

Característica clínica e topográfica do glioma maligno em adolescente – Influência do tratamento intranasal com álcool perílico

Caroline Mafra de Carvalho Marques¹, Davi da Silva Santos¹, Roberto Fabri Ferreira², Júlio Thomé Silva³, Jose Alberto Landeiro⁴, Clóvis Orlando da Fonseca⁴, Thereza Quirico-Santos⁵

Unidade de Neurocirurgia Ambulatorial do Hospital Universitário Antônio Pedro, Niterói, RJ, Brasil e do Hospital Federal de Ipanema, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Analisar a influência da topografia da lesão tumoral na resposta ao tratamento intranasal com álcool perílico (POH) em jovens com glioma maligno recidivo. **Método:** Tendo como padrão a faixa etária de 0 a 19 anos, foram incluídos pacientes do sexo masculino (#153; #31) e feminino (#178) com glioma maligno em estágio terminal, recebendo terapia de suporte paliativa e administração intranasal diária de 440 mg de POH. **Resultados:** Cefaleia intensa, tontura, vômito, crise convulsiva, alteração de comportamento, fraqueza muscular, alteração visual e hemiplegia à direita foram os sintomas prevalentes antes da confirmação diagnóstica de glioma. Análise de imagem mostrou lesão tumoral nas regiões troncocerebral (#153), talamomesencefálica esquerda (#178) e frontotemporal e insular direita (#31). Paciente #178 não respondeu ao tratamento, evoluindo a óbito em três semanas, e paciente #31 permaneceu em tratamento com POH por aproximadamente 54 semanas. Apesar de nova recidiva, paciente #153 apresenta doença estável, sem qualquer evidência clínica de recorrência para mais de 200 semanas em tratamento exclusivo com álcool perílico por via intranasal. **Conclusão:** Pacientes adolescentes com glioma maligno recidivo apresentaram heterogeneidade de sintomas compatível com a região anatômica comprometida, indicando que a topografia da lesão tumoral foi um fator prognóstico de sobrevida, influenciando inclusive na resposta ao tratamento intranasal com o álcool perílico.

PALAVRAS-CHAVE

Glioma, topografia, microambiente tumoral, terapêutica, monoterpenos/uso terapêutico.

ABSTRACT

Clinical and topographic characteristics of primary glioma in youth – Influence the response to perillyl alcohol treatment

Objective: Analyze the influence of tumor topography on response to intranasal perillyl (POH) treatment in youths with high grade glioma. **Method:** It was included male patients (#153; #31) with 19 years old and female (#178) with 15 years old with recurrent high grade glioma in terminal stage using supportive therapy and 440 mg POH daily intranasal administration. It was established a relation of clinical data and topographic image with therapeutic response to intranasal POH. **Results:** Intense headache, dizziness, vomiting, seizures, behavior change, muscle weakness, visual changes and right hemiplegia were the symptoms prevalent before the diagnostic confirmation of glioma. Image analysis showed tumoral lesion in the brain-stem (#153), in the left thalamus-mesencephalic region (#178), and right frontal-temporal and insular regions (#31). Patient #178 did not respond to intranasal POH treatment and rapidly progressed to death within 3 weeks; patient #31 remained in treatment with POH for nearly 54 weeks, and despite new recurrence, patient #153 presents stable disease, without any clinical evidence of recurrence for more than 200 weeks and under treatment exclusively with POH by intranasal route. **Conclusion:** Childhood patients with high grade malignant glioma had heterogeneity of clinical symptoms compatible with anatomical compromised region indicating that topography of the tumoral lesion was a prognostic factor influencing the overall survival and response to intranasal POH.

KEYWORDS

Glioma, topography, tumor microenvironment, therapeutic, monoterpenes/therapeutic use.

- 1 Graduando do quarto período da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil.
- 2 Médico, professor do Instituto de Morfologia da UFF, Niterói, RJ, Brasil.
- 3 Médico neurocirurgião, chefe do Serviço de Neurocirurgia do Hospital Federal de Ipanema, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- 4 Médico neurocirurgião, professor do Departamento de Medicina Geral e Especializada da UFF, Niterói, RJ, Brasil.
- 5 Farmacêutica-bioquímica, professora titular do Departamento de Biologia Celular e Molecular do Instituto de Biologia da UFF, Niterói, RJ, Brasil.

