

XIV CONGRESSO NACIONAL DA ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE NEURO-ONCOLOGIA

IPO LISBOA

2 DE FEVEREIRO DE 2024

COMUNICAÇÕES ORAIS

CO 02: Glutaminase 1 (GLS1), a new metabolism-targeted therapy for glioblastoma (GBM)

Filipa Martins(1); Céline S. Gonçalves(2); Fernanda Silva(1); Eduarda P. Martins(2); Marta Pojo(1); Lúcia Roque(1); Luís G. Gonçalves(3); Bruno M. Costa(2); Jacinta Serpa(1)

(1) INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA LISBOA (2) ICVS/3B's Universidade do Minho (3) ITQB - NOVA

Glutaminase 1 (GLS1), a new metabolism-targeted therapy for glioblastoma (GBM)

Filipa Martins^{1,2}, Céline S. Gonçalves^{3,4}, Fernanda Silva², Eduarda P. Martins^{3,4}, Marta Pojo², Lúcia Roque², Luís G. Gonçalves⁵, Bruno M. Costa^{3,4}, Jacinta Serpa^{1,2}

¹ iNOVA4Health, NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas (NMS, FCM), Universidade NOVA de Lisboa, Campo dos Mártires da Pátria, 130, 1169-056 Lisboa, Portugal

² Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG), Rua Prof Lima Basto 1099-023 Lisboa, Portugal

³ Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Medicine, University of Minho, Campus Gualtar, 4710-057 Braga, Portugal

⁴ ICVS/3B's - PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, University of Minho, Campus de Gualtar, Braga, Portugal

⁵ Instituto de Tecnologia Química e Tecnológica (ITQB) António Xavier da Universidade Nova de Lisboa, Av. da República, 2780-157 Oeiras, Portugal

Glioblastoma (GBM) is the most lethal central nervous system (CNS) malignancy, remaining a therapeutic challenge. Glutamine plays a key role in CNS metabolism, and importantly, GBM is considered glutamine addicted. Therefore, glutamine metabolism is posited as a target for GBM treatment. Therefore, our goal was to design a glutaminase 1 (GLS1)-based systemic therapy in order to take advantage of GBM's glutamine reliance. Thus, impacting the glutamine availability in the tumor microenvironment without using drugs able to cross the blood-brain barrier.

In vitro, two GBM (U251 and U-87 MG) and two astrocytes cell lines (NHA and the SV40-immortalized iNHA) were used. An *in vivo* GBM orthotopic NSG mice xenograft model was developed with U-87 MG. Cell viability was assessed by flow cytometry using annexin V/propidium iodide staining, proliferation was evaluated by WST-1 assay and gene expression by qPCR. The metabolic profiles were determined by proton-nuclear magnetic resonance (¹H-NMR) in GBM cells conditioned media and in mice peripheral blood (PB) serum.

In vitro, GLS1 exposure increased GBM cell death and decreased cell proliferation, but did not affect astrocytes. In GBM cells, ¹H-NMR profiles showed differences in glutaminolysis-involved metabolites, indicating a GLS1-induced adjustment. In accordance, the expression of metabolic genes was altered, specifically decreased expression of genes related to glutamine, glutamate and fatty acids metabolism. Regarding glycolysis-related genes, a decreased glycolytic flux was observed in U251, while it increased in U-87MG cell line.

In vivo, the overall survival was increased upon GLS1 treatment. Multivariate analysis of PB serum metabolome showed statistically different metabolic profiles, midst treatment, between control and GLS1-treated groups, indicating metabolic profiling can be a tool to monitor the therapy-response.

Therefore, we propose GLS1 systemic conditioning as a new GBM therapy, and we have already protected this idea: Glutaminase, Methods and Uses Thereof; National Patent N° PT118918, priority date 14/09/2023.

CO 14: Perfil mutacional somático e impacto clínico de genes "drivers" em meduloblastomas latino-ibéricos: rumo à medicina de precisão

Rui Manuel Reis(1); Letícia Ganem Rillo Paz Barateiro(2); Rodrigo de Oliveira Cavagna(2); Mariana Bisarro Dos Reis(2); Flávia Escremim de Paula(2); Gustavo Ramos Teixeira(2); Daniel Antunes Moreno(2); Murilo Bonatelli(2); Iara Santana(2); Fabiano Pinto Saggiaro(3); Luciano Neder(3); João Norberto Stavale(4); Suzana Maria Fleury Malheiros(4); Hernan Garcia-Rivello(5); Silvia Christiansen(5); Susana Nunes(6); Maria João Gil da Costa(6); Jorge Pinheiro(6); Carlos Almeida Júnior(2); Bruna Minniti Mançano(2)

(1) Universidade do Minho (2) Hospital do Câncer de Barretos (3) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (4) Universidade Federal de São Paulo (5) Hospital Italiano de Buenos Aires (6) Hospital São João

