

## Analysis of survival and prognostic factors of pediatric patients with brain tumor

*Análise de sobrevida e fatores prognósticos de pacientes pediátricos com tumores cerebrais*

Orlandira L. de Araujo<sup>1</sup>, Karine M. da Trindade<sup>2</sup>, Nadia M. Trompieri<sup>3</sup>,  
Juvenia B. Fontenele<sup>4</sup>, Francisco H. C. Felix<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivos:** Realizar análise de sobrevida e avaliar, através de análise multivariada, a influência de diversas variáveis na sobrevida, definindo fatores prognósticos de pacientes pediátricos com tumores do sistema nervoso central (SNC) tratados em um único centro.

**Métodos:** Analisamos, retrospectivamente, a sobrevida de 103 crianças portadoras de tumores cerebrais primários, diagnosticadas consecutivamente no período entre janeiro de 2000 e dezembro de 2006. Análise multivariada de fatores influenciando a sobrevida global por regressão de Cox foi usada para definir possíveis fatores prognósticos.

**Resultados:** A mediana e a média de idade foram de 7,2 e 7,6 anos. Houve predominância do sexo masculino (relação 1,22:1). A maioria dos pacientes tinha meduloblastoma ou tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET, 38%) ou astrocitomas de baixo grau (18%). As topografias mais comuns foram cerebelar (49%) e tronco cerebral (21%). A sobrevida, 5 anos após o diagnóstico, foi de 84% para astrocitomas de baixo grau e 51% para meduloblastomas e PNET. Fatores prognósticos para a sobrevida global foram histopatológico (astrocitomas de alto grau e endimomas, razão de risco entre 3,7 e 3,9), cirurgia (razão de risco 0,5 para tumores completamente ressecados) e radioterapia (razão de risco 0,5 para pacientes que receberam radioterapia).

**Conclusões:** A sobrevida global de pacientes pediátricos com tumores cerebrais neste estudo é comparável àquela dos registros populacionais dos Estados Unidos e Europa. Os fatores de prognóstico definidos para sobrevida global também se assemelham àqueles previamente publicados.

*J Pediatr (Rio J). 2011;87(5):425-32: Neoplasias encefálicas, análise de sobrevida, prognóstico.*

### Introdução

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) representam a segunda forma de câncer mais comum em crianças e a principal neoplasia sólida na infância nos EUA, ocorrendo em torno de 21,3% de todas as crianças com doenças malignas<sup>1</sup>, com incidência anual de 2,5 casos por 100.000<sup>2</sup>.

### Abstract

**Objectives:** To estimate survival and evaluate prognostic factors of pediatric patients with central nervous system (CNS) tumors treated in a single center.

**Methods:** Retrospective analysis of survival of 103 children with primary brain tumors diagnosed consecutively from January 2000 to December 2006. Cox regression was used for multivariate analysis of factors that affect overall survival to define possible prognostic factors.

**Results:** Median and mean ages were 7.2 and 7.6 years. There was a male predominance (1.22:1). Most patients had medulloblastomas or primitive neuroectodermal tumors (PNET, 38%), or low-grade astrocytomas (18%). The anatomic site of most tumors was the cerebellum (49%) and the brain stem (21%). Five-year survival after diagnosis was 84% for low-grade astrocytomas and 51% for medulloblastomas and PNET. Prognostic factors for overall survival were histopathological type (high-grade astrocytomas and ependymomas; hazard ratio = 3.7 to 3.9), surgery (hazard ratio of 0.5 for completely resected tumors) and radiotherapy (hazard ratio of 0.5 for patients who underwent radiotherapy).

**Conclusions:** Overall survival of pediatric patients with brain tumors in this study was similar to that found in populations of the United States and Europe. The prognostic factors defined for overall survival are also similar to those published in previous studies.

*J Pediatr (Rio J). 2011;87(5):425-32: Brain neoplasms, survival analysis, prognostic.*

Estima-se que, no mundo inteiro, cerca de 8 a 15% das neoplasias pediátricas são representadas por esse grupo, sendo o mais frequente tumor sólido pediátrico<sup>2,3</sup>. Nos países em desenvolvimento, constituem o terceiro tipo de câncer mais incidente em crianças<sup>3</sup>. Em Fortaleza (CE), a incidên-

1. Pediatra cancerologista, Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, CE.
2. Médica, Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte, CE.
3. Mestre em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE. Pediatra cancerologista, Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, CE.
4. Professora, Disciplina de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** de Araujo OL, da Trindade KM, Trompieri NM, Fontenele JB, Felix FH. Analysis of survival and prognostic factors of pediatric patients with brain tumor. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(5):425-32.

Artigo submetido em 06.01.11, aceito em 27.06.11.

doi:10.2223/JPED.2124

cia ajustada para a idade no período entre 1998 e 2002 foi de 1,3 casos por 100.000 crianças menores de 18 anos, correspondendo a uma incidência anual de 0,26 casos por 100.000. Isso representa 11% de todos os diagnósticos de câncer pediátrico, ocupando o terceiro lugar entre os grupos de neoplasias infantis, abaixo apenas de leucemias (30%) e linfomas (15%)<sup>4</sup>.

