



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Ensino  
Programa de Residência Médica em Patologia**

**ANGÉLICA TOTH CERQUEIRA**

**GLIOMA PONTINO INTRÍNSECO DIFUSO EM CRIANÇAS:  
UM DIAGNÓSTICO RARO**

**Rio de Janeiro  
2024**

**ANGÉLICA TOTH CERQUEIRA**

**GLIOMA PONTINO INTRÍNSECO DIFUSO EM CRIANÇAS:  
UM DIAGNÓSTICO RARO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para a  
conclusão do Programa de  
Residência Médica em Patologia

Orientadora: Dra. Ana Lucia Amaral Eisenberg

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
INCA/COENS/SEITEC/NSIB  
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

C416g Cerqueira, Angélica Toth.

Glioma pontino intrínseco difuso em crianças: um diagnóstico raro / Angélica Toth  
Cerqueira. - Rio de Janeiro, 2024.  
24 f.: il. color.

Trabalho de conclusão de curso (Residência Médica) – Instituto Nacional de  
Câncer, Programa de Residência Médica em Patologia, Rio de Janeiro, 2024.

Orientadora: Dra. Ana Lucia Amaral Eisenberg.  
Revisora: Dra. Shirley Burburan

1. Glioma pontino intrínseco difusor. 2. Pediatria. 3. Neoplasias do tronco encefálico.  
I. Eisenberg, Ana Lucia Amaral. II. Burburan, Shirley. III. Instituto Nacional de  
Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 892

CDD edição 23ª

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta obra,  
desde que citada a fonte.

**ANGÉLICA TOTH CERQUEIRA**

**Glioma pontino intrínseco difuso em crianças: um diagnóstico raro**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer como requisito parcial para a  
conclusão do Programa de  
Residência Médica em Patologia.

Aprovado em: 18 de janeiro de 2024.

Banca examinadora:

Ana Lucia Amaral Eisenberg  
Instituto Nacional de Câncer

Dra. Shirley Burburan  
Instituto Nacional de Câncer

Rio de Janeiro

2024

## RESUMO

CERQUEIRA, Angélica Toth. **Glioma pontino intrínseco difuso em crianças:** um diagnóstico raro. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Patologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

O glioma pontino intrínseco difuso (GPID) é um tumor cerebral maligno e raro em crianças, apresentando baixa sobrevida. Este estudo tem como objetivo analisar e agrupar estudos sobre o glioma pontino intrínseco difuso, explorando métodos diagnósticos, tratamentos e desafios associados. Trata-se de uma revisão integrada da literatura, com pesquisa bibliográfica em bases de dados PubMed, *Google Scholar*, *Springer link*, *Willey Online Library*, em trabalhos publicados dentro de um período de sete anos (2017-2023). Essa revisão abrange 341 pacientes com GPID, com o uso de métodos como ressonância magnética (RNM), biópsias e diversos tratamentos (Zr-bevacizumabe, células T GD2-CAR, radioterapia, vorinostat). A classificação em sobreviventes de curto e longo prazos, heterogeneidade na captação de Zr-bevacizumabe e interações farmacocinéticas são discutidas, assim como os desafios da radioterapia paliativa. A idade e a duração dos sintomas afetam a sobrevida. As restrições em procedimentos invasivos, como biópsias, ilustram a complexidade no diagnóstico e tratamento do GPID, acentuando desafios clínicos. É possível concluir que existe necessidade de mais pesquisas para desenvolver intervenções inovadoras e precisas, no intuito de melhorar o prognóstico associado ao GPID.

Palavras-chave: glioma pontino intrínseco difuso; neoplasias do tronco encefálico; pediatria.

