

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

**Tumores do
Sistema Nervoso Central**

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

**Tumores do
Sistema Nervoso Central**



RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516
www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO

Renato Gregório

Gerentes editoriais

Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Coordenadora de Pró-DOC

Alice Selles

Marketing

Alberto Davis, Alanderson Verissimo, Anna Brito, Heryka Nascimento e Sergio Oliveira

Coordenadores e revisores

Bruno Aires e Mariana Lopes

Designers gráficos

Camila Martins, Mariana Matos, Monica Mendes e Samara Orgélio

Gerentes de relacionamento

Antonio Peres, Fabiana Costa, Karina Maganhini, Sâmia Nascimento e Thiago Garcia

Assistente comercial

Jessica Oliveira

Produção gráfica

Abraão Araújo, Lucelena Vidal e Viviane Telles

De Marchi, Pedro; Ferreira, Carlos Gil; Ferrari, Bruno (eds.). Fittipaldi, Carolina; de Moraes, Paulo Lázaro; da Silva, Leonard Medeiros.

Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores do Sistema Nervoso Central/ Pedro De Marchi, Carlos Gil Ferreira, Bruno Ferrari et al. - Rio de Janeiro: DOC, 2023.

ISBN 978-85-8400-154-5 (volume digital)

1. Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores do Sistema Nervoso Central. I. Marchi, Pedro (ed.); II. Fittipaldi, Carolina; III. de Moraes, Paulo Lázaro; IV. da Silva, Leonard Medeiros.

CDD-616.006

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.

EDITORES



Pedro De Marchi

Coordenador médico do Instituto Oncoclínicas; líder da especialidade de Cabeça e Pescoço (CP) da Oncoclínicas; coordenador adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Oncoclínicas; médico oncologista de CP e tórax da Oncoclínicas RJ; mestre e doutor em oncologia; membro diretor do GBCP (Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço); membro fundador do GTOP (Grupo Translacional de Oncologia Pulmonar); membro da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica), IALSC (International Association for the Study of Lung Cancer), LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group) e GBOT (Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica)



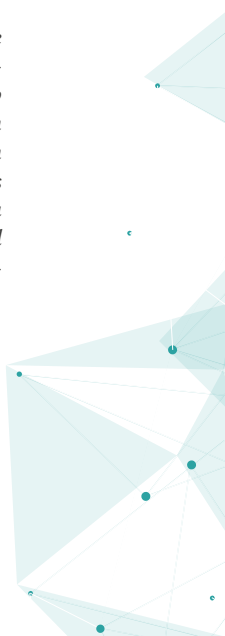
Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas; CMO do Grupo Oncoclínicas; membro do Board da International Association for the Research and Treatment of Lung Cancer (IALSC); membro dos Boards da Americas Health Foundation (AHF) e International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR) – braço no Brasil



Bruno Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínico, fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas; graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 1993; observership em Oncologia Clínica na Universidade do Texas (MD Anderson Cancer Center) e Fellowship na Oncology Consultants em Houston; Former Member do Comitê de Clinical Guidelines da ASCO (American Society of Clinical Oncology); Membro da ASCO, Membro Afiliado da Stanford Alumni Association (Stanford University Graduate School of Business) e Membro Titular da Academia Mineira de Medicina



Bruno Lemos Ferrari

Presidente, fundador e CEO da Oncoclínicas

Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas

Pedro De Marchi

Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Sérgio Azevedo

Coordenador do Comitê de Educação e Ensino (CEE) do Instituto Oncoclínicas

Eduardo Maluf

Gerente Executivo de Ensino do Instituto Oncoclínicas

Coordenação do curso

Pedro De Marchi

Coordenador geral do Curso OC-TEOC

Andreia Melo

Coordenadora do módulo Tumores Ginecológicos

Bernardo Garicochea

Coordenador do módulo Oncogenética

Bruna David

Coordenadora do módulo Sarcoma

Bruno Protasio

Coordenador do módulo Emergências oncológicas, Cirurgias Oncológicas e Radioterapia

Carla Boquimpani

Coordenadora do módulo Neoplasias Hematológicas

Carlos Fruet

Coordenador do módulo Tumores Geniturinários

Carolina Fittipaldi

Coordenadora do módulo Tumores do Sistema Nervoso Central

Mariano Zalis

Coordenador do módulo de Diagnóstico de Precisão

Pedro De Marchi

Coordenador do módulo Tumores de Cabeça e Pescoço

Pedro Liedke

Coordenador do módulo Epidemiologia, Sistema de Saúde do Brasil e Pesquisa Clínica e do módulo Tumores da Mama

