

## NEOPLASIAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NA INFÂNCIA: NOVAS PERSPECTIVAS E ABORDAGENS

**Benicio Oton de Lima**

Neurocirurgião do Hospital de Base do Distrito Federal e do Hospital da Criança de Brasília. Mestre pela Universidade de Brasília (UNB).

**Corresponding author:** otondelima@gmail.com

### RESUMO

Tumores do sistema nervoso central na infância são heterogêneos. Nos últimos anos, temos uma maior sobrevida pela evolução no diagnóstico, no tratamento cirúrgico, no tratamento oncológico e na reabilitação. Novas técnicas de ressonância magnética incluindo perfusão, difusão, espectroscopia e ressonância magnética funcional permitem uma melhor avaliação do tumor não só do ponto anatômico. O tratamento cirúrgico está mais eficiente pelo uso de novas tecnologias, monitorização neurofisiológica e formas de identificação do tumor durante a operação. O maior avanço está ocorrendo no conhecimento da biologia molecular dos diferentes tumores, pois além de serem melhor classificados, pode-se prever novos tratamentos específicos para diferentes alvos biomoleculares. A radioterapia é eficaz, e novas técnicas visam controlar a neoplasia com menor dano ao tecido nervoso normal.

**Palavras-chave:** Neuroimagem; Biologia Molecular; Neuronavegação; Microcirurgia Confocal.

### ABSTRACT

Central nervous tumors in children are heterogeneous. In recent years, there was an increased survival due to developments in diagnosis, surgical treatment, oncology treatment and rehabilitation. New magnetic resonance imaging techniques including perfusion, diffusion, spectroscopy, and functional magnetic resonance allow a better assessment of the tumor. The surgical treatment became more efficient by the use of new technologies, neurophysiologic monitoring and ways of tumor identification during surgery. The greatest breakthrough is happening in knowledge of the molecular biology of different tumors, so they are better classified, we can expect for specific treatment for different biomolecular targets. Radiotherapy is effective, and new techniques aid to control the tumor with less damage to normal brain tissue.

**Keywords:** Neuroimaging; Molecular Biology; Neuronavigation; Confocal Microsurgery.

### INTRODUÇÃO

Tumores do sistema nervoso central (SNC) são um grupo diverso de doenças que juntas constituem o tumor sólido mais comum da infância. Alguns têm um péssimo prognóstico enquanto outros podem ser curados. Melhoras sensíveis foram alcançadas na sobrevida de crianças e adolescentes com câncer. Entre 1975 e 2002, a mortalidade por câncer infantil diminuiu mais de 50%.<sup>(1)</sup> A causa da maioria dos tumores do SNC na infância é desconhecida. O tratamento tem melhor resultado quando o diagnóstico é feito corretamente, bem como o estadiamento da neoplasia. O tratamento ideal de uma criança com um tumor no SNC implica na atuação conjunta da neurocirurgia, neuropatologia, neurorradiologia, oncologia pediátrica, radioterapia, endocrinologia, fisioterapia e psicologia, todos com

experiência em tratar essa patologia. Mais de 70% das crianças com tumores do SNC vão sobreviver mais de 5 anos, dependendo do tipo do tumor e do seu estadiamento. Podem ocorrer sequelas tanto pela presença do tumor quanto pelo tratamento aplicado.<sup>(2)</sup> Graças aos novos conhecimentos, temos novas perspectivas no diagnóstico, no manejo cirúrgico, no tratamento oncológico e na reabilitação dessas crianças.

## DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

O desenvolvimento das técnicas de neuroimagem facilitaram o diagnóstico e manejo dos tumores do SNC. Se antes da tomografia computadorizada (TC) e da ressonância magnética (RM) de crânio os tumores intracranianos só eram diagnosticados quando causavam hipertensão intracraniana e sinais focais, hoje em dia são frequentes os diagnósticos de tumores com sintomas mínimos ou mesmos encontrados de maneira incidental. A descoberta incidental de tumores do SNC pequenos provavelmente aumenta as chances de sobrevida dos pacientes.<sup>(3)</sup> As modernas técnicas de RM como espectroscopia, perfusão e RM funcional permitem que além da informação anatômica sejam obtidas informações fisiológicas sobre o metabolismo e hemodinâmica do tumor. Esses dados ajudam no manejo clínico das crianças com neoplasias do SNC.