INTRODUÇÃO: O meduloblastoma é um tumor cerebral maligno muito complexo e heterogêneo. A toxicidade proporcionada por seu tratamento convencional, justifica a busca por novos alvos potencialmente acionáveis. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foram avaliados 69 meduloblastomas (48 pediátricos e 21 adultos), provenientes de instituições latino-ibéricas. O DNA foi extraído de amostras parafinadas para caracterização de perfil mutacional via sequenciamento de nova geração, utilizando o painel *TruSight Tumor 15* (Illumina). Variantes com frequência alélica $\geq 10\%$ e profundidade de leitura $\geq 500x$ foram classificadas de acordo com seu impacto clínico e oncogenicidade. Variantes encontradas no gene *TP53* também foram classificadas como disruptivas ou não disruptivas e truncadas ou não truncadas tanto em nossa casuística, quanto em dados do cBioPortal (n=645). Por fim, os dados moleculares foram associados aos clínico-patológicos. **RESULTADOS:** Foram identificadas 63 variantes, 54% classificadas como Tier I/II e 31,7% como oncogênicas/provavelmente oncogênicas. Considerando apenas essas variantes de maior significância, identificamos mutações em 29,2% (14/48) dos casos pediátricos e em 42,9% (9/21) dos adultos, com as respectivas frequências: *TP53* (20,8%; 28,6%); *PIK3CA* (4,2%; 9,5%); *KIT* (2,1%; 9,5%); *EGFR* (2,1%; 0%); *ERBB2* (2,1%; 0%); *PDGFRA* (0%; 9,5%); *NRAS* (0%; 4,8%). Relativamente ao gene *TP53*, a presença das variantes Tier I/II foram associadas à recidiva ($p=0,011$), progressão ($p=0,007$) e à menor sobrevida ($p=0,040$). A análise conjunta da nossa série e do cBioPortal, evidenciou que os portadores de variantes disruptivas apresentaram menor sobrevida (14 meses) ($p=0,047$) em comparação aos pacientes com variantes não disruptivas (86 meses) e aos não mutados (132 meses). As variantes potencialmente alvos de terapia, p.(Glu545Asp), p.(Glu542Lys) e p.(His1047Arg) do gene *PIK3CA* e p.(Arg634Trp) do gene *KIT*, foram identificadas em meduloblastomas. **CONCLUSÕES:** O perfil mutacional de meduloblastomas latino-ibéricos é semelhante entre pacientes pediátricos e adultos. O status de *TP53* está associado ao prognóstico enquanto *PIK3CA* e *KIT* são potenciais alvos terapêuticos.

CO 25: Novel roles of Cadherin-3 in the metabolic and molecular reprogramming of glioblastoma

Eduarda P. Martins(1); Céline S. Gonçalves, Phd(1); Joana Peixoto, Phd(2); Joana M. Ferreira, Msc(1); Adhemar Longatto-Filho, Phd(1); Pedro M. Costa, Phd(3); Nuno S. Osório, Phd(1); Sara Granja, Phd(1); Bruno M. Costa, Phd(1)

(1) Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde/Escola de Medicina, Universidade do Minho (2) Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S) (3) Stematters, Biotecnologia e Medicina Regenerativa SA

Introduction: Glioblastoma (GBM), constituting ~50% of primary malignant brain tumors, carries a dismal prognosis for patients. Therefore, understanding pivotal alterations of GBM is imperative to tackle its aggressiveness. Our previous work established *CDH3*/Cadherin-3 (P-cadherin) as an oncogene in GBM, affecting the tumor *in vitro*, *in vivo*, and with clinical implications. Critically, we demonstrated that high *CDH3* expression associates with poorer prognosis of GBM patients. It is now critical to uncover the precise mechanisms orchestrated by P-cadherin in GBM, which were still elusive.

Materials and Methods: RNA-sequencing was conducted in GBM cells, including a patient-derived culture and a cell line, genetically manipulated to express differential levels of *CDH3*. Metabolism analyses included glucose and lactate quantifications, and extracellular flux analyses using Seahorse XFe24 Analyzer. Expression of metabolism-related markers was assessed in GBM cells and in *in vivo* tumors. Correlations between *CDH3* and metabolism genes were explored in GBM patients of The Cancer Genome Atlas (n = 573). Survival analyses, combining *CDH3* with metabolic markers, were performed with log-rank test.

Results: *CDH3* transcriptome revealed an enrichment of diverse cancer-related processes, including metabolic functions. *In vitro* studies demonstrated P-cadherin acts as regulator of the basal metabolism characteristic of each specific cellular model. In GBM samples, *CDH3* exhibited positive and negative correlations with genes related to glycolysis and mitochondria/OXPHOS, respectively. In GBM patients with a glycolytic enrichment gene expression signature, high *CDH3* expression showed prognostic significance, identifying a subgroup with shorter survival.

Conclusions: P-cadherin affects various molecular processes, including those associated with energetic metabolism, a classical hallmark of cancer. Its impact on the survival of GBM patients, particularly in those with a specific glycolytic signature, emphasizes its potential as a key prognostic biomarker. These findings not only contribute for the stratification of patients, but also open new avenues for novel and targeted therapeutic strategies.

CO 27 Abertura ventricular na cirurgia do glioblastoma: necessária ou prejudicial?

Armindo Picão Fernandes(1); Alfredo Luís Calheiros(1); Carolina Noronha(1)

(1) CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DE SANTO ANTÓNIO

Introdução e Objetivo:

A proximidade dos glioblastomas (GBM) com o sistema ventricular e sua abertura durante a exérese tumoral têm sido associadas a um pior prognóstico. Torna-se num dilema cirúrgico quando o objetivo é alcançar remoções totais ou supra-totais. Este estudo visa avaliar o impacto da abertura do sistema ventricular em doentes com GBM operados, e investigar se o impacto prognóstico reflete apenas a proximidade com a região subventricular.

Métodos:

Analisamos retrospectivamente os processos clínicos e RM-CE de 313 pacientes com GBM diagnosticados na ULS Santo António entre 2010-2017. A abertura do sistema ventricular (AV) foi avaliada com base nas RM-CE pós-operatórias e relatos cirúrgicos. Documentamos complicações cirúrgicas, evolução clínica, tratamentos complementares e sobrevivência.