Um terço desses tumores é diagnosticado antes dos 3 anos de idade. Meninos são mais afetados que meninas, dependendo do tipo neoplásico e da idade do paciente<sup>5</sup>. A incidência de tumores está aumentando progressivamente, e a sobrevida melhorou pouco em relação às outras neoplasias<sup>5</sup>. Apesar de os tumores representarem a segunda neoplasia mais comum na infância, são as causas mais comuns de mortalidade (30%) por câncer na juventude e a segunda maior causa de mortes de crianças a partir do 1º ano de vida, sendo superada apenas pelos acidentes<sup>5</sup>. Houve um declínio de 1,1% ao ano da mortalidade relacionada aos tumores de SNC de 1975 a 1995 nos EUA<sup>2</sup>. Autores brasileiros não encontraram redução de mortalidade em crianças diagnosticadas com tumores cerebrais no período de 1980 a 1998<sup>6</sup>. Em Fortaleza, relatou-se uma discreta redução de 1,3 para 1,1 óbitos por 100.000 habitantes quanto à taxa de óbitos por tumores cerebrais em menores de 15 anos entre os períodos de 1980 a 1982 e de 1995 a 1997<sup>6</sup>.

O tratamento dos tumores inclui três modalidades principais: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A cirurgia (ressecção completa) é o principal tratamento dos tumores do SNC (sendo, por exemplo, a única modalidade necessária para muitos pacientes com astrocitomas de baixo grau) e o de maior impacto na sobrevida dos mesmos. A radioterapia é necessária em pacientes nos quais somente o tratamento cirúrgico não é suficiente para controlar a doença ou nos pacientes em que a cirurgia não é possível (por exemplo, pacientes com meduloblastomas ou tumores infiltrativos de ponte). A radioterapia, porém, não é isenta de efeitos colaterais a curto e a longo prazo, sobretudo em relação à cognição e ao crescimento na dependência da dose utilizada e da área coberta. Além disso, não é rotineiramente realizada nos menores de 3 anos<sup>7</sup>. Até a década de 1990, o uso de quimioterapia era controverso em tumores cerebrais, mas um número cada vez maior de pacientes beneficia-se dessa modalidade. Atualmente, a quimioterapia está bem estabelecida em pacientes pediátricos com meduloblastomas e astrocitomas de baixo grau<sup>7</sup>.

Nosso centro hospitalar é referência no estado por ser o único a receber, tratar e acompanhar pacientes pediátricos com câncer cerebral. Uma vez que estudos recentes mostram a efetividade do tratamento radioquimioterápico adjuvante nos pacientes, torna-se fundamental avaliar a evolução, o prognóstico e a sobrevida destes.

## **Metodologia**

### ***Delineamento do estudo, do local e do período***

O estudo foi transversal retrospectivo e usou o banco de dados do Serviço de Onco-hematologia Pediátrica e do Serviço de Arquivo Médico do Hospital Infantil Albert Sabin,

coletando informações sobre pacientes diagnosticados no período entre janeiro de 2000 e dezembro de 2006.

### ***População e amostra***

Foram incluídos no estudo pacientes entre 0 e 18 anos incompletos, portadores de tumores cerebrais primários, diagnosticados no nosso centro e no período de estudo de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>8</sup> e selecionados pela International Classification of Childhood Cancer (grupo III da ICCC)<sup>9</sup>. Neuroblastoma e tumores afins (grupo IV da ICCC) foram incluídos por serem agrupados como tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET). Os critérios de exclusão para o estudo foram: tumores de células germinativas (grupo X da ICCC) e tumores secundários do SNC e/ou metástases de outros tumores. A ICCC considera ependimomas e astrocitomas em conjunto como gliomas.

### ***Definição das variáveis do estudo***

Um formulário de pesquisa padronizado foi preenchido com dados obtidos mediante consulta aos prontuários dos pacientes. A sobrevida foi calculada eletronicamente em meses (desfecho primário) entre a data do diagnóstico e a data do óbito pela doença (ou até a censura em 01/10/2010, ou antes, se especificado). Óbito por progressão da doença foi considerado falha. Óbitos de pacientes em remissão completa da doença por complicações do tratamento ou causas não relacionadas foram censurados. Pacientes perdidos de seguimento (abandono) foram censurados<sup>10</sup>. As variáveis secundárias analisadas foram: sexo; idade ao diagnóstico (absoluta e menor ou não que 3 anos); procedência (Fortaleza e região metropolitana ou restante do estado do Ceará); histologia (astrocitoma de baixo grau, astrocitoma de alto grau, meduloblastoma e PNET, ependimoma, não biopsiados); topografia (cerebelo, tronco cerebral, diencefálico, outros supratentoriais); tratamento (fez ou não ressecção completa, radioterapia e quimioterapia) e recidiva ou progressão tumoral.

