

**Perfil epidemiológico de pacientes com gliomas de alto grau em um hospital geral do Rio de Janeiro**

**Epidemiological profile of patients with high-grade gliomas at a general hospital in Rio de Janeiro**

Autores (authors): Reis RDD, Silva FHP, Henriques.

1- Rubem David Deziderio Reis – Médico aperfeiçoando em Neurocirurgia do Hospital Naval Marcílio Dias. Rio de Janeiro (RJ). E-mail rubemdavid@hotmail.com

2- Fábio Henrique Pinto da Silva – Chefe da Clínica de Neurocirurgia do Hospital Naval Marcílio Dias. Rio de Janeiro (RJ). E-mail: fabiohps@icloud.com

Autor para correspondência:

Rubem David Deziderio Reis, rubemdavid@hotmail.com. Endereço postal: Rua Cezar Zama, nº185, Lins de Vasconcelos, Rio de Janeiro (RJ). CEP 20.725-090. Tel (21) 2599-5599 - ramal 5461. Clínica de Neurocirurgia. Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), Marinha do Brasil.

Não existe conflito de interesse neste estudo.

## RESUMO

**OBJETIVO.** Correlacionar o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos a ressecção de gliomas de alto grau em um hospital militar do Rio Janeiro à aplicação da terapia adjuvante e desfecho clínico.

**METODOLOGIA.** Foi realizado um estudo retrospectivo e transversal, dos pacientes submetidos a exérese de processos expansivos em um hospital geral no Rio de Janeiro de 2012 a 2019.

**RESULTADOS.** A faixa etária média variou de 21 a 83 anos, com média 48,8 anos em homens e 59,6 anos nas mulheres. O diagnóstico mais prevalente foi glioblastoma, 75% dos casos. A principal localização foram os lobos frontais (36,11%). A sobrevida global em homens foi 528,3 dias e 130,7 dias nas mulheres. A sobrevida global nos não submetidos a terapia adjuvante foi 62,4 dias, apenas radioterapia 121,7 dias e na terapia combinada (quimioterapia e radioterapia) foi 633 dias.

**CONCLUSÃO.** A terapia combinada evidenciou melhores resultados salientando a importância para casos selecionáveis aos métodos. A abordagem de fatores modificáveis pode melhorar o prognóstico e propiciar um diagnóstico mais preciso e precoce. Novos estudos longitudinais nesta população são necessários para interpretação dos dados na assistência.

Palavras-chave: “glioblastoma”, “epidemiologia”, “Quimioterapia adjuvante” e “neurocirurgia”.

## ABSTRACT

**PURPOSE.** Correlate the epidemiological profile of patients undergoing resection of high-grade gliomas in a general hospital in Rio Janeiro with the application of adjuvant therapy and clinical outcome.

**MATERIALS AND METHODS.** A retrospective cross-sectional study was carried out on patients undergoing exeresis of expansive processes in a military hospital in Rio de Janeiro from 2012 to 2019.

**RESULTS.** The average age ranged from 21 to 83 years, with an average of 48.8 years in men and 59.6 years in women. The most prevalent diagnosis was glioblastoma, 75% of cases. The main location was the frontal lobes (36.11%). The overall survival in men was 528.3 days and 130.7 days in women. The overall survival in those not undergoing adjuvant therapy was 62.4 days, only radiotherapy 121.7 days and in combination therapy (chemotherapy and radiotherapy) it was 633 days.

**CONCLUSION.** Combination therapy showed better results stressing the importance to case selectable methods. The approach of modifiable factors can improve the prognosis and provide a more accurate and early diagnosis. New longitudinal studies in this population are needed to interpret the data in care.

Key-words: "glioblastoma", "epidemiology", "Chemoterapy adjuvant" and "neurosurgery".

## INTRODUÇÃO

No sistema nervoso central (SNC), os gliomas são as neoplasias primárias mais comuns correspondendo a cerca de 90% do total, com sobrevida global de 10% em 6 meses (1).

O tipo mais comum de glioma de alto grau é o glioblastoma correspondendo a 60-70%, 10 a 15% astrocitomas anaplásicos, cerca de 10% são oligodendromas anaplásicos e 10% são de outros tipos histológicos. São mais prevalentes em homens (cerca de 79% dos casos) e principalmente em indivíduos brancos (1).