Resultados:

Dos 313 pacientes, 180 (57.5%) foram submetidos a exérese cirúrgica, sendo que 43.9% tiveram AV durante a exérese tumoral. Doentes com AV demonstraram maior proporção de tumores temporais mesiais (75% vs. 34%, $p=0.004$), localização subventricular (SVZ) (91.7% vs. 20.4%, $p<0.001$), extensão ao corpo caloso (75% vs. 37%, $p<0.001$) e extensão ependimária (67.6% vs. 38.4%, $p=0.002$). Não houve diferenças significativas nas taxas de hidrocefalia pós-operatória, contudo verificou-se uma tendência para a colocação de derivação ventriculoperitoneal (70% vs. 30%, $p=0.07$). Na análise de sobrevivência global e livre de progressão, identificamos reduções significativas quer para AV (12vs.15 meses, $p<0.001$; 5vs.7 meses, $p=0.002$) como para a extensão à SVZ (8vs13 meses, $p<0.001$; 4vs.6 meses, $p<0.001$). Na análise multivariada, a extensão à SVZ não foi um preditor independente de prognóstico. Contrariamente, multifocalidade, idade avançada, tratamento complementar, estado funcional e AV foram preditores independentes de menor sobrevida global.

Conclusão:

A AV não se associou a um aumento de resultados adversos e poderá apenas refletir a biologia mais agressiva dos tumores com localização SVZ. Contudo, os nossos dados identificam a AV como fator independente de prognóstico e, conseqüentemente, sugerem ponderação nesta decisão.

CO 28 Exploiting the Relevance of WNT6 in Extracellular Vesicles of Glioblastoma: Clinical and Molecular Insights

Helena M. Figueiredo(1); Eduarda P. Martins(1); Alexandra Teixeira(2); Lorena Diéguez(2); Paula Ludovico(1); Afonso M. Pinto(3); Marta Viana-Pereira(3); Bruno M. Costa(1); Céline S. Gonçalves(1)

(1) Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde/Escola de Medicina, Universidade do Minho (2) INL - International Iberian Nanotechnology Laboratory (3) HOSPITAL DE BRAGA

Introduction: Glioblastoma (GBM) is the most common and lethal primary brain tumor in adults, partly due to technical challenges in diagnosis and monitoring. Liquid-biopsies based on extracellular vesicles (EVs) offer a promising approach to overcome the existing limitations, as EVs are enriched in the blood of GBM patients. Yet, EVs-based biomarkers with true clinical value are still lacking. Our team previously linked WNT6, a WNT pathway activator, to increased aggressiveness and poor prognosis in GBM. Particularly, WNT6 has been detected in high levels in EVs derived from GBM cell lines. This raises the intriguing hypothesis that WNT6 in blood-derived EVs may also have clinical relevance in GBM, which remains to be investigated.

Materials and Methods: EVs were isolated from GBM and lower-grade glioma patient plasma samples and GBM cell lines genetically manipulated to express differential levels of WNT6 and were characterized according to the guidelines from the International Society for Extracellular Vesicles. WNT6 protein and mRNA expression in EVs and tumors was assessed through western blot and qPCR, respectively. RNA-sequencing from WNT6+/- GBM cells and TCGA data from GBM patients was used to assess associations between WNT6 and EV biogenesis.

Results: WNT6 cell-transcriptomes revealed enrichment for several EV- and signaling-related processes, and TCGA data from GBM patients showed statistically significant correlations between WNT6 and EV biogenesis genes. A higher EV concentration was linked with increased WNT6 expression in both cell line-derived EVs and patient EVs. Curiously, WNT6-high GBM patients presented a significantly higher level of EVs than those with WNT6-low GBMs. Additionally, WNT6 expression levels in EVs were positively correlated with WNT6 expression in the respective glioma tumor.

Conclusion: WNT6 expression in GBM cells is associated with EV biogenesis. Moreover, WNT6 levels in GBM patients' blood-derived EVs mirror its tumoral expression, highlighting its potential application for liquid-biopsy approaches in GBM.

CO 33 Que cheiro é este? Crises olfativas em doentes com tumores primários do SNC

Maria Mouzinho(1); Diogo Antão(2); Andrea Soares(2); Manuela Mafra(2); Teresa Pimentel(2); Duarte Salgado(2); Mariana Fernandes(2)

(1) UNIDADE LOCAL DE SAÚDE DO BAIXO ALENTEJO (2) INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA LISBOA

Introdução: As crises epiléticas olfativas são raras. Surgem frequentemente num contexto de tumores cerebrais localizados na região orbitofrontal ou mesotemporal. No entanto, a sua prevalência exata, etiologia e origem anatómica permanece pouco clara, já que poucos estudos se focaram apenas nesta tipologia de crises.

Objetivos: Avaliar as características clínicas, neurofisiológicas e imagiológicas de doentes com tumores cerebrais e crises olfativas.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo de 3 anos (2020-2023), em que foram recolhidos dados dos registos clínicos de 572 doentes observados em primeira consulta de Neuro oncologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, com um diagnóstico de tumor primário do sistema nervoso central (SNC).

Resultados: Foram identificados oito doentes com crises olfativas, cinco homens, idades compreendidas entre os 15 e os 70 anos. Em sete doentes, as crises olfativas constituíram a forma de apresentação do tumor. Em dois doentes, as crises olfativas focais tiveram progressão para tónico-clónico bilateral. A maioria das crises foram percecionadas como desagradáveis (metal, amoníaco, “sangue quente”, “cheiro a morto”). O tumor envolvia o lobo temporal em todos os doentes, a ínsula em dois deles e, na maioria, a lesão era direita. Seis doentes tiveram o diagnóstico de Glioblastoma IDH não mutado (Grau 4,OMS), uma doente de Oligodendroglioma, IDH-mutado e1p/19q-codeletado (Grau 2,OMS) e o doente em idade pediátrica, Glioma pediátrico difuso de alto grau, H3-wildtype e IDH não mutado. O tempo de seguimento médio é de sete meses. Dois doentes faleceram.