*Perfusão:* Tumores cerebrais crescem mais rápido que a formação de vasos e ocorre hipóxia e liberação de citocinas angiogênicas. Os vasos tumorais assim produzidos são histologicamente anormais e mais permeáveis que o normal, além de serem mais desorganizados e tortuosos.<sup>(4)</sup> Tais alterações do fluxo sanguíneo são vistas na RM-perfusão dinâmica, ajudando a distinguir tumores de alto grau de malignidade, com alta perfusão, daqueles de baixo grau. Tal técnica permite também identificar áreas de tumor com alta perfusão guiando a biopsia estereotáxica. Como as áreas de captação do contraste não representam as margens reais do tumor, provavelmente a RM-perfusão seja mais sensível definindo a real extensão da neoplasia. Isso pode ajudar no planejamento cirúrgico e radioterápico, diferenciar radionecrose de recorrência (radionecrose tem baixa perfusão) e na resposta à radioterapia (se houver diminuição na perfusão significa resposta ao tratamento, mesmo se o tumor continua a captar contraste).

*Espectroscopia:* Com essa técnica de RM podemos estudar o perfil metabólico de uma determinada região do cérebro, geralmente dominada por cinco picos metabólicos: colina (Cho, que reflete a formação de membrana celular), creatina (Cr, que traduz síntese de

energia), N-acetilaspártato (NAA, marcador de células neuronais), lactato (produzido no metabolismo anaeróbico e visto em necrose ou infarto) e lipídios (resultado de destruição de mielina ou células. Nos tumores cerebrais geralmente observa-se um pico de Cho e queda da NAA.<sup>(5)</sup> O uso da espectroscopia pode ajudar a diferenciar o edema circundando uma lesão de um tumor infiltrativo.

*Difusão:* Com essa técnica, obtém-se imagens que refletem a taxa de difusão de água em um determinado voxel (pixel tridimensional). Tem duas grandes aplicações: Na RM ponderada em difusão obtém-se informações sobre danos a partes do sistema nervoso central. Na RM de tensor de difusão obtém-se informações sobre os tratos nervosos. Com ajuda dessas técnicas, pode-se avaliar se a neoplasia infiltra ou desloca tratos importantes como o piramidal e ajudar na indicação e planejamento cirúrgico.

*RM funcional:* Essa técnica localiza áreas eloquentes do córtex cerebral que responsáveis pela fala, força, memória. É mais utilizada para mapear a área da fala, sendo comum alterações da região da fala determinada pelo tumor. É um exame que não é preciso em crianças mais jovens. A associação das diferentes técnicas de obtenção de imagens de RM proporciona aumento na informação diagnóstica não invasiva quando comparada à RM convencional.<sup>(6)</sup> Com diagnóstico mais preciso, conseqüentemente há benefício para o tratamento da criança portadora de tumor do SNC, com maior ressecção da lesão e melhor preservação do tecido nervoso.

## CIRURGIA

A neurocirurgia moderna para tumores do SNC tem evoluído para maximizar a ressecção segura do tumor, minimizando os riscos de lesão funcional ao tecido nervoso. O uso de microscópio cirúrgico e aspirador ultrassônico para ressecção dos tumores já faz parte do cotidiano do neurocirurgião pediátrico. O diagnóstico preciso da lesão, o conhecimento da história natural da neoplasia e um centro de atendimento multidisciplinar para a criança com um tumor cerebral são essenciais para obter melhores resultados. É importante lembrar que grandes avanços também ocorreram na anestesiologia e no manejo pós operatório em unidades de terapia intensiva, sem os quais os resultados neurocirúrgicos não seriam obtidos. O princípio que a sobrevida aumenta com uma maior ressecção deve ser contrabalançado com o risco de perda funcional em ressecções radicais. Vários avanços tecnológicos foram desenvolvidos no sentido de aumentar a identificação do tumor durante a cirurgia ao mesmo

tempo preservar a anatomia e a função cerebral, como a monitorização e estimulação neurofisiológica transoperatória, neuronavegação, ultrassom transoperatório, neuroendoscopia e ressecção guiada por fluorescência.<sup>(7)</sup>