## ABSTRACT

CERQUEIRA, Angélica Toth. **Diffuse intrinsic pontine glioma in children: a rare diagnosis.** Final paper (Medical Residency in Pathology) — National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) is a malignant and rare brain tumor in children, with poor survival. This study aims to analyze and group studies on diffuse intrinsic pontine glioma, exploring diagnostic methods, treatments and associated challenges. This is an integrated literature review, with bibliographic research in databases PubMed, Google Scholar, Springer link, Willey Online Library, in works published within a period of seven years (2017-2023). This review covers 341 patients with IDPG, using methods such as magnetic resonance imaging (MRI), biopsies and various treatments (Zr-bevacizumab, GD2-CAR T cells, radiotherapy, vorinostat). Classification into short- and long-term survivors, heterogeneity in Zr-bevacizumab uptake, and pharmacokinetic interactions are discussed, as are the challenges of palliative radiotherapy. Age and duration of symptoms affect survival. Restrictions on invasive procedures, such as biopsies, illustrate the complexity in diagnosing and treating IDPG, accentuating clinical challenges. It is possible to conclude that there is a need for more research to develop innovative and precise interventions, with the aim of improving the prognosis associated with IDPG.

Keywords: diffuse intrinsic pontine glioma; brain stem neoplasms; pediatrics.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Seleção dos estudos.....	4
Quadro 1 - Síntese dos estudos.....	5

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	MATERIAL E MÉTODOS.....	3
2.1	<i>Avaliação preliminar dos estudos</i> .....	3
2.2	<i>Análise dos estudos</i> .....	4
3	RESULTADOS.....	10
4	DISCUSSÃO.....	12
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	14
	REFERÊNCIAS.....	15

## 1 INTRODUÇÃO

O glioma pontino intrínseco difuso (GPID) é um tumor cerebral maligno com representação entre 10 e 15% de todos os tumores cerebrais em crianças (Roux *et al.*, 2020; Jaimes *et al.*, 2020) e por 75% a 80% dos tumores pediátricos do tronco cerebral (Rechberger *et al.*, 2020; Jaimes *et al.*, 2020). Os GPID de alto grau em crianças são tumores cerebrais raros e incuráveis, exibindo biologia única quando comparados aos cânceres encontrados em adultos (Mackay *et al.*, 2017).

Apesar da terapia médica, esses tumores têm um prognóstico ruim, com uma sobrevida média de um, dois e três anos de 41%, 15,3% e 7,2%, respectivamente (Jaimes *et al.*, 2020) e abaixo de 5% em cinco anos sendo, então, uma das principais causas de morbidade e mortalidade na população pediátrica (Rechberger *et al.*, 2020).

A sobrevida de longo prazo, caracterizada por uma sobrevivência global superior a dois anos, é uma ocorrência rara, registrada em menos de 10% dos pacientes diagnosticados com GPID. Diversos elementos podem contribuir para uma perspectiva mais otimista, como a idade mais jovem no diagnóstico (inferior a três anos), um período mais prolongado de sintomas antes do diagnóstico, a ausência de realce do anel à RNM durante a avaliação inicial e a presença ou ausência de mutações específicas em H3F3A ou HIST1H3B, respectivamente (Erker *et al.*, 2022).

O diagnóstico de GPID é mais comumente feito por critérios clínicos e dados radiológicos (RNM), embora a biópsia do tronco cerebral tem se tornado mais comum ultimamente. No exame clínico, os achados característicos incluem a tríade de múltiplas neuropatias cranianas, sinais de trato longo (hiperreflexia, clônus, aumento do tônus e presença de reflexo de Babinski) e ataxia. Na RNM, a massa homogênea centrada é na ponte (50% da ponte). Em T1, os GPIDs são hipointensos ou isointensos; em T2 e nas sequências de recuperação de inversão atenuada por fluido, hiperintensos. Podem apresentar pouco ou nenhum realce de contraste no diagnóstico inicial, sendo que os padrões de realce podem variar consideravelmente (Cooney *et al.*, 2020).

Em virtude da localização delicada do tumor, a ressecção cirúrgica se mostra inviável. Nesse contexto, a radioterapia permanece como a abordagem padrão no momento do diagnóstico, oferecendo um benefício modesto de sobrevida de aproximadamente três meses. Até o presente, a quimioterapia não demonstrou

eficácia comprovada neste cenário clínico específico (El-Khouly *et al.*, 2019). Os esteroides e o bevacizumabe têm sido empregados no tratamento de pacientes com GPID, desde o momento do diagnóstico até os cuidados de fim de vida (Cooney *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a pesquisa sobre o GPID é de extrema importância devido à gravidade e desafios apresentados por esse tipo de tumor cerebral maligno, que representa uma parcela significativa dos casos em crianças.