No Brasil, dados do Ministério da Saúde (MS), indicam uma incidência do total de câncer no sistema nervoso central de 2,6% (5.870 casos) em homens e 2,3% (5.230 casos) nas mulheres (2), quando comparados com os demais tipos histológicos, enquanto nos Estados Unidos, foi relatada uma taxa de incidência de 4,40/100.000 habitantes de glioblastoma (3), com uma sobrevida de 5 anos, para apenas 5% dos casos (3,4).

A apresentação clínica está diretamente relacionada a localização podendo apresentar-se desde uma síndrome de hipertensão intracraniana ou, quando em áreas cognatas cursar com crises convulsivas, alterações cognitivas, déficits motores ou sensitivos, alterações em campo visual ou deficit neurológicos focais (5).

Na avaliação pré-operatória dos pacientes com tumores cerebrais primários a RNM é o exame de escolha em que se observa heterogeneidade na substância branca, edema vasogênico em torno do tumor, paredes grossas, irregulares e necrose no centro da lesão além de captação do contraste devido a neovascularização e ruptura da barreira hematoencefálica (5).

A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) nas ponderações T1 e T2 é frequentemente utilizada no diagnóstico de lesões encefálicas de várias etiologias. Quando utilizado o contraste paramagnético fornece informações da sua distribuição nos tecidos, evidenciando integridade ou quebra da barreira hematoencefálica, edema perilesional, presença de lesão tumoral a distância, hemorragia, necrose e efeito de massa. Entretanto, podem ocorrer divergências entre os aspectos observados por este método de imagem e os resultados anatomopatológicos (6).

As neoplasias de alto grau estão associadas a quebra da barreira hematoencefálica, entretanto o edema perilesional na RNM convencional ponderada em T2 não é específica, podendo representar infiltração tumoral, edema vasogênico ou ambos. Os parâmetros mais sensíveis na RNM convencional para os gliomas de alto grau são o efeito de massa e a presença de necrose, contudo são pouco específicos (6). Algumas características na RNM de encéfalo demonstram que quanto maior é a vascularização e a capilaridade pior é o grau histopatológico do tumor (1).

A mensuração do edema através de várias técnicas com a RNM tem sido estudada como um fator facilitador na programação cirúrgica. Quanto maior o grau de malignidade, maior a densidade celular nestes tumores. As organelas citoplasmáticas engurjitadas também foram detectadas em tumores malignos devido o metabolismo vigoroso e hipóxia relativa. A técnica COWF (*cytoplasmic organelle water fraction*) tem sido estudada nesta finalidade como uma associação positiva com o grau de malignidade de tumores, sendo a proporção de água em organelas citoplasmáticas em relação a água do tecido em questão (7).

Quando as imagens dos gliomas são homogêneas na RNM de encéfalo, a utilização do índice de Cho (valor semiquantitativo) medido na espectroscopia é um preditor confiável da atividade destes tumores, sendo uma alternativa pré-operatória a ser adotada limitando apenas pela disponibilidade e o custo do método neste perfil de paciente (8). (8). A espectroscopia de prótons por ressonância magnética demonstrou-se uma ferramenta não invasiva para medir uma variedade de propriedades metabólicas do tecido cerebral in vivo, permitindo a avaliação destes tumores em nível molecular (9).

Os dados da espectroscopia de prótons por RNM correspondem às características histológicas das células de glioma e podem ser usados para determinar a diferenciação e classificação do tumor, bem como no planejamento terapêutico e radioterapia. Demonstrou-se um método útil na identificação de mudanças precoces no metabolismo das células e na análise da extensão da infiltração do glioma (9).

O exame histopatológico é o padrão-ouro para o diagnóstico dos gliomas, mas só fica disponível depois da realização da neurocirurgia não sendo útil na programação do procedimento (7).

Com relação aos marcadores imuno-histoquímicos para a proliferação celular, o mais citado é o ki-67 enquanto o p53 destaca-se na identificação de apoptose. A expressão da proteína Ki-67 pelo cromossomo 10 é regulada por cascatas proteolíticas em todas as fases do ciclo celular, exceto a G0, embora se desconheça a sua função no organismo (1).

Em algumas situações clínicas específicas devemos ampliar o espectro de diagnósticos diferenciais de gliomas de alto grau, como no caso da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), considerando a possibilidade de toxoplasmose, criptococose, paracoccidiodomicose, neurotuberculose, sífilis, borreliose, aspergilose, doença de Chagas (em zonas endêmicas), lesões metastáticas, sarcoidose e linfoma primário do sistema nervoso central nos pacientes imunossuprimidos (10).