*Monitorização fisiológica transoperatória:* Em crianças mais jovens não é possível a realização da craniotomia com o paciente acordado, tecnologia restrita a ser usada em adolescentes e adultos, quando se tenta mapear a área da linguagem. Em tumores próximos ao córtex motor, a melhor maneira de mapear a área motora é a estimulação elétrica cortical e subcortical durante a craniotomia aberta e observar os efeitos na criança. Essa estimulação permite identificar as vias motoras durante a ressecção da neoplasia,<sup>(8)</sup> limitando a ressecção do tumor para preservar a função, se necessário. Em crianças abaixo de 5 anos o cérebro imaturo pode dificultar a identificação da área rolândica. A monitorização neurofisiológica ajuda na ressecção de tumores da fossa posterior, tanto na identificação das grandes vias neurais quanto nos nervos cranianos.

*Neuronavegação:* A cirurgia guiada por neuronavegação baseada em RM pré operatória é útil desde a incisão da pele, no planejamento da craniotomia e na correta localização da lesão. Se a RM pré operatória usar técnicas de tensor de difusão, com tractografia, ajudam sobremaneira no planejamento da ressecção tumoral. A neuronavegação torna-se menos confiável após abertura da dura mater e drenagem de liquor, pelos desvios que podem ocorrer. A neuronavegação ajuda em planejar a via de acesso mais adequadamente, posicionando melhor a craniotomia, evitando erros de trajetória e profundidade; traça a menor e melhor rota intracerebral, reduzindo o risco de lesão funcional; aumenta a chance de ressecção total da neoplasia.

*Ultrassom transoperatório:* É consenso que a ultrassonografia transoperatória ajuda na localização e delimitação do tumor, no planejamento do acesso transcortical, na avaliação do grau de ressecção.<sup>(9)</sup> Além disso, é um instrumento de baixo preço e fácil uso, não depende de deslocamentos cerebrais que ocorrem após drenagem de liquor pois fornece a imagem em tempo real. O ultrassom pode ser usado em conjunto com a neuronavegação, com fusão de imagens da RM, melhorando a eficiência do método. A ressonância magnética transoperatória, que pode determinar se ainda há tumor residual, tem limitações principalmente pelo seu alto custo.

*Microscopia confocal:* A tecnologia que permite diagnosticar um tumor cerebral in vivo e identificar as margens tumorais durante a cirurgia são inovações que aumentam a chance de obter uma ressecção mais radical com menor morbidade.<sup>(10)</sup> Em tumores extra-

axiais, a microcirurgia delimita os bordos do tumor. Para lesões intra-axiais, torna-se difícil a separação entre o tumor e o tecido normal. Essa tecnologia já vem sendo usada para identificação e ressecção de tumores na mucosa gastrointestinal, mucosa da bexiga, pele e olho. Consiste em injeção de fluoresceína que demarca o tumor, sendo melhor visualizada em um microscópio construído com a tecnologia confocal, já disponível comercialmente por fabricantes tradicionais de microscópios cirúrgicos. Outros agentes além da fluoresceína também podem ser utilizados para marcação do tumor in vivo, como a indocianina verde e o ácido aminolevulínico. Essa tecnologia deve facilitar a ressecção tumoral, principalmente de suas margens.

*Neuroendoscopia:* O uso da neuroendoscopia que inicialmente foi empregado basicamente para tratamento da hidrocefalia, tem se diversificado com o passar do tempo. Hoje é o padrão de técnica cirúrgica no tratamento dos tumores de hipófise, substituindo o uso do microscópio convencional. Passou a ser utilizado para ressecção de tumores intraventriculares contando com o uso de aspiradores ultrassônicos de tamanho e forma adequadas para serem utilizados com o neuroendoscópio. Tem sido utilizado também para realização de biópsia de tumores ventriculares.<sup>(11)</sup> Em alguns tumores como os cordomas e craniofaringiomas, por vezes é possível uma ressecção radical da lesão por via endonasal com uso do neuroendoscópio. Tumores císticos também podem ser tratados por neuroendoscopia.

