

Tumores neuro-epiteliais de baixo grau

Francisco Hlder Cavalcante Flix e Juvenia Bezerra Fontenele

Abstract Esse grupo inclui os astrocitomas, oligodendrogliomas, gangliogliomas e tumores neurogliais mistos ou variantes (grupos IIIa, b e d da CICI 3). A denominao de baixo grau refere-se classificao da OMS para tumores do sistema nervoso central, a qual divide as neoplasias em 4 grupos, baseada em critrios histolgicos. A classificao da OMS para tumores do sistema nervoso central constitui uma escala de malignidade, mais do que um esquema de estadiamento convencional. Os tumores classificados como Grau I ou II so coletivamente denominados tumores de baixo grau de malignidade, enquanto aqueles classificados como Grau III ou IV so designados tumores de alto grau de malignidade. Os tumores de baixo grau so comumente tratados apenas cirurgicamente, com elevados ndices de cura e sobrevida prolongada. Tumores astrocticos e oligodendrogliais de baixo grau tm bom prognstico associado resseco cirrgica como nica terapia. Todavia, a possibilidade de resseco cirrgica completa varia muito de acordo com o stio tumoral.

1 Gliomas de baixo grau

Esse grupo inclui os astrocitomas, oligodendrogliomas, gangliogliomas e tumores neurogliais mistos ou variantes (grupos IIIa, b e d da CICI 3) [1]. A denominao de baixo grau refere-se classificao da OMS para tumores do sistema nervoso central, a qual divide as neoplasias em 4 grupos, baseada em critrios histolgicos.

Francisco Hlder Cavalcante Flix

Centro Peditrico do Cncer, Hospital Infantil Albert Sabin, R. Alberto Montezuma, 350, 60410-780, Fortaleza - CE e-mail: fhcflix@outlook.com

Juvenia Bezerra Fontenele

Faculdade de Farmcia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Cear, R. Alexandre Barana, 949, 60430-160, Fortaleza - CE

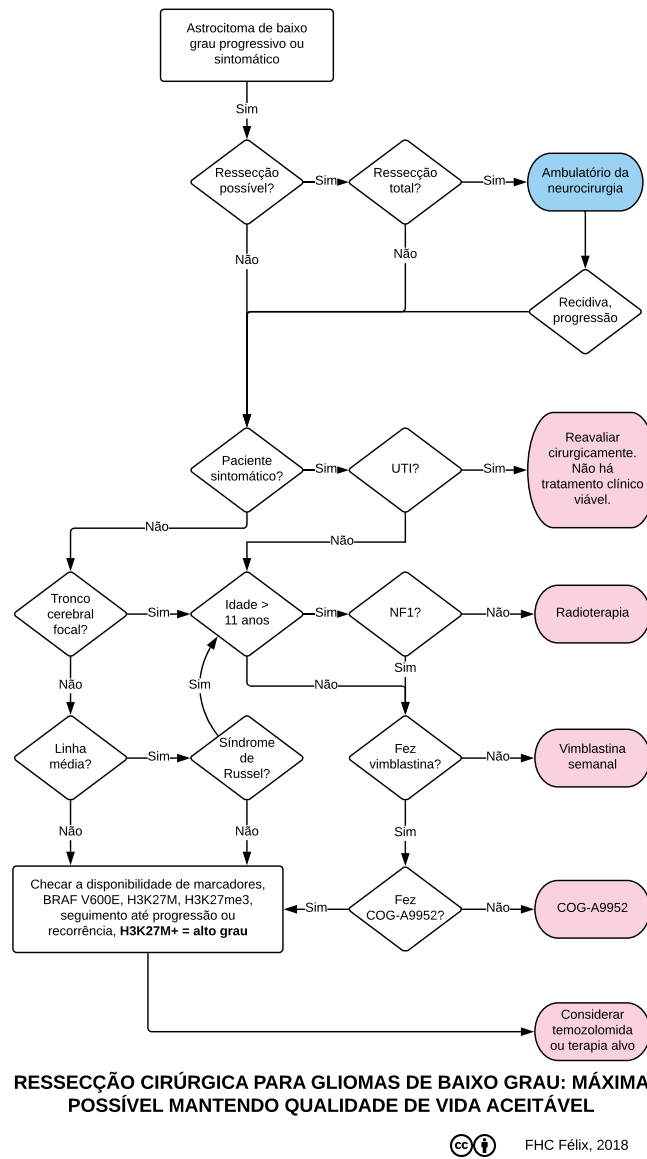


Fig. 1 Tratamento de crianças com gliomas e outros tumores neuroepiteliais de baixo grau.

A classificação da OMS para tumores do sistema nervoso central constitui uma escala de malignidade, mais do que um esquema de estadiamento convencional [2]. Os tumores classificados como Grau I ou II são coletivamente denominados tumores de baixo grau de malignidade, enquanto aqueles classificados como Grau III ou IV

so designados tumores de alto grau de malignidade. Os tumores de baixo grau so comumente tratados apenas cirurgicamente, com elevados ndices de cura e sobrevida prolongada. Tumores astrocticos e oligodendrogliais de baixo grau tm bom prognstico associado resseco cirrgica como nica terapia. Todavia, a possibilidade de resseco cirrgica completa varia muito de acordo com o stio tumoral [3].