Renata D'Alpino

Coordenadora do módulo Tumores Gastrointestinais

Rodrigo Perez Pereira

Coordenador do módulo Tumores da Pele

Sarah Ananda

Coordenadora do módulo Cuidados Paliativos e Oncogeriatría

William Nassib William Junior

Coordenador do módulo Tumores Torácicos

SUMÁRIO

10

Capítulo 1
Gliomas difusos

47

Capítulo 2
**Metástase cerebral e síndrome de
compressão medular**





PREFÁCIO

A educação vem progressivamente ganhando espaço em uma sociedade que anseia conhecer, inovar e se desenvolver. No campo da Saúde, percebe-se o grande interesse em aprimorar tratamentos, diagnosticar com mais precisão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pensando nisso, apresentamos o **Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica – OC-TEOC**, atualizado, revisado e pronto para atender aos anseios daqueles que buscam excelência dentro da Oncologia.

Como grande desafio, tivemos a busca dos trabalhos mais relevantes que foram publicados ou apresentados, para entregar o que há de mais atual no conhecimento científico. Nosso corpo clínico, juntamente com a equipe acadêmica do Instituto Oncoclínicas, traz nessa edição mais conhecimento e mais qualidade, com intenção de integrar conhecimento e prática, e tornar o processo de ensino e de aprendizagem dinâmico, interativo e atraente.

O **OC-TEOC** é um curso completo, inovador, flexível e com abordagem pedagógica que se propõe a contribuir efetivamente com o processo de aprendizagem. Está organizado em áreas temáticas da Oncologia: tumores da mama, do trato geniturinário, do trato gastrointestinal, ginecológicos, de pele, do sistema nervoso central (SNC), de cabeça e pescoço e torácicos, além das neoplasias hematológicas. Abrange também as áreas de pesquisa clínica, sistema de saúde do Brasil, cuidados paliativos, Oncogeriatría, diagnóstico de precisão, Oncogenética, emergências oncológicas e conceitos de cirurgia e de radioterapia.

Esse é mais um projeto que entregamos à sociedade médica e às equipes multidisciplinares com a sensação de dever cumprido. O resultado obtido com a primeira edição do curso foi surpreendente: foram mais de 800 inscritos e mais de 60% de aprovados na prova de título de especialista em Oncologia Clínica (TEOC). Esse sucesso é fruto de um trabalho em equipe e segue o compromisso do Instituto Oncoclínicas de levar para a sociedade o que há de mais importante, recente e inovador no tratamento oncológico.

Rio de Janeiro, inverno de 2023

Dr. Carlos Gil Ferreira – Presidente do Instituto Oncoclínicas

Dr. Pedro De Marchi – Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Professor Eduardo Mendes Maluf – Gerente Executivo de Ensino

Maria Guiomar Benuto Frastrone – Coordenadora de Ensino e Inovação

Flavia Christina Moitinho Ferreir da Silva – Especialista de Ensino

João Paulo de Almeida – Analista Administrativo III

Vinicius de Oliveira Bartole – Analista Administrativo II

Joicelyn Monteiro – Assistente Administrativo

Suellen Duarte – Analista administrativo II

Yuri Arnaldo de Abreu – Secretário Acadêmico

COLABORADORES

Coordenadora



Dr.ª. Carolina Fittipaldi Pessôa

Líder nacional do Grupo de Tumores de Sistema Nervoso Central do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínica do Instituto Nacional do Câncer (INCA); participou como observership nos Serviços de Neuro-Oncologia do Huntsman Cancer Institute, em Utah (Estados Unidos) e no Dana-Farber Cancer Institute, em Boston (Estados Unidos)

Professores



Dr. Paulo Lázaro de Moraes

Radio-oncologista na Oncoclínicas - SP e na Beneficência Portuguesa de São Paulo; participou como observership em Radioterapia Ablativa para tumores de Pulmão pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) em parceria com a Universidade Livre da Holanda (VUMC)



Dr. Leonard Medeiros da Silva

Patologista da Onoclínicas - SP; Líder das subespecialidades de Patologia Mamária, Neuropatologia e Patologia Molecular e Supervisor da implantação da Patologia Digital e de ferramentas de inteligência artificial para auxílio diagnóstico da mesma instituição