Introdução

O câncer representa um risco significativo à saúde na infância, com incidência semelhante à da paralisia cerebral, *diabetes mellitus* e meningite, afetando uma a cada 600 crianças com idade inferior a 16 anos. Entre as neoplasias da infância, 25% atingem o sistema nervoso central (SNC), sendo responsáveis pela elevada mortalidade infantil por câncer.¹⁻⁵ Tumores cerebrais apresentam elevado grau de heterogeneidade, que é ainda maior nos casos pediátricos, quando se comparam com a ocorrência em adultos.^{2,3,6}

Gliomas são tumores primários originados de células da glia ou de células gliais progenitoras tumorais e constituem o tipo mais comum de tumor cerebral primário em adultos. Os gliomas são classificados em graus (I, II, III e IV) de acordo com a malignidade, a capacidade proliferativa do tumor e a presença de indicadores anaplásicos: atipia nuclear, atividade mitótica, pleomorfismo, proliferação endotelial e necrose.⁷ Astrocitoma pilocítico (grau I), ependimoma e astrocitoma fibrilar (grau II) são as neoplasias gliais mais comuns entre as crianças, mas astrocitoma anaplásico (grau III) e glioblastoma multiforme (grau IV) são mais frequentes entre os adultos.^{2,3,5,6} A localização em compartimento, tendo como referência a tenda do cerebelo, também varia quanto à faixa etária. Nos adultos, é mais frequente a localização supratentorial, e nas crianças predomina a infratentorial.^{3,6,8,9} O limite máximo de faixa etária considerado para classificação de tumores pediátricos varia arbitrariamente. A SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) inclui pacientes entre 0 e 19 anos de idade, mas alguns estudos incluem pacientes até 21 anos, e a Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica Francesa (SIOP) restringe pacientes pediátricos à idade limite de 15 anos.^{3,10}

As estratégias de tratamento adotadas pelos oncologistas são várias e apresentam especificidade para o tipo de tumor.^{3,6,10} A adoção de radioterapia, quimioterapia, cirurgia e até novas abordagens terapêuticas como braquiterapia e imunoterapia vão depender não só do tipo, grau e localização do tumor, mas também da idade e condição clínica de cada paciente. Entre as novas estratégias terapêuticas, está a administração intranasal do monoterpeno álcool perílico (POH), utilizado em ensaio clínico Fase I/II para pacientes com glioma maligno.¹¹ Neste estudo consideramos a recomendação da SEER¹⁰ para fazer uma análise sistemática relacionando a localização da lesão tumoral com os sintomas iniciais apresentados pelos pacientes adolescentes e a resposta ao tratamento intranasal com POH.

Casuística

Estudo prospectivo realizado no período de março 2012 a março de 2013, com adolescentes atendidos nas

Unidades de Neurocirurgia Ambulatorial do Hospital Universitário Antonio Pedro e do Hospital Federal de Ipanema, que foram incluídos no ensaio clínico Fase I/II do tratamento intranasal com o monoterpeno POH. A coorte incluiu três pacientes, considerando a classificação SEER, que adota 19 anos como limite máximo de idade.¹⁰ Os pacientes com glioma maligno recidivo tinham diagnóstico comprovado (clínico, histológico e imagem) e estavam no momento da inclusão no Estudo Fase I/II, em tratamento de suporte (paliativo), por terem falhado com todas as estratégias terapêuticas convencionais. O familiar direto responsável pelo paciente e o oncologista clínico que assistia o paciente assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O trabalho, que segue as normas da Convenção de Helsinque para estudo clínico, foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UFF (CAAE nº 0085.0.258.000-08) e (Conep registro 9681 nº 25000.009267/2004).

Os pacientes foram examinados mensalmente durante o tratamento, sendo solicitados a cada três meses exames de sangue, urina e ressonância magnética nuclear (RMN) do crânio. A toxicidade foi avaliada por parâmetros hematológicos e bioquímicos de acordo com critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS). A descontinuidade da medicação e a exclusão do ensaio clínico estavam previstas caso houvesse mudança acentuada nos valores laboratoriais de função hepática, renal e hematológica; ototoxicidade, com exame clínico evidenciando perda da audição (grau 3); e/ou evidência clínica de neuropatia periférica ou neuropatia autônoma.

