

Faculdade de Ciências e Tecnologia

TUMOR CEREBRAL

INCIDÊNCIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Projecto final de Licenciatura em Bioquímica

SUSANA FILIPA JORDÃO VIEGAS
SETEMBRO 2010

Orientadores:

Professor Dr. Manuel Aureliano Alves (UAlg)

Dra. Raquel Dionísio (Serviço de Oncologia do Hospital de Faro E.P.E.)

Dr. Luís Bretes (Serviço de Oncologia do Hospital de Faro E.P.E.)

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Dr. Manuel Aureliano Alves, que me incentivou na realização deste trabalho e que me orientou ao longo da preparação do mesmo.

À minha orientadora, Dra. Raquel Dionísio, pela confiança que colocou em mim ao proporcionar-me a oportunidade de realizar este trabalho sob a sua orientação e que me acompanhou sempre durante todos os passos deste estudo.

A todos os médicos e funcionários do Serviço de Oncologia do Hospital de Faro E.P.E. pelo extraordinário acolhimento, apoio e ensinamento.

À minha família por ter-me dado tudo para que eu tivesse alguma coisa.

Índice

Índice de Figuras

Figura 1 – Tumores mais frequentes no sexo masculino e feminino no ano	de 2008
(Registo Oncológico Regional 2008, IPO Porto)	8
Figura 2 – Mutações genéticas envolvidas na génese dos diferentes g	raus de
astrocitomas (Louis et al. 2007).	10
Figura 3 - Percentagem de doentes do sexo feminino e do sexo mascul	ino com
diagnóstico de tumor cerebral maligno	20
Figura 4 – Número de diagnósticos de tumor de cerebral versus idade e	sexo do
doente	20
Figura 5 – Percentagem de tumores gliais, não-gliais e não diferenciados do	total de
52 processos clínicos analisados	22
Figura 6 – Percentagem de cada tipo de tumor proveniente das células da gli	a 22
Figura 7 – Percentagem de cada tipo de tumor proveniente de células não gli	ais 23
Figura 8 – Taxa de sobrevivência dos doentes diagnosticados com tumor	cerebrai
maligno	24
Figura 9 – Tempo de sobrevivência em meses dos doentes falecidos com dia	gnóstico
de tumor cerebral maligno após data de diagnóstico	24
Índice de Tabelas	
Tabela I – Número de novos diagnósticos de tumor cerebral maligno nos	anos de
2007, 2008, 2009 e 2010 (até ao mês de Julho) no Hospital de Faro E.P.	
Tabela II – Número de biopsias realizadas face ao número de diagnósticos d	
cerebral maligno analisados.	
Tabela III – Número de doentes com diagnóstico de tumor cerebral mali	
realizaram cirurgia tratamento de radioterania e avimioterania	

Resumo

O tumor cerebral é um tumor raro. A sua relevância incide no facto de pertencer aos tipos de tumores para os quais não existe cura, que provocam défices profundos nos doentes e cujos sintomas são muitas vezes negligenciados.

Este estudo engloba doentes com diagnóstico de tumor cerebral maligno, internados no período de 1 de Junho de 2008 a 30 de Julho de 2010, no Hospital de Faro E.P.E..

Foram contabilizados 84 processos clínicos, porém apenas 52 destes puderam ser analisados. Destes 52 processos, 56% pertenciam ao sexo masculino sendo que a maior frequência foi encontrada na faixa etária dos 71 aos 75 anos. Apenas metade dos doentes realizou biopsia e o tipo de tumor cerebral maligno mais frequente foi o glioblastoma, contando com 32 diagnósticos, sendo que 81% da totalidade dos casos são tumores gliais. Somente 29% dos doentes ainda se encontram vivos até à data e o tempo de sobrevivência foi de apenas 1 mês para 24% dos doentes falecidos após diagnóstico de tumor cerebral maligno. Do total de diagnósticos analisados somente realizaram cirurgia 30 doentes, 18 fizeram radioterapia e 13 foram propostos a quimioterapia.

Cefaleias, hemiparesia, convulsões, confusão, astenia, febre, afasia, paralisia facial, prostração, desorientação e vómitos, foram os sintomas constatados mais frequentemente.

Abreviaturas: tumor cerebral, diagnóstico, sintomas, tratamento.

Abstract

The brain tumor is a rare tumor. Its importance relies in the fact that it belongs to the tumor types for which there's no cure and that causes profound deficits in patients, which symptoms are often, overlooked.

This study includes patients whose malignant brain tumor diagnosis, was carried out from June 1st 2008 to July 30th 2010, in Hospital de Faro E.P.E..

84 clinical cases were reported, but only 52 of these could be analysed. From these 52 cases, 56% were male and the highest frequency was found in the age range of 71 to 75 years. Only half of the patients performed biopsy and the malignant brain tumor glioblastoma was the most frequent, with 32 diagnoses, where 81% of all cases are glial tumors. Only 29% of patients are still alive so far and the survival time was only 1 month to 24% of deceased patients after diagnosis. In the total of diagnoses examined only 30 patients underwent surgery, 18 had radiotherapy and 13 were proposed to chemotherapy.

Headache, hemiparesis, seizures, confusion, weakness, fever, aphasia, facial paralysis, prostration, disorientation and vomiting were the most observed symptoms.

Keywords: brain tumor, diagnosis, symptoms, treatment.

Introdução

1. Epidemiologia

A incidência anual de tumores cerebrais é muito menor do que a de outros tumores como o da mama (~38% em mulheres), próstata (~20%), pulmão (~12% em homens e ~4% em mulheres) e outros (Fig.1). A maioria destes tumores é fatal e mesmo os tumores cerebrais benignos, uma vez que afectam o tecido cerebral, podem interferir em funções cerebrais essenciais para a vida diária e ao fazê-lo criar medo e défices funcionais tão profundos como perturbadores para os doentes e para as suas famílias, visto que alteram a estrutura da personalidade. São tumores difíceis de curar, principalmente quando são infiltrativos ou se encontram em locais de difícil acesso, pois a cirurgia não é possível sem algum risco para o doente. E ainda, tumores primários de qualquer outro órgão podem secundariamente metastizar para o cérebro. Por fim, como os sintomas são muitas vezes ignorados, só numa fase aguda é que os doentes recorrem à ajuda médica (De Monte *et al.* 2007).

