

**LEONORA ZOZULA BLIND POPE**

**AVALIAÇÃO DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E DA PROTEINA p 53 EM 12  
GLIOBLASTOMAS PEDIÁTRICOS.**

Dissertação apresentada como requisito parcial à  
obtenção do grau de Mestre.  
Programa de Pós – Graduação em Clínica Cirúrgica,  
Setor de Ciências da Saúde,  
Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Bleggi Torres

**CURITIBA**

**2005**

## **AGRADECIMENTOS**

**Ao**

**Prof. Dr. Luiz Fernando Bleggi Torres,**

Por me incentivar nesta jornada, por sua orientação, leitura e correção desta dissertação.

### **Cirurgiões**

Pela destreza na aquisição dos tumores.

### **Dra Maria Marcelina Silva Teive Oliveira**

Por tornar possível o estudo dos casos oriundos do Hospital Municipal Jesus – RJ, além de fornecer os dados referentes a esta entidade e as informações necessárias em cada caso.

### **Dra Maria José Serapião**

Pelo incentivo, paciência e suas valiosas orientações e correções.

### **Prof Enori Carelli**

Pela orientação na avaliação estatística.

### **Estagiários e bolsistas de iniciação científica da Seção de Neuropatologia e Microscopia Eletrônica do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da UFPR**

Pela coleta dos dados clínicos e levantamento dos casos de Curitiba – PR.

**Técnicos do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da UFPR e do Centro de Patologia de Curitiba do Hospital Nossa Senhora das Graças - PR**

Pela confecção dos preparados histológicos e imunoistoquímicos.

**Meu esposo**

Por seu incentivo, paciência, apoio, e valioso auxílio em informática, formatação, montagem de gráficos e tabelas.

**Meu filho**

Por seu desprendimento nos momentos de minha ausência.

**Meus pais**

Que sempre me apoiaram e incentivaram em todos os momentos de minha vida de estudo e trabalho.

**Programa de pós-graduação em Clínica Cirúrgica**

Pela oportunidade de realizar esta complementação universitária.

“Não tento prever o futuro. Tento preveni-lo”.

Ray Bradbury

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES</b>	viii
<b>LISTA DE SIGLAS</b>	x
<b>RESUMO</b>	xi
<b>ABSTRACT</b>	xii
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	1
<b>2 OBJETIVOS</b>	4
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b>	6
3.1 DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	7
3.2 CONSTITUINTES CELULARES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	10
3.2.1 Neurônios	10
3.2.2 Neurógliã	11
3.2.2.1 Astrócitos	12
3.2.2.2 Oligodendrócitos	13
3.2.2.3 Células Ependimárias	14
3.2.2.4 Micrógliã e Sistema Macrofágico – Monocítico	14
3.3 TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	15
3.3.1 Classificação	18
3.4 TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NA INFÂNCIA	20
3.4.1 Incidência	20
3.4.2 Distribuição Topográfica	21
3.4.3 Patogênese	21
3.4.4 Astrocitoma	22

3.4.5 Tratamento e Prognóstico	23
3.5 GLIOBLASTOMA	24
3.5.1 Incidência	24
3.5.2 Distribuição por Sexo e Idade	26
3.5.3 Localização	26
3.5.4 Características Clínicas	27
3.5.5 Achados Anatomopatológicos	28
3.5.6 Glioblastomas Primários e Secundários	30
3.5.7 Disseminação e Metástase	31
3.5.8 Tratamento e Prognóstico	32
3.5.9 Genética Molecular	33
3.5.9.1 p 53	34
<b>4 MATERIAIS E MÉTODO</b>	<b>36</b>
4.1 CASUÍSTICA	37
4.2 MÉTODO	38
4.2.1 Definição da Amostra	38
4.2.2 Procedimentos Anatomopatológicos	39
4.2.3 Avaliação Histológica dos Casos	40
4.2.4 Avaliação Imunoistoquímica	40
4.2.5 Determinação da Fração Amostral	42
<b>5 RESULTADOS</b>	<b>43</b>
5.1 A AMOSTRA	44
5.1.1 Sexo	45
5.1.2 Faixa Etária	46

5.1.3 Topografia dos Tumores	47
5.1.4 Tratamento e Sobrevida	47
5.2 ACHADOS ANATOMOPATOLÓGICOS	47
<b>6 DISCUSSÃO</b>	<b>58</b>
6.1 A AMOSTRA	59
6.1.1 Incidência de Glioblastomas Pediátricos	61
6.1.2 Distribuição por Sexo	61
6.1.3 Faixa Etária	62
6.1.4 Distribuição dos Glioblastomas quanto a Topografia	63
6.1.5 Sobrevida dos Pacientes com Glioblastoma	64
6.2 ACHADOS ANATOMOPATOLÓGICOS	65
<b>7 CONCLUSÕES</b>	<b>68</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>70</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>84</b>

