

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE GLIOMAS OPERADOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM COMBATE AO CÂNCER NA PARAÍBA ENTRE 2015 E 2018

Caio César Vaz Lacet Gondim¹, Anna Beatriz Temoteo Delgado², Débora Costa Marques², Inaê Carolline Silveira da Silva³, Pedro Hugo Vieira da Silva², Rodrigo Marmo da Costa e Souza⁴

1 Acadêmico de Medicina do Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ)

2 Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCM-PB)

3 Acadêmica de Medicina da Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

4 Neurocirurgião e Professor da Disciplina de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCM-PB)

RESUMO

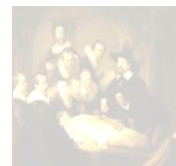
Gliomas são neoplasias originadas de células da glia e compõem o grupo mais comum de tumores cerebrais primários. Segundo a OMS, são classificados por expressões de fenótipo e genótipo como localizados ou grau I, ou difusos, englobando graus II, III e IV. Objetivou-se realizar análise epidemiológica de gliomas, destacando a distribuição entre os tipos histológicos, proporção entre sexos e faixa etária de acometimento. Trata-se de um estudo transversal, descritivo e observacional, baseado em análise de prontuários de 169 pacientes neurocirúrgicos operados em hospital de combate ao câncer na Paraíba no período de agosto de 2015 a março de 2018. Os critérios de inclusão foram: operados no serviço de neurocirurgia entre agosto de 2015 e março de 2018 e portadores de gliomas comprovados em análise anatomopatológica. Foram excluídos prontuários de pacientes portadores de tumores metastáticos, demais tumores primários ou outras lesões em Sistema Nervoso Central (SNC). Analisando os resultados obtidos, foram operados 32 (18,93%) pacientes por gliomas, dos quais 19 pacientes eram do sexo masculino (59,37%) e 13 do sexo feminino (40,63%). A idade média foi de 51,37 anos, com desvio-padrão de 15,9 anos e mediana de 53 anos. Entre os gliomas, 16 (50%) eram glioblastomas, 1 (3,125%) oligoastrocitoma, 3 (9,375%) oligodendrogliomas anaplásicos e 12 (37,5%) astrocitomas, dos quais 2 (6,25%) localizados, 7 (21,88%) difusos e 3 (9,38%) anaplásicos. Assim, os dados encontrados corroboram a literatura, mostrando maior predomínio de gliomas infiltrantes, bem como a maior idade dos pacientes.

Palavras chave: Glioma, Astrocitoma, Glioblastoma, Neurocirurgia.

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF GLIOMAS OPERATED IN A REFERENCE CANCER HOSPITAL IN PARAÍBA BETWEEN 2015 AND 2018

ABSTRACT

Gliomas are neoplasms originated from glial cells and are the most common group of primary brain tumors. According to the World Health Organization (WHO), they are classified



by phenotype and genotype expressions as localized or grade I, or diffuse, encompassing grades II, III and IV. This study aimed to perform an epidemiological analysis of gliomas, highlighting the distribution among histological types, sex ratio and age range of affection. It is a cross-sectional, descriptive and observational study based on the analysis of medical records of 169 neurosurgical patients operated in a cancer hospital in Paraíba, from August 2015 to March 2018. The inclusion criteria were: patients operated in the neurosurgery service between August 2015 and March 2018 who had gliomas with proven anatomopathological analysis. Medical records from patients with metastatic tumors, other primary tumors or other Central Nervous System (CNS) lesions were excluded. According to the results, 32 (18.93%) patients with gliomas were operated, of which 19 were male (59.37%) and 13 were female (40.63%). The average age was 51.37 years, with a standard deviation of 15.9 years and a median of 53 years. Among the gliomas, 16 (50%) were glioblastomas, 1 (3.125%) oligoastrocytoma, 3 (9.375%) anaplastic oligodendrogliomas and 12 (37.5%) astrocytomas, of which 2 (6.25%) were focal, 7 (21, 88%) diffuse and 3 (9,38%) anaplastic. Therefore, the data corroborates the information available in the literature, showing a higher prevalence of infiltrating gliomas, as well as a greater age of patients.