Gliomas cerebelares so passveis de resseco completa em 60 – 70% dos casos, a maioria so astrocitomas pilotcticos (grau I) e seu comportamento praticamente benigno [4]. A recidiva aps resseco e a progresso para tumores de maior grau de malignidade so muito raras. Mesmo tumores incompletamente ressecados mostram uma baixa propenso a progredir. A sobrevida livre de progresso em 5 anos aps a cirurgia de 84 – 91%. A sobrevida livre de progresso em 5 anos em pacientes com doena residual de 54 – 63% [3].

Gliomas da via ptica e hipotlamo (e demais tumores dienceflicos ou da linha mdia) so leses difusas, infiltrativas, em sua maioria astrocitomas de baixo grau (pilolctico ou difuso), com maior chance de disseminao e metstase no neuro-eixo, com maior incidncia em pacientes com neurofibromatose tipo 1. Devido a sua natureza infiltrativa e ao risco de sequelas visuais e neuro-endcrinas, a resseco cirrgica no realizada na maioria dos casos e a bpsia somente est indicada nos casos de imagem atpica. A maioria dos pacientes tratada com base apenas em imagens sugestivas. Apesar de sua histologia, tm um prognstico mais reservado do que os pacientes com leses cerebelares [4]. A sobrevida livre de progresso em 5 anos de 47% [3].

Oligodendrogliomas, tumores mistos e variantes de tumores astrocticos so raros em crianas (1% ou menos de todos os tumores cerebrais). So tumores da substncia branca supratentorial, infiltrativos, e o controle cirrgico curativo na maioria. Terapia adjuvante no est bem definida para estes tumores [4]. A sobrevida livre de progresso em 5 anos de 67% [3].

O papel da cirurgia no controle dos gliomas de baixo grau est bem estabelecido. O estudo prospectivo multi-institucional do Childrens Oncology Group (COG) CCG9891 avaliou uma coorte de 518 pacientes diagnosticados com tumores de origem glial, tratados inicialmente com resseco cirrgica. Ocorreu reviso central da histologia de todos os casos includos. Do total, 64% dos pacientes no tinha evidncia de doena residual aps a cirurgia, 20% tinha doena residual limitada ($< 1,5\text{cm}^3$) e 16% tinha doena residual significativa ($> 1,5\text{cm}^3$). A maioria dos pacientes (76%) tinha astrocitoma pilolctico, 6% astrocitoma difuso, 8% ganglioglioma e 10% oligodendroglioma, tumores mistos ou variantes. A maioria dos pacientes (73%) tinha 5 anos ou mais. A maioria (57%) tinha tumores cerebelares, 24% de hemisfrios cerebrais, 14% da linha mdia e 4% das vias pticas ou hipotlamo.

A sobrevida livre de progresso (SLP) em 5 anos de toda a coorte foi de 80%, sendo 84 a 91% para tumores cerebelares, 78% para hemisfrios cerebrais, 65% para a linha mdia e 47% para vias pticas ou hipotlamo ($p < 0,001$) (nvel 2). A SLP em 5 anos foi de 83% para astrocitomas pilolcticos, 88% para gangliogliomas, 66% para astrocitomas difusos e 67% para outros tumores ($p = 0,64$) (nvel 2). Finalmente, a resseco cirrgica completa foi o fator isolado de maior impacto na progresso nesta coorte, 94% dos pacientes com resseco completa estavam livres de progresso aps 5 anos, enquanto 59% dos pacientes com doena residual limitada e 53% dos pacientes

com doena residual significativa alcanaram sobrevida livre de progresso prolongada ($p < 0,01$) (nvel 2).

A concluso de que a resseco completa deve ser tentada sempre que possvel (ou seja, desde que no acarrete comprometimento funcional) para os pacientes peditricos com gliomas de baixo grau (nvel 4). Alm disso, o fato de que mais de 50% dos pacientes com doena residual no progrediram em 5 anos indica que as intervenes teraputicas adjuvantes devem ser postergadas at que ocorra progresso objetiva da doena. No entanto, apesar de sua histologia aparentemente benigna, 44% dos pacientes progrediram mesmo com doena residual muito limitada, o que indica a necessidade de monitorizao dos pacientes com resseco incompleta, independente da quantidade de tumor residual (nvel 2) [3].

Fica evidente que um nmero significativo de pacientes peditricos com gliomas de baixo grau sofre recidiva aps controle cirrgico ou no pode ter seu tumor ressecado. Nestes casos, indica-se terapia adjuvante com a inteno de evitar a progresso da doena. Vrios estudos exploraram a contribuio da radioterapia e quimioterapia no tratamento de gliomas de baixo grau progressivos.

Um ensaio fase II no controlado estudou 78 crianas com gliomas de baixo grau tratadas com radioterapia conformacional. Os pacientes tinham astrocitoma pilocltico ($n = 50$), tumores de via ptica ou hipotlamo sem bipsia ($n = 13$), astrocitoma difuso ($n = 4$), ganglioglioma ($n = 3$) e oligodendroglioma, tumores mistos ou variantes ($n = 8$). A maioria dos tumores localizava-se no diencfalo (47), 17 no cerebelo e 3 nos hemisfrios cerebrais. Treze pacientes tinham NF-1, 25 receberam QT previamente e 65 sofreram cirurgia (bipsia ou resseco incompleta). O tratamento foi indicado nos pacientes sintomticos na avaliao inicial ou com evidncia radiolgica de progresso ou, ainda, com uma leso residual numa rea de risco para progresso. Dentre os pacientes cujo tratamento primrio foi radioterapia, mais da metade iniciou o tratamento em menos de 90 dias aps o diagnstico.

