKGOR I., FRIEDMAN A.H. & FRIEDMAN H.S., 1998. Pediatric update: Gliomas. *European Journal of Cancer*, 34 (12): 1.910-1.918

COX D.R., 1972. Regression Models on life tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 34:187-220

D'ANGIO G. J., BRESLOW. N., BECKWITH B.J., EVANS A., BAUM E., DELORIMIER A., FERNBACH D., HRABOVSKY E., JONES B., KELALIS P., OTHERSEN H.B., TEFFT M. & THOMAS P.R.M., 1989. Treatment of Wilms' tumor. Results of the third national Wilms' tumor study. *Cancer*, 64:349-360

DAVIS F.G., FREELS S., GRUTSCH, BARLAS S. & BREM S., 1998. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor hystological type: An analysis based on Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) data. *Journal of Neurosurgery*, 88: 1-10

DRAPER G.J., KROLL M.E. & STILLER CA, 1994. Childhood Cancer. *Cancer Surveys* 19/20:493-517

- DUFFNER P.K. & COHEN M.E.,1986. Recent developments in Pediatric Neuro-Oncology. *Cancer*, 58:561-568
- DUFFNER P.K., COHEN M.E. & MYERS M.H., 1986. Survival of Children with Brain Tumors: SEER Program, 1973-1980. *Neurology*, 36 (5):597-601
- ELLSWORTH C.A. & LOFTON S., 1988. Gliomas of the optic nerve or chiasm. Outcome by patients' age, tumor site, and treatment. *Journal of Neurosurgery*, 68:85-98
- EPELMAN S.,1992. Protocolo de tratamento de pacientes com meduloblastoma e tumor neuroectodérmico primitivo com quimioterapia e radioterapia após cirurgia. Sociedade Latinoamericana de Oncologia Pediátrica - Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica. *Oncologia Atual*, 2 (3):60-65
- EVANS A. E., ANDERSON J. R., LEFKOWITZ-BOUDREAUX I. B. & FINLAY J.L, 1996. Adjuvant Chemotherapy of Childhood Posterior Fossa Ependymoma: Cranio-Spinal irradiation with or Without Adjuvant CCNU, Vincristine and Prednisone: A children Cancer Group Study. *Medical and Pediatric Oncology*, 27: 8-14
- EVANS A.E., JENKIN D.T., SPOSTO R., ORTEGA J.A., IVILSON C.B., WARA W., ERTEL I.J., KRAMER S., CANG C.H., LEIKIN S.L. & HAMMOND G.D., 1990. The treatment of medulloblastoma. *Journal of Neurosurgery*, 72: 562-582
- FERREIRA R.M., FERNANDES P.L. & PINHEIRO L.R., 1997. Registro de câncer de base populacional: uma proposta para apresentação dos dados pediátricos brasileiros. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 43(2):133-137
- FINLAY J.L. & GOINS S.C., 1987 (A). Brain Tumors in children III. Advances in Chemotherapy. *Journal of Pediatric Hematology/ Oncology*, 9 (3) :264-271

FINLAY L.J., GOING C.S., UTEG R. & GRESE W.I., 1987 (B). Progress in the management of Childhood Brain Tumors. *Hematology/ Oncology Clinics of North America*, (4): 753-775

FINLAY J. L., BOYETT J. M., YATES A.J., WISOFF J.H., MILSTEIN J.M., GEYER J.R., BERTOLONE S.J., MCGUIRE P., CHERLOW J.M., TEFFT M., TURSKI P.A., WARA W.M., EDWARDS M., SUTTON L.N., BERGER M.S., EPSTEIN F., AYERS G., ALLEN J.C. & PACKER R.J., 1995. Randomized Phase III Trial in childhood High-Grade Astrocytoma Comparing Vincristine, Lomustine, and Prednisone with the Eight-Drugs-in-1-Day Regimen. *Journal of Clinical Oncology*, 13 (1),112-123

FRIEDMAN S.H. & FINLAY J. L., 1992. Innovative Chemotherapeutic Strategies for pediatric brain tumors. Twenty - Eighth Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, Vol.11 Abstract

GAJJAR A.J., HEIDEMAN R.L., DOUGLAS E.C., KUN L.E., KOVNAR E.H., SANFORD R.A., FAIRCLOUGH D.L., AYERS D. & LOOK A.T., 1993. Relation of Tumor-Cell Ploidy to Survival in Children with Medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 11:2211-2217