Protocolo do tratamento

O álcool perílico, formulado para uso intranasal, foi preparado e fornecido pelo Laboratório de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, de acordo com a carta patente INPI (PI 0107262-5). O álcool perílico 0,3% v/v POH (55 mg) foi administrado por inalação quatro vezes por dia, com escalação de 220 até 440 mg/dia.

Avaliação de parâmetros de neuroimagem

Os parâmetros avaliados incluíram a descrição e a análise da imagem tomográfica e de RMN, indicando a localização da lesão tumoral (lobar ou talâmica) e o tamanho (em cm²). A extensão do edema peritumoral e os efeitos de massa causando o desvio da linha média

(todos em cm) foram avaliados no início e no decorrer do tratamento com a administração intranasal do POH. Tumores lobares foram definidos como qualquer lesão tumoral que não envolvia os gânglios da base. Lesão tumoral limitada aos gânglios da base ou envolvendo-os foi classificada como lesão de substância cinzenta profunda. O tamanho da lesão tumoral foi mensurado em reforço de contraste axial usando a escala dos maiores diâmetros perpendiculares da lesão. O tamanho do edema peritumoral foi medido nos mesmos cortes axiais utilizados para medições do tamanho do tumor, subtraindo do diâmetro do edema. A comparação foi mantida constante com o mesmo tipo de imagem axial de tomografia e RMN.

Avaliação de resposta ao tratamento

Os indicadores de avaliação da evolução da doença após ciclos de 30 dias foram avaliados três e seis meses do início do tratamento, utilizando-se o critério de: resposta completa – desaparecimento da doença vista ao exame clínico e por exame de imagem, sem uso de corticosteroides; resposta parcial – redução de mais de 50% do volume tumoral ao exame de imagem e uso de corticosteroides; doença estável – sem alteração do volume tumoral ou do quadro clínico; ausência de resposta e progressão da doença com aumento em 25% do volume tumoral e/ou aparecimento de nova lesão.

Resultados

O grupo de estudo incluiu adolescentes do sexo masculino (n = 2), com 19 anos, cadastrados sob os códigos #153 e #31, e do sexo feminino (#178), com 15 anos de idade (Tabela 1). Os sintomas iniciais referidos pelos pacientes, antecedendo a confirmação diagnóstica, foram cefaleia intensa, tontura, vômito, náusea, crise convulsiva, alteração de comportamento, fraqueza muscular, alteração visual e hemiplegia à direita. Cefaleia intensa e vômito foram os sintomas mais recorrentes.

Dois pacientes (n = 2) foram submetidos à ressecção cirúrgica parcial da massa tumoral. A figura 1 ilustra a localização topográfica da lesão tumoral no momento do diagnóstico. A inclusão dos pacientes no protocolo de tratamento intranasal com POH somente ocorreu após serem considerados em estágio terminal por não terem respondido ao tratamento convencional após a recidiva. A resposta dos pacientes ao tratamento intranasal com POH foi heterogênea.

Tabela 1 – Dados demográficos

Paciente	Sexo	Idade	Localização da lesão tumoral
# 31	M	19	Região frontotemporal direita e insular direita
#153	M	19	Tronco cerebral, bulbo posterior, extensão para pedúnculo cerebelar médio direito
#178	F	15	Região talamomesencefálica esquerda

São apresentados os dados de pacientes jovens com diagnóstico de glioma maligno recidivo que foram incluídos no estudo clínico Fase I/II de tratamento intranasal com o monoterpeno álcool perílico e da localização da lesão tumoral obtida por exame de ressonância nuclear.