Este trabalho tem por objetivo analisar e agrupar estudos sobre o GPID, explorando métodos diagnósticos, tratamentos e desafios associados.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrada da literatura, para reunir estudos sobre os “Gliomas Pontinos Intrínsecos Difusos em Crianças”. Para o desenvolvimento deste, foi elaborada a seguinte pergunta norteadora: “Como a comunidade médica está abordando os desafios associados ao Glioma Pontino Intrínseco Difuso em Crianças, uma doença rara e letal, para melhorar o diagnóstico, o tratamento e a qualidade de vida dos pacientes afetados?”

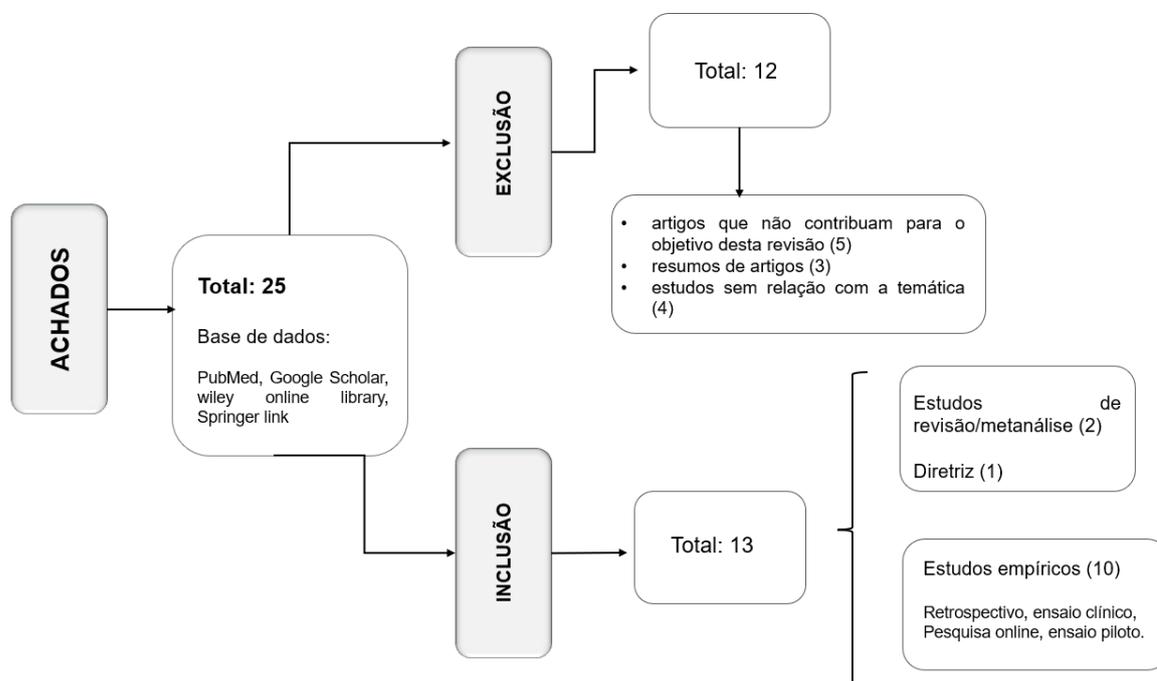
Para responder a esses questionamentos, foi realizada uma pesquisa bibliográfica do mês de novembro ao mês de dezembro do ano de 2023, tendo por base os dados do PubMed, do *Google Scholar*, do *Springer link*, do *Wiley Online Library*, em trabalhos publicados dentro de um período de sete anos (2017-2023). Na pesquisa foram utilizados os seguintes descritores em ciências da saúde/ *medical subject Headings – DeCS/ MeSH*: “Criança; Oncologia; Glioma”.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: 1) estudos na língua inglesa; 2) estudos originais; 3) estudos de revisão de literatura; 4) diretrizes. Os critérios de exclusão estabelecidos foram 1) artigos que não contribuam para os objetivos desta revisão; 2) somente resumos de artigos; 3) estudos sem relação com a temática.