GAJJAR A., SANFORD R.A., HEIDMAN R.L., JAN-KIM J.J., WALTER A., LY Y, LANGSTON J.W., MUHLBAUER M., BOYATT J.M. & KUN L. E., 1997. Low grade astrocytomas: A decade of experience at St. Jude Children's Research Hospital. *Journal of Clinical Oncology*, 15: 2792-2799

GEYER J.R., ZELTZER P.M., BOYETT J.M., RORKE L.B., STANLEY P., ALBRIGHT A.L., FINLAY J.L., AYERS G.D., SHURIN S.B., STEVENS K.R. & BLEYER W.A., 1994. Survival of Infants with Primitive Neuroectodermal Tumors or Malignant Ependymomas of the CNS Treated with Eight Drugs in one Day: A report from The Children Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*, 12 (8)1607-1615

GEYER R.J., FINLAY J.L. & BOYETT J.M., 1995. Survival of Infants of Malignant Astrocytomas. *Cancer*, 75(4):1045-1050

GHIM T. T., DAVIS P., SEO J. J., CROCKER I., O'BRIEN M. & KRAWIECKI N., 1993. Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Children with Pineoblastoma. *Cancer*, 72 (5): 1795-1800

GILLES F.M.,1985. Classifications of Childhood brain Tumors. *Cancer*, 56:1850-1855

GOLDWEIN J.W., LEAHY J.M., PACKER R.J., SUTTON L.N., CURRAN W.J., RORKE L.B., SCHUT L., LITTMAN P.S. & D'ANGIO G.J., 1990. Intracranial Ependymomas in children. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 19:1497-1502

GURNEY J.G., SEVERSON R.K., DAVIS S. & ROBINSON L.L., 1995. Incidence of Cancer in Children in the United States. *Cancer*, 75 (8), 2186-2195

GURNEY J.G., ROSS J.A., WALL D.A., BLEYER W.A., SEVERSON R.K. & ROBISON L.,1997. Infant Cancer in the U S: Histology-Specific Incidence and Trends, 1973 to 1992. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 19 (5):428-432

HAMMOND G.D.,1985. Multidisciplinary Clinical Investigation of the Cancers of Children: A model for the management of adults with cancer. *Cancer* 55:1215-1225

HAMMOND G.D.,1986. The cure of childhood cancers. *Cancer* 58(2):407-413

HAYS D.M., 1986. Cooperative Groups, National, Intergroup and International Studies; In: Hays D.M., *Pediatric Surgical Oncology*, pp.1-10 Orlando, Ed. Grune & Stratton

HEIDMAN R.L., PACKER R.J., ALBRIGHT L.A., FREEMAN C.R. & RORKE L.B., 1993. Tumors of the Central Nervous System In: Pizzo P.A & Poplack M. D., *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, pp 633-681, Philadelphia, Second Edition, Ed Lippincott Company

HEIDMAN R.L., PACKER R.J., ALBRIGHT L.A, FREEMAN C.R., RORKE L.B., 1997. Tumors of the Central Nervous System. In; Pizzo P. & Poplack M. D., *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, pp 633-697, Philadelphia, Third Edition. Ed Lippincott Company

HETELEKIDIS S., BARNES P.D., TAO M.L., FISCHER E.G., SCHNEIDER L., SCOTT R.M. & TARBELL N.J., 1993. 20 years experience in childhood craniopharyngioma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 27: 189-195

HOROWITZ M.E., 1995. The role of chemotherapy in the treatment of Pediatric Brain Tumors. *Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*, vol.14. Abstracts

HUGHES E.N., SHILLITO J., SALLAN E.S., LOEFLER J.S., CASSADY J.R. & TARBELL N.J., 1988. Medulloblastoma at the joint center for radiation therapy between 1968 and 1984. The influence of radiation dose on the patterns of failure and survival. *Cancer*, 61:1992-1998

JAKACKI R.I., ZELTZER P.M., BOYETT J.M., ALBRIGHT L., ALLEN J.C., GEYER J.R., RORKE L.B., STANLEY P., STEVENS K. R., WISOFF J., MCGUIRE-CULLEN P.L., MILSTEN J.M., PACKER R.J. & FINLAY J.L., 1995. Survival and Prognostic Factors Following Radiation and/or Chemotherapy for Primitive Neuroectodermal Tumors of The Pineal Region in Infants and Children: A Report of the Childrens Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*, 13(6):1377-1383