Capítulo 1

Gliomas difusos

1 – CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA E MOLECULAR DOS GLIOMAS DIFUSOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) BASEADA NA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS)

Historicamente, as primeiras classificações dos tumores cerebrais eram baseadas em conceitos de histogênese, sustentando-se em princípios de que os tumores poderiam ser classificados de acordo com suas semelhanças microscópicas com células putativas de origem e seus estados de diferenciação de desenvolvimento. Essas semelhanças histológicas foram caracterizadas principalmente com base na aparência microscópica de seções histológicas coradas com hematoxilina e eosina (H&E), a expressão imuno-histoquímica de proteínas e a avaliação microscópica eletrônica de características ultraestruturais.

Mais recentemente, as classificações da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2007, 2016 e 2021 consideraram as características histológicas junto com o conhecimento cada vez maior das mudanças genéticas que estão por trás da tumorigênese dos tumores do sistema nervoso central (SNC). Muitas das alterações genéticas canônicas foram identificadas quando a classificação da OMS de 2007 foi publicada, mas na época a opinião consensual era que tais mudanças ainda não podiam ser usadas para definir neoplasias. Em vez disso, o status genético serviu como informação suplementar dentro da estrutura das categorias diagnósticas estabelecidas por meios padrões baseados em histologia.

Em contraste, a atualização da classificação OMS (2016) e a nova classificação de 2021 rompem com essa tradição quase centenária e incorporam parâmetros moleculares bem estabelecidos na classificação de gliomas difusos, incluindo categorias de diagnóstico que dependem do genótipo e gerando desafios que incluem a disponibilidade e a escolha de testes diagnósticos e moleculares integrados.

A implementação de diagnósticos fenotípicos-genotípicos combinados em alguns grandes centros e a crescente disponibilidade de substitutos imuno-histoquímicos para alterações genéticas moleculares sugerem que tais desafios serão prontamente superados em um futuro próximo. Muitos dos parâmetros genéticos incluídos na classificação da OMS de 2021 podem ser avaliados por imuno-histoquímica ou por FISH, mas é reconhecido que alguns centros podem não ter a capacidade de realizar análises moleculares e que alguns resultados moleculares podem não ser conclusivos. Assim, uma designação de diagnóstico SOE (sem outra especificação) foi incluída na classificação da OMS de 2021, sempre que tais questões se apliquem. A designação SOE indica que não há informações suficientes para atribuir um código mais específico. Nesse contexto, a categoria SOE inclui tanto os tumores que não foram testados para os parâmetros genéticos quanto os tumores que foram testados, mas não apresentaram as alterações genéticas diagnósticas. Por outras palavras, a designação SOE não se refere a uma entidade específica. Em vez disso, designa



as lesões que não podem ser classificadas em nenhum dos grupos definidos com maior precisão.

cIMPACT-NOW

O cIMPACT-NOW (The Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy) foi criado sob o patrocínio da Sociedade Internacional de Neuropatologia no final de 2016 para fornecer um fórum para avaliar e recomendar alterações propostas para futuras classificações de tumores de SNC. Assim, as atualizações cIMPACT-NOW destinam-se a fornecer orientação para diagnosticadores e, potencialmente, informar o futuro de classificações da OMS, como ocorreu com a edição de 2021.

Gliomas difusos

Os gliomas difusos (DGs) são neoplasias primárias do SNC caracterizadas pela infiltração generalizada de células tumorais individuais, exibindo características citológicas e histológicas de diferenciação glial. Esses tumores afetam pacientes de todas as idades e surgem em todo o neuroeixo, mas são mais comuns em adultos mais velhos e ocorrem mais frequentemente nos hemisférios cerebrais.

Gliomas difusos do tipo adulto

a) Astrocitoma IDH-mutante

O astrocitoma IDH-mutante é um glioma IDH1 ou IDH2 mutante, difusamente infiltrante, com mutação frequente de ATRX e/ou TP53 e ausência de codeleção 1p/19q (graus 2, 3 ou 4 da OMS em SNC).

Localização

Os astrocitomas com mutação IDH1 ou IDH2 podem estar localizados em qualquer região do SNC, incluindo o tronco encefálico e a medula espinhal, mas desenvolvem-se mais comumente no compartimento supratentorial e, geralmente, estão centrados próximo ou dentro dos lobos frontais.