Conclusões: Este é o primeiro estudo retrospectivo realizado em Portugal que documenta a prevalência de crises olfativas em doentes com tumores primários do SNC. Face à escassa evidência na literatura, consideramos que as crises olfativas poderão ser mais frequentes do que o documentado, nomeadamente na apresentação de tumores cerebrais, pelo que a investigação semiológica ativa poderá contribuir para um diagnóstico mais precoce.

CO 35 Ependimomas em Idade Pediátrica – Experiência de um Centro de Referência com foco nas recaídas

Nélia Dos Santos Gaspar(1); Susana Nunes(1); Ana Paula Fernandes(1); Luísa Sampaio(1); Rita Lago(1); Joana Oliveira(1); Jorge Pinheiro(2); Jorge Lima(3); Lígia Osório(1); Josué Pereira(1); Maria João Gil-Da-Costa(1)

(1) Centro Hospitalar São João (2) IPATIMUP (3) IPATIMUP

Introdução

Os ependimomas são um dos principais grupos de tumores cerebrais em idade pediátrica.

Em 2021, a Organização Mundial de Saúde reclassificou-os em 10 subtipos de acordo com a localização e as características moleculares, os quais parecem ter implicações no prognóstico e tratamento.

Os autores pretendem caracterizar os ependimomas nos últimos 29 anos, com foco nas recaídas.

Material e métodos

Estudo de coorte retrospectivo dos doentes pediátricos com diagnóstico de ependimoma entre 1995 e 2023. Os dados foram obtidos através da consulta dos registos clínicos e analisados através do Excel®.

Resultados

Coorte de 46 doentes. Sexo: masculino 61% (28/46); feminino 39% (18/46). Ao diagnóstico 35% (16/46) apresentavam menos de três anos.

Localização: 65% (30/46) infratentoriais; 24% (11/46) supratentoriais; 9% (4/46) medulares. 20% (9/46) eram metastáticos na apresentação inicial. Quanto à histologia 76% (35/46) não eram anaplásicos, mas com um índice proliferativo superior a 5% em mais de metade dos casos [54% (25/46)].

Dos resultados moleculares: na fossa posterior três do grupo A e dois do grupo B; nos supratentoriais dois com rearranjo ZFTA::RELA; um medular com amplificação do MYCN.

Em 28% (13/46) dos doentes verificou-se recaída: 77% (10/13) local; 23% (3/13) metastática. A maioria [62% (8/13)] não eram anaplásicos; 69% (9/13) não apresentavam resíduo tumoral após cirurgia inicial. Nos doentes com menos de três anos ao diagnóstico (16/46) recaíram cinco, quatro só localmente. Dos nove doentes metastáticos na apresentação um recaiu.

Tratamento na recaída: cirurgia em 69% (9/13); re-irradiação em 38% (5/13); quimioterapia em 15% (2/13).

No grupo de doentes com recaída, 62% (8/13) faleceram da doença e 15% (2/13) estão vivos sem doença.

Conclusões

Apesar da dimensão reduzida da nossa amostra é interessante notar que a maioria dos doentes que recaiu não apresentava fatores clássicos de mau prognóstico (idade precoce, exérese parcial, metastização). Apesar dos avanços nos últimos anos, o tratamento da recaída dos ependimomas não é consensual, permanecendo um desafio.

POSTERS PARA APRESENTAÇÃO ORAL

PO 04 Deciphering WNT6-driven mechanisms of aggressiveness and resistance to chemotherapy in human glioblastoma

Joana Ferreira(1); Céline Saraiva Gonçalves(1); Eduarda Pereira Martins(1); Bruno Marques Costa(1)

(1) Instituto de Ciências da Saúde e da Vida

Introduction: Glioblastoma is among the deadliest human cancers, for which treatment remains largely ineffective. Thus, it is urgent to identify biomarkers predictive of glioblastoma therapy response, and elucidate their underlying mechanisms, ultimately uncovering novel therapeutic opportunities. Our team has demonstrated that WNT6, a WNT pathway activator, is an oncogenic molecule with prognostic value in glioblastoma. Nevertheless, the molecular mechanisms underlying its effects remain mostly undetermined.

Materials and Methods: The transcriptome of two GBM *in vitro* models genetically-engineered to express differential levels of WNT6 were defined through RNA-sequencing and bioinformatics tools. We explored the effects of WNT6 expression in Temozolomide treatment efficacy in these WNT6-modulated GBM cell lines, both through *in vitro* functional and molecular assays, and through *in vivo* orthotopic experiments. In the clinical setting, the RNA-sequencing results were validated and the correlations of *WNT6* with classical mechanisms of Temozolomide resistance were investigated. Finally, we studied the effects of *WNT6* expression in the clinical outcome of GBM patients treated with Temozolomide.

Results: By RNA-sequencing, we uncovered novel enriched processes and pathways that further define the oncogenic roles of WNT6 in glioblastoma, and hinted for an enrichment of terms related to therapy response, corroborating preliminary data suggesting WNT6 could have a role in Temozolomide response. Importantly, *WNT6* expression was associated with decreased Temozolomide effectiveness both *in vitro* and *in vivo*. Molecular assays and omics enrichment analyses unraveled possible mechanisms through which WNT6 could be reducing Temozolomide effectiveness, namely through effects in DNA repair mechanisms. Additionally, we identified high *WNT6* as an independent prognostic biomarker for a decreased survival of chemotherapy-subjected glioblastoma patients.

Conclusions: This work describes WNT6 effects on chemotherapy response in the context of glioblastoma, and sheds light into possible mechanisms through which this molecule may be operating and therapeutically-targeted in future precision medicine approaches.