JENKIN D., GODDARD K., ARMSTRONG D., BECKER L., BERRY M., CHAN H., DOHERTY M., GREENBERG M., HENDRICK B., HOFFMAN H., HUMPHREYS R., SONLEY M., WEITZMAN S. & ZIPURSKY A.L., 1990. Posterior Fossa Medulloblastoma in childhood: treatment results and a proposal for a new staging system. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 19:265-274

KADOTA R.P., ALLEN J.B., HARTMAN G.A. & SPRUCE W.E., 1989. Brain Tumors in Children. *Journal of Pediatrics*, 114(4):511-519

KAPLAN E.L. & MEIER P., 1958. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53: 4457 – 4481

KHAFAGA Y., KANDIL A.E., JAMSHED A., HASSOUNAH M., DEVOL E. & GRAY A.J., 1996. Treatment results for 149 medulloblastoma patients from one institution. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 35(3): 501-506

KILTIE A.E., LASHPORD L.S. & GATHAMAMENI, 1997. Survival and late effects in medulloblastoma patients treated with craniospinal irradiation under three years old. *Medical and Pediatric Oncology*, 28: 348-354

KRAILO M.D., BERNSTEIN L., SULLIVA-HALLEY J. & HAMMOND D.G., 1993. Patterns of enrollment on cooperative group studies. An analysis of trends from the Los Angeles county cancer surveillance program. *Cancer supplement*, 71 (10):3325-3330

KRISCHER J.P., ROUSCH S.W., COX M.W. & POLLACK B.H., 1993. Using a population-based registry to identify patterns of care in childhood cancer in Florida. *Cancer supplement* 15, 71 (10):3331-3336

LATORRE M.R.D.O. & FRANCO E.L., 1996. Epidemiologia dos Tumores na Infância. *Acta Oncológica Brasileira*, 15(5):201-219

LEMERLE J., 1978. Tumeurs Malignes de l'enfant. *La médecine Infantile*, 7:793-794

LEVIN V.A., 1975. A pharmacologic Basis for Brain Tumors Chemotherapy. *Seminars in Oncology*, 2 (1): 57-74

LINET M.S., RIES L.A.G., SMITH M.A., TARONE R.E. & REVESA S.S., 1999 – Cancer surveillance series: Recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(12): 1051-1058

LUKENS J. N., 1994 . Progress Resulting from Clinical Trials. *Cancer*, 74 (9):2710-2718

MANTEL N., 1966 Evaluation of Survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Reports*, 50(3):163-170

MCCOWAGE G., TIEN R., MCLENDON R., FELSBURG G., FUCHS H., GRAHAM M.L., KURTZBERG J., MOGHRABI A., FERREL L., KERBY T., DUNCAN-BROWN M., STEWART E., ROBERTSON P.L., COLVIN M., GOLEMBE B., BIGNER D.D. & FRIEDMAN H. S., 1996. Successful Treatment of Childhood Pilocytic Astrocytomas Metastatic to the leptomeninges with High-Dose Cyclophosphamide. *Medical and Pediatric Oncology*, 27: 32-39

MERCHANT T.E., HAIDA T., WANG M.H., FINLAY J.L. & LEIBEL S.A., 1997. Anaplastic ependymoma: treatment of pediatric patients with or without craniospinal radiation therapy. *Journal of neurosurgery*, 86: 943-949

MILLER R.W., YOUNG J.R.J.L. & NOVAKOVIC B., 1995 . Childhood Cancer. *Cancer*, 75(1):395-405

MINISTÉRIO DA SAÚDE, INCA 1995. Câncer no Brasil. Dados dos registros de base populacional. Vol II - pp 1-88

MINISTÉRIO DA SAÚDE, INCA 1997. Epidemiologia dos tumores da Criança e do adolescente. In: O problema do câncer no Brasil, 4ª edição, pp 37-41

MINISTÉRIO DA SAÚDE, INCA 1999. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil, pp 3-22

MINISTÉRIO DA SAÚDE, SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE (SIM), FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 1997. CD rom

MIRALBELL R., BLEHER A., HUGUENIN P., RIES G., KANN R., MIRIMANOFF R.O., NOTTER M., NOUET P., BIERI S., THUM P. & TOUSSI H., 1997. Pediatric medulloblastoma: Radiation treatment Tecchnique and patterns of failure. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 37(3): 523-529