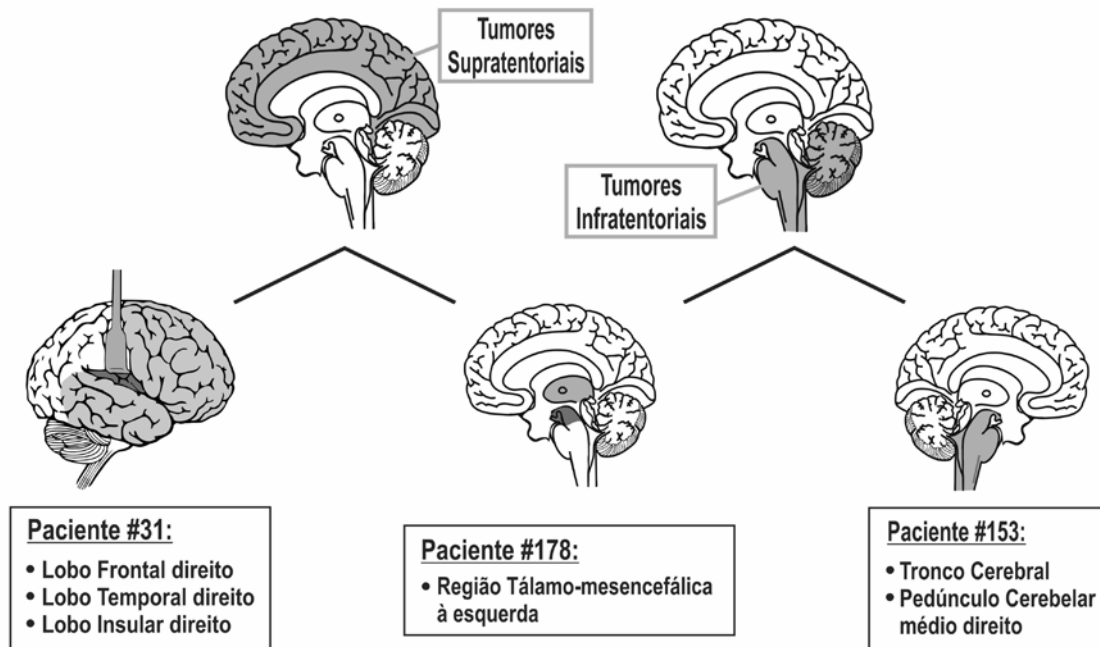


Figura 1 – Topografia da lesão tumoral. Posicionamento da lesão tumoral de acordo com a localização nos compartimentos infratentorial e supratentorial.

O paciente #31 foi incluído no estudo Fase I/II após 14 meses de evolução do processo tumoral e ausência de resposta ao tratamento convencional após recidiva. Os principais sintomas referidos antes da confirmação diagnóstica foram: alteração de comportamento com infantilização, percepção e julgamento diminuídos, além do agravamento das crises convulsivas. Os exames de imagem por tomografia computadorizada revelaram lesão expansiva cística de aspecto ovoide, com significativo efeito de massa local produzindo hérnias retroalar ascendentes, uncal e do cíngulo. Também foi observada impregnação anelar cortical e subcortical na região frontotemporal direita, porém com ausência de edema perilesional significativo. O laudo histopatológico conclusivo foi de glioma secundário, localizado nos lobos frontal, temporal e insular direito. A sobrevida do paciente após o início do tratamento intranasal com monoterpeno álcool perfílico foi de 54 semanas.

O paciente #153 foi incluído no estudo Fase I/II após seis meses de evolução do processo tumoral e ausência de resposta ao tratamento convencional após recidiva. Os principais sintomas referidos antes do diagnóstico foram tontura e vômitos associados à labirintite. Porém, em decorrência das crises de cefaleia intensa de início súbito, foi solicitada tomografia, que mostrou imagem de processo expansivo com componente cístico na região do tronco cerebral. A confirmação por RMN indicou lesão com limites definidos e contorno regular, medindo cerca de 3,5 x 2,6 x 2,0 cm, localizada na porção posterior do bulbo, com extensão até o pedúnculo cerebelar médio direito, e evidência de edema perilesional comprimindo o quarto ventrículo. Também foi notada área de sangramento no hemisfério cerebelar direito adjacente à lesão, medindo 3,1 x 1,0 cm. O paciente #153 foi submetido à ressecção cirúrgica parcial por craniotomia da fossa posterior e microcirurgia para ressecção do tumor cerebral. O exame histopatológico confirmou o diagnóstico de glioma de tronco cerebral secundário, com evidência de astrocitoma cerebelar. O paciente apresentou boa evolução clínica referindo apenas soluços e labirintite no momento da alta hospitalar. Como após cinco meses da cirurgia o paciente ainda relatava tonteira e vômito, foi solicitada nova RMN, que mostrou imagem de processo expansivo com 3,3 x 3,9 x 2,5 cm (L x T x AP) na porção inferomedial do hemisfério cerebelar direito, além de sangramento e compressão do quarto ventrículo. A elevação do pico de colina confirmou a presença de recidiva tumoral remanescente, sendo o paciente encaminhado para tratamento de suporte paliativo. O paciente #153 foi incluído no ensaio clínico Fase I/II do tratamento intranasal com álcool perfílico e encontra-se, desde então, há mais de 200 semanas em remissão clínica e sem evidência de massa expansiva no cérebro.