Keywords: Glioma, Astrocytoma, Glioblastoma, Neurosurgery.

INTRODUÇÃO

Os tumores de sistema nervoso central (SNC) formam um grupo heterogêneo de neoplasias, com diferentes padrões de crescimento, estratégias terapêuticas e resultados alcançados. Os tumores intracranianos primários (TIP) vêm cursando, ao longo dos últimos 30 anos, com aumento progressivo da sua incidência (1).

Os TIP originam-se de neurônios, células da glia, membrana aracnóide, glândula pituitária, dentre outras localizações. São responsáveis por 1,5% de todos os cânceres humanos e por 2,4% de todas as mortes decorrentes de neoplasias, todos os anos. Constituem a segunda causa de morte por câncer abaixo dos 15 anos de idade e a terceira causa de morte por câncer abaixo dos 30 anos, resultando em uma maior perda de anos de vida do que quaisquer outros tumores. Os tumores localizados acima da tampa do cerebelo, supratentoriais, são os mais frequentes em adultos, dentre os quais os gliomas são responsáveis por mais de 30% dos tumores (2).

Glioma é um termo referente a qualquer neoplasia derivada de células gliais. Compreende os astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas e os tumores derivados do plexo coroide. Os gliomas infiltrativos são os tumores primários mais comuns do sistema nervoso central (SNC), compondo 40% dos tumores primários e 78% dos tumores malignos que acometem o SNC (3).



Segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), os gliomas são organizados em graus crescentes, de acordo com a presença de sinais de malignidade, como I, II, III e IV (2). Os Tumores grau I têm comportamento benigno, estando incluídos neste grau os astrocitomas pilocíticos, os astrocitomas subependimários de células gigantes e os papilomas do plexo coróide. São considerados grau II os astrocitomas difusos, os xantoastrocitomas pleomórficos, os oligodendrogliomas, os oligoastrocitomas, os ependimomas e os papilomas atípicos. No grau III estão os astrocitomas anaplásicos. Os tumores grau IV são os glioblastomas, os quais são associados a um pobre prognóstico, possuindo uma média de sobrevida de aproximadamente 1 ano (3).

Os gliomas constituem cerca de 30% de todos os tumores cerebrais e 80% de todos os tumores primários malignos. A taxa de incidência global de tumores cerebrais malignos primários é de 3,7 por 100.000 para homens e 2,6 por 100.000 para mulheres. De acordo com os estudos mais recentes no Irã, a incidência de glioma é de 3,9 por 100.000 para homens e 2,8 por 100.000 para mulheres (4).

A epidemiologia dos gliomas tem focado na identificação de fatores que possam ser modificáveis para prevenir esta patologia. Dois fatores relativamente raros têm se mostrado conclusivos para o desenvolvimento do glioma, sendo estes: exposição a altas doses de radiação ionizante e mutações herdadas de genes altamente penetrantes associados a síndromes raras (5).

Considerando a alta incidência dos gliomas e sua elevada morbidade e mortalidade, este estudo tem como objetivo principal realizar uma análise epidemiológica de gliomas operados em um hospital de referência em combate ao câncer no estado da Paraíba, destacando a distribuição entre os tipos histológicos, proporção entre sexos e faixa etária de acometimento. Dessa forma, espera-se contribuir com um melhor conhecimento das características epidemiológicas da patologia, a fim de otimizar o serviço especializado, possibilitando uma abordagem mais qualificada desses pacientes.

METODOLOGIA



A presente pesquisa consiste em um estudo transversal, retrospectivo e descritivo, do tipo observacional, realizado através de análise epidemiológica dos gliomas operados em um hospital de referência em combate ao câncer no Estado da Paraíba, entre os anos de 2015 e 2018. Para tanto, foram analisados os dados dos prontuários de 169 de pacientes neurocirúrgicos da instituição, além dos registros anatomopatológicos dos mesmos.