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 –	DESENHO ESQUEMÁTICO ILUSTRANDO A FORMAÇÃO DA PLACA, DISCO E CRISTA NEURAL.	9
FIGURA 2 –	DISTRIBUIÇÃO DOS TUMORES CEREBRAIS EM ADULTOS.	16
FIGURA 3 –	DISTRIBUIÇÃO TOPOGRÁFICA DOS TUMORES CEREBRAIS EM CRIANÇAS	17
TABELA 1 –	CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL - OMS	19
TABELA 2 –	INCIDÊNCIA DE GLIOBLASTOMAS EM CRIANÇAS, EM 9 GRANDES SÉRIES.	25
GRÁFICO 1 –	RELAÇÃO ENTRE SEXO MASCULINO E SEXO FEMININO NOS 12 CASOS DE GLIOBLASTOMAS.	45
GRÁFICO 2 –	DISTRIBUIÇÃO POR FAIXA ETÁRIA DOS PACIENTES COM GLIOBLASTOMAS.	46
TABELA 3 –	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM GLIOBLASTOMA DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS CLÍNICOS E IMUNOISTOQUÍMICOS ESTUDADOS.	50
FIGURA 4 –	ASPECTOS MORFOLÓGICOS DO ESTUDO – MACROSCOPIA – CASOS 8 E 11.	51
FIGURA 5 –	ASPECTOS MORFOLÓGICOS DO ESTUDO – MACROSCOPIA – CASO 9.	52
FIGURA 6 –	ASPECTOS MORFOLÓGICOS DO ESTUDO – MICROSCOPIA – CASOS 1 A 6.	53



FIGURA 7 – ASPECTOS MORFOLÓGICOS	
DO ESTUDO – MICROSCOPIA – CASOS 7 A 12.	54
FIGURA 8 – CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE GLIOBLASTOMA.	55
FIGURA 9 – IMUNOMARCAÇÃO PARA O ANTICORPO P53– CASOS 1 A 6.	56
FIGURA 10 – IMUNOMARCAÇÃO PARA O ANTICORPO P53– CASOS 7 A 12.	57

## LISTA DE SIGLAS

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

EGFR – Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico

GB – Glioblastoma

GFAP – Proteína Ácida Fibrilar Glial

HC – Hospital de Clínicas

HE – Hematoxilina - Eosina

OMS - Organização Mundial de Saúde.

p53 – Gene Supressor Tumoral p53

PR – Paraná

RJ – Rio de Janeiro

SNC – Sistema Nervoso Central

UFPR – Universidade Federal do Paraná

## RESUMO

Glioblastoma é um dos tumores primários mais letais do Sistema Nervoso Central. Apesar dos significativos progressos, na tentativa de compreender as vias moleculares que levam ao desenvolvimento deste tumor e suas implicações prognósticas em adultos, comparativamente, poucas análises tem sido feitas em crianças, onde são menos freqüentes e também tem um prognóstico ruim. Para avaliar a localização, idade, sexo, sobrevida e detecção imunoistoquímica para a proteína p53, foram coletados casos de glioblastomas pediátricos dos arquivos de patologia do “Banco de Tumores do Sistema Nervoso Central da cidade de Curitiba, durante o período de 1987 – 2003 e do Hospital Municipal Jesus, na cidade do Rio de Janeiro, no período de 1970 e 1988. Foram identificados 30 casos de glioblastomas, representando 3,37% de todas as neoplasias intracranianas pediátricas, na cidade de Curitiba, doze tumores preencheram os critérios de inclusão para o estudo. A idade dos pacientes variou de 0 a 12 anos, com uma média de 7 anos. Havia 7 pacientes do sexo feminino e 5 do sexo masculino. A sobrevida média foi de 7,9 meses. Quanto a localização, 58,4% dos tumores foram de hemisférios cerebrais, 33,3% em mesencéfalo e tronco encefálico e um caso de cerebelo. O estudo imunoistoquímico demonstrou imunomarcagem para p53 em 9 casos (75%). Em conclusão, glioblastoma tem comportamento semelhante entre adultos e crianças. É uma neoplasia cerebral comum em adultos e pouco freqüente em crianças, além de acometer hemisférios cerebrais pode ser encontrado em tronco encefálico e cerebelo, com imunomarcagem para p53.

**Palavras chaves:** glioblastoma pediátrico, p 53, tumor cerebral pediátrico.

## ABSTRACT

Glioblastoma is one of the most deadly central nervous system primary tumor. Although significant progress has been made in understanding the molecular pathways and prognosis that lead to the development of these tumors in adults, only a few analysis have been made in malignant astrocytoma in childhood comparatively, which are less common and worse than in adults. To evaluate the sex, location, age, survival, and immunohistochemistry stain to detect p53 protein, we collected cases of pediatric glioblastoma from the pathology files of “Central Nervous System Tumors Database” in Curitiba, Brazil, during the period 1987 – 2003 and of the Hospital Municipal Jesus, in Rio de Janeiro, during the period 1970 - 1988. We identified 30 cases as glioblastoma in Curitiba, representing 3,37% of all intracranial neoplasm, 12 tumors met eligibility criteria for this study. The patients age ranged from 0 to 12 years with the median age of 7 years. There were 7 females and 5 males. The median survival was 7,9 months. The tumor was found in cerebral hemispheres (58,4%), mesencephalon and brain stem (33,3%) and one case in cerebellum. Immunostained to p53 in 9 cases (75%). In summary, glioblastoma behaves similarly in children and adults, is the most frequent brain tumor in adults, and in children, has been claimed to occur rather rarely. Glioblastoma was observed in cerebral hemispheres, mesencephalon and cerebellum. A important mark between adults and childhood glioblastoma was immunohistochemistry stain to p53 in infant.

**Key Words:** childhood glioblastoma, p53, pediatric brain tumor.