Destacam-se no diagnóstico diferencial os linfomas do sistema nervoso central, em especial a linfomatose cerebral por sua característica infiltrativa e difusa similar ao glioma infiltrativo e difuso. Além de não promover a ruptura da barreira hematoencefálica possui características peculiares, tais como a ausência de efeito de massa e de impregnação do contraste paramagnético no exame de ressonância magnética do encéfalo, sendo supratentorial em cerca de 95% dos casos (11).

Na prática clínica, ainda existe dificuldade radiológica em distinguir gliomas de outros tumores intracranianos, como os linfomas primários do SNC, que possuem tratamentos completamente diferentes. Um diagnóstico de imagem mais preciso pode evitar cirurgias e custos desnecessários (7).

Quando analisado as peculiaridades de um hospital militar geral verificam-se aspectos globais diferenciados haja visto, que o padrão de vida dos militares na ativa com maior prática de exercícios físicos, distribuição por gênero e faixa etária média diferente da população geral além de outros fatores que tornam importante a definição epidemiológica dos portadores de gliomas de alto grau e o seu confronto com os achados na literatura para melhor interpretação de dados genéricos visando o aperfeiçoamento da assistência a este grupo de pacientes.

Este estudo buscou a identificação do perfil epidemiológico dos pacientes submetidos a neurocirurgia para ressecção de gliomas de alto grau em um hospital militar do Rio Janeiro ao longo de 8 anos, a fim de correlacionar a aplicação da terapia adjuvante com o desfecho clínico.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo retrospectivo e observacional, utilizando-se busca ativa dos pacientes submetidos a procedimento neurocirúrgico para exérese de processos expansivos, com estudo histopatológico compatível com glioma de alto grau, assim como os dados de terapia adjuvantes (radioterapia exclusiva

ou combinada com quimioterapia) e o tempo até o desfecho, utilizando-se o período compreendido entre 2012 e 2019.

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Pesquisas Biomédicas e aprovado sob o nº CAAE 08038419.6.0000.5256.

Foram incluídos os pacientes maiores de 18 anos de idade, submetidos a procedimento neurocirúrgico para exérese de glioma de alto grau, com relatório da neurocirurgia, laudo de patologia e da ressonância magnética de encéfalo presentes no prontuário. Foram excluídos os pacientes menores de 18 anos, com laudo histopatológico diferente de gliomas de alto grau, ou ainda os que foram submetidos ao procedimento em outra unidade hospitalar.

Os dados dos pacientes foram codificados e transferidos para um banco de dados utilizando o programa Excel 12.0 (Office 2007) e processados por meio do programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 20.0 para *Windows*, e utilizados teste qui-quadrado para comparação entre os tempos de desfecho entre terapia combinada e radioterapia exclusiva, assim como estimativa de risco.

## RESULTADOS

Foram selecionados dentre o banco de tumores, 50 pacientes que fizeram a exérese de processos expansivos do SNC, sendo que 36 casos atendiam aos critérios de inclusão, com idade variando de 21 a 83 anos, com média de 52,7 anos, sendo entre o gênero masculino 48,8 anos e no feminino 59,6 anos.

A distribuição nos anos foi de 2,7% em 2019, apenas do sexo feminino, 13,9% em 2018 (3 masculino e 2 feminino), 11,1% em 2017 (1 masculino e 3 feminino), 16,6% em 2016 (4 masculino e 2 feminino), 13,9 em 2015 (4 do sexo masculino e 1 do feminino), 22,2% em 2014 (7 do sexo masculino e 1 do feminino), 8,3% em 2013 (2 masculino e 1 feminino) e 11,1% em 2012 (2 masculino e 2 feminino), totalizando 36 pacientes (23 homens e 13 mulheres), conforme detalhamento na tabela 1.

Tabela 1: Distribuição dos casos ao longo dos anos, de acordo com o gênero

Gênero	Ano							
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Masculino	2	2	7	4	4	1	3	0

Feminino	2	1	1	1	2	3	2	1
TOTAL	4	3	8	5	6	4	5	1

Com relação à localização a maioria foi identificadas no hemisfério direito 55% dos casos e majoritadamente no sexo masculino, conforme evidencia a tabela 2.