Foram incluídos os dados referentes ao período de agosto de 2015 a março de 2018, constando as seguintes variáveis: sexo, idade, localização do tumor e tipo histológico. Foram selecionados apenas os prontuários de pacientes operados no serviço de neurocirurgia da instituição no período estudado e portadores de gliomas, com diagnóstico comprovado em análise anatomopatológica. Foram excluídos os prontuários pertencentes a pacientes portadores de tumores metastáticos, demais tumores primários ou outras lesões em SNC, além dos prontuários incompletos e/ou inconclusivos.

As diversas variáveis citadas foram organizadas em banco de dados, tabulado para posterior processamento no software Microsoft Office Excel 2016, com a elaboração de gráficos e tabelas para organização e sistematização dos dados e suas conclusões.

RESULTADOS

Do total de 169 dos prontuários de pacientes neurocirúrgicos analisados, foram selecionados 32 (18,93%), correspondendo ao total pacientes operados por gliomas, em que 16 (50%) eram glioblastomas, 1 (3,125%) oligoastrocitoma, 3 (9,375%) oligodendrogliomas anaplásicos e 12 (37,5%) astrocitomas, dos quais 2 (6,25%) localizados, 7 (21,875%) difusos e 3 (9,375%) anaplásicos (Figura 1).

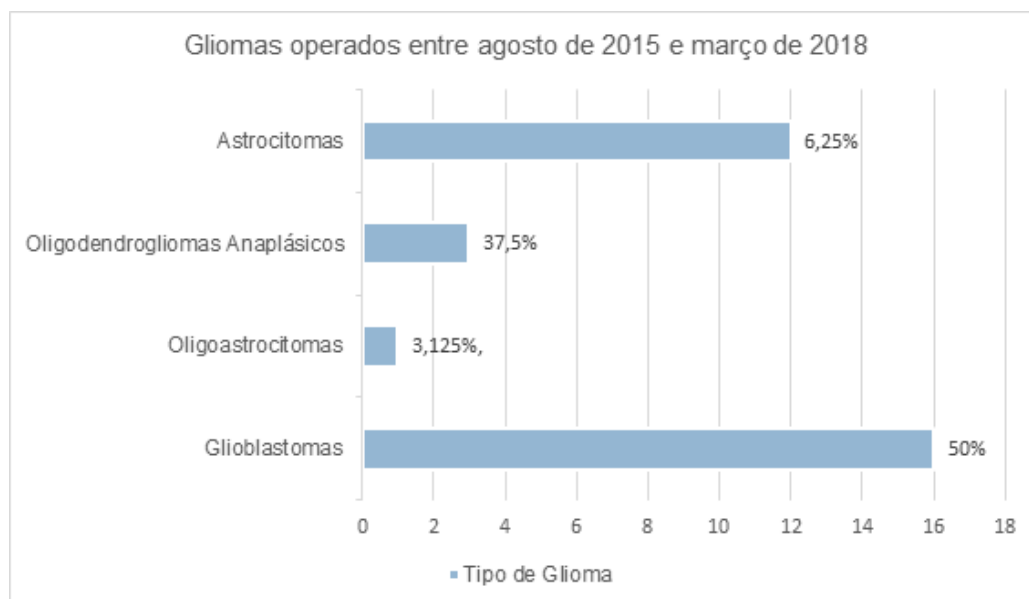
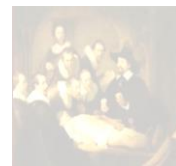


Figura 1. Distribuição de frequência de gliomas operados entre agosto de 2015 e março de 2018, de acordo com o tipo histológico do glioma.

Dos 32 pacientes, obteve-se uma proporção aproximada entre os sexos de 3:2, dos quais 19 pacientes eram do sexo masculino (59,37%) e 13 do sexo feminino (40,63%). Os glioblastomas e os astrocitomas foram, respectivamente, os tipos de gliomas mais frequentes, ambos apresentando uma maior taxa de acometimento no sexo masculino. Os glioblastomas corresponderam a um total de 12 (37,5%) homens, enquanto os astrocitomas foram responsáveis por incidir em 7 (21,875%) homens. O tipo oligoastrocitoma foi encontrado apenas em uma mulher e os oligodendrogliomas anaplásicos em 2 (6,25%) homens e 1 (3,125%) mulher. A distribuição dos casos entre os sexos está demonstrada na Figura 2.