Pacientes com meduloblastoma/PNET foram ainda classificados de acordo com a estratificação de risco do protocolo usado para tratamento, em risco padrão e alto risco. A classificação histológica usada foi baseada na Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O) e nas recomendações do programa Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) para codificação<sup>11</sup>. Os astrocitomas foram agrupados, para fins de análise, em astrocitomas de baixo grau (CID-O grupos 9384, 9400, 941, 942) e astrocitomas de alto grau (CID-O grupos 9380, 9381, 9401, 9430, 944). Meduloblastomas e PNET foram agrupados para análise, pois pertencem ao mesmo grupo da CID-O (947). Ependimomas foram agrupados juntos independentemente do grau da OMS, o qual tem significado prognóstico controverso para este grupo histológico<sup>12</sup>. A topografia foi classificada a partir da CID-10 e das recomendações do SEER para codificação. Tumores supratentoriais (grupos C71.0 a C71.5) foram subdivididos em diencefálicos ou centrais (*midline*) e em outros supratentoriais (hemisféricos e ventriculares) para evidenciar particularidades destes dois grupos<sup>13</sup>. A ressecção

cirúrgica foi considerada completa quando restou menos de 1 cm de área captante de contraste em exame de imagem pós-operatório.

### **Análise e interpretação dos dados**

Os resultados foram tabulados e descritos em valores absolutos e em percentagens e resumidos em valores de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio padrão da média, intervalo de confiança 95%) e comparados com a literatura vigente.

A análise univariada foi realizada com comparação das curvas de sobrevida obtidas pelo método do estimador produto-limite de Kaplan-Meier, usando o teste de logrank. A análise multivariada de fatores influenciando o desfecho primário foi realizada através da regressão com o modelo de riscos proporcionais de Cox. A matriz de variância dos coeficientes de regressão foi examinada para determinar a independência entre essas variáveis. Proporcionalidade de risco foi testada com o método de residuais ponderados<sup>14</sup>. Os resultados das análises multivariadas foram expressos em termos de probabilidade estatística do erro tipo I (método da máxima verossimilhança) e estimativa de razão de risco [*hazard ratio* (RR), estimada pela estatística de Wald]. Apenas os fatores que mostraram associação estatisticamente significativa com o desfecho primário (fatores de prognóstico) são relatados.

As tabulações e análises foram realizadas eletronicamente através dos programas BrOffice.org 3.X (Sun Microsystems, 2000-2009) e R 2.X (R Development Core Team, 2009)<sup>15</sup>.

### **Aspectos éticos**

A pesquisa obedeceu a resolução nº 196/96 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi cadastrado no Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da instituição em que foi realizado.

## **Resultados**

### **Perfil epidemiológico**

Cento e três pacientes foram incluídos no estudo, dos quais 90 realizaram quimioterapia no nosso centro. Noventa e nove tinham informação sobre o óbito (quatro pacientes abandonaram seguimento). Quatro pacientes morreram por complicações do tratamento ou causas não relacionadas, em remissão completa. A idade média ao diagnóstico foi de 7,6 ( $\pm 3,6$ ) anos, mediana de 7,2 anos, prevalência maior em meninos que meninas (1,22:1). Pouco mais da metade dos pacientes era procedente da região metropolitana (56%). A histologia dos tumores foi resumida na Tabela 1. Os meduloblastomas/PNET foram os tumores mais prevalentes (38%), seguidos dos astrocitomas de baixo grau, pilocítico e difuso (18% juntos), somando 56% do total. A porcentagem de tumores não biopsiados foi significativa (25%), a maioria de tronco cerebral. O cerebelo foi o sítio mais frequente (49%), sendo seguido dos tumores de tronco cerebral (21%).

Assim, 70% dos pacientes apresentaram-se com um tumor infratentorial (Figura 1).

A Figura 1A apresenta a pesquisa no banco de dados de nosso serviço, a qual encontrou 119 pacientes diagnosticados com tumores do sistema nervoso central entre janeiro de 2000 e dezembro de 2006, conforme dito anteriormente. Destes, 16 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão do estudo. Os pacientes restantes (103) foram incluídos na análise de sobrevida. Destes, na data final de avaliação, quatro haviam abandonado o seguimento, 60 foram a óbito e 39 estavam vivos. A Figura 1B apresenta os seguintes dados histopatológicos: meduloblastoma/PNET (38%), sem histologia (25%), astrocitoma de baixo grau (18%), ependimoma (12%), astrocitoma de alto grau (7%). A Figura 1C apresenta os seguintes dados de topografia primária: cerebelo (49%), tronco cerebral (21%), outros supratentoriais (15%), diencefálicos (15%).