### 2.1 Avaliação preliminar dos estudos

Na pesquisa foram encontrados 25 estudos, dos quais 12 não obedeceram aos critérios de inclusão. Nesse sentido, após a seleção por critérios de inclusão permaneceram na presente revisão integrada um total de 13 estudos, sendo: um estudo de revisão (Rechberger *et al.*, 2020), uma meta-análise (Mackay *et al.*, 2017), um estudo de coorte retrospectiva (Roux *et al.*, 2020), cinco ensaios clínicos (Jansen *et al.*, 2017; Jaimes *et al.*, 2020; Gibson *et al.*, 2021; Majzner *et al.*, 2022; Su *et al.*, 2022); uma diretriz (Cooney *et al.*, 2020), uma análise retrospectiva (Erker *et al.*, 2022), um estudo de pesquisa *on-line* (El-Khouly *et al.*, 2019), um ensaio piloto (Mueller *et al.*, 2019), um caso clínico (Calderón *et al.*, 2020), conforme Figura 1.

Figura 1- Seleção dos estudos.



Fonte: a autora (2023).

## 2.2 Análise dos estudos

Dos 13 artigos incluídos nesta revisão integrada da literatura (estudos de revisão/metanálise, diretriz e estudos empíricos), foram selecionados nove estudos originais (estudos empíricos) para serem apresentados nos resultados deste trabalho. Esses estudos tiveram as suas principais informações sintetizadas, obedecendo a seguinte ordem: autor/ano, paciente (N)/ idade, profissionais de saúde (N), métodos, resultados/conclusão.

Quadro 1- Síntese dos estudos

Autor Ano	Pacientes (n) Idade	Profissionais de saúde (n)	Métodos	Resultados/Conclusão
Janen <i>et al.</i> 2017	N: sete  Idade: 6 a 17 anos	-	Zr-bevacizumabe (0,1 mg/kg; 0,9 MBq/kg) pelo menos duas semanas após o término da radioterapia.  Todos os pacientes foram submetidos a ressonância magnética com contraste (gadolínio).	Cinco dos sete tumores primários mostraram captação focal de Zr-bevacizumabe.  Foi observado heterogeneidade inter e intratumoral de captação, e a captação de Zr-bevacizumabe estava presente, predominantemente, em 4/5 pacientes; em áreas com contraste de ressonância magnética.  A dose eficaz média por paciente foi de 0,9 mSv/MBq.
Mueller <i>et al.</i> 2019	N: 15  idade mediana: 7 anos (4 a 25 anos)	-	Pacientes submetidos a biópsias por agulha estereotáxica  Tempo médio entre a biópsia e o início da radiação = 13 dias (seis a 22).  O desenvolvimento de linhagem celular derivada do paciente foi tentado para cada sujeito.	Os genes mais comumente alterados foram <i>H3F3A</i> (80%), <i>TP53</i> (73%), <i>ATRX</i> (33%), <i>PDGFRA</i> (27%) e <i>PPM1D</i> (20%).

El-Khouly <i>et al.</i> , 2019	-	N: 74 que tratam pacientes DIPG (87,8% oncologistas pediátricos)	<p>Pesquisa online sobre os regimes de tratamento utilizados em pacientes com GPID no momento do diagnóstico e na primeira e subsequente progressão da doença.</p>	<p>41,9% realizaram biópsias de seus pacientes com pouca frequência.</p> <p>Apenas 13,5% fizeram biópsias de todos os pacientes com GPID.</p> <p>54,1% trataram seus pacientes apenas com radioterapia no momento do diagnóstico.</p> <p>44,6% preferiram a radioterapia combinada com quimioterapia.</p> <p>Na progressão da doença, as estratégias de tratamento se diversificaram e a tendência de não tratamento aumentou de 1,4% no diagnóstico para 77,0% após a segunda progressão.</p>
Jaimes <i>et al.</i> 2020	<p>N: 50 (que tiveram biópsia e RNM); 52% mulheres.</p> <p>Idade: mediana de 6 anos (3,3 a 17,5).</p>	-	<p>Análise de RNM iniciais de indivíduos GPID.</p> <p>Análise retrospectiva: volume tumoral RIAF /T2, aumento do volume tumoral, presença de cisto e/ou necrose, mediana, média, moda, assimetria, curtose do volume tumoral CDA com base no RIAF e realce.</p>	<p>23 pacientes apresentaram mutações de histonas em H3F3A, oito em HIST1H3B e três em HIST1H3C.</p>