A SLP em 5 anos do grupo foi de 87%. Treze pacientes apresentaram progresso com uma mediana de tempo de 83 meses. Quatro pacientes apresentaram falha teraputica, desenvolvendo doena metasttica. No ocorreu diferena digna de nota entre os tipos histolgicos (nvel 2). Nenhum dos pacientes com NF-1 teve progresso ou malignizao. Um paciente da srie desenvolveu um glioma de alto grau na regio do campo de irradiao, 78 meses aps o tratamento. A incidncia cumulativa de vasculopatia na srie foi de cerca de 5% em 7 anos e o principal fator de risco para esta complicao foi a idade menor que 5 anos (nvel 2) [5]. Em relao aos efeitos cognitivos, um declnio de 10 pontos de QI foi estimado para crianas com 5 anos de idade ao tratamento, 5 anos aps a radioterapia. O risco cumulativo de desenvolver insuficincia tireoidiana foi de 64% e de deficincia de GH foi de 49%, em 10 anos. A incidncia cumulativa de dficit auditivo foi de cerca de 6% em 10 anos. A presena de NF-1 foi um fator de risco para vasculopatia e dficit cognitivo (nvel 2) [6].

Em concluso, esta srie mostrou inequivocamente que a radioterapia pode controlar adequadamente os gliomas de baixo grau peditricos no controlados cirurgicamente, com uma elevada proporo de pacientes tendo sobrevida prolongada sem progresso (nvel 4). No entanto, isso ocorre s custas de frequentes efeitos colaterais, provavelmente permanentes. A radioterapia para gliomas de baixo grau deve ser

evitada em pacientes com menos de 5 anos, devido ao risco de vasculopatia (nvel 2). Apesar do risco cumulativo de dficit auditivo ser baixo e do fato do declnio cognitivo ser menor com o avanar da idade, adiar a radioterapia o quanto for possvel parece razovel.

Com o intuito de atrasar o incio da radioterapia, vrios estudos foram realizados com diferentes esquemas de quimioterapia em crianas com gliomas de baixo grau recorrentes ou progressivos. As combinaes mais utilizadas foram: carboplatina e vincristina [7, 8]; procarbazina, tioguanina, lomustina e vincristina (TPCV) [9]; cisplatina e etoposido [10].

Packer *et al* trataram 78 pacientes at 15 anos (idade mdia 3 anos, variando de 3 meses a 16 anos) com gliomas de baixo grau confirmados por histologia ou imagem tpica, progressivos, reportando 56% de resposta radiolgica objetiva e $68 \pm 7\%$ de SLP em 3 anos (nvel 4). A maioria dos pacientes ($n = 32$) tinha astrocitoma fibrilar (difuso), 17 tinham astrocitoma pilocltico e 26 no tinham histologia. A maioria dos pacientes tinha tumores dienceflicos ($n = 58$), 12 tinham no tronco e 6 em outros locais. Somente pacientes que sofreram resseco de 50% ou menos das leses foram admitidos. No ocorreu reviso central de histologia ou imagens. Este ensaio clnico no avaliou se o esquema conseguia adiar o incio da radioterapia, principal motivo do tratamento, devido ao curto tempo de seguimento [7].

A carboplatina fora testada pelo Pediatric Oncology Group (POG), comparando com a iproplatina, num ensaio fase II, randomizado. Um grupo de pacientes peditricos com tumores cerebrais histologicamente verificados, recorrentes ou progressivos, foi avaliado. O subgrupo de pacientes com astrocitoma de baixo grau (12 pacientes, agregando pacientes de um ensaio no randomizado prvio do POG) no mostrou resposta radiolgica objetiva, mas a maioria dos pacientes apresentou estabilizao prolongada da doena com a carboplatina, o que motivou os pesquisadores a test-la num grupo maior [11].

Prados *et al* trataram 42 crianas at 18 anos com gliomas de baixo grau histologicamente confirmados (exceto tumores de diencfalo em pacientes com NF-1 ou de vias pticas), com doena progressiva, utilizando a combinao TPCV. A SLP foi de 45% em 3 anos, com mediana de 2,5 anos para progresso (nvel 4). A maioria dos pacientes tinha astrocitoma pilocltico ($n = 23$), 11 tinham astrocitoma (sem outra especificao), 6 no tinham histologia e 2 tinham oligodendroglioma ou ganglioglioma. A maioria dos pacientes tinham tumores hipotalmicos ou quiasmticos ($n = 33$), 4 talmicos e 5 em outras localizaes. A maioria dos pacientes sofreu resseco parcial ou subtotal. Este esquema foi derivado de experimentos pr-clnicos indicando que a combinao das drogas utilizadas era sinrgica nas clulas neoplscas [9].

O ensaio no randomizado HIT-LGG 1996, do grupo de pediatria oncolgica dos pases de lngua alem (GPOH) utilizou um esquema de carboplatina e vincristina diferente daquele do COG. Um relato do subgrupo com gliomas hipotalmico-quiasmticos que recebeu quimioterapia ($n = 123$) mostrou SLP de 61% em 5 anos [8] (nvel 4). Os resultados completos do ensaio foram publicados em 2012 [12]. Um total de 1031 pacientes foram recrutados, em um brao sem interveno ps-cirurgia (resseco total ou parcial, $n = 668$), e outro brao (no cirrgico ou resseco parcial) estratificado de acordo com a idade para receber vincristina-carboplatina ($n = 216$) ou

radioterapia/braquiterapia convencional ($n = 147$). A idade mdia foi 6,9 anos, 40% dos pacientes tinha tumores de linha mdia e 68% tinha astrocitoma pilocltico.