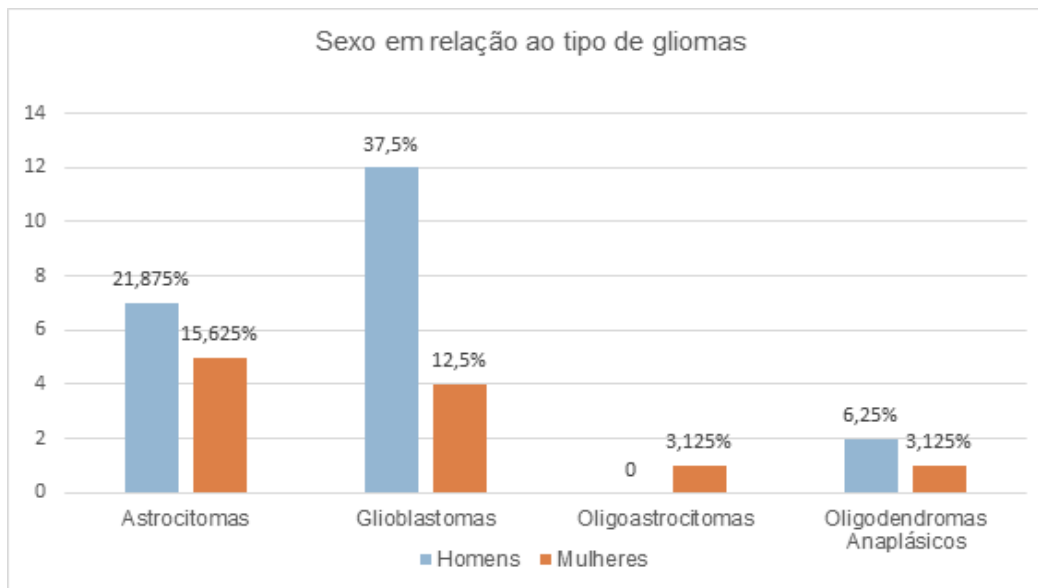
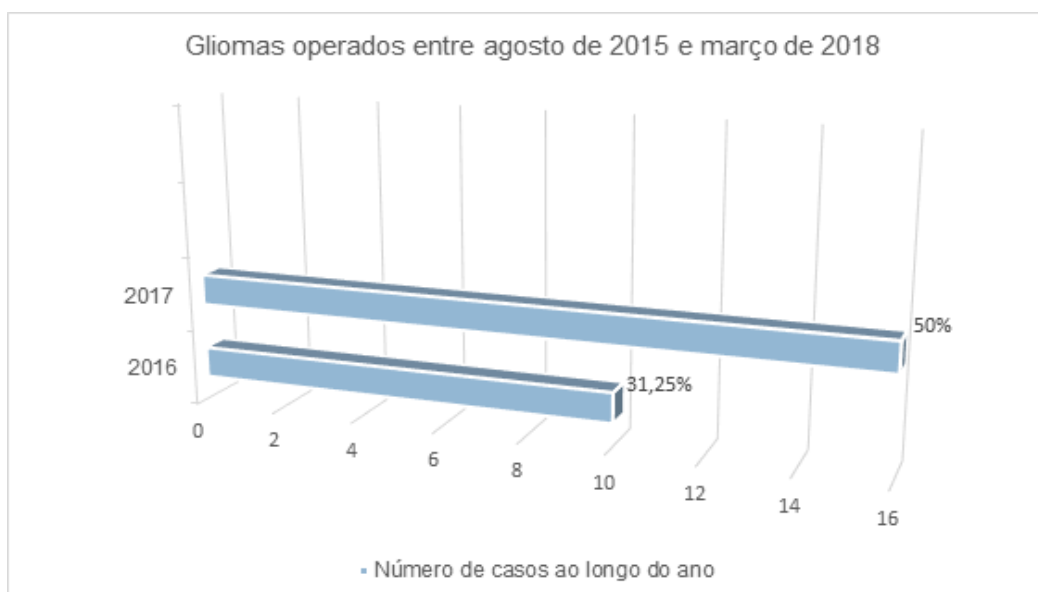


Figura 2. Distribuição da frequência de acometimento dos tipos de gliomas entre os sexos.