## **BIOLOGIA MOLECULAR**

Os tumores do SNC na infância têm um comportamento biológico diferente mesmo para tumores com o mesmo diagnóstico histopatológico. A grande evolução das últimas duas décadas que se continua nos dias atuais no campo da biologia molecular e genética veio ajudar o nosso conhecimento sobre essas patologias. Atualmente se consegue entender melhor porque uma criança portadora de um meduloblastoma clássico visto na coloração tradicional de hematoxilina e eosina tem comportamento biológico diverso de outra criança com mesmo tipo de tumor, mas com achados de imunohistoquímica diferentes. Esse conhecimento que ainda está em evolução ajuda no uso de terapias diferentes, com objetivo de obter uma melhora da qualidade de vida nas crianças com neoplasias do SNC. Meduloblastoma, como é o tumor mais frequente na faixa pediátrica, tem sido o tumor mais estudado. A classificação anterior dos subgrupos de meduloblastoma em alto risco e risco padrão não reflete a realidade do comportamento histológico do tumor, pois crianças com risco padrão por vezes tem

tumores com comportamento agressivo. Classificação em subgrupos de acordo com o perfil imunohistoquímico tem sido usados, mas com a ressalva que novos conhecimentos podem trazer novas classificações. Meduloblastomas com expressão de beta-catenina do subgrupo WNT tem o melhor prognóstico, enquanto aqueles com expressão do proto-oncogene MYC tem o pior prognóstico.<sup>(12)</sup> A associação do perfil imunohistoquímico com o achado histopatológico na coloração clássica de hematoxilina e eosina e, é claro, o quadro clínico da criança, nos dão uma ideia mais acertada sobre o prognóstico e nos ajuda a planejar uma forma de tratamento mais adequado para a criança. O médico assistente da criança com neoplasia do SNC por vezes se confunde com o grande número de marcadores biomoleculares existente, mas o conhecimento dos mais importantes com relação a um determinado tipo de tumor ajuda no manejo da criança, principalmente no programa de tratamento pós operatório e no prognóstico, sendo estimulado a estudar os achados imunohistoquímicos de cada caso.

## **RADIOTERAPIA**

Apesar dos efeitos da radioterapia ionizante sobre um cérebro em desenvolvimento, a maioria das crianças com tumores do SNC necessitam de tratamento radioterápico ao longo do tratamento. O tratamento muitas vezes é associado à quimioterapia, devendo ser programado em conjunto com o Oncologista Pediátrico quanto à modalidade, dose e volume da radioterapia. Uma dose adequada de radiação na neoplasia deve ser balanceada com a menor dose possível para o restante do SNC. Técnicas modernas como a radioterapia conformacional podem reduzir o risco de irradiação não desejada sobre o tecido nervoso normal. A discussão do caso com o cirurgião e oncologista deve ser feita para proteger estruturas nervosas eloquentes. Em alguns casos está indicado a radioterapia intersticial, com implante de cateteres dentro do leito tumoral e uso de material radioativo que libera alta dose de radiação à neoplasia limitando a dose que chega ao tecido normal. A radiocirurgia é pouco utilizada em pediatria, mas pode ser usada em alguns casos selecionados. A radioterapia causa vários efeitos adversos na população pediátrica. Disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário não é rara, incluindo baixa estatura e pan-hipopituitarismo. Crianças com risco de déficit hormonal devem ser tratadas por endocrinologista experiente em tais problemas. Toxidade ionizante inclui radionecrose, mielopatia, leucoencefalopatia, lesão vascular, sequelas neuropsicológicas, anormalidades ósseas e dentárias, baixa visual, ototoxicidade e indução de tumores secundários.<sup>(13)</sup> Apesar dos riscos a radioterapia é importante no controle de

neoplasias do SNC em crianças, melhorando a sobrevida e qualidade de vida. A técnica de radioterapia adequada pode reduzir os efeitos colaterais do tratamento.

## **QUIMIOTERAPIA**

Os diferentes esquemas de quimioterapia existentes refletem os diferentes tumores do SNC na infância. Tumores conhecidamente radiosensíveis como o meduloblastoma e o germinoma recebem quimioterapia para reduzir a dose de radiação mantendo a taxa de cura. Em crianças abaixo de três anos, quando não se pode usar radiação como tratamento, tenta-se a quimioterapia para mantê-las até uma idade em que possam ser tratadas com radioterapia. O meduloblastoma foi o primeiro tumor pediátrico a mostrar resposta à quimioterapia em trabalhos prospectivos.<sup>(14)</sup> Por outro lado, tumores como o glioma difuso de tronco continuam incuráveis. Os grandes avanços no conhecimento da biologia molecular dos tumores estão desviando o foco do tratamento quimioterápico para alvos moleculares cruciais para a proliferação do tumor, provavelmente menos tóxicos e mais efetivos. Espera-se que tal resposta funcione na prática clínica em um futuro próximo.