References:

- **Published studies:** Gonçalves, CS, *Theranostics*, 2018, 4805-4823; Gonçalves, CS, *Molecular Oncology*, 2020, 1224-1241
- **International patent:** WO2019207512A2

PO 15 Harnessing metabolic adaptation: A Strategic approach towards glioblastoma therapeutics

Renata Arada(1); Filipa Martins(1); Hélio Barros(2); Vasco Bonifácio(2); Jacinta Serpa(1)

(1) INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA LISBOA (2) IBB, Instituto superior técnico

Harnessing metabolic adaptation: A Strategic approach towards glioblastoma therapeutics

Renata Arada^{1,2}, Filipa Martins^{1,2}, Hélio Barros^{3,4}, Vasco Bonifácio^{3,4}, Jacinta Serpa^{1,2}

¹ iNOVA4Health, NOVA Medical School|Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa,Campo dos Mártires da Pátria, 130, 1169-056 Lisboa, Portugal;

² Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG), Rua Prof Lima Basto,1099-023 Lisboa, Portugal

³ IBB-Institute for Bioengineering and Biosciences, and Associate Laboratory i4HB-Institute for Health and Bioeconomy, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal.

⁴ Bioengineering Department, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal.

Abstract:

Introduction: Glioblastoma (GBM) is a mortal disease, constituting 50.9% of all the malignant brain tumors . GBM commonly overexpresses glutaminase 1 (GLS1), the enzyme that degrades glutamine [2], which is a predominant metabolic source sustaining tumor growth and disease progression [3].

Proliferating cancer cells also rely on glucose as a major source of biomass [4]. The increased rate of glycolysis prompts the overexpression of lactate transporters, mainly MCT1 and MCT4 [5].

Moreover, cysteine reliance is a requirement for cancer cells to cope with oxidative stress and this expertise is signed in GBM cells by the overexpression of xCT transporter [6].

The main goal of this project is to deliver and validate new metabolism-based approaches to treat GBM.

Material and methods: Here we tested two metabolism-targeting strategies in vitro using GBM cell lines. Firstly, anti-glutaminase 1 (GLS1) small interference RNAs (siRNAs) were used to disturb glutamine reliance. In the second strategy, lactic acid conjugate dendrimer nanoparticle (PUREG4-LA) to MCT-directed delivery was used as vehicle for selenium-chrysin (SeChry), an inhibitor of cysteine degradation. PUREG4-LA loaded with temozolomide (TMZ) was used as control of targeted delivery efficacy.

Results: Regarding GLS1 knockdown, siRNAs significantly decreased the relative expression of GLS1 until 168 h of transfection in the U251 cell line and only until 96 h in U87-MG cell line. GLS1-knocked-down GBM cells presented a decrease in survival and migration.

In the second strategy, all cell lines expressed MCT1 and xCT. The MCT-targeted delivery efficacy of PUREG4-LA nanoparticles was confirmed by the increased cell death levels of GBM cells exposed to TMZ@PUREG4-LA. Cells treated with SeChry@PUREG4-LA also presented increased cell death, indicating SeChry is an efficient alternative to target cysteine metabolic reliance in GBM.

Conclusion: These preliminary results indicate that a multiple targeting of core metabolic pathways can be a good opportunity to tackle GBM.

References:

- [1] Q. T. Ostrom *et al.*, “CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020,” *Neuro-Oncology*, vol. 25. Oxford University Press, pp. IV1–IV99, Oct. 01, 2023. doi: 10.1093/neuonc/noad149.
- [2] J. A. Campos-Sandoval, M. Martín-Rufián, C. Cardona, C. Lobo, A. Peñalver, and J. Márquez, “Glutaminases in brain: Multiple isoforms for many purposes,” *Neurochem Int*, vol. 88, pp. 1–5, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.neuint.2015.03.006.
- [3] F. Martins, L. G. Gonçalves, M. Pojo, and J. Serpa, “Take advantage of glutamine anaplerosis, the kernel of the metabolic rewiring in malignant gliomas,” *Biomolecules*, vol. 10, no. 10. MDPI AG, pp. 1–25, Oct. 01, 2020. doi: 10.3390/biom10101370.
- [4] J. Serpa, “Metabolic Remodeling as a Way of Adapting to Tumor Microenvironment (TME), a Job of Several Holders,” 2020, pp. 1–34. doi: 10.1007/978-3-030-34025-4_1.
- [5] F. Martins, D. van der Kellen, L. G. Gonçalves, and J. Serpa, “Metabolic Profiles Point Out Metabolic Pathways Pivotal in Two Glioblastoma (GBM) Cell Lines, U251 and U-87MG,” *Biomedicines*, vol. 11, no. 7, p. 2041, Jul. 2023, doi: 10.3390/biomedicines11072041.
- [6] S. Takeuchi *et al.*, “Increased xCT Expression Correlates With Tumor Invasion and Outcome in Patients With Glioblastomas,” *Neurosurgery*, vol. 72, no. 1, pp. 33–41, Jan. 2013, doi: 10.1227/NEU.0b013e318276b2de.

Acknowledgements:

The institutions are funded by Fundação para a Ciência e a Tecnologia/Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior (FCT/MCTES, Portugal) through national funds to iNOVA4Health (UIDB/04462/2020 and UIDP/04462/2020).