Calderón 2020	N: um (mulher)  Idade: 2 anos.	-	Apresentou ataxia, hemiparesia direita e disfagia.  Análise de RNM.  Biópsia não realizada, devido ao grande seio sigmoide esquerdo que ocupava todo o diâmetro da craniectomia suboccipital lateral e sangramento profuso do seio sigmoide que não permitia o acesso à fossa posterior.	Não foi iniciada radioterapia com intuito paliativo, devido a rápida deterioração neurológica, seguida de óbito.
Gibson <i>et al.</i> 2021	N: 36  Idade: 2,9 a 21,3 anos	-	Tratados por via oral uma ou duas vezes ao dia com 100 a 215 mg/m <sup>2</sup> de crizotinibe e 50 a 65 mg/m <sup>2</sup> de dasatinibe	Foi observado potencial interação farmacocinética entre crizotinib e dasatinib em crianças com GAA e GPID.  A exposição ao crizotinib foi significativamente mais elevada em doentes com excesso de peso/obesidade, que podem necessitar de um ajuste posológico.
Erker <i>et al.</i> 2022	N: 152 (53% homens).	-	SCP e SLP foram definidos como tendo tempos de SG <24 ou ≥24 meses.	11,8% SLP tiveram maior probabilidade de serem mais velhos (P < 0,01) e apresentarem maior duração dos sintomas (P < 0,01).

	<p>Idade: mediana de 12 anos (10 a 26,8).</p>			<p>Biópsia e/ou autópsia foram realizadas em 50 pacientes (33%); 77%, 61%, 33% e 6% dos pacientes testados tinham mutações/alterações no genoma H3K27M (H3F3A ou HIST1H3B), TP53, ATRX e ACVR1, respectivamente.</p> <p>A presença ou ausência de alterações no H3 não afetou a sobrevida.</p> <p>Pacientes <math>\geq 10</math> anos com GPID tiveram sobrevida média de 13 meses.</p>
<p>Majzner <i>et al.</i> 2022</p>	<p>N: um (mulher).</p> <p>Idade: 14 anos.</p>	-	<p>Na radiografia: progressão tumoral.</p> <p>Tratamento com células T GD2-CAR por via intravenosa.</p>	<p>No 6º dia após tratamento apresentou síndrome de liberação de citocinas grau 1 (SRC; febre=40,1 °C) e piora dos sintomas dos nervos cranianos, consistentes com NAIT.</p> <p>Tratada com tocilizumabe (um IL-6 antagonistas) e corticosteroides</p> <p>No 9º dia apresentou febre, hipertensão, diminuição da responsividade, hemiplegia e postura extensora. PIC de 22 mmHg</p> <p>Óbito: três meses após a infusão de células T GD2-CAR.</p>

Su <i>et al.</i> 2022	N: 79 (38 mulheres).  Idade: 3,3- 19,4 anos.	-	Radioterapia.  Vorinostat (cápsulas de 100 mg ou em suspensão pediátrica de 50 mg/ml): 1x/dia, durante a radioterapia (54 Gy em 30 frações), e depois continuou com 230 mg/m <sup>2</sup> diariamente por um máximo de doze ciclos de 28 dias.	Vorinostat administrado concomitantemente com radiação seguida de monoterapia com vorinostat foram bem tolerados em crianças com diagnóstico recente de GPID, mas não conseguiu melhorar o resultado.
--------------------------	--	---	--	--

CDA: coeficiente de difusão aparente; RIAF: Recuperação de inversão atenuada por fluido; GAA: Gliomas de alto grau; H3F3A: histonas H3.3; HIST1H3B/C: Histona H3.1; SLP: sobreviventes de longo prazo; PIC: pressão intracraniana; RNM: ressonância magnética; SG: sobrevida global; SCP: Sobreviventes de curto prazo; NAIT: neurotoxicidade associada à inflamação tumoral.