A sobrevida livre de eventos (SLE) em 5 e 10 anos relatada foi de 47% e 44% para o grupo tratado com quimioterapia e 65% e 62% para o grupo tratado com radioterapia. Entre os fatores afetando adversamente o prognstico foram observados: resseco cirrgica incompleta, idade ≥ 1 ano ou ≥ 11 anos, stio tumoral de linha mdia (nvel 4 para tratamento e nvel 2 para prognstico). Sessenta e um dos pacientes tratados com quimioterapia receberam radioterapia 0,3 – 8,7 anos aps o primeiro tratamento. O ensaio no comparou o brao tratado apenas com cirurgia com aquele tratado com terapia adjuvante [12].

Com o intuito de tentar melhorar estes resultados, a SIOP e o GPOH iniciaram conjuntamente o ensaio SIOP-LGG 2004, o qual terminou de cadastrar pacientes em 2012. Este ensaio randomizado comparou carboplatina e vincristina com carboplatina, vincristina e etoposido [13]. Um total de 497 pacientes com glioma de baixo grau foram randomizados em dois grupos (249 e 248). A sobrevida livre de eventos em 5 anos foi de 45 – 46% e a sobrevida global em 5 anos foi de 89% em ambos os grupos.

Concluiu-se que a adio de etoposido ao esquema de vincristina e carboplatina no mostrou nenhuma vantagem. Neste ensaio, a sndrome dienceflica e a idade ao diagnstico foram fatores que afetaram adversamente o prognstico. Os autores tambm questionaram o benefcio real da quimioterapia para pacientes peditricos com leses do sistema ptico, pois neste ensaio no se demonstrou proteo da viso com a quimioterapia. A recidiva ou progresso nas primeiras 24 semanas correlacionou-se com elevada probabilidade de morte[14].

Em 2002, um grupo italiano relatou um grupo de 34 crianas com gliomas de baixo grau no ressecveis, a maior parte hipotalmico-quiasmticos ($n = 29$), tratadas com cisplatina e etoposide. Eles mostraram uma SLP de 78% em 3 anos, com 11 pacientes obtendo remisso parcial e 1 completa (nvel 4). No entanto, uma quantidade significativa de pacientes apresentou toxicidade auditiva, um efeito colateral conhecido da cisplatina [10].

Apesar da aparente superioridade da combinao carboplatina e vincristina, os ensaios tinham grandes diferenas entre si quanto aos diagnsticos histolgicos e topogrficos dos pacientes, alm de diferenas na terapia prvia. Para definir qual o melhor dentre os dois esquemas, um ensaio fase III randomizado foi levado a cabo pelo COG e seus resultados publicados recentemente [15]. O estudo avaliou 274 pacientes com 10 anos ou menos, com gliomas de baixo grau e com doena residual (mais de 5% da leso inicial ou $1,5\text{cm}^2$) ou progressiva. Ocorreu reviso central das imagens e da patologia. Pacientes com tumores hipotalmico-quiasmticos foram includos com base nas imagens.

A SLP em 5 anos foi de 45% para todo o grupo, sendo de 39% para o esquema carboplatina-vincristina e 52% para o esquema TPCV. Esta diferena no foi significativa num teste de log-rank, mas mostrou-se significativa num modelo de sobrevida com frao de cura (cure rate model), onde parte desta diferena deveu-se a pacientes com sobrevida prolongada ($p < 0,05$) (nvel 2). O ensaio encontrou dois preditores

independentes da SLP: idade (menor risco entre 1 e 5 anos) e doena residual (menor risco se $< 3\text{cm}^2$) (nvel 2).

Em 2016, o grupo de neuro-oncologia pediatrica do Canad publicou os resultados de um ensaio fase II que testou a monoterapia com vimblastina semanal para pacientes pediatricos com tumores neuroepiteliais de baixo grau progressivos [16]. Cinquenta e quatro pacientes (idade mdia 8 anos, variando de 0,7 a 17), a maioria (50%) com tumores da linha mdia anterior (quiasma ptico e hipotlamo) e astrocitoma pilocltico foram tratados com vimblastina semanal. Quarenta e sete pacientes (87%) obtiveram pelo menos estabilizao da doena. A SLP em 5 anos foi de 53% (intervalo de confiana 95% 41-68). Pacientes com NF-1 (17 pacientes) mostraram melhor sobrevida livre de progresso, 85% (IC95 68 – 100), do que pacientes sem NF-1 (42%, IC95 29 – 60, $p = 0.01$). No ocorreu diferena em relao presena de alteraes genticas de BRAF (nvel 4).

O resultado destes ensaios deve ser encarado com senso crtico. Apesar de todos os regimes teraputicos aparentemente terem conseguido adiar a progresso nos pacientes estudados, nenhum estudo comparou os resultados com um grupo controle randomizado ou no. O fato de que o subgrupo com doena residual do ensaio CCG9891 tambm ter apresentado SLP equivalente indica que se deve ter cautela na indicao de tratamentos adjuvantes. Uma comparao entre os regimes e com um grupo controle no tratado parece estar justificada. Alm disso, uma melhor caracterizao dos subgrupos onde o tratamento farmacolgico tem utilidade necessrio.