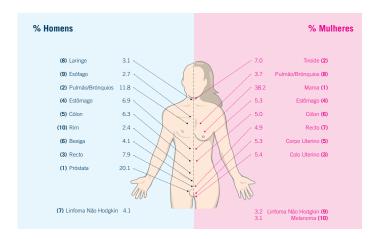


Figura 1 – Tumores mais frequentes no sexo masculino e feminino no ano de 2008 (Registo Oncológico Regional 2008, IPO Porto).

1.1. Classificação

Há mais de 120 tipos diferentes de tumores cerebrais. Na maioria dos casos, o tumor é nomeado pelo tipo de célula de origem, outros de acordo com a sua localização. A classificação utilizada pela maioria das instituições é o sistema de classificação WHO (World Health Organization), que classifica os tumores cerebrais pela célula de origem e como essa se comporta, i.e. da menos agressiva (benigna) à mais agressiva (maligna). Alguns tumores são ainda classificados por grau, que ilustra

o grau de crescimento e invasão. Abaixo encontram-se descritos apenas os tipos de tumores cerebrais abordados neste estudo (Flowers *et al.* 2000, Louis *et al.* 2007).

1.2. Tumores Cerebrais Primários

Os tumores cerebrais primários são classificados em dois grupos: tumores da glia (i.e. gliomas), e tumores não-gliais (De Monte *et al.* 2007).

1.2.1. Tumores da glia

As células da glia têm um papel de suporte, protecção e nutrição dos neurónios. Um tumor cerebral que se desenvolve a partir deste tipo de células é denominado de glioma e estes encontram-se divididos em subgrupos dependendo da origem das suas células gliais (Furnari *et al.* 2007). Abaixo são descritos os dois tipos de tumores da glia abordados neste estudo, os astrocitomas e os oligodendrogliomas.

1.2.1.1. <u>Astrocitoma</u>

Desenvolve-se a partir das células gliais denominadas astrócitos, que servem de suporte aos neurónios. É o tipo de tumor cerebral mais comum. Englobam uma vasta gama de neoplasias que diferem pelas características morfológicas, tendência de progressão e distribuição por sexo e idade. Várias anormalidades cromossómicas têm sido verificadas em astrocitomas, tais como os descritos na Fig.2. Mutações no gene p53 têm sido reportadas em 40% dos tumores astrocíticos (De Monte *et al.* 2007, Furnari *et al.* 2007). São geralmente classificados como tumores de baixo grau (grau I ou II) cujo crescimento é lento, ou como tumores de grau elevado (grau III ou IV) que possuem um crescimento mais rápido. A classificação WHO divide os astrocitomas nos seguintes graus (Louis *et al.* 2007):

- Grau I: astrocitomas pilocíticos têm um crescimento lento, podendo progredir para um grau mais elevado. Representam 2% de todos os tumores cerebrais.
- Grau II: astrocitomas de baixo grau têm um crescimento lento, raramente metastizam para outras partes do sistema nervoso central e são comuns entre homens e mulheres com 20 a 50 anos de idade.
- Grau III: astrocitomas anaplásicos têm um crescimento rápido e mais agressivo que os de grau II, invadem o tecido adjacente, são mais comuns entre homens com idades compreendidas entre 30 e 50 anos e representam 3% de todos os tumores cerebrais primários.
- Grau IV: glioblastoma é o mais invasivo de todos os tipos de tumores da glia, cresce rapidamente e normalmente propaga-se para o tecido vizinho, podem

evoluir de astrocitomas de menor grau ou de oligodendrogliomas, são mais comuns em homens e representam 19% de todos os tumores cerebrais primários (Bruce *et al.* 2009). Ocorrem maioritariamente nas idades compreendidas entre os 50 e 70 anos de idade, mas também podem ocorrer numa idade mais jovem, sendo estes últimos normalmente resultado de uma progressão de um tumor de menor grau como se encontra representado na Fig.2. Os sintomas neste tipo de tumor são geralmente cefaleias, convulsões, dificuldades de pensamento ou de expressão, alterações de comportamento ou cognição, enfraquecimento ou paralisia numa parte ou lado do corpo, perda de equilíbrio, alterações na visão e náusea ou vómitos.

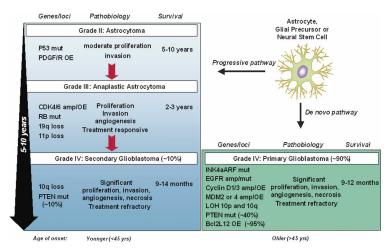


Figura 2 – Mutações genéticas envolvidas na génese dos diferentes graus de astrocitomas. São mostradas as relações entre sobrevivência, características patológicas e lesões moleculares que levam à formação de gliomas primários e secundários. Embora histopatológicamente indistinguíveis, estes gliomas ocorrem em grupos etários diferentes e apresentam alterações genéticas distintas que afectam vias moleculares similares. (OE) expresso excessivamente, (amp) amplificado, (mut) mutado (Louis et al. 2007).

1.2.1.2. Oligodendrogliomas

Este tipo de tumor desenvolve-se a partir de células da glia denominadas oligodendrócitos. Podem ser classificados como de menor ou maior grau e representam 3% de todos os tumores cerebrais primários. Ocorrem tipicamente no cérebro, são mais comuns em homens do que em mulheres e nas idades entre 20 e 40 anos. As formas malignas (maior grau) do tumor incluem os oligodendrogliomas anaplásicos e os oligoastrocitomas (mistura de astrocitoma e oligodendroglioma).

Os sintomas deste tipo de tumor são convulsões, cefaleias, alterações de comportamento e cognição e enfraquecimento ou paralisia (De Monte *et al.* 2007).

1.2.2. Tumores Não-Gliais

Os tumores não-gliais englobam uma vasta gama de tumores cerebrais, que são assim denominados, por terem origem em outros tipos de células que não os astrócitos, ou então numa mistura destes com outros tipos celulares. O tipo de tumor não-glial abordado neste estudo é o Meningioma.