De agosto de 2015 até o fim deste ano, foram operados 3 pacientes (9,375%). Já no ano de 2016, 10 (31,25%) pacientes foram submetidos a cirurgia, ocorrendo um aumento significativo de casos no ano de 2017, com 16 (50%) operações (Figura 3). Do início do ano de 2018 até o mês de março, foram registrados 3 (9,375%) pacientes. Esses dados estão demonstrados na Figura 3.



GONDIM GCVL et al. Análise epidemiológica de gliomas operados em hospital de referência em combate ao câncer na paraíba entre 2015 e 2018.



Figura 3. Distribuição do número de casos de gliomas operados em relação aos anos de 2016 e 2017.

Dos 32 pacientes operados por gliomas, 8 possuíam faixa etária entre 50-59 anos (25%) e 8 (25%) entre 60-69 anos, seguido da faixa etária de 30-39 anos com 7 casos (21,9%), 40-49 anos com 4 casos (12,5%), 70-79 anos com 4 pacientes acometidos (12,5%) e faixa etária de 20-29 anos com apenas 1 caso (3,1%), como ilustrado através da Figura 4. A idade média foi de 51,37 anos, com desvio-padrão de 15,9 anos e mediana de 53 anos.

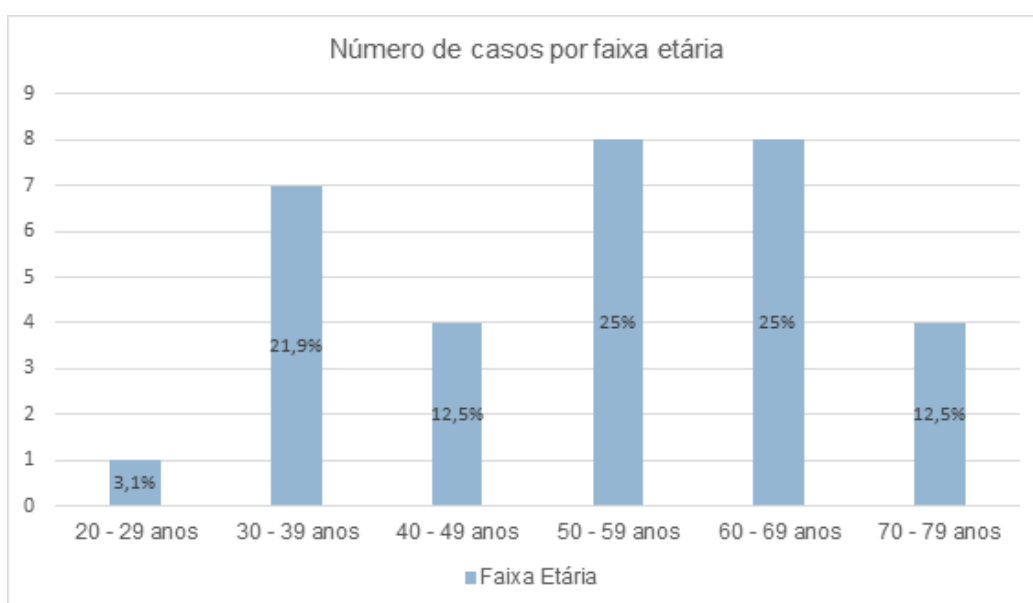
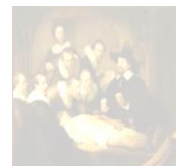


Figura 4. Distribuição do número de casos de gliomas operados em relação à idade.

Considerando que o glioblastoma foi o tipo mais prevalente, com um total de 16 operações, destaca-se que as faixas etárias com o maior número de casos foram as de 50-59 anos e 60-69 anos, ambas com 4 (25%) pacientes. Na faixa de 30-39 anos, foram encontrados 3 (18,75%) casos, de 40-49 anos, 2 (12,5%) casos e de 70-79 anos, 3 (18,75%) casos, enquanto que na faixa de 20-29 não foi encontrado nenhum paciente.