### 3 RESULTADOS

Os estudos incluídos nesta revisão integrada da literatura, somam 341 pacientes, na faixa etária que variou de dois a 25 anos. Os estudos utilizaram a RNM para avaliar as características tumorais e a resposta ao tratamento, enquanto as biópsias foram realizadas em alguns casos para obter amostras de tecido para análises mais detalhadas.

No estudo conduzido por Janen *et al.* (2017) foi investigada a eficácia do Zr-bevacizumabe (0,1 mg/kg; 0,9 MBq/kg) administrado pelo menos duas semanas após o término da radioterapia. Todos os participantes foram submetidos a RNM com contraste (gadolínio).

A análise retrospectiva das ressonâncias magnéticas iniciais dos pacientes com GPID, realizada por Jaimes *et al.* (2020), abrangeu parâmetros como volume tumoral RIAF/T2, aumento do volume tumoral, presença de cisto e/ou necrose, mediana, média, moda, assimetria, curtose do volume tumoral CDA com base no RIAF e realce.

Calderón (2020) relatou um caso específico de GPID com ataxia, hemiparesia direita e disfagia. Neste caso, a biópsia não foi realizada devido a complicações relacionadas ao grande seio sigmoide esquerdo que ocupava todo o diâmetro da craniectomia suboccipital lateral e sangramento profuso do seio sigmoide.

Erker *et al.* (2022) classificaram os pacientes em sobreviventes de curto prazo (SCP) e sobreviventes de longo prazo (SLP), com base em tempos de sobrevida inferior ou igual a 24 meses e superior a 24 meses, respectivamente.

Outros tratamentos, como o uso de células T GD2-CAR por via intravenosa (Majzner *et al.*, 2022), radioterapia (Gibson *et al.*, 2021), e vorinostat durante e após a radioterapia (Su *et al.*, 2022), foram administrados para abordar a progressão tumoral em alguns casos.

No estudo conduzido por Janen *et al.* (2017), cinco dos sete tumores primários exibiram captação focal de Zr-bevacizumabe, com heterogeneidade inter e intratumoral de captação. A captação de Zr-bevacizumabe foi, predominantemente, observada (em 4/5 pacientes) em áreas com contraste de RNM. A dose eficaz média por paciente foi de 0,9 mSv/MBq.

Mueller *et al.* (2019) identificaram os genes mais comumente alterados em pacientes com GPID, destacando H3F3A (80%), TP53 (73%), ATRX (33%), PDGFRA (27%) e PPM1D (20%).

No estudo de El-Khouly *et al.* (2019), a frequência de biópsias foi relatada: apenas 13,5% dos médicos realizaram biópsia em todos os pacientes com DIPG. As estratégias de tratamento também foram discutidas, com 54,1% dos pacientes tratados apenas com radioterapia no diagnóstico, enquanto 44,6% receberam radioterapia combinada com quimioterapia. Na progressão da doença, a tendência de não tratamento aumentou significativamente.

Jaimes *et al.* (2020) observaram mutações histonas em H3F3A, HIST1H3B e HIST1H3C em 23 pacientes com GPID. Calderón (2020) relatou um caso em que a radioterapia paliativa não foi iniciada devido à rápida deterioração neurológica seguida de óbito.

Erker *et al.* (2022) relataram que pacientes mais velhos e com maior tempo de duração dos sintomas tinham maior probabilidade de serem sobreviventes de longo prazo. Biopsia e/ou autópsia revelaram mutações em genes como H3K27M (77%), TP53 (61%), ATRX (33%) e ACVR1 (6%). A presença ou ausência de alterações no gene H3 não impactou a sobrevida, e pacientes com GPID com idade  $\geq 10$  anos tiveram uma sobrevida média de 13 meses.

Majzner *et al.* (2022) descreveram um caso em que a infusão de células T GD2-CAR resultou em síndrome de liberação de citocinas, seguida por deterioração rápida e óbito três meses após a infusão. Gibson *et al.* (2021) destacaram potencial interação farmacocinética entre crizotinibe e desatinibe em crianças com GPID, com exposição ao crizotinibe significativamente mais elevada em pacientes com excesso de peso/obesidade.

Su *et al.* (2022) concluíram que o vorinostat administrado concomitantemente com radiação seguida de monoterapia não melhorou, significativamente, os resultados, em crianças com GPID.