Características clínicas

O desenvolvimento de sinais e sintomas raramente é abrupto, a menos que o diagnóstico seja revelado por neuroimagem após o início das crises epiléticas. Um pequeno subconjunto de tumores é diagnosticado incidentalmente quando a neuroimagem é realizada após trauma ou cefaleia. A função neurocognitiva em pacientes com astrocitomas IDH-mutantes é relativamente preservada, em comparação com pacientes com tumores de tipo IDH-selvagem de tamanho semelhante. Entre os astrocitomas IDH-mutantes, assume-se que os tumores de alto grau estejam associados a uma história clínica mais precoce, mas isso não foi confirmado em estudos contemporâneos.

As convulsões são um sinal de apresentação comum. No entanto, anormalidades neurológicas sutis, como dificuldades de fala ou linguagem, alterações na função sensorial ou motora ou alterações na visão, podem ser pré-existentes. Com tumores do lobo frontal, mudanças no comportamento ou personalidade podem ser a característica clínica inicial e podem estar presentes por meses ou mesmo anos antes do diagnóstico.

Imagem

Os achados de neuroimagem de astrocitomas IDH-mutantes podem variar com base na localização, na extensão da doença e no grau do tumor. Na tomografia computadorizada (TC), o astrocitoma IDH-mutante, grau 2 da OMS, é observado como uma massa de baixa densidade, homogênea e mal definida, sem realce pelo contraste. Calcificação e alteração cística podem estar presentes. Desvio da linha média, edema extenso, realce pelo contraste e hipodensidade central devido à necrose tornam-se evidentes em graus mais elevados.

A ressonância magnética (RM) tipicamente mostra hipodensidade em T1 e hiperintensidade em T2, com aumento e distorção das áreas envolvidas. A hiperintensidade T2 é frequentemente associada à hipointensidade relativa nas sequências FLAIR (conhecida como sinal de incompatibilidade T2-FLAIR), um achado altamente sugestivo de astrocitomas IDH mutantes de grau 2 e 3 da OMS em SNC. O realce de gadolínio é incomum em astrocitomas IDH-mutantes grau 2 em SNC, mas está presente com frequência crescente em tumores de graus 3 e 4 da OMS. Um padrão de realce da borda ao redor da necrose central é mais comum em tumores de grau 4 da OMS. Edema peritumoral mais extenso é observado em lesões de alto grau.

Epidemiologia

Dados populacionais precisos sobre a incidência de astrocitomas IDH-mutantes não estão disponíveis. A maioria dos doentes apresenta-se na casa dos 30 ou 40 anos (idade média: 38 anos) com tumores de grau 2 ou 3 da OMS. Os astrocitomas de graus 2 e 3 da OMS têm distribuições de idade semelhantes, enquanto os pacientes com tumores de grau 4 da OMS tendem a ser um pouco mais velhos. As mutações IDH são incomuns em gliomas pediátricos. Quando presentes, geralmente são vistos em adolescentes. Astrocitomas IDH mutados são incomuns em pacientes com idade superior a 55 anos. Há uma leve predominância masculina entre os astrocitomas IDH-mutantes de graus 2 e 3 da OMS em SNC. Um estudo de tumores de grau 4 da OMS em SNC descobriu que sua razão M:F é significativamente menor do que a dos glioblastomas do tipo IDH-selvagem. Trabalhos recentes indicam que a maioria dos astrocitomas IDH-mutantes de grau 4 da OMS em SNC ocorrem de novo.

Histopatologia

Os astrocitomas IDH-mutantes variam de tumores bem diferenciados, de baixa densidade celular e de crescimento lento (OMS grau 2) a tumores altamente anaplásicos, hipercelulares e rapidamente progressivos (OMS grau 4).

Os tumores OMS grau 2 são compostos por células gliais fibrilares bem diferenciadas que infiltram difusamente o parênquima do SNC individualmente, em geral sem coesão celular, gerando uma matriz pouco estruturada, muitas vezes microcística. A celularidade é leve a moderadamente aumentada em comparação com a do cérebro normal, e atipia nuclear leve é característica. A densidade de células tumorais e a morfologia celular podem variar, esta última em relação ao tamanho da célula, abundância citoplasmática e proeminência dos processos celulares. O reconhecimento histológico de astrócitos neoplásicos depende, principalmente, das características nucleares.