Tabela 2: Distribuição dos casos de acordo com a localização e gênero

Localização	Casos totais (N = 36)
Hemisfério Direito	20
<i>Masculino</i>	14
<i>Feminino</i>	6
Hemisfério Esquerdo	13
<i>Masculino</i>	7
<i>Feminino</i>	6
Intraventricular	1
<i>Masculino</i>	-
<i>Feminino</i>	1
Corpo Caloso	2
<i>Masculino</i>	2
<i>Feminino</i>	-

O diagnóstico mais prevalente foi de glioblastoma com 27 casos (75% dos casos), sendo 16 casos masculinos e 11 femininos, a média de idade foi 61,73 no geral, sendo 57,56 nos homens e 62,18 em mulheres. Astrocitoma anaplásico (grau III da OMS), 2 casos masculinos e 1 feminino. Um oligodendroglioma (sexo masculino). Ganglioma 2 casos, um em cada gênero. Um astrocitoma grau 4 com componente oligodendroglioma anaplásico grau 3. Ependimoma 2 casos no sexo masculino.

Tabela 3: Dados clínicos dos pacientes incluídos no estudo

Abreviação	Tipo Histopatológico
------------	----------------------

ACIIAUS	WHO III	WHO IV
<i>N total</i>	6	27
<i>Idade (anos)</i>		
Média	38,6	60,15
<i>Gênero</i>		
Feminino	2	11
Masculino	4	16
<i>Terapia Adjuvante</i>		
RxT	0	5
Qt + RxT	5	17
Sem terapia	1	5
<i>Sobrevida (dias)*</i>		
>180	2	10
<180	1	10

\* Apenas pacientes que fizeram acompanhamento pós-operatório em nosso Serviço

Dentre os pacientes, 36,1% (13) realizaram a quantificação do ki-67, sendo 8 homens e 5 mulheres. Destes pacientes 38,4% (60 % de homens e 40% de mulheres) tiveram ki-67 entre 25-50% e 23% (3) tiveram menor que 2%.

Do total de pacientes, apenas 13,9% não foram submetidos a alguma terapia adjuvante, correspondendo a 15,3% das mulheres e 13% dos homens. A principal terapia adjuntante foi a associação de quimioterapia com radioterapia, aplicada em 63,8% dos pacientes, seguido por 22,2% submetidos apenas radioterapia e nenhum realizou apenas quimioterapia.

Não foram obtidos dados de sobrevida de 27,7% pacientes (11,1% de mulheres e 15,9% de homens) por falta de seguimento pós-cirúrgico associado, principalmente, à assistência ter sido realizado posteriormente em outras unidades hospitalares. A sobrevida global foi de 390,7 dias, sendo 528,3 dias em homens e 130,7 dias entre as mulheres.

A sobrevida das mulheres submetidas unicamente a radioterapia foi de 116 dias, daquelas submetidas a terapia combinada de radioterapia com quimioterapia 179 dias, 56,5 dias dentre aquelas não submetidas a nenhum tratamento adjuvante. Com relação à sobrevida masculina observa-se 168



dias em pacientes submetidos unicamente a radioterapia, 814,7 dias naqueles submetidos a quimioterapia e radioterapia e 66,3 dias naqueles não submetidos a estas terapias adjuvantes. A sobrevida global entre os pacientes não submetidos a terapia adjuvante foi de 62,4 dias, somente radioterapia 121,7 dias (p valor = 0,63) e na terapia combinada 633 dias (p valor= 0,006).

Tanto a terapia isolada quanto a terapia combinada apresentaram-se como fatores de aumento da sobrevida neste estudo. A análise quanto ao desfecho de sobrevida está detalhada na tabela 3.

A sobrevida dos pacientes com diagnóstico de glioblastoma multiforme foi 282 dias (395 dias em homens e 130,7 dias em mulheres), astrocitoma anaplasico 723 dias (dados registrados apenas de um paciente do sexo masculino), oligodendroglioma anaplásico sem registro de dados, ganglioglioma anaplásico 210 dias (referente a apenas um paciente do sexo masculino) e ependimoma anaplásico 2436 dias (um paciente do sexo masculino).