## **REABILITAÇÃO**

O tratamento de uma criança com um tumor do SNC não acaba após a cirurgia ou após o tratamento radioterápico e quimioterápico. Crianças tratadas de um tumor do SNC tem morbidade elevada pelos efeitos tardios do tratamento. O aumento de sobrevida aumentou também a morbidade tardia. O apoio do médico assistente à criança e à família ajuda na reabilitação. Os efeitos relacionados ao tratamento incluem tumores secundários, déficit cognitivo, déficit endocrinológico, dificuldades psicossociais. Conhecendo os potenciais riscos de efeitos tardios do tratamento do tumor, um plano de acompanhamento e prevenção deve ser feito baseado no tipo, idade ao diagnóstico. A monitorização e tratamento precoce de eventuais problemas tardios irá melhorar a qualidade de vida do paciente. Essa monitorização deve envolver médicos, enfermeiras, assistentes sociais, psicólogos e membros da família para melhores resultados.<sup>(15)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 2010;28(15): 2625-2634.
2. Kulkarni AV, Piscione J, Shams I, Bouffet E. Long-term quality of life in children treated for posterior fossa brain tumors. *J Neurosurg Pediatr* 2013;12(3):235-240.
3. Solheim O, Torsteinsen M, Johannesen TB, Jakola AS. Effects of cerebral magnetic resonance imaging in outpatients on observed incidence of intracranial tumors and patient survival: a national observational study. *J Neurosurg* 2014;120(4):827-832.
4. Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *Oncologist*. 2004; 9(5):528-537.
5. Oz G, Alger JR, Barker PB, Bartha R, Bizzi A, Boesh C, et al. Clinical Proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology*. 2014; 270(3):658-679.
6. Tsolaki E, KOusi E, Svolos P, Kapsalaki E, Theodorou K, Kappas C, Tsougos I. Clinical decision support systems for brain tumor characterization using advanced magnetic resonance imaging techniques. *World J Radiol* 2014; 6(4):72-81.
7. D'Amico RS, Kennedy BC, Bruce JN. Neurosurgical oncology: advances in operative technologies and adjuncts. *J Neurooncol* 2014 Jun [Epub ahead of print].
8. Carraba G, Fava E, Giussani C, Acerbi F, Portaluri F, Songa V, et al. Cortical and subcortical motor mapping in rolandic and perirolandic glioma surgery: impact on postoperative morbidity and extent of resection. *J Neurosurg Sci* 2007;51(2):45-51.
9. Miller D, Heinze S, Tirakotai W, Bozinov O, Surucu O, Benes L, et al. Is the image guidance of ultrasonography beneficial for neurosurgical routine? *Surg Neurol* 2007; 67(6):579-587.
10. Zehri AH, Ramey W, Georges JF, Mooney MA, Martirosyan NL, Preul MC, Nakaji P. Neurosurgical confocal endomicroscopy: A review of contrast agents, confocal systems, and future imaging modalities. *Surg Neurol Int*. 2014;5:60.
11. Schoeder HW. Intraventricular tumors. *World Neurosurg* 2013; 79 (2Suppl):S17.e15-9.
12. Northcott PA, Jones DF, Kool M, Robinson GW, Gilbertson RJ, Cho YJ, et al. Medulloblastomics: the end of the beginning. *Nat Rev Cancer* 2012; 12(12):813-834.



13. Chojnacka M, Pedziwiatr K, Skowrosnka-Gardas A, Perek-Poinik M, Perek D, Olasek P. Second brain tumors following central nervous system radiotherapy in childhood. *Br J Radiol* 2014; 27:20140211 [Epub ahead of print].
14. Gottardo NG, Gajjar A. Chemotherapy for malignant brain tumors of childhood. *J Child Neurol* 2008; 23(10):1149-1159.
15. Askins MA, Moore BD 3<sup>rd</sup>. Preventing Neurocognitive late effects in childhood cancer survivors. *J Child Neurol* 2008; 23(10):1160-1171.