Em comparação com aqueles em astrócitos normais, os núcleos em astrocitomas IDH-mutantes são aumentados e exibem contornos nucleares irregulares, um padrão de cromatina irregular e hiperchromasia. No geral, núcleos monomórficos e contornos nucleares arredondados podem ser vistos, ocasionalmente mostrando sobreposição morfológica com tumores oligodendrogliais. Os nucléolos são tipicamente indistintos e, na maioria das vezes, não são visíveis. Ao contrário das células que sofrem astrocitose reativa, os processos celulares nos astrocitomas IDH-mutantes geralmente variam de uma célula tumoral para outra. A atividade mitótica está ausente ou incomum em tumores de grau 2 da OMS. Uma única mitose dentro de uma amostra de ressecção é compatível com uma designação de grau 2 da OMS.

A principal característica que distingue os astrocitomas de grau 3 da OMS dos de grau 2 é o aumento da atividade mitótica e histológica. No entanto, o limite para uma designação de grau 3 da OMS em SNC não foi estabelecido em coortes de astrocitoma IDH-mutante. Uma figura mitótica pode ser suficiente para atribuir grau 3 em uma biópsia muito pequena, enquanto mais mitoses são necessárias em amostras de ressecção maiores. Tumores de grau 3 também costumam exibir densidade celular aumentada e maior atipia nuclear, incluindo variação no tamanho e forma do núcleo, cromatina grosseira e dispersão. Células tumorais multinucleadas e mitoses anormais podem ser observadas. Por definição, proliferação microvascular (endotélio multicamada dentro dos vasos) e necrose estão ausentes.

Os tumores de grau 4 da OMS devem manifestar necrose e/ou proliferação microvascular, além das características das lesões de grau 3 da OMS, mas a designação de astrocitoma IDH-mutante grau 4 da OMS também é justificada se o tumor apresentar deleção homozigótica de CDKN2A e/ou CDKN2B, mesmo na ausência de necrose ou de proliferação microvascular.

O termo “glioblastoma” não é mais aplicado ao astrocitoma IDH-mutante grau 4 da OMS em SNC. Morfologicamente, no entanto, a histologia de células

individuais de astrocitoma IDH mutado de grau 4 da OMS tem uma sobreposição considerável com a do glioblastoma do tipo IDH-selvagem, e a distinção entre elas requer testes para mutações de IDH. No entanto, algumas características diferem. Áreas de necrose isquêmica zonal e/ou em paliçada foram observadas em 50% dos astrocitomas IDH-mutantes grau 4 da OMS, consideravelmente menos frequentemente do que no glioblastoma de tipo IDH-selvagem, onde são encontrados em até 90% dos casos. Componentes semelhantes a oligodendrogliomas focais são mais comuns em astrocitomas IDH-mutantes de grau 4 da OMS em SNC do que em glioblastomas de tipo IDH-selvagem.

A diferenciação gemistocítica pode ser observada focal, regional ou quase uniformemente em todos os graus de astrocitoma IDH-mutante. No entanto, o padrão de tecido gemistocítico não é específico para astrocitomas IDH-mutantes e também pode ser observado em gliomas de tipo IDH-selvagem.

b) Oligodendroglioma IDH-mutante, 1p/19q codeletado

Definição

O oligodendroglioma IDH-mutante e 1p/19q codeletado é um glioma infiltrado difusamente com mutação IDH1 ou IDH2 e codeleção dos braços cromossômicos 1p e 19q (OMS graus 2 ou 3).

Localização

Entre 5.542 oligodendrogliomas histologicamente definidos registrados no banco de dados do Registro Central de Tumores Cerebrais dos Estados Unidos (CBTRUS), 59% estavam localizados no lobo frontal, 14% no lobo temporal, 10% no lobo parietal e 1% no lobo occipital.

Características clínicas

Convulsões são o sintoma de apresentação em aproximadamente dois terços dos pacientes com IDH-mutante e oligodendroglioma 1p/19q codeletado. Sintomas iniciais comuns adicionais incluem cefaleia, outros sinais de aumento da pressão intracraniana, déficits neurológicos focais e alterações cognitivas. Esses sinais e sintomas são inespecíficos e dependem da localização do tumor e da velocidade de crescimento. Com imagens avançadas se tornando mais amplamente disponíveis para triagem de sintomas, o diagnóstico incidental é

**VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:**

<http://ocacademia.com>