Tabela 4: Dados de sobrevida relacionados as terapias

Terapia	Sobrevida (%)		OR (IC 95%)	p-valor*
	< 180 dias	>180 dias	>180 dias	
Radioterapia	46,2	23,1	0,150	0,630
Rxt + Qt	23,1	76,9	2,308	<b>0,006</b>
Sem terapia	30,8	0,0	0,0	----

OR: *Odds Ratio*; IC: Intervalo de confiança 95%; \*teste exato de Fisher

## DISCUSSÃO

A OMS (Organização Mundial da Saúde) estabeleceu em 2016 a classificação dos tumores primários baseando-se em critérios fenotípicos e moleculares para tipificar os tumores, somando, ao exame anatomopatológico clássico, a imuno-histoquímica com a identificação do gene isocitrato desidrogenase IDH 1 e a biologia molecular. Nesta classificação os gliomas são divididos em astrocísticos difusos (a maioria dos astrocitomas e oligodendrogliomas), outros astrocísticos, gliomas ependimários e outros gliomas.(13)

Neste estudo o tipo histológico (anatomopatológico clássico) mais frequente foi glioblastoma com 75% dos casos, sendo responsável por 69,5% dos tumores no sexo masculino confirmando os

dados de que o glioblastoma é o tipo mais comum de glioma e o mais prevalente no sexo masculino, sendo associado a uma sobrevida muito baixa (2,7). Foi seguido pelo astrocitoma anaplásico e ependimoma com 8,7% cada, sendo ainda representados com 4,3%, o oligodendroglioma, ganglioma maligno e astrocitoma anaplásico com componente oligodendroglioma nesse gênero. No sexo feminino, os glioblastomas foram 84,6% dos tumores, seguido por oligodendroglioma anaplásico e ganglioma maligno com 7,7% cada um.

No estudo conduzido por Joaquim et al (2014) a idade média dos pacientes com astrocitoma anaplásico foi maior do que a encontrada neste estudo (33 anos), sendo relatado a quinta década de vida. Nenhum caso foi associado a síndromes específicas como neurofibromatose, Turcot e Li-Fraumeni (6).

Segundo Almeida et al (2016), os locais primários de aparecimentos dos gliomas de alto grau incluem o cerebelo, os ventrículos laterais, o quiasma óptico e a medula espinhal entretando alguns subtipos como o glioma de células gigantes tem predileção aos hemisférios cerebrais, especialmente nos lobos temporal e parietal. Entretanto neste estudo, nenhum caso cerebelar e no quiasma foi encontrado, sendo o intraventricular correspondendo a 5,4% dos casos (5).

A localização mais prevalente de gliomas de alto grau neste estudo foi nos lobos frontais, correspondendo a 36,11% do total (13 casos), com maior prevalência no sexo masculino (76,9%, com 10 casos) e média etária de 51,1 anos (variando de 72 a 33 anos) um pouco maior do que com os 48,8 anos de média global nesta população masculina do estudo.

Cury et al, identificaram um aumento da expressão do Ki-67 de acordo com os graus do astrocitoma (1) e citou que outros autores mostraram que a expressão do Ki-67 não foi preditora de maior sobrevivência enquanto estudos demonstraram que este marcador pode ser um importante fator prognóstico clínico de astrocitomas(6). Dente os pacientes com glioma de alto grau deste estudo, 38,4% (sendo destes 60% homens e 40% mulheres) tiveram ki-67 entre 25-50% e apenas 23% Ki-67 menor que 2%.

A sobrevida dos pacientes com glioblastoma foi de 292 dias, sendo menor do que a encontrada na literatura, devido principalmente aos dados encontrados no sexo feminino (sobrevida média de 130,7 dias). Quando os dados são relativos apenas ao sexo maculino a sobrevida média de 395 dias ficou similar ao citado por Joaquim et al que relacionou valores de sobrevida média entre 360 a 450

dias nos casos de glioblastoma multiforme. A sobrevida do paciente com astrocitoma anaplásico também foi menor que os dados citados, com 273 dias em comparação ao relatado de até 5 anos (6).

O prognóstico está relacionado a vários fatores, para os astrocitomas, por exemplo, está associado à classificação histológica, idade no momento do diagnóstico, presença de crises convulsivas, escala de desempenho de Karnofsky, localização da lesão, eficácia da quimioterapia e radioterapia, extensão da exérese cirúrgica e recorrência após a neurocirurgia (6).

O Ki-67 isoladamente não pode ser usado como fator diagnóstico, mas deve ser usado em sinergia com critérios tradicionais de malignidade histológica na avaliação dos graus do astrocitoma (12).