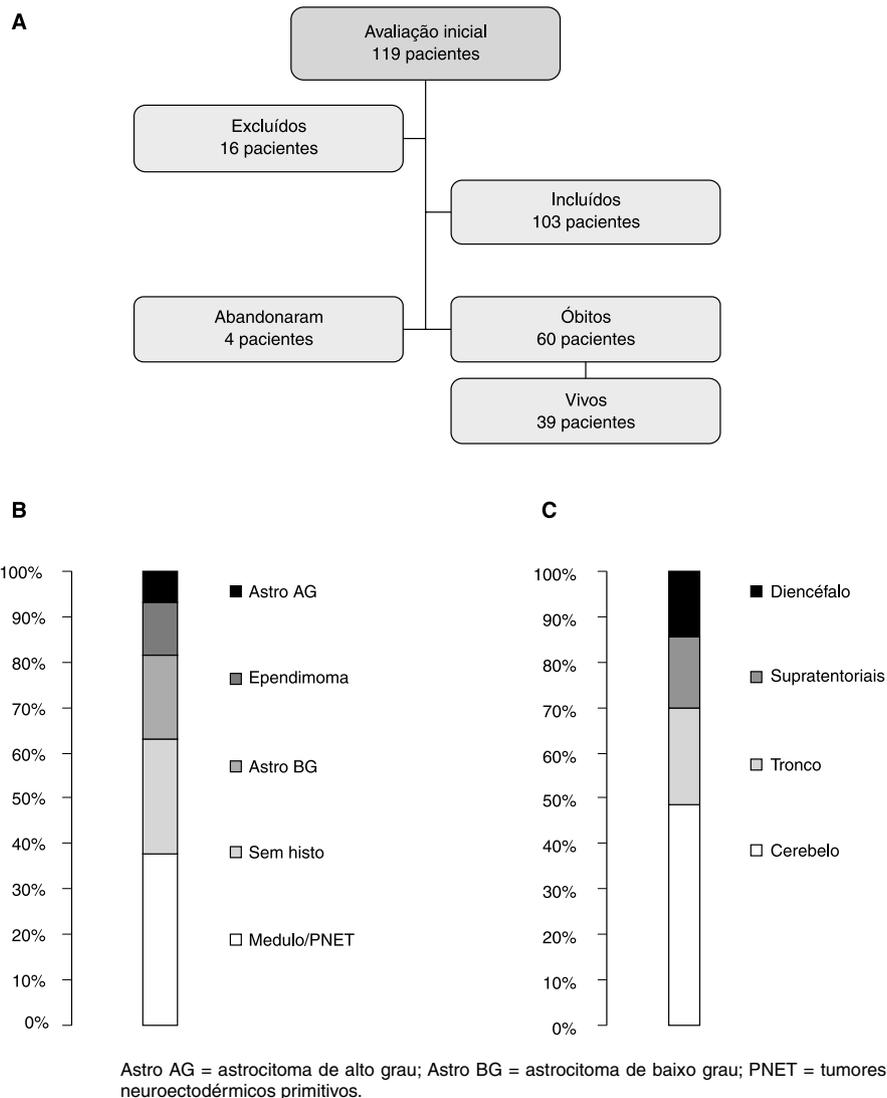
**Tabela 1** - Avaliação epidemiológica dos pacientes portadores de tumores do sistema nervoso central do Serviço de Onco-hematologia Pediátrica do Hospital Infantil Albert Sabin entre janeiro de 2000 e dezembro de 2006

Idade, anos	
Média ( $\pm$ DPM)	7,6 ( $\pm 3,6$ )
Mediana	7,2
Sexo, %	
Feminino	45
Masculino	55
Relação Masculino:Feminino	1,22
Procedência, %	
Fortaleza	44
Região metropolitana	12
Interior	44
Tipo histológico, n	
Meduloblastoma	35
Astrocitoma pilocítico	12
Ependimoma	8
Astrocitoma difuso	7
Astrocitoma anaplásico	5
Ependimoma anaplásico	4
Neuroblastoma	3
Glioblastoma multiforme	2
Pineoblastoma	1
Não biopsiado	26

DPM = desvio padrão da média.

### **Análise de sobrevida**

A sobrevida global em 60 meses (5 anos) de todo o grupo foi de 45% (37-57), permanecendo estável próximo a esse valor ao longo do seguimento (Figura 2 e Tabela 2). A sobrevida foi de 51% para os pacientes com meduloblastoma/PNET (37-70); de 84% (69-100) para os portadores de astrocitoma de baixo grau; e de 33% (15-74) para os de ependimomas. Observamos a menor sobrevida para os



**Figura 1 -** (A) Fluxograma mostrando esquematicamente a inclusão de pacientes no estudo. (B) Distribuição dos tumores de acordo com o histopatológico. (C) Distribuição dos tumores de acordo com a topografia primária

pacientes com astrocitomas de alto grau com 29% aos 30 meses e com 0% aos 50 meses (Figura 2 e Tabela 2). Os pacientes com tumores de tronco apresentaram sobrevida baixa também, com apenas 29% de sobrevida após 24 meses. Os portadores de tumores cerebelares, em contrapartida, tiveram sobrevida de aproximadamente 51% após 5 anos.