1.1 O panorama molecular dos gliomas de baixo grau

At 2016, a classificao dos tumores do sistema nervoso central agregava o conhecimento antomo-patolgico e clnico acumulado em 130 anos de neuropatologia desde o trabalho pioneiro de Santiago de Ramn y Cajal [17]. Neste ano, a Organizao Mundial da Sade (OMS) publicou a reviso de sua quarta edio da Classificao dos Tumores do Sistema Nervoso Central [18]. Pela primeira vez, a classificao incluiu dados moleculares oriundos de estudos genmicos empreendidos nos ltimos 15 anos, desde a concluso do Projeto Genoma Humano. Dessa forma, o conhecimento sobre as alteraes moleculares mais frequentes em gliomas de baixo grau foram agregadas avaliao clnico-patolgica destes tumores, com valor prognstico j demonstrado. Este novo conhecimento ainda no originou mudanas na prtica clnica, tanto em termos de estratificao de grupos de risco, quanto em relao terapia. No entanto, isso ser somente questo de tempo. At o momento, acumulam-se relatos de casos publicados mostrando resposta de pacientes com gliomas de baixo grau com alteraes moleculares bem definidas terapia alvo direcionada a estas alteraes moleculares. Dessa forma, provvel que os ensaios clnicos do futuro passem a estratificar os pacientes de acordo com a classificao molecular e que eles sejam tratados de acordo com medicaes sem citotoxicidade geral, como os inibidores de tirosina quinase [19].

A principal doena desse grupo a ter seu panorama molecular definido tambm a mais comum em crianas e adolescentes: astrocitoma pilocltico. Em 2008, foi descrita

uma duplicao glnica em tandem no locus 7q34, a qual criava um gene quimrico pela fuso KIAA1549:BRAF em 29 de 44 casos de pacientes com astrocitoma pilocltico. O produto glnico uma protena com atividade protena quinase constitutiva capaz de transformar clulas gliais [20]. Essa foi a primeira mutao deste tipo (rearranjo glnico) afetando a via RAS/RAF documentada em um tumor esporidico. Uma avaliao de 64 casos pedtricos de astrocitoma pilocltico mostrou a presena da mutao pontual V600E do gene BRAF em 6 pacientes e uma mutao B-Raf^{insT} (insero causando duplicao da treonina 599) em mais 2 pacientes [21]. Somando-se o nmero de pacientes com astrocitoma pilocltico que comumente tm NF-1 ou fuses mais raras com RAF1, pode-se concluir que cerca de 80-90% dos pacientes com esse tumor apresentam uma mutao da via MAPK/ERK (*mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase*, caracterizando esta via de sinalizao celular como crtica para a gnese deste tumor [22]. Aparentemente, as diversas mutaes so mutuamente excludentes no astrocitoma pilocltico, ou seja os pacientes negativos para a fuso KIAA1549:BRAF ou tm o gene no mutado ou BRAF^{V600E} (ou ainda uma outra mutao mais rara de BRAF). O perfil molecular tambm influencia a localizao dos tumores: NF1 e mutaes pontuais de BRAF so mais comuns em tumores de linha mdia, j as fuses envolvendo BRAF ou RAF1 so mais encontradas no cerebelo [22].

A fuso KIAA1549:BRAF nunca foi demonstrada de forma incontrovertida em outros gliomas que no o astrocitoma pilocltico, o que parece indicar que uma alterao gentica praticamente exclusiva deste tumor. Isso d valor diagnstico importante em casos de dvida. De fato, a tendncia considerar os raros casos de "outros gliomas" positivos para esta fuso como sendo, na verdade, variantes histolgicas incomuns do astrocitoma pilocltico [22]. Em contraste, a mutao BRAF^{V600E} no exclusiva de um tipo tumoral apenas, ocorrendo em maior freqncia em casos de melanoma, carcinoma de clon e de tireide. Alm de uma pequena porcentagem de astrocitomas piloclticos, essa mutao encontrada em vrios gliomas de baixo grau menos comuns. Uma anlise de 1320 casos de tumores primrios do sistema nervoso central mostrou positividade de BRAF^{V600E} em 42 de 64 (66%) de xantoastrocitomas pleomrficos, 15 de 23 (65%) de xantoastrocitomas pleomrficos anaplsicos, 14 de 77 (18%) de gangliogliomas e 9 de 97 (9%) de astrocitomas piloclticos. Neste ltimo tumor, um tero foram detectados em tumores dienceflicos [23]. Dessa forma, a via MAPK/ERK de sinalizao celular surge como a principal envolvida na gnese dos gliomas de baixo grau de uma forma em geral, especialmente astrocitoma pilocltico, ganglioglioma e xantoastrocitoma pleomrfico.

Outras alteraes genticas tm sido descritas neste grupo de tumores, sendo que uma das mais recentes a presena de mutaes dos genes MYB e MYBL1 no glioma angioclntrico e astrocitoma difuso [24]. Uma avaliao genmica de 91 tumores neuroepiteliais de baixo grau menos comuns identificou um marcador gentico nico em 84% dos casos. Uma fuso MYB-QKI foi identificada em 87% dos gliomas angioclntricos e rearranjos envolvendo MYB/MYBL1 foram encontradas em 41% dos astrocitomas difusos. Esses dados comprovam alteraes destes genes como as mais importantes nestes dois tipos de tumores gliais [25]. Mutaes pontuais de FGFR1 so as mais comuns em gliomas de baixo grau depois da mutao BRAF^{V600E} [19]. Uma

alteraço genética de FGFR1, incluindo mutaço pontuais, duplicaço internas do domínio quinase e fuses foram encontradas em 82% de DNET (*dysembryoplastic neuroepithelial tumors*) e 40% de tumores oligodendrogliais, na mesma avaliaço genômica.