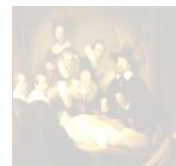
Em relação aos astrocitomas, o pilocítico ou grau I segundo a OMS, incidiu em apenas 1 (8,33%) paciente na faixa etária de 30-39 anos. Ocorreu também 1 (8,33%) caso de astrocitoma gemistocítico grau II na faixa de 50-59 anos. Os astrocitomas difusos tiveram 2 (16,67%) casos aos 60-69 anos, 1 (8,33%) aos 50-59, 2 (16,67%) aos 30-39 e 2 (16,67%) aos 30-39. O tipo anaplásico foi responsável por 1 (8,33%) paciente aos 60-69 anos e 2 (16,67%) na faixa de 40-49 anos.

DISCUSSÃO

Segundo a literatura estudada, os gliomas comportam mais de 70% dos tumores cerebrais, o que reitera a importância de estudar a sua epidemiologia (6).

Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) sobre os tumores primários do SNC demonstram uma distribuição regional bastante heterogênea no Brasil, ocupando, em homens, a oitava colocação na região Centro-Oeste (6/100 mil), nona posição nas regiões Sul (7/100 mil) e Nordeste (3/100 mil), enquanto nas regiões Sudeste (6/100 mil) e Norte (2/100 mil) encontram-se na décima posição. No caso das mulheres, tal distribuição se repete, sendo o oitavo tipo de câncer mais frequente nas regiões Sul (6/100 mil) e Centro-Oeste (4/100 mil), com equivalência entre as regiões Norte (2/100 mil, décima colocação) e regiões Sudeste (5/100 mil) e Nordeste (3/100 mil, décima-primeira colocação) (2).

A classificação moderna dos gliomas é baseada na Classificação dos Tumores do Sistema Nervoso Central da OMS, publicada pela primeira vez em 1979 e revisada quatro vezes desde então, sendo a revisão mais recente de 2016. A partir da edição de 2016 da classificação da OMS, os gliomas são classificados com base não apenas na aparência histopatológica, mas também em parâmetros moleculares bem estabelecidos. A incorporação de características moleculares tem impacto mais notável na classificação dos tumores astrocíticos e oligodendrogliais, que agora estão agrupados como gliomas difusos, com base no padrão de crescimento, comportamento e status genético da isocitrato desidrogenase (IDH). O perfil de metilação, um método poderoso para avaliar um aspecto da paisagem epigenética dos tumores cerebrais, pode ser adicionado às abordagens histológicas e genéticas padrão para classificar os tumores cerebrais, possivelmente refinando como os tumores cerebrais serão classificados no futuro (7). O serviço onde foi



realizado este estudo epidemiológico não dispõe de análise genética, limitando a investigação.

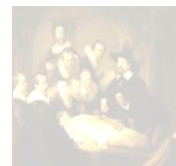
Múltiplos fatores têm sido estudados quanto à associação com aumento de risco de glioma, como fatores ambientais e de estilo de vida, incluindo várias ocupações, carcinógenos ambientais e fatores dietéticos, mas o único fator associado sem nenhuma dúvida com o aumento do risco é o uso de raio X terapêutico. Isso foi demonstrado, particularmente, em crianças tratadas com irradiação por raios X para leucemia linfoblástica aguda, que demonstraram um grande aumento do risco de desenvolvimento de gliomas e tumores neuroectodérmicos primitivos, muitas vezes 10 anos após a terapia (8,9).

A associação positiva entre a exposição à radiação ionizante e o risco para glioma se mostra mais forte para indivíduos mais jovens quando expostos, em comparação a indivíduos expostos em idades mais avançadas (10). Além disso, os gliomas são componentes de inúmeras síndromes de tumores hereditárias, entretanto, a prevalência dessas síndromes é muito baixa (8,11).