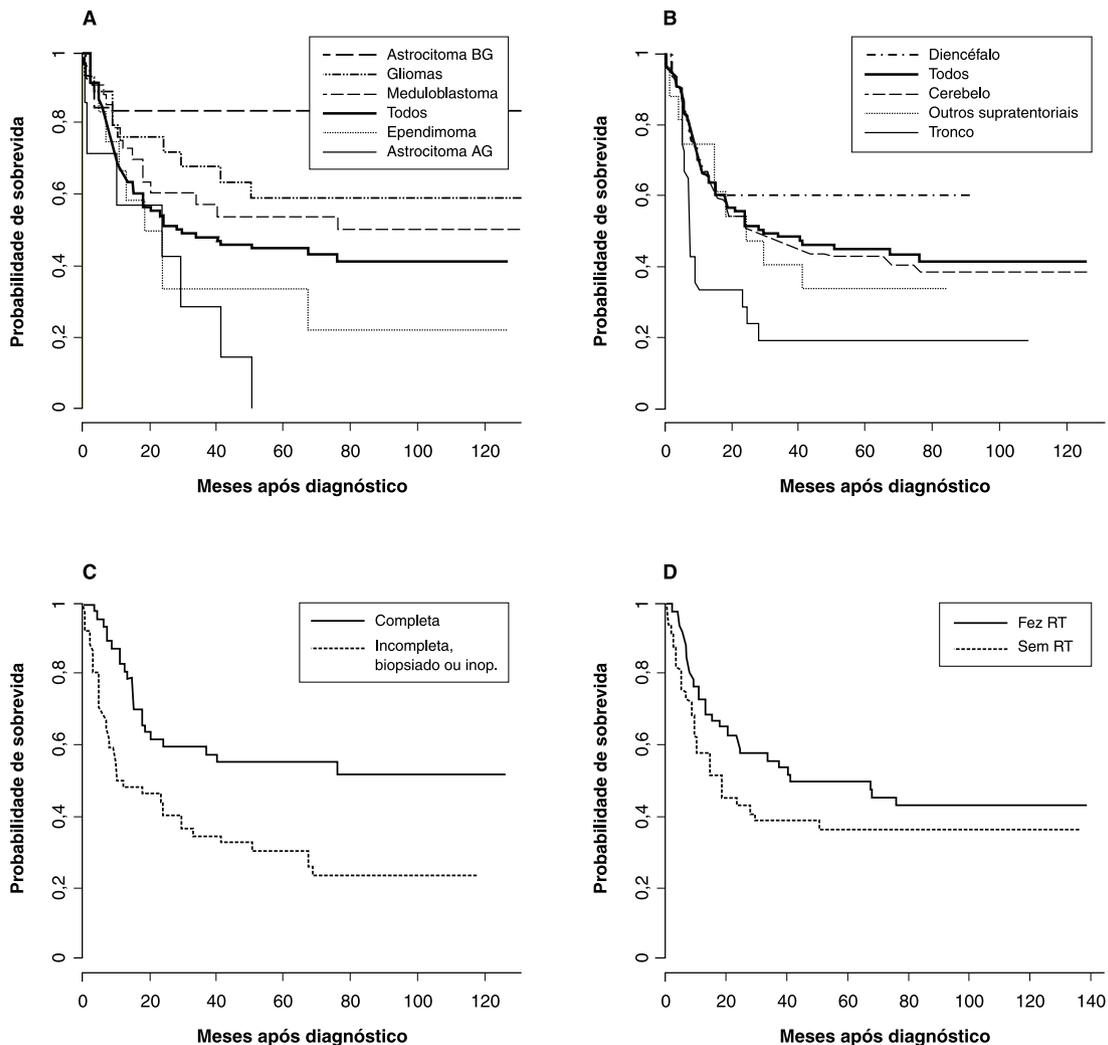
#### **Fatores de prognóstico para o desfecho primário encontrados para toda a coorte**

Diagnóstico de astrocitoma de alto grau (RR = 3,7; IC95% 1,04-13;  $p = 0,04$ ), ependimoma (RR = 3,9; IC95% 1,1-14;  $p = 0,04$ ) e classificação de alto grau da OMS (grau III-IV), com RR de 2,4 (IC95% 1,1-5,5;  $p < 0,01$ ), foram fatores independentes de pior prognóstico. Ressecção cirúrgica

completa, por sua vez, associou-se com melhor prognóstico em relação aos tumores não totalmente ressecados (Figura 2), com RR = 0,5 (IC95% 0,2-0,9;  $p = 0,05$ ). Igualmente, tratamento radioterápico determinou melhor prognóstico (RR = 0,5; IC95% 0,3-0,9;  $p < 0,05$ ) (Figura 2).

#### **Fatores de prognóstico para o desfecho primário apenas para o subgrupo dos gliomas (astrocitomas e ependimomas)**

Idade menor que 3 anos (RR = 17,7; IC95% 2,7-114;  $p < 0,01$ ), histologia de astrocitoma de alto grau (RR = 13,3; IC95% 2,6-68;  $p < 0,01$ ) e histologia de ependimoma (RR = 4,5; IC95% 1,3-16;  $p < 0,05$ ) correlacionaram-se com pior prognóstico nesse modelo (Figura 2).



AG = alto grau; BG = baixo grau; RT = realização de radioterapia.