Fica claro pelos dados de pesquisa genômica associada com clínica nos últimos 10–15 anos que as alteraço moleculares mais frequentes em tumores neuroepiteliais de baixo grau ocorrem em 3 genes: BRAF, MYB e FGFR1 [19, 25]. Outras alteraço moleculares descritas parecem girar em torno das vias de sinalizaço molecular representadas por estes mesmos genes. Isso abre uma nova era de possibilidades para diagnóstico e terapia baseadas em biologia molecular. Os ensaios clínicos do futuro vão rapidamente agregar estes dados para definir subgrupos de prognóstico bem definido e validar o tratamento com terapia-alvo.

1.2 Questes importantes ainda por responder

A evidência apresentada até o momento deixa uma série de lacunas em nosso conhecimento sobre o tratamento clínico de tumores neuroepiteliais de baixo grau em crianças e adolescentes. Entre as diversas questões que podemos levantar, algumas podem ser apontadas como mais evidentes:

1. Pacientes com tumor residual maior que $1,5\text{cm}^2$ e menor que $3,0\text{cm}^2$ serão melhor seguidos com conduta expectante?
2. Para pacientes com mais de 5 anos e mais de $3,0\text{cm}^2$ de tumor residual, deve-se indicar radioterapia precocemente?
3. A quimioterapia tem papel restrito aos menores de 5 anos com progresso documentada e naqueles com gliomas hipotalâmico-quiasmáticos?
4. Deve-se adaptar a estratégia terapêutica de acordo com o estágio tumoral?
5. A vimbastina semanal deve ser a primeira escolha de tratamento quimioterápico?
6. Qual o melhor tratamento após falha terapêutica múltipla (progresso após dois tratamentos com quimioterapia e/ou radioterapia)?

A ausência de ensaios comparativos entre as abordagens terapêuticas e de ensaios com controles no tratamento impede a resposta destas questões com certeza. A realização de ensaios clínicos com desenho e poder estatístico para responder estas questões com a maior certeza possível vai exigir uma intensa colaboração internacional, com a participação ativa de centros de tratamento ao redor do mundo. A partir desse esforço, será possível oferecer o melhor e mais eficiente tratamento a todas as crianças e adolescentes com esta patologia.

1.3 Conclusões

A conclusão sobre a terapia dos tumores neuroepiteliais de baixo grau é de que, hoje em dia, temos evidência de relativa boa qualidade documentando a história natural

deste grupo de tumores, mas a ausncia de adequados estudos controlados e randomizados ainda suscita dvidas quanto melhor conduta em cada situao. A partir dos dados que temos at o momento, um esquema racional de tratamento para gliomas de baixo grau pedtricos inclui:

- A - A melhor resseco cirrgica possvel (mantendo ao mximo a funo) (nvel 2)
- B - Seguimento de todos os pacientes com doena residual (independente da quantidade) (nvel 2)
- C - Aguardar a progresso (ou piora sintomtica) para indicar terapia adjuvante (mesmo quando doena residual) (nvel 2)
- D - Evitar radioterapia em menores de 5 anos e portadores de NF-1 atravs do uso de quimioterapia (TPCV um pouco superior a carboplatina-vincristina, vimblastina parece ser equivalente) (nvel 4)
- E - Tratar com radioterapia leses progressivas aps cirurgia e/ou quimioterapia, em maiores de 8-10 anos (nvel 4)

Infelizmente, mesmo com essa abordagem baseada em evidncia, uma quantidade significativa de pacientes ter doena progressiva apesar da melhor terapia, mostrando que o tratamento timo dos tumores neuro-epiteliais de baixo grau pedtricos ainda no foi atingido. A incorporao de marcadores moleculares e melhor definio de subgrupos de risco devem ser prioridades na agenda da pesquisa clnica.

References

1. Eva Steliarova-Foucher, Charles Stiller, Brigitte Lacour, and Peter Kaatsch. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer*, 103(7):1457–1467, 2005.
2. David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee, Peter C. Burger, Anne Jouvett, Bernd W. Scheithauer, and Paul Kleihues. The 2007 who classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica*, 114(2):97–109, 2007.
3. Jeffrey H Wisoff, Robert A Sanford, Linda A Heier, Richard Spoto, Peter C Burger, Allan J Yates, Emiko J Holmes, and Larry E Kun. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: A prospective multi-institutional study from the children's oncology group. *Neurosurgery*, 68(6), 2011.
4. Gregory Gan and Daphne Haas-Kogan. Low-grade gliomas. In Nalin Gupta, Anuradha Banerjee, and Daphne Haas-Kogan, editors, *Pediatric CNS Tumors*, Pediatric Oncology, pages 1–35. Springer Berlin Heidelberg, 2010.
5. Thomas E. Merchant, Larry E. Kun, Shengjie Wu, Xiaoping Xiong, Robert A. Sanford, and Frederick A. Boop. Phase ii trial of conformal radiation therapy for pediatric low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology*, 27(22):3598–3604, 2009.
6. Thomas E. Merchant, Heather M. Conklin, Shengjie Wu, Robert H. Lustig, and Xiaoping Xiong. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: Prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *Journal of Clinical Oncology*, 27(22):3691–3697, 2009.
7. Roger J. Packer, Joanne Ater, Jeffrey Allen, Peter Phillips, Russell Geyer, H. Stacy Nicholson, Regina Jakacki, Elizabeth Kurczynski, Michael Needle, Jonathan Finlay, Gregory Reaman, and James M. Boyett. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *Journal of Neurosurgery*, 86(5):747–754, 1997. PMID: 9126887.