PO 16 Desenvolvimento de modelo in vitro de meduloblastoma 3D heterotípico para estudo do checkpoint imunológico CD24

Rui Manuel Reis(1); Rui Ferreira Marques(2); Tânia Cruz(3); Maria José Oliveira(3)

(1) Universidade do Minho (2) Instituto de Ciências da Saúde e da Vida (3) IPATIMUP

Introdução: O meduloblastoma é o tumor cerebral maligno pediátrico mais comum e pode ser molecularmente classificado em quatro subgrupos principais: WNT, SHH, Grupo 3 e Grupo 4. Atualmente, o microambiente imunológico destes tumores é pouco compreendido, o que dificulta uma imunoterapia racional. Recentemente, relatamos o perfil de *checkpoints* imunes em meduloblastomas, onde identificamos CD24, um sinal anti-fagocítico, como um potencial alvo terapêutico (1). Atualmente, não existem estudos funcionais da CD24 em meduloblastomas. **Objetivos:** Caracterizar o papel da CD24 na biologia de meduloblastoma e avaliar o impacto do seu bloqueio utilizando um modelo de esferoide heterotípico. **Métodos:** As linhas celulares DAOY (SHH, TP53-mutada) e ONS-76 (SHH, TP53-normal) foram utilizadas. As células tumorais foram cultivadas em moldes de agarose com 81 micropoços durante 8 dias, obtendo 81 esferóides por molde. Para a formação de esferóides heterotípicos, monócitos de pacientes saudáveis foram cultivados com as células tumorais. Após 4 dias, os esferóides heterotípicos foram submetidos a análise por citometria de fluxo para marcadores relevantes. **Resultados:** Estabelecemos esferóides das linhas celulares DAOY e ONS-76 com valores de diâmetro entre os 350-400 micrómetros, assim como uma compactação de 85-90%. Com a adição dos monócitos, os esferóides formaram-se de modo semelhante. A caracterização por citometria de fluxo permitiu observar que os monócitos se diferenciam em macrófagos e adquirem um perfil inflamatório específico. Assim, macrófagos em contacto com células ONS-76 apresentam um perfil mais pró-inflamatório caracterizado por maior expressão de MHC-II e CD86. Por outro lado, os macrófagos em co-cultura com as células DAOY apresentam alta expressão de CD206, indicativo de polarização anti-inflamatória. **Conclusões:** Desenvolvemos um modelo de esferoide promissor e reprodutível com as características necessárias para uma manutenção ótima do modelo, assim como para a infiltração de terapias testadas. Ensaio adicionais são necessários para caracterizar este modelo e realizar testes imunoterapêuticos racionais.

Referências:

1-Marques RF, Moreno DA, da Silva L, Leal LF, de Paula FE, Santana I, Teixeira G, Saggiaro F, Neder L, Junior CA, Mançano B and Reis RM (2023) Digital expression profile of immune checkpoint genes in medulloblastomas identifies CD24 and CD276 as putative immunotherapy targets. *Front. Immunol.* 14:1062856. doi: 10.3389/fimmu.2023.1062856

Apoio:

Prémio Fundação Rui Osório de Castro / Algebra Capital.

PO 20 TRATAMENTO DE GLIOBLASTOMA NO DOENTE IDOSO OU COM MAU PROGNÓSTICO – 14 ANOS DE EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

Tomás Cabral Dinis(1); Paulo S. Oliva Teles(1); Leonor Santos Martins(1); Bruno Moura Fernandes(1); Carolina Carvalho(1); Maria Corbal(1); António Silva(1); Margarida Borrego(1)

(1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA

Introdução:

O glioblastoma (GBM) é o tumor cerebral maligno primário mais comum em adultos. Doentes com >65–70anos ou com Karnofsky Performance Status (KPS)<70% apresentam um prognóstico desfavorável (Sobrevivência Global(SG) mediana 6 a 9 meses), sendo a cirurgia seguida de Radioterapia(RT) hipofracionada uma opção terapêutica apropriada. A adição de Temozolamida(TMZ) em doentes com ≥60 anos demonstrou benefício na SG, devendo a sua toxicidade ser tida em conta.

Material e métodos:

Análise dos doentes com GBM, submetidos de 2008 a 2022, a cirurgia e RT(39,9-40,05Gy/15Fr) ± TMZ concomitante ± QT adjuvante (QTA). Avaliação da toxicidade aguda (escala CTCAEv5.0). Sobrevivências por *Kaplan-Meier* e regressão de Cox($\alpha=0,05$).

Resultados:

125 doentes, 50,4% do sexo masculino, com idade mediana 71[45-86] anos ao diagnóstico e 56,1% com KPS≤70%.

Biópsia cirúrgica em 35,2%, resseção parcial em 56% e macroscópica total em 8,8% dos doentes. Intervalo mediano cirurgia-RT de 5[3-16] semanas. 97,6% dos doentes completaram e 2,4% suspenderam a RT. 17,6% dos doentes realizaram QT concomitante com TMZ. Toxicidade hematológica em 53,2% dos doentes, G2 em 4,8%.

53,6% dos doentes iniciaram QTA, 94,1% com TMZ, após uma mediana de 4[1-16] semanas do fim da RT. Realização de uma mediana de 6[1-19] ciclos de QT. Interrupção em 63,1% dos doentes, em 51,2% por agravamento clínico.

SG mediana de 9 meses. Sem diferenças de SG a 12 meses face à estratégia cirúrgica utilizada($p=0,523$): biópsia (27,3%), resseção parcial (25,7%) ou macroscópica total (36,4%). Idade < 75 anos ($p=0,047$) e realização de QTA ($p<0,001$) associaram-se a melhores resultados de SG.

Conclusões:

A RT hipofracionada é uma opção terapêutica válida em doentes idosos ou com pior prognóstico. A SG observada é concordante com a literatura, sendo inferior em doentes com mais de 75 anos e que não realizam QTA.

PO 22 “O último reduto” – a propósito da entidade Glioma Tectal, 7 casos com longo follow-up

Diogo Gomes Antão(1); José Bandeira Costa(1); Joana Marques(1); Ilda Costa(1); Duarte Salgado(1)

(1) INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA LISBOA

Os gliomas do tronco são um grupo heterogéneo de gliomas que ocorrem sobretudo em idade pediátrica. Os gliomas mesencefálicos são habitualmente invasivos, porém existe um subtipo que contrasta pela sua evolução clínica indolente – o glioma tectal. Estes são tipicamente gliomas de baixo grau e com evolução benigna. Manifestam-se frequentemente com hidrocefalia por obstrução do aqueduto de Sylvius, mas raramente se associam a défices neurológicos definitivos.