**Figura 2 -** (A) Curvas de sobrevida de acordo com o tipo histológico. (B) Curvas de sobrevida de acordo com a topografia do tumor. (C) Estimativas - curvas de sobrevida de acordo com a realização de cirurgia. (RR = 0,5; IC95% 0,2-0,9; p = 0,05). (D) Curvas de sobrevida de acordo com a realização de radioterapia (RT). (RR = 0,5; IC95% 0,3-0,9; p < 0,05)

**Fatores de prognóstico para o desfecho primário apenas para o subgrupo dos meduloblastomas e PNET**

O único fator prognóstico independente nesse grupo foi o tratamento com radioterapia, o qual se associou com melhor sobrevida (RR = 0,3; IC95% 0,1-0,8; p < 0,05). Os pacientes com meduloblastoma/PNET mostraram melhor prognóstico quando comparados com os pacientes com astrocitoma de alto grau (ajustando para as demais variáveis, exceto tratamento) (RR = 0,4; IC95% 0,1-0,9; p < 0,01).

**Fatores de prognóstico para o desfecho primário apenas para o subgrupo não biopsiado**

A idade menor que 3 anos, que se correlacionou com melhor sobrevida, (RR = 0,2; IC95% 0,1-0,6; p = 0,05), a radioterapia (RR = 0,3; IC95% 0,1-0,6; p < 0,001) e a recidiva (RR = 2,7; IC95% 1,2-5,9; p < 0,05) foram fatores independentes de prognóstico nesse subgrupo.

Em relação à topografia, nenhum fator prognóstico estatisticamente significativo foi definido. Apesar disso, ocorreu uma diferença importante de sobrevida de acordo com o sítio

**Tabela 2** - Avaliação da mediana e sobrevida em 12, 24 e 60 meses dos tumores do sistema nervoso central segundo histologia e topografia entre a data do diagnóstico e a data do óbito ou censura em 01/10/2010

	Mediana de sobrevida	Sobrevida		
		12 meses	24 meses	60 meses
Todos	28 meses	67%	52%	45%
Histologia				
Gliomas	-	76%	76%	59%
Astrocitoma de baixo grau	-	84%	84%	84%
Astrocitoma de alto grau	24 meses	57%	57%	0%
Ependimoma	24 meses	67%	33%	33%
Medulo/PNET	76 meses	94%	57%	51%
Topografia				
Outros supratentoriais	24 meses	79%	47%	31%
Diencefalo	-	65%	59%	59%
Cerebelo	76 meses	79%	60%	51%
Tronco cerebral	8 meses	33%	29%	19%

PNET = Tumores neuroectodérmicos primitivos.

topográfico, com pacientes portadores de tumores diencefálicos obtendo 59% de sobrevida aos 60 meses, enquanto pacientes com tumores de tronco cerebral mostraram apenas 19% de sobrevida no mesmo período (Figura 2).

## Discussão

Os principais fatores de prognóstico para o desfecho primário encontrados para todo o grupo foram histologia de astrocitoma de alto grau e ependimoma, ressecção cirúrgica completa e tratamento radioterápico. Idade, sexo e demais variáveis não mostraram influência estatisticamente significativa na sobrevida de toda a coorte. Os pacientes que sofreram ressecção parcial ou biópsia e os inoperáveis foram agrupados, uma vez que tinham curvas de sobrevida superpostas. Ocorreu uma significativa diferença entre as curvas de sobrevida dos tumores ressecados totalmente e não ressecados totalmente, semelhante ao que é relatado na literatura<sup>16,17</sup>.

A topografia e o histopatológico não mostraram correlação importante com a ressecção cirúrgica, mostrando que o efeito desta não depende da seleção dos pacientes. Também a radioterapia mostrou associar-se com melhor sobrevida nessa série. A análise por subgrupo mostrou que a radioterapia influenciou a sobrevida em pacientes com meduloblastomas e PNET ou com tumores de tronco cerebral, mas não com astrocitoma de baixo grau. Isso é descrito na literatura, embora não existam estudos apenas com crianças<sup>18</sup>. A indicação de radioterapia para pacientes com astrocitoma de baixo grau normalmente é limitada a pacientes que não sofreram ressecção completa ou com doença recorrente, o que limita uma avaliação do papel da radioterapia. Devido ao número reduzido de pacientes em nossa série que não

fizeram quimioterapia, o seu impacto na sobrevida não pôde ser avaliado estatisticamente nessa série. Apesar de avanços em patologias específicas, o papel da quimioterapia ainda precisa ser mais bem definido<sup>19</sup>.