Os estudos mostram que há uma tendência de maior incidência de gliomas em países mais desenvolvidos, industrializados. Alguns artigos indicam que há maior incidência na etnia caucasiana, quando comparada a populações africanas ou asiáticas (12).

Com relação ao sexo, a literatura demonstra que o predomínio de gliomas é maior no sexo masculino, comparado ao sexo feminino (2). Neste serviço, também observou-se um acometimento predominante no sexo masculino (59,37%) em relação ao sexo feminino (40,63%). Já com relação à idade, a literatura considera indivíduos entre a terceira e quinta década de vida como os mais acometidos pela doença, devido, em parte, ao efeito cumulativo de mutações gênicas (2). Neste estudo, verificou-se maior incidência dos gliomas na quinta e sexta décadas de vida, um pouco superior ao demonstrado na literatura.

Um estudo epidemiológico feito nos Estados Unidos por um Centro Especializado em registros de tumores cerebrais realizou análises estatísticas com periodicidade de 5 anos, analisando aproximadamente 368 mil pacientes; as incidências dos tipos histológicos relatados no artigo supracitado corroboram os dados apresentados neste estudo. Tais dados reforçam a majoritária presença de glioblastomas, sendo 55.4% dentre os gliomas, que é compatível com a porcentagem de glioblastomas em relação aos gliomas encontradas neste estudo, que foi de 50%. O estudo ainda reforçou a baixíssima proporção dos



extracranianos, reafirmando o não aparecimento desta localização no universo amostral desta pesquisa (13).

Há uma grande variação quanto à estimativa de sobrevivência dos pacientes portadores de glioma, a depender do tipo histológico do tumor. Com a exceção do astrocitoma pilocítico, que tem uma taxa de sobrevivência em 5 anos de 94,2%, o prognóstico dos gliomas é pobre. A taxa de sobrevivência após 5 anos para pacientes com glioblastoma varia entre 3 e 5,5%, sendo a idade mais avançada o fator mais significativo de pior prognóstico. Em pacientes idosos com glioblastoma, a taxa de sobrevida em 10 anos pode variar de 0.6 a 1.6% (8, 13).

Estima-se que a incidência média dos glioblastomas seja de 3,19/100.000 habitantes, ocorrendo mais em homens, nos quais incide 1,6 vezes mais, quando comparado às mulheres. Essa maior incidência em homens também foi evidenciada nesse estudo, os quais abarcam 75% do número de casos de glioblastomas (14). Segundo a literatura pesquisada, a mediana da idade do diagnóstico é de 64 anos e a incidência aumenta com o avançar da idade, atingindo pico aos 75-84 anos e decaindo após 85 anos (13). Nesse estudo, a frequência de casos foi maior em indivíduos pertencentes à faixa etária de 50-69, equivalente a 50% dos pacientes.

Além de ser o tipo mais frequente, como encontrado no presente estudo e em outras fontes, o glioblastoma é também o tipo mais maligno, identificado como grau IV segundo a classificação de 2016 da OMS (6). Suas características histopatológicas de alta celularidade, atipias nucleares, infiltração, necrose, proliferação vascular e seu caráter recidivante o tornam de difícil tratamento, tendo baixas taxas de sobrevida e elevadas taxas de recidivas (15).

O atual sistema de classificação da OMS designa oligoastrocitoma como uma neoplasia glial difusa que exhibe características morfológicas tanto do astrocitoma quanto do oligodendroglioma. Já os oligodendrogliomas são neoplasias que compartilham perdas combinadas dos braços cromossômicos 1p e 19q, além de uma alta frequência de mutações IDH1 e IDH2 (16). Os oligoastrocitomas e oligodendrogliomas são os gliomas menos frequentes, ocorrendo em torno de 4% e 2%, respectivamente (2). Neste estudo, observamos a frequência de 3,125% de oligoastrocitomas, compatível com a literatura, e 9,375% oligodendrogliomas, número este pouco superior ao referenciado na literatura.