A paciente #178 foi incluída no ensaio clínico Fase I/II após rápida evolução (~3 meses) da doença e ausência de resposta ao tratamento convencional. Os principais sintomas referidos antes do diagnóstico foram cefaleia intensa, vômito, fraqueza muscular, alteração visual e hemiplegia à direita. A RMN mostrou processo expansivo sólido volumoso com hiper celularidade e hiperperfusão, medindo cerca de 4,6 x 4,3 x 3,3 cm e comprometendo a região talamomesencefálica à esquerda. O laudo destacava a extensa ramificação intratumoral com suprimento arterial a partir da artéria cerebral posterior, além do colapso do terceiro ventrículo e de grande porção do aqueduto cerebral, e do deslocamento cranial do corpo do ventrículo lateral esquerdo e anterior do feixe cortical-espinhal esquerdo no nível da cápsula interna e do mesencéfalo. O laudo histopatológico foi de glioma secundário, sendo indicada a ressecção cirúrgica por causa da evidência de uma nova massa expansiva atingindo ventrículo lateral esquerdo, corno anterior, átrio e corno posterior, com ampliação do efeito compressivo local da lesão tumoral. A paciente #178 foi incluída no estudo Fase I/II, iniciando o tratamento intranasal com álcool perfílico, mas não respondeu favoravelmente, evoluindo a óbito em menos de três semanas.

Discussão

Gliomas malignos pediátrico e adulto apresentam a mesma semelhança de malignidade, agressividade e padrão histológico das lesões, porém existem diferenças moleculares, genéticas e biológicas que influenciam na evolução, prognóstico e resposta terapêutica.^{3,5,6,8,10} Embora a casuística seja pequena, foi possível observar a influência da topografia tumoral principalmente do tentório, no comportamento biológico do glioma pediátrico e em jovens adolescentes em relação à resposta ao tratamento intranasal com álcool perfílico.¹² A persistência de edema peritumoral associada ao desvio da linha média foi um fator prognóstico. Embora os gliomas malignos não produzam metástases, as células tumorais migram ativamente pelo parênquima cerebral, determinando o surgimento de nichos tumorais imperceptíveis para uma ressecção cirúrgica eficaz.¹³⁻¹⁵ Considerando-se como referência o tentório, a tenda do cerebelo, a lesão tumoral no paciente #31 estava localizada no compartimento supratentorial e no paciente #153, no compartimento infratentorial; na paciente #178, a lesão era supratentorial com extensão infratentorial. Glioma maligno pediátrico com lesão no compartimento infratentorial geralmente acomete crianças de 1 a 10 anos de idade, mas prevalecendo, como nos adultos, a

localização supratentorial após os 10 anos de idade; e apenas 15% a 20% dos tumores encefálicos pediátricos apresentam lesão na linha média.^{3,5,8} Neste trabalho (Figura 2), os pacientes adolescentes com pior prognóstico apresentavam lesão supratentorial e, quando a lesão primária era supratentorial com extensão ao compartimento inferior, o prognóstico foi ainda pior (#178).^{3,8} A região encefálica supratentorial possui uma rede microvascular exuberante em relação à região do tronco cerebral, contrastando com a vascularização mais limitada do compartimento infratentorial. Geralmente, a lesão tumoral no compartimento infratentorial tem ausência de edema vasogênico peritumoral, neuroinflamação e necrose. A neuroinflamação é responsável pela ativação de fatores epigenéticos e indução de novas mutações em decorrência da alteração na conformação da cromatina nuclear devida à metilação, acetilação, ubiquitinação e ADP-ribosilação das proteínas histonas.^{14,16,17}