## 4 DISCUSSÃO

O glioma pontino intrínseco difuso (GPID) continua a apresentar desafios significativos, dado sua evolução progressiva rápida e prognóstico fatal. A abordagem terapêutica para o GPID permanece limitada, com a radioterapia sendo a única opção com intenção paliativa, como destacado por Calderón (2020). No entanto, a perspectiva de desenvolver alvos terapêuticos promissores através do estudo da biologia molecular, oferece uma esperança potencial para intervenções mais eficazes no futuro.

A importância da avaliação por imagem, especialmente por meio da RNM, é enfatizada por Jaimes *et al.* (2020). A associação entre as características das imagens de RM, incluindo realce e métricas do coeficiente de difusão aparente (CDA), com os subgrupos moleculares e mutações de histonas, fornece informações significativas na previsão da sobrevida e na orientação terapêutica. Esses marcadores não invasivos desempenham um papel importante na busca por tratamentos mais eficazes.

Erker *et al.* (2022) contribuíram significativamente com informações valiosas sobre a idade dos pacientes como um fator prognóstico em GPID. A sobrevida mediana de 13 meses em pacientes com 10 anos ou mais destaca a gravidade da doença. A correlação entre a idade e a incidência de ATRX e a redução das mutações no gene ACVR1 oferece uma compreensão mais aprofundada dos subgrupos de pacientes, ampliando nosso conhecimento sobre a variabilidade dessa doença.

A realização de biópsias cirúrgicas, conforme demonstrado por Mueller *et al.* (2019), emergiu como uma abordagem eficaz e segura nos últimos anos. Além de proporcionar uma caracterização abrangente dos tumores por meio de análises de expressão de WES e mRNA, as biópsias informam estratégias de terapia personalizada em tempo real, alcançando sucesso em 93% dos casos estudados. Essa abordagem promissora ressalta a importância de investir em métodos diagnósticos e terapêuticos mais precisos.

Majzner *et al.* (2022) exploram a imunoterapia como uma abordagem promissora, evidenciando a manejabilidade das toxicidades associadas às infusões de células T GD2-CAR com cuidados de suporte intensivos. No entanto, eles também destacaram desafios, como a neurotoxicidade associada à inflamação tumoral, enfatizando a complexidade da terapia nesse contexto. Esse enfoque inovador na

imunoterapia abre portas para investigações mais aprofundadas, visando aprimorar a eficácia e a segurança dessas abordagens.

O estudo de Su *et al.* (2022) sobre o vorinostat destaca a busca incessante por alternativas terapêuticas. Apesar da boa tolerabilidade, a falta de melhora significativa nos resultados para crianças recém-diagnosticadas com GPID destaca os obstáculos persistentes no desenvolvimento de tratamentos eficazes. Essa busca constante por opções terapêuticas mais eficientes ressalta a necessidade premente de pesquisas e desenvolvimentos contínuos.

A farmacocinética do crizotinibe, conforme investigado por Gibson *et al.* (2021), revela fatores influenciadores importantes, como formulação do medicamento e idade, fornecendo informações essenciais para futuras considerações de tratamento. Essa compreensão mais profunda da farmacocinética contribui para a otimização do uso desses agentes em pacientes com GPID, personalizando a abordagem terapêutica.

Jansen *et al.* (2017) trazem uma perspectiva valiosa ao explorar a imagem imuno-PET com Zr-bevacizumabe, indicando sua viabilidade e destacando a heterogeneidade na captação, oferecendo um indicativo valioso na seleção de pacientes para tratamento com bevacizumabe. Essa abordagem inovadora na visualização de alvos terapêuticos destaca a importância de métodos diagnósticos avançados na era da medicina personalizada.

Nesse contexto, os estudos incluídos nesta revisão integrada da literatura abordam múltiplos aspectos do GPID, desde a caracterização molecular até opções terapêuticas inovadoras, refletindo os avanços e desafios no entendimento e tratamento dessa doença devastadora. Essas pesquisas representam uma contribuição valiosa para a comunidade médica, abrindo caminhos para abordagens mais eficazes e personalizadas no manejo do GPID.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, a revisão integrada sobre glioma pontino intrínseco difuso (GPID) enfatiza as dificuldades enfrentadas no tratamento dessa patologia, caracterizada por uma evolução rápida e uma taxa de sobrevivência desafiadora e limitada. O delineamento das limitações nas opções terapêuticas atuais, incluindo a radioterapia como medida paliativa predominante e as complexidades associadas a intervenções mais recentes, destaca a necessidade urgente de estratégias mais eficazes e específicas.