1.2.2.1. Meningioma

Este tumor cresce a partir das meninges, as camadas de tecido que cobrem o cérebro e a medula espinal. É classificado do mais baixo grau para o mais elevado, sendo o menor grau o que tem menor risco de recidiva e crescimento agressivo. A classificação WHO divide os meningiomas em três graus (Louis *et al.* 2007):

- Grau I : Meningioma benigno
- Grau II: Meningioma atípico
- Grau III: Meningioma maligno (anaplásico)

Este tipo de tumores são mais comuns nas mulheres e nas idades compreendidas entre os 40 e os 50 anos, mas podem ocorrer em qualquer idade. Representam 32% de todos os tumores cerebrais primários, sendo que os tumores benignos das meninges descrevem 10% a 20% de todos os tumores cerebrais. Meningiomas de alto grau estão associados a mutações no p53, entre outras (De Monte *et al.* 2007).

Os sintomas deste tipo de tumor incluem convulsões, cefaleias, náusea e vómitos, alterações na visão, de comportamento e cognição.

2. Diagnóstico de um Tumor Cerebral

2.1. Sintomas

Apesar de actualmente o cancro ser uma doença bastante conhecida, no caso das neoplasias cerebrais o diagnóstico é geralmente feito após uma longa duração dos sintomas. Existe normalmente um intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o momento em que o diagnóstico é feito. Isto ocorre devido ao facto do doente não estar consciente de que esses sintomas são sugestivos de tumor cerebral ao invés de outra condição benigna, procurando ajuda médica apenas quando os sintomas se tornam agudos (Bunyaratavej *et al.* 2010).

Os sintomas são classificados em sintomas visuais (ex.: diminuição da acuidade visual, visão desfocada, diminuição do campo visual), sintomas hormonais (ex.:

alterações na libido), sintomas motores (ex.: enfraquecimento ao nível da força muscular das extremidades), aumento da pressão intracraniana (ex.: cefaleia, diminuição do nível de consciência, vómitos), desequilíbrio (ex.: tonturas, ataxia, vertigens) e convulsões (Flowers *et al.* 2007, Bruce *et al.* 2009, Bunyaratavej *et al.* 2010).

2.2. Meios Complementares de Diagnóstico

Uma série de critérios são utilizados para estabelecer um diagnóstico. Um critério importante é a anaplasia, o modo pelo qual as células tumorais crescem com a perda da forma ou estrutura normal. O grau de anaplasia ajuda a prever o potencial de crescimento de um tumor (De Monte *et al.* 2007).

A neuropatologia oncológica hoje em dia utiliza uma ampla gama de técnicas morfológicas, imunohistoquímicas e de biologia molecular para identificar o tipo de tumor e o seu grau (Flowers *et al.* 2000). O conhecimento da morfologia normal, morfologia da doença e a informação clínica do doente (incluindo idade, historial clínico relevante, localização da lesão, recursos de neuroimagem e tipo de sintomas apresentados) são pré-requisitos para o correcto diagnóstico histopatológico de tumores cerebrais (De Monte *et al.* 2007).

O exame mais utilizado para a detecção de tumores cerebrais é a ressonância magnética nuclear (RMN). Esta técnica é realizada com o auxilio de um aparelho que utiliza campos magnéticos e técnicas computacionais para capturar imagens do cérebro, criando uma imagem tri-dimensional do tumor (Flowers *et al.* 2000, Bruce *et al.* 2009).

Outro exame utilizado é a tomografía axial computorizada (TAC) que combinando técnicas de raios-x e computacionais proporciona a observação de uma combinação tanto de tecidos moles, como de osso e vasos sanguíneos. Nesta técnica é utilizado um agente de contraste que é, normalmente, a iodina (Flowers *et al.* 2000, Bruce *et al.* 2009).

2.3. Biopsia

A biopsia é o único método de diagnóstico que permite o diagnóstico definitivo, identificando o tipo histológico e o grau de diferenciação tumoral. É um processo cirúrgico no qual é retirada uma amostra de tecido do local do tumor para exame posterior. Normalmente é efectuada durante uma craniotomia mas também pode ser realizada através de uma agulha de biopsia quando a cirurgia não é aconselhada ou possível (De Monte *et al.* 2007).

3. Taxas de Incidência

Os gliomas perfazem mais de um terço de todos os tumores cerebrais primários e do sistema nervoso central. Os meningiomas são o segundo tipo mais frequente. A incidência de gliomas é 40% maior no sexo masculino do que no sexo feminino (Wrensch *et al.* 2002, De Monte *et al.* 2007).

A taxa de sobrevivência aos 5 anos é de 33,2% no sexo masculino e 26,0% no sexo feminino. O valor desce drasticamente para 28,1% em adultos entre os 45 e 54 anos de idade e apenas 4,0% em adultos com 75 anos ou mais. De todos os tipos histológicos de tumores cerebrais, o glioblastoma é o que tem as menores taxas de sobrevivência aos 2 e 5 anos para todos os grupos de idade. Embora as taxas de sobrevivência serem devastadoras, o risco de ser diagnosticado com um tumor maligno primário no cérebro é bastante baixo. Menor ainda é o risco de falecer com um tumor cerebral primário (Gurney *et al.* 2001, De Monte *et al.* 2007).

4. Tendências

A idade média em que um adulto é diagnosticado com tumor cerebral é de 57 anos. As tendências de idade variam dependendo do tipo e localização do tumor. Isto sugere que vários factores diferentes influenciam os diferentes tipos de tumores (Davis *et al.* 2000).

As taxas de tumores neuroepiteliais (gliomas) são quase 1.4 vezes maiores no sexo masculino que no sexo feminino (Counsell *et al.* 1998). Em contraste, os meningiomas afectam duas vezes mais mulheres que homens (Gurney *et al.* 2001).

Riscos ambientais têm sido considerados, no entanto, nenhum factor de risco principal foi claramente identificado (Davis *et al.* 2000).

A sobrevivência está fortemente relacionada com a idade e o tipo de tumor bem como a sua localização, o tipo de tratamento e a condição física do doente no momento do diagnóstico (Davis *et al.* 2000).

A idade média de início dos primeiros sintomas para todos os tumores cerebrais primários é de 53 anos. No entanto, para glioblastomas e meningiomas, os dois tipos de tumores cerebrais mais comuns nos adultos é de 62 anos. A distribuição de idades varia com o tipo histológico e localização do tumor. A incidência de glioblastomas têm um pico nas idades entre 65 e 74 anos e depois tende a diminuir (Gurney *et al.* 2001, De Monte *et al.* 2007).