Pacientes com lesão tumoral com localização profunda tendem a apresentar melhor prognóstico comparado aos que possuem tumores nas superfícies hemisféricas.^{12,18} De fato, embora com tumor inoperável devido à localização na região do tronco cerebral, o paciente #153 respondeu melhor ao tratamento com o monoterpeno álcool perílico e apresentou sobrevida maior, encontrando-se em remissão clínica, com doença estável e sem imagem de novas lesões tumorais há mais de 200 semanas.

Outro aspecto importante foi a influência da localização da lesão tumoral nos sintomas clínicos apresentados previamente ao diagnóstico. Apesar da dificuldade no

diagnóstico clínico, há sintomas que indicam não somente a localização da massa tumoral, mas a rapidez de crescimento e a agressividade do tumor. O diagnóstico com base clínica, aliado à realização de exames de imagem, permite a identificação precoce da doença, a localização da lesão tumoral e sugestão prognóstica de uma possível progressão.^{3,6,10,19} Cefaleia, náusea e vômitos, alteração da coordenação motora, crises convulsivas, alterações resultantes no aumento da pressão intracraniana, nistagmo, alterações visuais e mudança comportamental são os sintomas mais recorrentes referidos por pacientes com glioma. Os sintomas mais prevalentes na infância são irritabilidade, vômitos, cefaleia, convulsões, déficit neurológico focal, alteração visual, endocrinopatias, ataxia, dor cervical, neuropatias e alterações no comportamento.^{3,6,10,19}

Familiares do paciente #31, com lesão no lobo frontal direito, lobo temporal direito e lobo insular direito, relataram alteração comportamental e infantilização antecedendo as crises convulsivas que determinaram o atendimento especializado e o diagnóstico do glioma. Tumores supratentoriais geram sinais clínicos nos pacientes relacionados à localização da massa tumoral.^{3,5,6} Dependendo do tamanho e da localização específica do tumor, o fluxo do líquido cefalorraquidiano pode ser interrompido, causando aumento na pressão intracraniana (PIC) e gerando os sintomas característicos.^{3,19} Lesão tumoral com localização supratentorial geralmente está associada à hemiparesia, perda sensorial, convulsões, alterações visuais e mudança de ordem intelectual, papiledema, cefaleia e hemiplegia. Lesões no