## CONCLUSÃO

A terapia combinada (quimioterapia e radioterapia) mostrou-se superior a radioterapia isolada (p valor 0,006 e 0,630) salientando a importância da indicação destas terapias para caso selecionáveis aos métodos, como evidenciado no estudo.

O Ki-67 pode ser utilizado de forma adicional na avaliação dos graus do astrocitoma, sendo sugerida maior acessibilidade, disponibilidade e indicação de realização em casos de suspeita de glioma do sistema nervoso central.

O presente estudo contempla as limitações de um estudo retrospectivo (limitado a prevalência da dos gliomas de alto grau) e, por se basear em um único centro restringe os dados obtidos, gerando um viés de seleção de casos mais complexos e tipos histológicos mais infrequentes.

A notificação destes tumores possui dados estatísticos subnotificados, gerando a necessidade da documentação dessas informações em análises comparativas regionais e temporais para melhor gestão hospitalar laboratorial e para a prática clínica.(14)

O melhor entendimento do perfil epidemiológico dos pacientes portadores de gliomas de alto grau operados em um hospital militar do Rio de Janeiro e a identificação de fatores populacionais modificáveis pode ser utilizada para melhorar o prognóstico e propiciar medidas promotoras de um diagnóstico mais preciso e precoce<sup>9</sup>, sendo que estudos longitudinais voltados a características da população militar atendida no nosocômio em questão é necessário para a interpretação dos dados científicos para a assistência.

## REFERÊNCIAS

1. Cury P, Filho J, Arruda D, Rufca G, Zerbini R. Correlação entre ressonância magnética, expressão do Ki-67 e p53, e prognóstico em astrocitomas. *Brazilian Neurosurg.* 2015; 34(02):103-9.
2. MS, Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Incidência de câncer no sistema nervoso central no Brasil. 2021.
3. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015;17:iv 1-62.
4. Delgado-López PD, Corrales-García EM. Survival in Glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clin Transl Oncol.* 2016; 18(11):1062-71
5. Almeida LP, Finger G, Gallo P, Cambruzzi E, Colaço CF, Rutzen AT, et al. Glioblastoma multiforme de células gigantes: Relato de caso e revisão de literatura. *J Bras Neurocir.* 2017;27(3):253-7.
6. Joaquim AF, Almeida JPC, Ghizoni E, Valadares MC e Tedeschi H. Manejo dos Pacientes com Gliomas de Alto Grau. *Jornal Brasileiro de Neurocirurgia.* 2014; 25 (1): 59-71.
7. Ling C, Shi F, Zhang J, Jiang B, Dong F, Zeng Q. In vivo measurement of cytoplasmic organelle water fraction using diffusion-weighted imaging: Application in the malignant grading and differential diagnosis of gliomas. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(46):e17949.
8. Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, Yoshimoto T. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. *Am J Neuroradiol.* 2000;21(4):659–65.
9. Fu J, Shu J, Yu X, Pan J, Lv G, Zhou S, et al. Predicting tumor recurrence of astrocytoma by Ki-67 and proton magnetic resonance spectra. *Int J Clin Exp Med.* 2017;10(7):11187–96.
10. Carri J, Bianco A, Carri A. Doença granulomatosa mimetizando lesão gliomatosa. *Brazilian Neurosurg.* 2016;35(01):089–96.

11. Santos PSF, Vinholi A, Silva TR, Koike M e Sato HK. Linfomatose cerebral: um raro diagnóstico para demência rapidamente progressiva. Relato de caso e revisão de literatura. J Bras Neurocirurg. 2015; 26 (4): 315-319.
12. Khalid Z, Almukhtar S, Kamal MS, Abd SA. Original Paper Immunohistochemical Expression of Ki 67 & CD31 in Iraqi patients with Astrocytomas, A clinicopathological Studies. 2019;12(1):4077–86.
13. Valadares, AD, Kaneshima, AMS, Kaneshima, EN et al. Perfil anatomopatológico e imuno-histoquímico de gliomas em pacientes da região de Maringá-PR. Rev Bras. Cancerologia 2021; 67(3):e-101287.
14. Maffei, RTLN, Romdelli, I, Martini Filho, D. Frequencia dos tipos histológicos de tumores no sistema nervoso central em um hospital universitário: levantamento de casos ao longo de quatro anos. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2021; 66:e033.