Este trabalho pretende explorar uma coorte de 7 doentes com gliomas tectais com seguimento actual no IPO de Lisboa, quer ao nível das suas características demográficas quer clínicas e imagiológicas.

A idade mediana no diagnóstico foi de 14 anos e 57,1% são do género feminino. Em 4 dos casos (57,1%) a manifestação inicial foi associada a hidrocefalia supratentorial – destes doentes, 3 colocaram derivação ventrículo-peritoneal e 1 foi submetido a ventriculostomia. Nos restantes o diagnóstico foi incidental.

Em ressonância magnética crânio-encefálica, em 28,6% dos casos a lesão tem uma aparência quística e na maioria das lesões (85,7%, 6 casos) não há realce após gadolínio.

Apenas 1 doente foi submetido a biópsia cirúrgica, com histologia compatível com Astrocitoma grau II.

A maioria dos doentes (57,1%) não apresentam sinais neurológicos focais. Nos restantes observaram-se alterações pupilares ou dos movimentos oculares.

Todos os doentes mantêm-se apenas em vigilância com estabilidade imagiológica há vários anos.

Os gliomas tectais são tumores com evolução lenta cuja clínica consiste sobretudo em hidrocefalia obstructiva. À semelhança do que tem vindo a ser descrito na literatura, esta coorte de doentes apresenta tumores indolentes, clinicamente pouco expressivos e com estabilidade imagiológica sustentada. Esta entidade figura, assim, um caso raro na Neuro-Oncologia onde a biópsia pode ser dispensada pela relação risco-benefício desfavorável à realização de uma intervenção neurocirúrgica.

PO 23: Identificação de Preditores para a Realização de Tratamentos Complementares em Doentes com Glioblastoma

João Fernandes Silva(1); Armindo Picão(1); Alfredo Calheiros(1); Carolina Noronha(1)

(1) CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DE SANTO ANTÓNIO

Identificação de Preditores para a Realização de Tratamentos Complementares em Doentes com Glioblastoma

João Fernandes Silva¹, Armindo Picão¹, Alfredo Calheiros¹, Carolina Noronha^{1,2,3}

¹ Serviço de Neurocirurgia, Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA), Porto, Portugal

² Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Porto, Portugal

³ Cancer Metastasis Group, i3s – Instituto de Inovação e Investigação em Saúde, Porto, Portugal

INTRODUÇÃO:

O glioblastoma é o tumor maligno primário do sistema nervoso central mais frequente no adulto. O tratamento desta patologia inclui terapêuticas complementares com quimioterapia e radioterapia, que demonstram benefício prognóstico. Contudo, não existem identificadas na literatura características clínicas e imagiológicas relevantes para a seleção dos doentes candidatos a tratamentos complementares.

Este trabalho tem como objetivo a caracterização de um grupo de doentes com glioblastoma que, por deterioração clínica, não iniciou os tratamentos complementares previstos.

MÉTODOS:

Foi avaliada uma coorte de 313 doentes com glioblastoma submetidos a biópsia cirúrgica ou exérese cirúrgica no Centro Hospitalar Universitário de Santo António entre 2010 e 2017. Identificaram-se 97 doentes que não iniciaram tratamentos complementares por deterioração clínica. Foram analisadas características demográficas, estado funcional, apresentação clínica, características imagiológicas das lesões, realização e extensão da exérese cirúrgica, bem como a sobrevivência.

RESULTADOS:

Dos 313 doentes analisados, 31% (n=97) não iniciaram tratamento complementar. Destes, 68% (n=66) foram submetidos a biópsia e 32% (n=31) a exérese cirúrgica. Verificou-se maior taxa de deterioração clínica pré-tratamentos adjuvantes nos doentes submetidos a biópsia (p<0.001). A remoção lesional total mostrou taxas significativamente maiores de início de tratamentos complementares (p=0.012), apesar de 8.3% dos doentes não iniciar estes tratamentos.

As características clínicas associadas ao não início de tratamentos complementares incluíram idade superior a 70 anos (p=0.002), apresentação com alteração da marcha (p=0.006) e dependência funcional (KPS<70) (p=0.002). Como características imagiológicas associadas a este subgrupo, identificaram-se multifocalidade (p<0.001), invasão profunda (p=0.013), expressão bilateral da lesão captante (p<0.001) e extensão ao corpo caloso (p<0.001).

A sobrevivência livre de progressão e global foram previsivelmente significativamente piores nestes doentes (p<0,001 para ambas).

CONCLUSÕES:

O presente trabalho caracteriza um grupo de doentes com glioblastoma que não iniciou tratamentos complementares por deterioração clínica, com foco nas características clínicas e imagiológicas que poderão contribuir para guiar a decisão cirúrgica.

PO 30 Radioterapia no tratamento de meningiomas – 20 anos de experiência

Paulo S. Oliva Teles(1); Tomás Cabral Dinis(1); Leonor Santos Martins(1); Bruno Fernandes(1); Inês Félix Pinto(1); Sofia Semedo(1); Paulo César Simões(1); Inês Nobre Góis(1); Margarida Borrego(1)

(1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA

Introdução:

Os meningiomas são os mais comuns tumores primários intracranianos e, embora maioritariamente benignos, podem aumentar de dimensões e condicionar efeito de massa ou invadir estruturas adjacentes em processos de malignização (meningiomas anaplásicos). O tratamento primário consiste na cirurgia com o objectivo de remoção macroscópica total da lesão. A radioterapia (RT) adjuvante permite reduzir a taxa de recorrência local estando recomendada para meningiomas grau III e casos selecionados de lesões grau II. Está descrito que um índice de proliferação Ki-67 mais elevado está associado a pior prognóstico.