A conclusão mais consistente sobre tumores cerebrais é a de que os tumores neuroepiteliais são mais comuns entre homens (Counsell *et al.* 1998, Surawicz *et al.* 1999).

5. Possíveis Causas

Até à data, apesar de toda a investigação realizada sobre os potenciais factores de risco em tumores cerebrais, as conclusões não são definitivas. Os efeitos das exposições ambientais na formação tumoral têm sido debatidos, e o conhecimento epidemiológico é agora ligado a alterações genéticas moleculares derivadas de estudos realizados a famílias susceptíveis à formação de tumores cerebrais. Embora ainda não tenha sido encontrada uma mutação genética inicial comum à maioria dos tumores, a genética molecular é utilizada nos diagnósticos neuropatológicos para completar as abordagens histológicas mais tradicionais (De Monte *et al.* 2007).

Apesar do aumento do número de estudos epidemiológicos não existe consenso sobre a natureza e magnitude dos factores de risco na génese de tumores cerebrais. Acredita-se que as neoplasias progridem através da acumulação de alterações genéticas que permitem às células crescer fora do controlo dos sistemas de regulação celulares e escapar à destruição pelo sistema imunitário. Alterações herdadas ou adquiridas em genes cruciais ao controlo do ciclo celular, tais como o p53, são assim consideradas como candidatos a carginogenes (Furnari et al. 2007, Bruce et al. 2009). Factores genéticos e familiares implicados na formação de tumores cerebrais foram examinados anteriormente (Bondy et al. 1994, Minn et al. 2002, Wrensch et al. 2002) e devido aos resultados de numerosos estudos e da plausibilidade dos fundamentos biológicos encontrados é geralmente aceite que certos genes herdados podem contribuir para a formação de tumores cerebrais primários (Pignatti et al. 2002). Porém, não é comum recorrer a este tipo de testes genéticos como exame de rotina e os síndromes genéticos podem ser difíceis de diagnosticar, logo a sua utilização como técnica preventiva de neoplasias é inviável.

A compreensão limitada da patogénese dos tumores cerebrais, tal como o período de latência (tempo que leva um tumor cerebral a desenvolver depois da exposição a um factor de risco), também dificulta os esforços para estabelecer causas especificas para os mesmos (Bunyaratavej *et al.* 2010).

6. <u>Tratamentos para Tumores Cerebrais</u>

Apesar de nas últimas décadas o conhecimento sobre tumores cerebrais ter aumentado consideravelmente, o tratamento deste tipo de neoplasias não mudou muito. A ressecção completa máxima é seguida de radioterapia e, frequentemente, quimioterapia cuja selecção é baseada na susceptibilidade do tumor aos fármacos que têm acções biológicas conhecidas por interagir com as assinaturas moleculares características de cada tumor (Furnari *et al.* 2007).

Os esteróides (glucocorticoesteróides) são utilizados para reduzir o edema cerebral. O mais utilizado é a dexametasona, porém, existem outros, como a prednisona e a metilprednisolona. Estes fármacos não matam células tumorais mais podem melhorar a condição do doente (Nahaczewski *et al.* 2004).

6.1. Cirurgia

A cirurgia é a forma primária de tratamento para tumores cerebrais. O objectivo da cirurgia é remover o tumor sem causar danos nas funções neurológicas. Esta alivia os sintomas e melhora a eficácia de outras terapêuticas, como a radioterapia e a quimioterapia. Geralmente, a radioterapia e a quimioterapia são tratamentos utilizados como secundários ou adjuvantes para tumores que não são tratáveis apenas através de cirurgia (Flowers *et al.* 2000).

6.2. Radioterapia

A radioterapia utiliza raios-x de energia elevada ou outros tipos de radiação ionizante para travar a divisão das células tumorais. Pode ser utilizada após cirurgia para destruir células tumorais residuais e prevenir ou atrasar a recidiva. Esta também pode ser utilizada parar ou reduzir o crescimento de tumores inoperáveis (De Monte *et al.* 2007).

A radiação ionizante destrói o ADN das células, mas enquanto que as células normais podem conseguir reparar os danos ao longo do tempo, as células tumorais irradiadas morrem.

A radioterapia convencional utiliza um feixe de radiação externa focado na região que contem o tumor, é fraccionada em várias pequenas doses que são administradas durante, normalmente, 5 a 7 semanas. A dose diária encontra-se entre 1,8 e 2,0 Gy (Gray), sendo que a dose total varia, dependendo do tipo de tumor, entre 50 e 60 Gy (Flowers *et al.* 2000).

Os efeitos secundários mais comuns a curto prazo são cansaço, perda de apetite, náusea, perda de memoria a curto prazo, reacções cutâneas e queda de cabelo no local onde a radiação é administrada (Flowers *et al.* 2000).

6.3. Quimioterapia

Quimioterapia é o tratamento da doença por meio de fármacos que possuem um efeito tóxico nas células tumorais enquanto estas se dividem. A quimioterapia é administrada em ciclos, que consistem em fases de tratamento seguidas de períodos de tempo entre tratamentos. Os ciclos variam dependendo do tipo de fármaco(s) utilizado(s) e são administrados via per os ou via intravenosa (IV). A quimioterapia é usualmente uma terapêutica adjuvante (Bruce *et al.* 2009).

Os efeitos secundários da quimioterapia são causados pelo efeito dos fármacos na divisão de células saudáveis e incluem erupções cutâneas, náuseas, anorexia, anemia, cansaço, tonturas, febre, infecções, entre outros (Flowers *et al.* 2000, De Monte *et al.* 2007). O fármaco mais utilizado na quimioterapia é a temozolamida (Flowers *et al.* 2000, De Monte *et al.* 2007, Bruce *et al.* 2009).

Objectivos

Este estudo tem como principal objectivo a caracterização e análise comparativa dos dados de identificação, anamnese, diagnóstico e terapêutica de doentes com diagnóstico de tumor cerebral maligno.

Materiais e Métodos

1. Amostragem

Doentes adultos com o diagnóstico de tumor cerebral maligno no período de 1 de Junho de 2008 a 30 de Julho de 2010.