Pacientes com meduloblastoma/PNET tiveram melhor prognóstico quando receberam radioterapia. Aqueles que não receberam radioterapia eram crianças com menos de 3 anos de idade, faixa etária com piores resultados e menor sobrevida em relação a crianças mais velhas. A radioterapia pós-operatória é o principal tratamento adjuvante para meduloblastomas e PNET<sup>17</sup>. Fatores de prognóstico para sobrevida global para pacientes com gliomas da infância não são encontrados na literatura, exceto por uma recente análise retrospectiva do SEER<sup>20</sup>. Essa análise encontrou que idade menor de 3 anos (a qual se correlaciona com melhor prognóstico em tumores de tronco), ressecção não completa e histologia de alto grau são fatores de pior prognóstico no grupo de pacientes relatado. Nossos dados concordam com essa análise, pois encontramos idade e alto grau da OMS como fatores de risco para pacientes com gliomas. Além disso, nossos pacientes sem histologia, a maioria com tumores de tronco, tiveram melhor prognóstico relacionado à idade menor que 3 anos. Esse resultado é o primeiro relato de fatores de prognóstico em pacientes com gliomas na literatura latino-americana e um dos poucos do mundo.

A incidência anual ajustada para a idade relatada na literatura para o Brasil (Brasília, Cuiabá, Goiânia e São Paulo) e para América do Sul (Argentina, Chile, Colômbia, Equador, Peru) foi, em 2006, entre 1,5 e 12 vezes maior que aquela referida para Fortaleza, no período de 1998 a 2002<sup>4,6</sup>. Isso provavelmente foi devido à subnotificação importante. Embora, nesse período, o nosso serviço médico fosse o único que recebia pacientes pediátricos com tumores cerebrais para

tratamento oncológico, possivelmente um número significativo de pacientes deixou de ser referido. A partir de dezembro de 2006, uma reestruturação dos serviços de saúde locais levou à melhoria na referência para o nosso centro. Entre 2007 e 2009, ocorreram 96 novos diagnósticos de tumores cerebrais pediátricos no nosso centro (dados não publicados e não incluídos neste estudo), o que corresponderia a uma incidência anual de 1,0 a 1,2 casos por 100.000 habitantes, mais próxima daquela relatada para o Brasil e América do Sul (entre 0,9 e 3,7).

Comparamos a nossa série com os dados do SEER<sup>5</sup>. Os astrocitomas foram encontrados em menor percentual (65% no SEER *versus* 25% da nossa série); os meduloblastomas e PNET ocorreram em maior proporção (20% no SEER *versus* 38% da nossa série); os ependimomas foram pouco mais frequentes (9% no SEER *versus* 12% da nossa série); e não tivemos outros gliomas nem tumores espinhais na nossa série. Provavelmente, o fato de os tumores de tronco e diencefalo não terem sido biopsiados na nossa série, em sua maioria, é uma das fontes da discrepância da frequência dos astrocitomas. Outra causa poderia ser o não encaminhamento para nosso serviço dos pacientes com astrocitomas de baixo grau de cerebelo, totalmente ressecados, fazendo com que fiquem sub-representados na casuística do nosso centro. Na nossa série, os tumores de tronco e cerebelo ocorreram em maior proporção, em contraste com os tumores supratentoriais, incluindo diencefálicos. A média de idade de nossos pacientes está de acordo com uma predominância de tumores de cerebelo e tronco em relação aos tumores telencefálicos<sup>5</sup>.

A sobrevida global em 5 anos em pacientes com tumores cerebrais pediátricos foi comparável com a estatística do SEER para meduloblastomas/PNET (55% no SEER *versus* 51% na nossa série). Foi algo inferior que o relatado na literatura para astrocitomas (73% no SEER *versus* 59% na nossa série) e bem inferior para ependimomas (56% no SEER *versus* 33%). Acreditamos que tais diferenças possam refletir um número reduzido (provavelmente pela sub-referência) de astrocitomas de baixo grau (apenas 18% do total de tumores na nossa série). Em uma série epidemiológica de 1.195 pacientes pediátricos com tumores cerebrais operados no Hospital das Clínicas de São Paulo, entre 1974 e 2003, 24,4% dos diagnósticos foram de astrocitomas de baixo grau<sup>21</sup>. Quanto aos ependimomas, os nossos resultados estão na faixa dos resultados do SEER até 1984 (39% *versus* 33%). Uma comparação publicada entre os registros do SEER e o registro de base populacional europeu EUROCARE (European Population-based Data) mostra que a sobrevida em 5 anos de crianças com ependimomas na Europa foi mais próxima da nossa série, o mesmo ocorrendo em uma série populacional da Inglaterra e País de Gales (43% *versus* 33% na nossa série)<sup>22,23</sup>. Entretanto, o pequeno número de ependimomas em nossa série (n = 12) não permite conclusões definitivas.

As análises de sobrevida de pacientes pediátricos com tumores cerebrais na América Latina são muito limitadas. Uma série de 39 pacientes com astrocitomas diagnosticados entre 1989 e 1995 no México<sup>24</sup> mostrou sobrevida global de 52% após 5 anos do diagnóstico. Outro relatório, de 101 pacientes pediátricos com meduloblastoma tratados no Instituto Nacional de Câncer (INCA), de 1983 a 2001, mostrou

uma sobrevida global em 5 anos de 58%<sup>25</sup>. Uma avaliação de 64 pacientes pediátricos com tumores de tronco cerebral (incluindo pontinos e outros) mostrou mediana de sobrevida entre 8,8 e 14,6 meses e sobrevida prolongada de 6%<sup>26</sup>. Não encontramos publicações em periódicos indexados no SciELO, LILACS e PubMed de trabalhos brasileiros com avaliação de fatores de prognóstico em séries de pacientes pediátricos com tumores de SNC.