A revisão destaca as restrições consideráveis na realização de procedimentos invasivos, como biópsias, em casos de GPID, ilustrando a complexidade adicional no diagnóstico e tratamento dessa doença devastadora. Situações em que complicações anatômicas ou condições clínicas comprometem a viabilidade desses procedimentos acentuam os desafios clínicos significativos associados ao manejo do GPID.

Nesse contexto, a urgência em promover e apoiar mais pesquisas torna-se evidente. A busca por intervenções mais eficazes, diagnósticos precisos e estratégias terapêuticas inovadoras são importantes para melhorar o prognóstico sombrio associado ao GPID. O engajamento contínuo em pesquisas científicas e clínicas oferece a promessa de avanços significativos que podem, em última instância, traduzir-se em melhores resultados e qualidade de vida para os pacientes afetados por essa condição desafiadora. Assim, a importância de investir em pesquisas contínuas não pode ser subestimada, representando uma via essencial para a transformação do cenário atual do GPID.

## REFERÊNCIAS

CALDERÓN, M. A. Glioma pontino intrínseco difuso: paralelo entre el niño y el adulto. **Revista Colombiana de Hematología y Oncología**, v. 7, n. 1, p. 59-62, 2020.

COONEY, T. M. *et al.* Response assessment in diffuse intrinsic pontine glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group. **The Lancet Oncology**, v. 21, n. 6, p. e330-e336, 2020.

EL-KHOULY, F. E. *et al.* Diagnostics and treatment of diffuse intrinsic pontine glioma: where do we stand? **Journal of neuro-oncology**, v. 145, p. 177-184, 2019.

ERKER, C. *et al.* Characteristics of patients  $\geq 10$  years of age with diffuse intrinsic pontine glioma: a report from the International DIPG/DMG Registry. **Neuro-oncology**, v. 24, n. 1, p. 141-152, 2022.

GIBSON, E. G. *et al.* Population pharmacokinetic analysis of crizotinib in children with progressive/recurrent high-grade and diffuse intrinsic pontine gliomas. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 88, p. 1009-1020, 2021.

JAIMES, C. *et al.* MR imaging correlates for molecular and mutational analyses in children with diffuse intrinsic pontine glioma. **American Journal of Neuroradiology**, v. 41, n. 5, p. 874-881, 2020.

JANSEN, M. H. *et al.* Molecular drug imaging:  $^{89}\text{Zr}$ -bevacizumab PET in children with diffuse intrinsic pontine glioma. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 58, n. 5, p. 711-716, 2017.

MACKAY, A. *et al.* Integrated molecular meta-analysis of 1,000 pediatric high-grade and diffuse intrinsic pontine glioma. **Cancer cell**, v. 32, n. 4, p. 520-537. e5, 2017.

MAJZNER, R. G. *et al.* GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas. **Nature**, v. 603, n. 7903, p. 934-941, 2022.

MUELLER, S. *et al.* A pilot precision medicine trial for children with diffuse intrinsic pontine glioma—PNOC003: A report from the Pacific Pediatric Neuro-Oncology Consortium. **International journal of cancer**, v. 145, n. 7, p. 1889-1901, 2019.

RECHBERGER, J. S. *et al.* Clinical trials for diffuse intrinsic pontine glioma: the current state of affairs. **Child's Nervous System**, v. 36, p. 39-46, 2020.

ROUX, A. *et al.* High prevalence of developmental venous anomaly in diffuse intrinsic pontine gliomas: a pediatric control study. **Neurosurgery**, v. 86, n. 4, p. 517-523, 2020.

SU, J. M. *et al.* Phase I/II trial of vorinostat and radiation and maintenance vorinostat in children with diffuse intrinsic pontine glioma: A Children's Oncology Group report. **Neuro-oncology**, v. 24, n. 4, p. 655-664, 2022.