8. A K Gnekow, R-D Kortmann, T Pietsch, and A Emser. Low grade chiasmatic-hypothalamic glioma-carboplatin and vincristin chemotherapy effectively defers radiotherapy within a comprehensive treatment strategy – report from the multicenter treatment study for children and adolescents with a low grade glioma – hit-Igg 1996 – of the society of pediatric oncology and hematology (gpoh). *Klin Padiatr*, 216(6):331–342, Nov-Dec 2004.
9. M D Prados, M S Edwards, J Rabbitt, K Lamborn, R L Davis, and V A Levin. Treatment of pediatric low-grade gliomas with a nitrosourea-based multiagent chemotherapy regimen. *J Neurooncol*, 32(3):235–241, May 1997.
10. Maura Massimino, Filippo Spreafico, Graziella Cefalo, Riccardo Riccardi, John David Tesoro-Tess, Lorenza Gandola, Daria Riva, Antonio Ruggiero, Laura Valentini, Elena Mazza, Lorenzo Genitori, Concezio Di Rocco, Piera Navarria, Michela Casanova, Andrea Ferrari, Roberto Luksch, Monica Terenziani, Maria Rosa Balestrini, Cesare Colosimo, and Franca Fossati-Bellani. High response rate to cisplatin/etoposide regimen in childhood low-grade glioma. *J Clin Oncol*, 20(20):4209–4216, Oct 2002.
11. H S Friedman, J P Krischer, P Burger, W J Oakes, B Hockenberger, M D Weiner, J M Fall-etta, D Norris, A H Ragab, and D H Jr Mahoney. Treatment of children with progressive or recurrent brain tumors with carboplatin or iproplatin: a pediatric oncology group randomized phase ii study. *J Clin Oncol*, 10(2):249–256, Feb 1992.
12. Astrid K. Gnekow, Fabian Falkenstein, Stephan von Hornstein, Isabella Zwiener, Susanne Berkefeld, Brigitte Bison, Monika Warmuth-Metz, Pablo Herniz Driever, Niels Soerensen, Rolf-D. Kortmann, Torsten Pietsch, and Andreas Faldum. Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study hit-Igg-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the german speaking society of pediatric oncology and hematology. *Neuro-Oncology*, 14(10):1265–1284, 2012.
13. Astrid K. Gnekow, Fabian Falkenstein, David Walker, Giorgio Perilongo, Sue Picton, Jacques Grill, Rolf-Dieter Kortmann, Tore Stokland, Antoinette Schouten van Meeteren, Irene Slavc, Andreas Faldum, and Gian Luca de Salvo. SIOP-LGG 2004 - Cohort description of a comprehensive treatment strategy for low grade glioma in children and adolescents including a randomised chemotherapy trial and a radiotherapy trial. *Neuro-Oncology*, 14(suppl 1):i74, 2012.
14. Astrid K. Gnekow, David A. Walker, Daniela Kandels, Susan Picton, Giorgio Perilongo, Jacques Grill, Tore Stokland, Per Eric Sandstrom, Monika Warmuth-Metz, Torsten Pietsch, Felice Giangaspero, René Schmidt, Andreas Faldum, Denise Kilmartin, Angela De Paoli, Gian Luca De Salvo, Astrid K. Gnekow, Irene Slavc, Giorgio Perilongo, Sue Picton, David Walker, Tore Stokland, Per Erik Sandstrom, Niels Clausen, Mikko Arola, Olafur Gisli Jonsson, Ofelia Cruz, Aurora Navajas, Anna Teijeiro, Jacques Grill, Chantal Kalifa, Marie-Anne Raquin, Joris Verlooy, Volkmar Hans, Torsten Pietsch, Wolfram Scheurlen, Johannes Hainfellner, Felice Giangaspero, James Ironside, Keith Robson, Kari Skullerud, David Scheie, NN, Marie-Madeleine Ruchoux, Anne Jouvét, Dominique Figarella-Branger, Arielle Lellouch-Toubiana, Monika Warmuth-Metz, Daniela Prayer, Milena Calderone, Tim Jaspan, Soren Jacob Bakke, Eli Vazquez, Dominique Couanet, Rolf D. Kortmann, Karin Diekmann, Giovanni Scarzello, Roger Taylor, Knut Lote, Jordi Giralt, Christian Carrie, Jean Louis Habrand, Niels Soerensen, Thomas Czech, Paul Chumas, Bengt Gustavson, Michel Zerah, Bettina Wabbels, Maria Luisa Pinello, Alistair Fielder, Ian Simmons, Terje Christoffersen, Gabriele Calaminus, Knut Brockmann, Ronald Straeter, Friedrich Ebinger, Pablo Hernaiz-Driever, Herwig Lackner, Colin Kennedy, Adam Glaser, Bo Stromberg, Jose Ma Indiano, Chantal Rodary, Eric Bouffet, Didier Frappaz, Andreas Faldum, Angela Emser, Gian Luca De Salvo, Suzanne Stephens, David Machin, Marie-Cécile Le Deley, Thore Egeland, Carolyn Freemann, Martin Schrappe, and Richard Spoto. A european randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (≤ 16 years) low grade glioma – a final report. *European Journal of Cancer*, 81:206–225, aug 2017.
15. Joann L. Ater, Tianni Zhou, Emiko Holmes, Claire M. Mazewski, Timothy N. Booth, David R. Freyer, Ken H. Lazarus, Roger J. Packer, Michael Prados, Richard Spoto, Gilbert Vezina,