MOGHRABI A., FRIEDMAN H.S., BURGER P.C., TIEN R. & OAKES J.W., 1993. Carboplatin Treatment of progressive optic pathway gliomas to delay radiotherapy. *Journal of Neurosurgery*, 79:223-227

MOSIJCZUK A.D., NIGRO M. A., THOMAS P. R. M., BURGER P.C., KRISCHER J.P., MORANTZ R.A., KURDUNOWICZ B., MULNE A.F., TOWBIN R.B., FREEMAN A.I., NIGRO E.D., FRIEDMAN H.S. & KUN L.E.,1993. Preradiation Chemotherapy in Advanced Medulloblastoma. *Cancer*, 72 (9): 2.755-2.762

NAZAR G.B, HOFFMAN H.J., BECKER L.E., JENKIN D., HUMPHREYS R.P. & HENDRICK B., 1990. Infratentorial ependymomas in childhood: prognostic factors and treatment. *Journal of Neurosurgery*, 72: 408-417

NOVAKOVIC B.U.S., 1994. Childhood Cancer Survival, 1973-1987. *Medical and Pediatric Oncology*, 23: 480-486

O'SULLIVAN C., JENKIN D., DOHERTY M.A., HOFFMAN H.J. & GREENBERG M.L., 1994. Spinal cord tumors in children: long-term results of combined surgical and radiation treatment. *Journal of Neurosurgery*, 81: 507-512

PACKER R.J., LANGE B., ATER J., NICHOLSON H.S., ALLEN J., WALKER R., PRADOS M., JAKACKI R., REAMAN R., NEEDLES M.N., PHILLIPS P.C., RYAN J., BOYETT J.M., GEYER R. & FINLAY J., 1993. Carboplatin and Vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of childhood. *Journal of Clinical Oncology* 11(5):850-856

PACKER R.J., BOYETT J. M. & ZIMMERMAN R. A.,1994 (A). Outcome of children with brain stem gliomas after treatment with 7800 cGy of hyperfractionated radiotherapy. *Cancer*, 74 (6):1827-1834

PACKER R.J., SUTTON L.N., ELTERMAN R., LANGE B., GOLDWEIN J., NICHOLSON S., MULNE L., BOYETT J., D'ANGIO G., WECHSLER-JENTZSCH K., REAMAN G., COHEN B.H., BRUCE D.A., RORKE L.B., MOLLOY P., RYAN J., LA FOND D., EVANS A.E. & SCHUT L., 1994 (B). Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *Journal of Neurosurgery*, 81: 690-698

PETRILLI A.S, CARNEIRO Jr. J.L., CYPRIANO M., ANGEL A. & TOLEDO S., 1997. Diferenças clínicas, epidemiológicas e biológicas entre o câncer da criança e do adulto. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 43(3):191-203

PFEIFER J.D., WICK M.R.,1991. The pathologic evaluation of neoplastic diseases. In: HOLLEB A.I., FINK D.J., MURPHY G.P.; *Textbook of Clinical Oncology*, pp 7-24,Atlanta, First Edition. Ed American Cancer Society

PIERRE-KAHN P.A., HIRSCH J.F., VINCHON M., PAYAN C., SAINTE-ROSE C., RENIER D., LELOUCH-TUBIANA. & FERMANIAN J., 1993. Surgical management of brain-stem tumors in children: results and statistical analysis of 75 cases. *Journal of Neurosurgery*, 79: 845-852

POLLACK I.F., GERSZTEN P. C. & MARTINEZ J. A., 1995(A). Intracranial Ependymomas of Childhood: Long-Term Outcome and Prognostic Factors. *Neurosurgery*, 37 (4):655-667

POLLACK I.F., CLASSEN D., AL-SHBOUL, JANOSKY J.E. & DEUTSCH M., 1995(B). Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. *Journal of Neurosurgery*, 82:536-537

PRADOS M. & MAMELACK A. N.,1994. Metastasising low grade gliomas in children. *Cancer*, 73 (11):2671-2673

PRASAD M., LOOK T., LUO X., ASHMUN R., NASH M., GAJJAR A., WALTER A., KUN L. & HEIDEMAN R.L., 1996. DNA Index of glial tumors in children. Correlation with tumor grade and prognosis. *Cancer*, 78(4): 881-886

REDDY A.T. & PACKER R.J., 1998. Pediatric central nervous system tumors. *Current Opinion Oncology*, 10(3): 186-193