Este estudo é uma avaliação retrospectiva de uma coorte de pacientes atendidos com diagnóstico de tumor cerebral em um único centro e, como tal, está sujeito a vieses potencialmente não controlados, como o viés de seleção (amostra de conveniência) e viés de aferição (caráter retrospectivo). Seus resultados devem ser interpretados à luz dessas limitações.

## Referências

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. Atlanta: American Cancer Society, 2010.
2. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR, editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda: National Cancer Institute, SEER Program; 1999.
3. Little J. Introduction. In: Little J. Epidemiology of childhood cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer: World Health Organization; 1999.
4. Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA; 2008.
5. Gurney JG, Smith MA, Bunin GR. CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR, editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda: National Cancer Institute, SEER Program; 1999.
6. Monteiro GTR, Koifman S. Mortalidade por tumores de cérebro no Brasil, 1980-1998. Cad Saúde Pública. 2003;19:1139-51.
7. Blaney SM, Kun LE, Hunter J, Rorke-Adams LB, Lau C, Strother D, et al. Tumors of the Central Nervous System. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles & Practice of Pediatric Oncology, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
8. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. WHO classification of tumors of the central nervous system. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007.
9. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. *International Classification of Childhood Cancer, Third Edition*. Cancer. 2005;103:1457-67.
10. Kleinbaum DG, Klein M. Survival Analysis. A Self-Learning Text, 2nd edition, New York: Springer; 2005.
11. Adamo MB, Johnson CH, Ruhl JL, Dickie LA, editors. 2010 SEER Program Coding and Staging Manual. [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 2010 [cited 2011 Jul 20]. Available from: [http://seer.cancer.gov/manuals/2010/SPSCSM\\_2010\\_maindoc.pdf](http://seer.cancer.gov/manuals/2010/SPSCSM_2010_maindoc.pdf).
12. Tamburrini G, D'Ercole M, Pettorini BL, Caldarelli, Massimi L, Di Rocco M. *Survival following treatment for intracranial ependymoma: a review*. Childs Nerv Syst. 2009;25:1303-12.
13. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumors: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2007;8:685-95.
14. Grambsch P, Therneau T. Proportional Hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. Biometrika. 1994;81:515-26.

15. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2009 [cited 2011 Jul 20]. Available from: <http://www.R-project.org>.
16. Wisoff JH, Boyett JM, Berger MS, Brant C, Li H, Yates AJ, et al. Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group Trial No. CCG-945. *J Neurosurg*. 1998;89:52-9.
17. Packer RJ, Vezina G. Management of and prognosis with medulloblastoma: therapy at a crossroads. *Arch Neurol*. 2008;65:1419-14.
18. Berg G, Blomquist E, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in brain tumors. *Acta Oncol*. 2003;42:582-8.
19. Bouffet E, Tabori U, Huang A, Bartels U. Possibilities of new therapeutic strategies in brain tumors. *Cancer Treat Rev*. 2010;36:335-41.
20. Qaddoumi I, Sultan I, Gajjar A. Outcome and prognostic features in pediatric gliomas: a review of 6212 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2009;115:5761-70.
21. Rosemberg S, Fujiwara D. Epidemiology of pediatric tumors of the central nervous system according to the WHO 2000 classification: a report of 1,195 cases from a single institution. *Childs Nerv Syst*. 2005;21:940-4.
22. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Ries LAG, Berrino F. Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Cancer*. 2002;95:1767-72.
23. Tseng JH, Tseng MY. Survival analysis of children with primary malignant brain tumors in England and Wales: a population-based study. *Pediatric Neurosurg*. 2006;42:67-73.
24. Lopez-Aguillar E, Cerecedo-Diaz F, Sepulveda-Vidosola AC, Rivera-Marquez H, Castellanos-Toledo A, Arias-Gomez J, et al. Astroцитomas en pediatria. Factores pronósticos y sobrevida. *Gac Med Mex*. 1997;133:231-5.
25. Santos MA, Viegas CMP, Servidoni RA, Barros MHM, Pinel MI, Araujo CMM. Timing of radiation in children with medulloblastoma/PNET. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:416-22.
26. Cyrulnik JZ, Reboucas LM, Novaes PERS, Rondinelli PIP, Castro DG, Fogaroli RC, Hanriot RM, Pellizzon ACA, Maia MAC, Salvajoli JV. Impacto da adição da temozolomida à radioterapia no tratamento de crianças portadoras de tumor de tronco cerebral. *Rev Imagem*. 2008;30:85-9.

Correspondência:  
Francisco H. C. Felix  
Hospital Infantil Albert Sabin  
Rua Tertuliano Sales, 544  
CEP 60410-790 - Fortaleza, CE  
Tel.: (85) 3257.9613  
E-mail: [helder.felix@hias.ce.gov.br](mailto:helder.felix@hias.ce.gov.br)