- Jeffrey H. Wisoff, and Ian F. Pollack. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: A report from the children's oncology group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(21):2641–2647, 2012.
16. Alvaro Lassaletta, Katrin Scheinemann, Shayna M. Zelcer, Juliette Hukin, Beverley A. Wilson, Nada Jabado, Anne Sophie Carret, Lucie Lafay-Cousin, Valerie Larouche, Cynthia E. Hawkins, Gregory Russell Pond, Ken Poskitt, Daniel Keene, Donna L. Johnston, David D. Eisenstat, Rahul Krishnatry, Matthew Mistry, Anthony Arnoldo, Vijay Ramaswamy, Annie Huang, Ute Bartels, Uri Tabori, and Eric Bouffet. Phase ii weekly vinblastine for chemotherapy-naïve children with progressive low-grade glioma: A canadian pediatric brain tumor consortium study. *Journal of Clinical Oncology*, 34(29):3537–3543, 2016.
 17. J.M.L. Piñero. *Santiago Ramón y Cajal*.: Biografías (Universidad de Valencia). Editorial UOC, 2014.
 18. David N. Louis, Arie Perry, Guido Reifenberger, Andreas von Deimling, Dominique Figarella-Branger, Webster K. Cavenee, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Paul Kleihues, and David W. Ellison. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6):803–820, Jun 2016.
 19. Roger J. Packer, Stephan Pfister, Eric Bouffet, Robert Avery, Pratiti Bandopadhyay, Miriam Bornhorst, Daniel C. Bowers, David Ellison, Jason Fangusaro, Nicholas Foreman, Maryam Fouladi, Amar Gajjar, Daphne Haas-Kogan, Cynthia Hawkins, Cheng-Ying Ho, Eugene Hwang, Nada Jabado, Lindsay B. Kilburn, Alvaro Lassaletta, Keith L. Ligon, Maura Massimino, Schouten-van Meeteren, Sabine Mueller, Theo Nicolaides, Giorgio Perilongo, Uri Tabori, Gilbert Vezina, Katherine Warren, Olaf Witt, Yuan Zhu, David T. Jones, and Mark Kieran. Pediatric low-grade gliomas: implications of the biologic era. *Neuro-Oncology*, 19(6):750–761, 2017.
 20. David T.W. Jones, Sylvia Kocalkowski, Lu Liu, Danita M. Pearson, L. Magnus Bäcklund, Koichi Ichimura, and V. Peter Collins. Tandem duplication producing a novel oncogenic braf fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Research*, 68(21):8673–8677, 2008.
 21. Anja E. Eisenhardt, Heike Olbrich, Michael Rring, Wibke Janzarik, Ton Nu Van Anh, Huriye Cin, Marc Remke, Hendrik Witt, Andrey Korshunov, Stefan M. Pfister, Heymut Omran, and Tilman Brummer. Functional characterization of a braf insertion mutant associated with pilocytic astrocytoma. *International Journal of Cancer*, 129(9):2297–2303, 2011.
 22. David T. W. Jones, Jan Gronych, Peter Lichter, Olaf Witt, and Stefan M. Pfister. Mapk pathway activation in pilocytic astrocytoma. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 69(11):1799–1811, Jun 2012.
 23. Genevieve Schindler, David Capper, Jochen Meyer, Wibke Janzarik, Heymut Omran, Christel Herold-Mende, Kirsten Schmieder, Pieter Wesseling, Christian Mawrin, Martin Hasselblatt, David N. Louis, Andrey Korshunov, Stefan Pfister, Christian Hartmann, Werner Paulus, Guido Reifenberger, and Andreas von Deimling. Analysis of braf v600e mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathologica*, 121(3):397–405, Mar 2011.
 24. Ruth G. Tatevossian, Bo Tang, James Dalton, Tim Forshew, Andrew R. Lawson, Jing Ma, Geoff Neale, Sheila A. Shurtleff, Simon Bailey, Amar Gajjar, Suzanne J. Baker, Denise Sheer, and David W. Ellison. Myb upregulation and genetic aberrations in a subset of pediatric low-grade gliomas. *Acta Neuropathologica*, 120(6):731–743, Dec 2010.
 25. Ibrahim Qaddoumi, Wilda Orisme, Ji Wen, Teresa Santiago, Kirti Gupta, James D. Dalton, Bo Tang, Kelly Haupfear, Chandanamali Punchihewa, John Easton, Heather Mulder, Kristy Boggs, Ying Shao, Michael Rusch, Jared Becksfort, Pankaj Gupta, Shuoguo Wang, Ryan P. Lee, Daniel Brat, V. Peter Collins, Sonika Dahiya, David George, William Konomos, Kathreena M. Kurian, Kathryn McFadden, Luciano Nader Serafini, Hilary Nickols, Arie Perry, Sheila Shurtleff, Amar Gajjar, Fredrick A. Boop, Paul D. Klimo, Elaine R. Mardis, Richard K. Wilson, Suzanne J. Baker, Jinghui Zhang, Gang Wu, James R. Downing, Ruth G. Tatevossian, and David W. Ellison. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors:

Braf, fgfr1, and myb mutations occur at high frequency and align with morphology. *Acta Neuropathologica*, 131(6):833–845, Jun 2016.