ROBERTSON P.L., ZELTZER M., BOYETT J.M., RORKE L.B., ALLEN J.C., GEYER J.R., STANLEY P., LI H., ALBRIGHT L.A., McGUIRE-CULLEN P., FINLAY J.L., STEVENS K.R., MILTSEIN J.M., PACKER R.J. & WISOFF J., 1998. Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the childrens cancer group. *Journal of Neurosurgery*, 88(4):695-703

ROBISON L.L., 1997. General principles of the epidemiology of childhood cancer. In: PIZZO P.A. & POPLACK M.D. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, pp 1-10, Philadelphia, Third Edition, Ed Lippincott Company

ROMAN D. D. & SPERDUTO P. W. N., 1995. Neuropsychological Effects of Cranial Radiation: Current Knowledge and Future Directions. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 31(4):983-998,

RORKE L.B., GILLES F.M. & DAVIS R.L., 1984. Revision of the World Health Organization Classification of Brain tumors for Childhood Brain Tumors. *Cancer*, 56:1869-1875

ROUSH S.W., KRISCHER J.P., COX M.W. & POLLACK B.H., 1993. Socioeconomic and demographic factors that predict where children receive cancer care in Florida. *Journal of Clinical Epidemiology*, 46(6): 535-544

ROUSSEAU P., HABRAND J.L., SARRAZIN D., KALIFA C., TERRIER-LACOMBE M.J., REKACEWICZ C. & REY A.,1993. Treatment of intracranial ependymomas of children: Review of a 15 year experience. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 28:381-386

SATHER N.,1986. The use of prognostic factors in clinical trials. *Cancer*, 58: 461-467

SAWADA T., NAKATA T. & TAGASUGI N.,1984. Mass screening for neuroblastoma in infants in Japan. *Lancet*, 2: 271-275

SCHULTHEISS T.E., KUN L.E., ANG K. & KSTEPHENS L.C.,1995. Radiation Response of the Central Nervous System. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 31(5): 1093-1112

SCIMECA P.G., JAMES-HERRY A.G., BLACK K.S., KAHN E. & WEINBLATT M.E., 1996. Chemotherapeutic Treatment of Malignant Chordoma in Children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 18(2):237-240

SIMON R.S. & WITTES R.E., 1986. Methodologic guidelines for reports of clinical trials. *Cancer*, 58: 212-214

SHUSTER J.A., 1989. Should inferences from observational study of treatment results be applied in osteosarcoma?. *Journal of Cancer Institute*, 81(1): 2-3

STEWART S.E. & COHEN D.G.,1998. Central Nervous System Tumors in children. *Seminars in Oncology Nursing*, 14 (1):34-72

STILLER C. A. & NECTOUX J., 1994. International Incidence of Childhood Brain and Spinal Tumours. *International Journal of Epidemiology*, 23 (3):458-464

WEIL M.D., LAMBORN K., EDWARDS M.S.B. & WARA M., 1998. Influence of a child's sex on medulloblastoma outcome. *JAMA*, 279: 1474-1476

WISOFF J.H., BOYETT J., BRANDT K., FINLAY J.L. & BERGER M.S., 1993. Neurosurgical management and influence of extent of resection on survival in pediatric high-grade astrocytomas: A report on CCG 945. *Journal of Neurosurgery* 78:344 A-Abstract - Paper 708

WISOFF J.H., BOYETT J.M., BERGER M.S., BRANT C., LI H., YATES A.L., MCGUIRE-CULLEN P., TURSKI P.A., SUTTON L.N., ALLEN J.C., PACKER R.J. & FINLAY J.L., 1998. Current neurosurgical management and the impact of the extend of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group Trial no. CGC-945. *Journal of Neurosurgery*, 89: 52-59

TAIT D.M., THORNTON-JONES H., BLOOM H J.G., LEMERLE J. & MORRIS-JONES P., 1990. Adjuvant Chemotherapy for Medulloblastoma: the First Multi-centre Control Trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *European Journal of Cancer*, 26(4): 464-469

ZERBINI C., GELBER R.B., WEINBERG G.D., SALLAN S.E., BALRES P., KUPSKI W., SCOTT R.M. & TARBELL N.J., 1993. Prognostic factors in medulloblastoma, including DNA ploidy. *Journal of Clinical Oncology*, 11(4):616-622