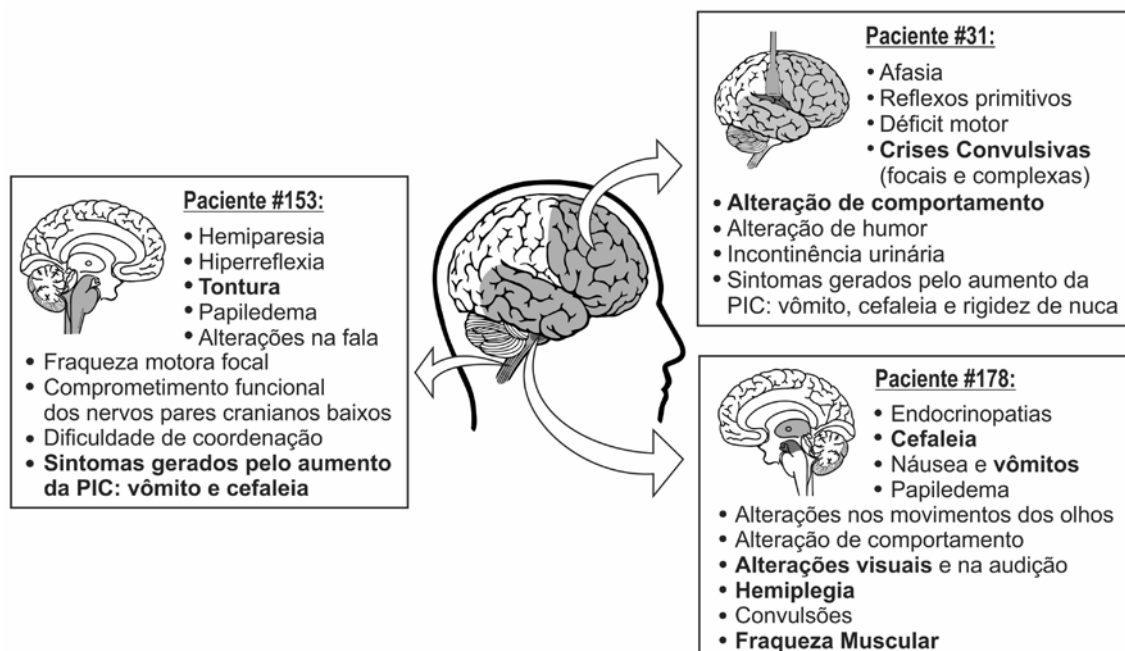


Figura 2 – Relação entre a localização da lesão tumoral e sintomatologia.

Descrição dos principais sintomas característicos da região comprometida, sendo ressaltados em **negrito** os sintomas referidos pelos pacientes jovens antes do diagnóstico de glioma maligno recidivo.

lobo frontal influenciam diretamente o comportamento do paciente, que passa a se manifestar de maneira primitiva, inadequada, infantilizada.^{3,5,19} O lobo temporal, por suas íntimas conexões com o lobo occipital, também está associado ao processamento e reconhecimento visual. O paciente #153, com lesão tumoral infratentorial, apresentou ataxia, vômito, cefaleia, náusea e diplopia como sintomatologia específica característica de lesões na fossa posterior e decorrentes do aumento na PIC devido à obstrução de fluxo do fluido liquorístico. Hemiparesia contralateral, alterações na fala, hiper-reflexia, déficit funcional de nervo craniano, fraqueza motora focal e papiledema também estão relacionados especificamente ao envolvimento do tronco cerebral. Na paciente #178, com lesão tumoral iniciada na região supratentorial e com extensão para o tronco cerebral (região talamomesencefálica), os sintomas referidos de cefaleia intensa, problema visual e vômito, além de extrema fraqueza muscular e hemiplegia à direita, bem como náusea, papiledema, endocrinopatias, alteração de comportamento e convulsões, estão relacionados a tumores localizados na região central do cérebro, próximo à linha média do crânio.

Os gliomas de alto grau, glioblastoma multiforme e astrocitoma anaplásico, são mais frequentes em adultos, com apenas 5% de incidência em crianças.^{3,6,9} Na casuística apresentada, dois pacientes que apresentaram astrocitoma fibrilar com natureza infiltrativa, caracterizado por pleomorfismo e atipia nuclear das células gliomatosas, tiveram menor sobrevida em decorrência do comportamento agressivo e da resistência aos métodos convencionais de tratamento. Outro tipo tumoral foi glioma de tronco cerebral (#153), com topografia tumoral usualmente (25%) nas crianças com neoplasias de fossa posterior com localização central na ponte. A presença de limites pouco definidos demonstra a sua natureza infiltrativa, podendo comprometer a metade de um dos segmentos do tronco cerebral e apresentar infiltração para outros segmentos.^{3,6,9} O crescimento da massa tumoral, com novas lesões surgindo cerca de 2 cm da lesão original, promove forte ativação dos astrócitos normais que circundam a lesão, induzindo gliose reacional e favorecendo a recorrência mesmo após o tratamento.²⁰ Contudo, apesar das recidivas, esse paciente encontra-se em remissão clínica há mais de 200 semanas, enquanto a paciente #178 evoluiu para óbito ainda na primeira semana após a inclusão no Estudo Fase I/II, e o paciente #31 teve sobrevida um pouco maior (54 semanas).

Conclusão

Comparando-se a casuística apresentada com a literatura, foi possível evidenciar que pacientes com

glioma pediátrico apresentaram heterogeneidade de sintomas compatível com presença de lesão tumoral na região anatômica comprometida. Esse dado indica que a localização da lesão pode ser um fator prognóstico de sobrevida, influenciando inclusive na resposta ao tratamento com o monoterpene álcool perfílico pela via intranasal. Estudos em neuro-oncologia pediátrica visando à maior agilidade na hipótese diagnóstica e à introdução de novas estratégias de tratamento possibilitarão aumentar a sobrevida e diminuir a morbidade dos pacientes portadores de neoplasias neurais.