2. Análise dos dados

Foram recolhidos e analisados dados de identificação, anamnese, diagnóstico e terapêutica de doentes com diagnóstico de tumor cerebral dos processos clínicos das especialidades de Oncologia, Neurologia e Neurocirurgia do Hospital de Faro E.P.E.:

- Sexo
- Data de nascimento
- Antecedentes pessoais e familiares
- Sintomas
- Exames complementares de diagnóstico
- Biopsia
- Histologia da neoplasia
- Data de diagnóstico
- Tipo de tratamento instituído
- Descrição do tratamento
- Data de óbito
- Situação do caso

Análise de Dados (Resultados e Discussão)

1. Caracterização da População

Os tumores cerebrais são raros em comparação com outro tipo de doenças, no entanto essa raridade é relativa. A incidência dos tumores cerebrais primários mundialmente é de 7 por 100.000 indivíduos por ano (Furnari *et al.* 2007). Durante o período de 1 de Junho de 2008 a 30 de Julho de 2010 foram internados ou diagnosticados, no Hospital de Faro E.P.E., 84 doentes com tumor cerebral maligno. No entanto foram apenas analisados os processos clínicos de 52 destes doentes, devido a dificuldades de acessibilidade aos mesmos. O número de novos diagnósticos por ano de tumores cerebrais, nos anos de 2007, 2008, 2009 e 2010 (até Julho) encontram-se indicados na Tab. I.

Tabela I – Número de novos diagnósticos de tumor cerebral maligno nos anos de 2007, 2008, 2009 e 2010 (até ao mês de Julho) no Hospital de Faro E.P.E..

	Número de diagnósticos
2007	15
2008	12
2009	15
2010	10
Total	52

A distribuição de novos diagnósticos ao longo dos últimos quatro anos pode considerar-se uniforme visto que a variação no número de casos não tem sido significativa, o que confirma a ideia de que o tumor cerebral é uma doença que não tem por base razões epidemiológicas.

A taxa de incidência encontra-se descrita na literatura como sendo maior no sexo masculino (DeMonte *et al.* 2007), facto que é corroborado pelos dados obtidos descritos pela Fig.3, i.e. 56% do total de tumores eram de doentes do sexo masculino e 44% do sexo feminino.

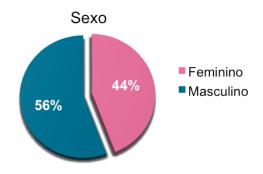


Figura 3 - Percentagem de doentes do sexo feminino e do sexo masculino com diagnóstico de tumor cerebral maligno.

Na análise do número de diagnósticos face à faixa etária e sexo do doente, que se encontra descrita na Fig. 4, contrariamente ao descrito na literatura (DeMonte *et al.* 2007), existe uma predominância do sexo feminino face ao sexo masculino em duas faixas etárias representadas ([56; 60] e [76; 80]) e em quatro destas o número de doentes de ambos os sexos é igual ([31; 35], [46;50]). Em cinco das faixas etárias descritas, o sexo masculino é predominante, sendo mesmo os únicos casos descritos em três delas. Na faixa etária em que o número de casos é mais significativo, i.e., dos 71 aos 80 anos de idade, a diferença de incidência entre os dois sexos é mais expressiva. Do total de 11 doentes, apenas 3 são do sexo feminino. A média de idades encontrada foi de 64 anos.

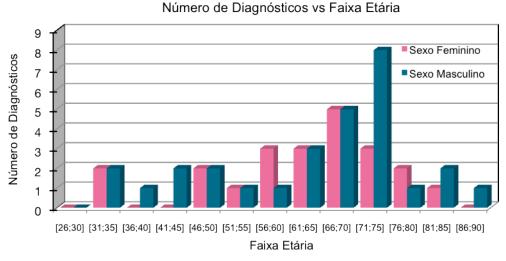


Figura 4 – Número de diagnósticos de tumor de cerebral versus idade e sexo do doente. O pico de maior incidência ocorre aos 73 anos com um registo de 5 casos, seguido das idades de 50, 60, 64 e 69 com um registo de 3 casos. Abaixo dos 32 anos e acima dos 89 anos de idade não foi encontrado nenhum registo de caso de tumor cerebral. A idade média é de 64 anos.

Apesar dos antecedentes familiares e pessoais dos doentes serem um ponto importante no estudo do seu historial clínico e diagnóstico, poucos foram os processos clínicos que exibiam tais informações. Como tal, não foi possível fazer uma análise estatística destas características. No entanto, nos processos que possuíam este tipo de informação destacam-se os seguintes antecedentes pessoais: Hipertensão, Dislipidemia, Diabetes mellitus II, Acidente vascular cerebral, Hipercolesterolémia, Tabagismo, Epilepsia e Traumatismos vários. Os únicos antecedentes familiares descritos foram doenças degenerativas como Parkinson e Alzheimer e casos de Epilepsia.

2. Diagnóstico

Um ponto importante para estabelecer um diagnóstico de um doente com tumor cerebral é conhecer o tipo histológico, para que se possa estabelecer um tratamento dirigido. "Cada caso é um caso", no entanto, a realização de uma biopsia ou de exames complementares de diagnóstico, sendo os mais utilizados a tomografia axial computorizada crânio-encefálica (TAC-CE) e a ressonância magnética nuclear crânio-encefálica (RMN-CE), são decisivos para conhecer a morfologia do tumor.

Dos 52 processos clínicos analisados nem todos os doentes realizaram biopsia. Isto deve-se ao facto de, na maior parte dos casos, o estado clínico do doente ser tão reservado que a realização da biopsia o colocaria em risco, ou então devido ao falecimento do doente antes que esta pudesse ser realizada. A Tab.II mostra o número de biopsias realizadas (26 biópsias) no total de doentes diagnosticados com tumor cerebral maligno.

Tabela II – Número de biopsias realizadas face ao número de diagnósticos de tumor cerebral maligno analisados.

	Número de diagnósticos
Com Biopsia	26
Sem Biopsia	26
Total	52

Nas biopsias realizadas aos doentes, foi também verificada a presença de mutações no gene p53. Das 26 biopsias realizadas, apenas 14 possuíam referência a este gene, sendo que 5 apresentavam a mutação nas células analisadas e 9 não apresentavam a mutação. A análise deste factor é importante na medida em que pode

indicar se o tumor é primário ou uma progressão de um tumor secundário, no caso dos gliomas.