O astrocitoma pilocítico, classificado como grau I pela OMS, é o tipo histológico com menor grau de diferenciação dos gliomas. Esse tumor, diferentemente do glioblastoma, é mais comum nas menores faixas etárias, representando 18% de todos tumores do SNC entre 0 a 15 anos e 9,4% entre 15 a 19 anos. São neoplasias de bom prognóstico, como ressaltado anteriormente (13). Neste serviço, constatou-se apenas 1 (8,33%) caso do tipo pilocítico do total de astrocitomas, na faixa etária de 30-39 anos, ocorrendo no sexo feminino.

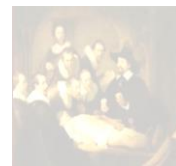
CONCLUSÃO

Os dados encontrados corroboram o disponível em literatura, que afirma haver maior predomínio de glioblastomas, bem como incidência aumentada em pacientes de maior idade. Quanto ao sexo, também foram encontrados dados compatíveis com a literatura, havendo maior incidência em homens.

Estudos populacionais e epidemiológicos facilitam a descoberta de fatores genéticos e ambientais determinantes do desenvolvimento do câncer e o desenvolvimento de novas abordagens para o controle e prevenção deste. Portanto, esse tipo de estudo se torna uma peça central na criação de políticas de saúde, o que demonstra sua importância.

REFERÊNCIAS

- 1- Rosa VDL, Anjos CS, Candido PBM, Dias Junior AS, Santos EAS, Godoy ACC, et al. Sarcoma radioinduzido pós-tratamento de glioblastoma: relato de caso. *Rev Bras Canc.* 2016;62(1):51-57.
- 2- Pereira ELR, Rodrigues DB, Viegas MLC, Hermes Junior MZ, Burbano RMR. Epidemiologia dos gliomas no estado do Pará – Parte I (2000-2006). *Arq Bras Neurocir.* 2012;31(4):200-6.
- 3- Correa C, Soares MS, Cabrera HTN, Figueiredo EG, Teixeira MJ. Gliomas: casuística cirúrgica em um hospital-escola quaternário. *Arq Bras Neurocir.* 2011;30(1):34-37.
- 4- Malmir H, Shayanfar M, Mohammad-Shirazi M, Tabibi H, Sharifi G, Esmailzadeh A. Patterns of nutrients intakes in relation to glioma: A case-control study. *Clinical Nutrition.* 2018;30:1-8.
- 5- Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape, KD, Wrensch, M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Natu Rev Neurol.* 2006;2(9):494.



- 6- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavanne WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-820
- 7- Louis DN, Schiff D, Batchelor T, Wen PY. Classification and pathologic diagnosis of gliomas. UpToDate, Waltham, MA: Walters Kluwer Health. 2017
- 8- Ohgaki H. Epidemiology of Brain Tumors. In: Verma M, editors. *Cancer Epidemiology. Methods in Molecular Biology*, Lyon: Humana Press; 2009. p.323-342
- 9- De Roos AJ, Stewart PA, Linet MS, Heineman EF, Dosemeci M, Wilcosky T, et al. Occupation and the risk of adult glioma in the United States. *Cancer Causes Control.* 2003;14:139–150.
- 10- Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro-Oncology.* 2012;14(11):1316-1324.
- 11- Nelson JS, Burchfiel CM, Fekedulegn D, Andrew ME. Potential risk factors for incident glioblastoma multiforme: the Honolulu Heart Program and Honolulu-Asia Aging Study. *J of neuro-onc.* 2012;109(2):315-321.
- 12- Fan KJ, Pezeshkpour GH. Ethnic distribution of primary central nervous system tumors in Washington, DC, 1971 to 1985. *J. Natl. Med. Assoc.* 1992;84:858–863.
- 13- Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro-oncology.* 2016;18(5):v1-v75.
- 14- Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers Prev.* 2014 Oct; 23(10): 1985-1996.
- 15- Kleihues P, Cavenee WK. *Tumors of the central nervous system: pathology and genetics.* 2th ed. Lyon: IARC Press; 2000.
- 16- Huse JT, Diamond EL, Wang L, Rosenblum MK. Mixed glioma with molecular features of composite oligodendroglioma and astrocytoma: a true “oligoastrocytoma”? *Acta Neuropathol.* 2015; 129:151–153.