Agradecimentos

Trabalho desenvolvido com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Faperj) (E-26/111.263/2010; E-26/110.758/2011; E-26/110.948/2013); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (CNPq/Pibic) (Processos 481059/2011-3; CT-Saúde: 401943/2010-0). Caroline Mafera de Carvalho Marques e Davi da Silva Santos participaram do estudo como bolsistas do CNPq-Pibic e estagiários da disciplina de iniciação à pesquisa quando cursavam o quarto período da graduação em Medicina na Universidade Federal Fluminense.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver qualquer conflito de interesses.

Referências

1. Bleeker FE, Molenaar RJ, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *J Neurooncol.* 2012;108(1):11-27.
2. Chen YH, Gutmann DH. The molecular and cell biology of pediatric low-grade gliomas. *Oncogene.* 2014;33(16):2019-26.
3. Fangusaro J. Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology. *Front Oncol.* 2012;2:105.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
5. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8(8):685-95.
6. Paldino MJ, Faerber EN, Poussaint TY. Imaging tumors of the pediatric central nervous system. *Radiol Clin North Am.* 2011;49(4):589-616.

7. Brat DJ, Scheithauer BW, Fuller GN, Tihan T. Newly codified glial neoplasms of the 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: angiocentric glioma, pilomyxoid astrocytoma and pituicytoma. *Brain Pathol.* 2007;17(3):319-24.
8. Broniscer A, Gajjar A. Supratentorial high-grade astrocytoma and diffuse brainstem glioma: two challenges for the pediatric oncologist. *Oncologist.* 2004;9(2):197-206.
9. Cohen KJ, Broniscer A, Glod J. Pediatric glial tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2001;2(6):529-36.
10. Capra M, Hargrave D, Bartels U, Hyder D, Huang A, Bouffet E. Central nervous system tumours in adolescents. *Eur J Cancer.* 2003;39(18):2643-50.
11. da Fonseca CO, Simão M, Lins IR, Caetano RO, Futuro D, Quirico-Santos T. Efficacy of monoterpene perillyl alcohol upon survival rate of patients with recurrent glioblastoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137(2):287-93.
12. Da Fonseca CO, Silva JT, Lins IR, Simão M, Arnobio A, Futuro D, et al. Correlation of tumor topography and peritumoral edema of recurrent malignant gliomas with therapeutic response to intranasal administration of perillyl alcohol. *Invest New Drugs.* 2009;27(6):557-64.
13. Bellail AC, Hunter SB, Brat DJ, Tan C, Van Meir EG. Microregional extracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36(6):1046-69.
14. De Palma M, Hanahan D. The biology of personalized cancer medicine: facing individual complexities underlying hallmark capabilities. *Mol Oncol.* 2012;6(2):111-27.
15. Stadlbauer A, Nimsky C, Buslei R, Salomonowitz E, Hammen T, Buchfelder M, et al. Diffusion tensor imaging and optimized fiber tracking in glioma patients: histopathologic evaluation of tumor-invaded white matter structures. *Neuroimage.* 2007;34(3):949-56.
16. Esteller M. Epigenetics provides a new generation of oncogenes and tumour-suppressor genes. *Br J Cancer.* 2006;94(2):179-83.
17. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell.* 2012;21(3):309-22.
18. da Fonseca CO, Teixeira RM, Ramina R, Kovaleski G, Silva JT, Nagel J, et al. Case of advanced recurrent glioblastoma successfully treated with monoterpene perillyl alcohol by intranasal administration. *JCT.* 2011;2:16-21.
19. Ullrich NJ, Pomeroy SL. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin.* 2003;21(4):897-913.
20. Demuth T, Berens ME. Molecular mechanisms of glioma cell migration and invasion. *J Neurooncol.* 2004;70(2):217-28.

Endereço para correspondência

Clóvis Orlando da Fonseca
 Departamento de Medicina Geral e Especializada, Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense (UFF)
 Rua Marques do Paraná, 303, Centro - 24030-120 - Niterói, RJ
 Telefone: (55 21) 2629-2305; Telefax: (55 21) 2629-2668
 E-mail: clovis.orlando@uol.com.br