Após realização dos exames acima mencionados, é possível então reduzir os mais de 120 tipos morfológicos de tumor cerebral. Da totalidade de casos analisados, a maioria eram tumores provenientes de células da glia (tumores gliais) e uma pequena percentagem dos tumores não possuíam referencia ao tipo de célula da qual provinham. Este último caso poderá dever-se ao facto de muitos dos doentes não terem realizado biopsia e, como tal, os restantes exames complementares de diagnóstico não foram suficientes para fornecer essa informação. As percentagens referentes a cada tipo celular/histológico a partir do qual o tumor se desenvolveu encontram-se descritas na Fig. 5, e as percentagens de cada tipo de tumores gliais e de cada tipo de tumores não-gliais analisadas encontram-se descritas nas Fig. 6 e 7, respectivamente.

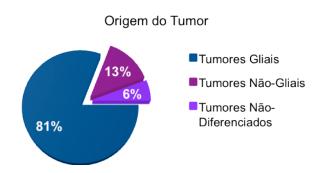


Figura 5 – Percentagem de tumores gliais, não-gliais e não diferenciados do total de 52 processos clínicos analisados.

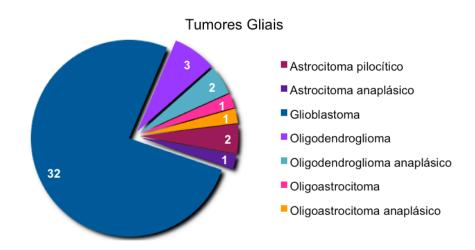


Figura 6 – Percentagem de cada tipo de tumor proveniente das células da glia.

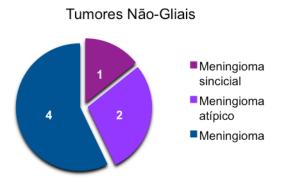


Figura 7 – Percentagem de cada tipo de tumor proveniente de células não gliais.

De todos os tumores cerebrais analisados, o glioblastoma é o tipo de tumor mais frequente, contando com 32 casos de um total de 52. Isto pode dever-se ao facto deste tipo de tumor, além de poder ocorrer primariamente, poder surgir da progressão de um astrocitoma de menor grau. O que, por outro lado, também pode explicar o facto de o número de astrocitomas de menor grau em relação ao número de glioblastomas ser significativamente menor, o que sugere que a maior parte destes tumores progrediu para um maior grau de malignidade.

A seguir ao glioblastoma, o tumor mais comum é o meningioma, mas com uma frequência muito mais reduzida, 4 em 52 casos de tumor cerebral. Os tumores mais raros são o oligoastrocitoma, o oligoastrocitoma anaplásico, o astrocitoma anaplásico e o meningioma sincicial com apenas 1 caso descrito.

Uma característica dos tumores cerebrais é possuírem uma taxa de sobrevivência bastante baixa. De todos os processos clínicos de tumor cerebral analisados neste estudo apenas 29% dos doentes sobrevive, até à data (Fig.8), sendo que este valor possui uma elevada taxa de erro visto que o falecimento do doente só vem descrito no processo clínico do mesmo se este ocorrer durante o seu internamento no hospital ou se for comunicado ao médico responsável. Assim, o valor encontrado será considerado como meramente indicativo, no entanto, face a este valor a taxa de falecimentos é bastante elevada.



Figura 8 – Taxa de sobrevivência dos doentes diagnosticados com tumor cerebral maligno.

Foi também analisado o tempo de sobrevivência dos doentes que faleceram, cuja representação se encontra descrita na Fig.9.



Figura 9 – Tempo de sobrevivência em meses dos doentes falecidos com diagnóstico de tumor cerebral maligno após data de diagnóstico.

Apenas 3 doentes sobreviveram mais de 12 meses, sendo que o maior número de diagnósticos apresenta uma sobrevivência de apenas 1 mês. Este valor está de acordo com os dados conhecidos sobre este tipo de tumores que os descrevem como tumores de alta mortalidade e de tempo de sobrevivência muito reduzido. Sendo que o tipo de tumor predominante, i.e., glioblastoma, é um tumor bastante agressivo, de rápida progressão, é de esperar que o tempo de sobrevivência médio dos doentes seja baixo e que a percentagem de sobrevivência decresça ao longo do tempo.

Estas taxas de sobrevivência também reflectem a incapacidade curativa dos tratamentos instituídos. Verifica-se que apenas uma pequena percentagem dos doentes tem uma resposta suficientemente positiva ao tratamento para que este se reflicta num tempo de sobrevivência maior que 12 meses.

Outra razão que contribui para a reduzida taxa e tempo de sobrevivência é o facto dos doentes ignorarem sintomas indicativos de tumor cerebral por os relacionarem com outras causas benignas. Normalmente, a maioria dos doentes só procura ajuda médica quando estes sintomas se tornam agudos e aí a condição clínica já se encontra deteriorada, diminuindo a taxa de eficácia dos tratamentos.

Aquando do momento de internamento, os doentes analisados neste estudo, apresentaram vários sintomas. Desde défices motores, visuais, intelectuais, comportamentais, de linguagem, nutrição, entre outros. Os sintomas mais comuns e frequentes são, por ordem decrescente, cefaleias, hemiparesia, convulsões, confusão, astenia, febre, afasia, paralisia facial, prostração, desorientação e vómitos, sendo os menos comuns disartria, disfagia, disfasia, surdez, esquecimento, anorexia, tonturas, hipostesia, alterações comportamentais, hipertensão intracraniana, pancitopenia, alterações na visão e desequilíbrio.

3. Tratamento

Foi analisado o tipo de tratamento instituído aos doentes, tendo-se obtido os resultados apresentados na Tab.III abaixo:

Tabela III – Número de doentes com diagnóstico de tumor cerebral maligno que realizaram cirurgia, tratamento de radioterapia e quimioterapia.

	Cirurgia	Radioterapia	Quimioterapia
Realizou	30	18	13
Não Realizou	22	34	39
Total	52	52	52

Dos doentes que não realizaram nenhum tipo de tratamento de radioterapia ou quimioterapia sabe-se que em 4 casos isso se deveu ao falecimento antes do início do tratamento e em 2 casos se deveu à recusa dos tratamentos.

Aliás, este é outro ponto de relevo quando se fala de tumores cerebrais, pois uma vez que os tratamentos existentes não dão garantia de cura e os seus efeitos secundários são bastante nocivos, a escolha que normalmente se coloca ao doente é ou fazer o tratamento que oferece um possível prolongamento do tempo de vida, com a

esperança de uma estabilização da condição médica, e suportar os efeitos secundários que esta acarreta, ou não realizar o tratamento e fazer apenas em casa uma gestão dos sintomas através de fármacos. Apesar das vantagens oferecidas pelos tratamentos disponíveis, muitos são os que os recusam.

O protocolo mais utilizado no tratamento de doentes com tumor cerebral foi o protocolo STUPP. Este consiste numa primeira fase concomitante de radioterapia e quimioterapia com a duração de 42 dias, seguida de um 1º ciclo de quimioterapia com a duração de 5 dias, quatro semanas após o término da radioterapia, e de um 2º a 6º ciclos de quimioterapia, de quatro em quatro semanas, com a duração de 5 dias. O agente de quimioterapia utilizado durante este protocolo é a temozolamida, sendo que a dosagem para a fase concomitante é de 75 mg/m²/dia, para o 1ºciclo 150 mg/m²/dia e para os 2º a 6º ciclos 200 mg/m²/dia, embora estas quantidades possam ser alteradas se assim se justificar. Podem também ser prescritos outros fármacos durante este protocolo para ajudar o doente a suportar alguns dos efeitos secundários da radio e quimioterapia, sendo os mais comuns o ondasetron (controlo de náuseas e vómitos), dexametasona (anti-inflamatório e imunosupressor) e o pantoprazol (inibidor da bomba de protões — controlo da acidez gástrica). A radioterapia é administrada em clínicas especializadas neste tipo de tratamento e a dose de radiação é adaptada ao local e tipo de tumor.

Conclusões

Os tumores cerebrais são mais frequentes no sexo masculino (56%), sendo que apenas na faixa etária dos 71 aos 15 anos se verificou uma grande predominância do sexo masculino face ao sexo feminino.

Apesar da biopsia ser uma técnica essencial para estabelecer o diagnóstico, apenas em 50% dos processos analisados foi realizado este procedimento, sendo que 5 em 14 casos possuíam o gene p53 mutado.

O tipo de tumor cerebral maligno mais frequente desde o ano de 2007 a Julho de 2010 no Hospital de Faro E.P.E. foi o glioblastoma, com 32 casos num total de 52, sendo que 81% dos casos foram tumores gliais.

O tratamento de muitos tipos de tumores cerebrais continua a ser meramente paliativo apesar dos avanços farmacológicos, sendo o aumento do tempo de sobrevivência o único, mas não menos importante, objectivo até agora atingido. A taxa de sobrevivência é baixa, apenas 29% dos casos analisados, e o tempo de sobrevivência foi de apenas 1 mês para 24% dos doentes falecidos após diagnóstico de tumor cerebral maligno. Dos 52 casos analisados, 30 doentes foram submetidos a cirurgia, 18 fizeram radioterapia e apenas 13 efectuaram quimioterapia.

Os sintomas mais comuns são, por ordem decrescente, cefaleias, hemiparesia, convulsões, confusão, astenia, febre, afasia, paralisia facial, prostração, desorientação e vómitos.

Referências Bibliográficas

Bondy M., Wiencke J., Wrensch M., Kyritsis A.P., "Genetics of primary brain tumors: a review", Journal of Neuro-Oncology, 18, 1994, 69-81.

Bruce, J., Kennedy, B., "Glioblastoma Multiforme", eMedicine Oncology, 2009, disponível em http://emedicine.medscape.com/article/283252-overview (acedido em 23/11/2009).

Bunyaratavej K., Siwanuwatn R., Chantra K., Khaoroptham S., "Duration of symptoms in brain tumors: influencing factor and its value in predicting malignant tumors", Journal of the Medicine Association of Thailand, 93, 2010, 903-10.

Counsell C.E., Grant R., "Incidence studies os primary and secondary intracranial tumors: a systematic review of their methodology and results", Journal of Neuro-Oncology, 37, 1998, 241-250.

Davis F.G., McCarthy B.J., "Epidemiology of brain tumors", Current Opinion in Neurology, 13, 2000, 635-640.

DeMonte F., Gilbert M.R., Mahajan A., McCutcheon I.E., "Tumors of the brain and spine", M.D. Anderson Cancer Care Series, Springer, 2007.

Flowers A., "Brain tumors in the older person", Cancer Control, 2000, 7, 523-538.

Furnari F.B., Fenton T., Bachoo R.M., et al, "Malignant astrocytic glioma: genetics, biology and paths to treatment", Genes and Development, 21, 2007, 2683-2710.

Gurney J.G., Kadan-Lottick N., "Brain and other central nervous system tumors: rates, trends and epidemiology", Current Opinion in Oncology, 13, 2001, 160-166.

Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P., "The WHO classification of tumors of the central nervous system", IARC Press, 2007.

Minn Y., Wrensch M., Bondy M.L., "Epidemiology of primary brain tumors" em Prados M, ed. "Atlas of Clinical Oncology: Brain Cancer", BC Decker, 2002.

Nahaczewski A.E., Fowler B., Hariharam S., "Dexamethasone therapy in patients with brain tumors – A focus on tapering", Journal of Neuroscience Nursing, 36, 2004, 340-343.

Registo Oncológico Regional 2008, IPO Porto, 2009.

Pignatti F., Van den Bent M., Curran D., et al, "Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-glioma", Journal of Clinical Oncology, 20, 2002, 2076-2084.

Wrensch M., Minn Y., Chew T., Bondy M., Berger M., "Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature", Neuro-Oncology, 4, 2002, 278-299.

Glossário

A

Acuidade visual: qualidade ou clareza de visão.

Adjuvante: um método, fármaco ou tratamento usado em adição a um tratamento primário para aumentar a sua eficácia.

Afasia: perda ou alteração da capacidade de falar ou de compreender a linguagem escrita ou falada.

Anamnese: informação sobre o princípio e evolução de uma doença até à primeira observação do médico.

Anemia: diminuição da quantidade de glóbulos vermelhos no sangue.

Anorexia: perda de apetite.

Astenia: diminuição ou perda da força física.

Ataxia: perda da capacidade de coordenação muscular no movimento involuntário.

\mathbf{C}

Carcinogene: um agente ou substância causadora de cancro.

Cefaleia: dor de cabeça.

Craniotomia: cirurgia que envolve a abertura do crânio para aceder ao cérebro.

D

Disartria: dificuldade na articulação e pronúncia das palavras.

Disfagia: dificuldade em engolir.

Disfasia: incapacidade de usar a linguagem correctamente ou compreender palavras

escritas ou faladas.

Dislipidemia: presença de níveis elevados de lípidos e/ou lipoproteínas no sangue.

\mathbf{E}

Edema cerebral: inchaço causado pelo aumento de líquidos intra (dentro das células) e extracelular (fora das células) no cérebro.

H

Hemiparesia: paralisia que atinge um dos lados do corpo.

Hipercolesterolemia: presença de níveis elevados de colesterol no sangue.

Hipostesia: diminuição da sensibilidade a estímulos tácteis.

M

Meninges: cada uma das três membranas envolventes do eixo nervoso cerebrospinal.

Metástase: propagação de uma doença do seu local original para outra localização no corpo.

$\mathbf{0}$

Oncogene: gene mutado que pode transformar uma célula normal numa célula tumoral.

P

Paliativo: tratamento cuja intenção é a de reduzir a dor e aumentar o conforto, em vez de curar.

Pancitopenia: diminuição global do número de elementos figurados do sangue.

Per os: via oral.

Prostração: enfraquecimento extremo.

R

Ressecção: Intervenção cirúrgica que consiste em extrair uma parte, geralmente bastante volumosa, de um tecido ou de um órgão.

Anexos



UNIDADE DE INVESTIGAÇÃO DO CENTRO DE FORMAÇÃO, INVESTIGAÇÃO E CONHECIMENTO Exma. Senhora Susana Filipa Viegas Rua José da Costa Leal e Brito N.º 06 2.ºEsq. 8100 – 597 Loulé

015578 10 09-01

Sua Referência

Sua Comunicação

Nossa Referência CFIC Data

ASSUNTO:

Projecto final de Licenciatura em Bioquímica "Tumor Cerebral".

No seguimento da recepção do pedido de autorização para a realização do trabalho de investigação mencionado em epígrafe, somos de informar V/Exa que recaiu despacho de "Autorizado", conforme documentos em anexo.

Mais se informa, que no final deverá ser entregue um exemplar do estudo à Unidade de Investigação do Hospital de Faro, EPE.

Qualquer esclarecimento adicional, poderá contactar-nos pelo email: miriam@hdfaro.min-saude.pt, ou pelo telefone n.º 289. 891 147, extensão 11537.

Com os melhores cumprimentos,

A Unidade de Investigação do Centro de Formação, Investigação e Conhecimento

heiauveiea/.

Rua Leão Penedo - 8000-386 Faro - Tel: 289.891147 - Fax: 289.891148 www.hdfaro.min-saude.pt - e-mail: miriam@hdfaro.min-saude.pt



Comissão de Ética para a Saúde

Ex.ma Senhora Directora Clínica do Hospital de Faro Dr^a. Helena Gomes fo CH E' de autorizan cy conheer, as efic

M. Helenal Gomes

Directora Clínica

PARECER

Assunto: "Estudo sobre Tumores Cerebrais"

Investigadora: Susana Filipa Jordão Viegas

Pensa esta C.E.S. que o projecto referido em epígrafe tem grande interesse clínico. Estão salvaguardados os interesses dos participantes; deste modo pensamos que o estudo deve ser aprovado.

Sem outro assunto, enviamos os nossos cumprimentos.

Faro, 30 de Julho de 2010

A Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de Faro, EPE

OLOS. 80. LL

O CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO

Presidente

(Ana Paula Gonçalves)
Vogal Executivo
Vogal Executivo

(Francisco Serra) Directora Clínica

(Helena Gomes)

(Hugo Nunes) Enf.³ Directora

(Filomena Martins)

CHOSPITAL FA

COMUSSÃO DE ÉTICA V

Direcção Clínica Entrada n.º 2386/2010 HOSPITAL FARO 25/05'10 08442

019488962

Ao Exmo. Presidente da Comissão de Bioética do Hospital de Faro E.P.E.

Eu, Susana Filipa Jordão Viegas, portadora do bilhete de identificação nº 13001803, aluna nº 28985 do 3º ano da Licenciatura de Bioquímica da Universidade do Algarve- Faculdade de Ciências e Tecnologia, venho por este meio requerer aprovação para consulta dos processos clínicos de Oncologia, Neurologia e Neurocirurgia de doentes com diagnóstico de tumor cerebral, do período de 1 de Junho de 2008 a 30 de Julho de 2010, para realização de um estudo retrospectivo descritivo. Este estudo constitui o meu projecto de final de licenciatura, em colaboração com o Serviço de Oncologia Médica deste hospital sob orientação do Dr. Luís Bretes (Especialista de Oncologia Médica) e da Dra. Raquel Dionísio (Interna de Oncologia Médica), com eventuais objectivos científicos futuros deste mesmo Serviço.

Mais informo que durante este estudo não será colocada em risco a saúde ou o bem-estar físico ou psicológico dos doentes em questão. Estes não serão identificados pelo nome, mas pelo número de caso clínico, no decorrer de toda a recolha e processamento de dados. Os doentes não serão submetidos a nenhuma intervenção clínica, diagnóstica ou terapêutica adicional.

Anexo o projecto do estudo proposto, para melhor compreensão do pretendido.

S. NEURO AYMONE

Aguardo deferimento,

Secre inconvenier

vapuedos os pressupos

Susaua Filipa Jordão Viegos

etico

Faro, 25 de Maio de 2010



ENTRADAN.º 61 DATA 2410612010

<u>Universidade do Algarve – Faculdade de Ciências e Tecnologia</u> <u>Projecto final de Licenciatura em Bioquímica</u>

<u>Título:</u> Tumor cerebral.

<u>Objectivos:</u> Caracterização e análise comparativa dos dados de identificação, anamnese, diagnóstico e terapêutica de doentes com diagnóstico de tumor cerebral.

<u>Métodos:</u> Consulta do processo clínico de Oncologia, Neurologia e Neurocirurgia do Hospital de Faro E.P.E..

Análise de dados com apoio dos programas Excel (Microsoft Office) e SPSS.