Material e Métodos:

Realizada a análises dos casos de doentes portadores de meningioma tratados no nosso centro de radioterapia entre janeiro/2003 e dezembro/2023. Avaliação de toxicidades segundo escala CTCAE v5.0, sobrevivências pelo método de *Kaplan-Meier* e análise inferencial por regressão de Cox. Utilizado o software *IBM SPSS Statistics* versão 29.0.0.0 (241).

Resultados:

Amostra de 24 doentes, idade ao diagnóstico mediana 69,5 anos [47-82], 62% do sexo feminino, localização mais prevalente frontal. Intervalo mediano entre cirurgia e RT de 12 semanas [1-425]; duração mediana de tratamento 5semanas [2-7]; RT realizada em adjuvância em 58,3% dos doentes com a dose de 54-60Gy/27-30fr/5.5-6 semanas (2.0Gy/F) e a título paliativo em 8%; verificou-se recidiva local após RT em 25% dos doentes. Não foi reportada qualquer toxicidade de grau ≥ 3 . Dois doentes iniciaram tamoxifeno após RT. Sobrevivência global (SG) mediana 42 meses [4-291], sobrevivência livre de recidiva local (SLRL) média 158,8 meses [$\sigma=28,74$]. O Ki-67 $<10\%$ ou $\geq 10\%$ não constituiu factor prognóstico significativo para SLRL ($p=0,721$) nem para SG ($p=0.154$).

Conclusão:

Os resultados são concordantes com os descritos na literatura no que respeita à sobrevivência global. Seria necessário estudos com uma amostra mais representativa para inferir acerca do valor prognóstico das variáveis estudadas.

PO 32 Meningiomas Radio-Induzidos: Perspectiva de um centro oncológico

José Bandeira Costa(1); Diogo Antão(1); Mariana Valente Fernandes(1); João Passos(1); Joana Marques(1); Ana Azevedo(1); Ilda Costa(1); João Nunes(1); Teresa Pimentel(1); Cátia Pedro(2), Nelson Ferreira(2), Duarte Salgado(1)

(1) Serviço de Neurologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa (2) Serviço de Radioterapia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa

A incidência dos meningiomas radio-induzidos (MRIs) está a aumentar relacionando-se com a maior sobrevivência das neoplasias em idade pediátrica. Não existe ainda uma estratégia padronizada de abordagem destas lesões, tornando-se necessária a caracterização desta população.

Realizámos um estudo retrospectivo de doentes com MRIs, seguidos num centro oncológico. Caracterizámos esta população, com ênfase no volume tumoral medido desde o diagnóstico e em exames seriados, no tempo decorrido até à intervenção cirúrgica e no grau das neoplasias.

Foram incluídos 44 doentes representando 80 meningiomas. 34% dos doentes apresentaram lesões múltiplas. A dose média de radioterapia foi de 44,2 Gy com um período de latência até ao diagnóstico de 30 anos. 19 doentes apresentaram sintomas à data do diagnóstico, sendo cefaleia o mais comum. 41 meningiomas preencheram os critérios para medição do crescimento volumétrico, sendo que 9 apresentaram crescimento. O aumento médio absoluto foi de 0,54 cm³ por ano. 20 meningiomas foram submetidos a intervenção cirúrgica, após um tempo médio de seguimento de 6,5 meses. Destas lesões, 45% apresentavam grau I WHO. Quatro doentes apresentaram recorrência das lesões, sendo três submetidos a nova intervenção cirúrgica após um tempo médio de seguimento de 26,5 meses.

Os MRIs apresentam-se frequentemente como lesões múltiplas e sintomáticas. A sua alta taxa de crescimento absoluto e relativo sugere que seja mais provável a sua progressão clínica e radiológica.

PO 37 Tempo porta-descompressão – Time is (also) Spine - Análise descritiva de uma série de casos de metástases vertebrais

Tiago Ribeiro da Costa(1); Filipe Vaz da Silva(1); Carolina Noronha(1); Gonçalo Figueiredo(1); Luís Rocha(1); Joaquim Reis(1); Alfredo Calheiros(1)

(1) Santo António

Introdução: O aumento da sobrevivência global de doentes oncológicos tem contribuído para um maior número de casos de síndrome medular agudo, secundário à compressão por metástases raquidianas. O tratamento cirúrgico de descompressão deverá idealmente ser realizado nas primeiras 12-24 horas. Contudo, não dispomos ainda de dados acerca desta realidade a nível nacional.

Objetivos: Determinar os tempos de avaliação intra-hospitalar destes doentes, desde o momento que entram no nosso centro hospitalar (momento-porta), até ao momento de descompressão cirúrgica (momento-descompressão), estabelecendo assim um tempo “porta-laminectomia”. Identificamos também o trajeto intra-hospitalar destes doentes, de maneira a identificar pontos-chave passíveis de otimização.

Métodos: Foram analisados retrospectivamente todos os doentes intervencionados no nosso centro hospitalar, por síndrome medular agudo de etiologia metastática, entre janeiro de 2018 e dezembro de 2023. Foram ainda analisadas as triagens a que foram submetidos, bem como o seu subsequente trajeto intra-hospitalar, até serem avaliados pela equipa neurocirúrgica,

Resultados: De entre a amostra de 45 doentes, apenas 1 (2%) não apresentava história de neoplasia prévia e/ou sinais ou sintomas de alarme. Foram excluídos 7 doentes da análise retrospectiva, por terem sido intervencionadas num tempo superior >72 horas (3) ou por ser impossível determinar este intervalo através dos registos. Na nossa amostra o tempo médio porta-laminectomia foi de 27h30 [4-54h]. Em cerca 34 dos casos (75,5%) a triagem inicial foi “amarela” e em 33 casos (73,3%) as queixas de apresentação foram de “alterações da marcha/falta de força nos membros inferiores”.

Conclusão: Apesar de existir ainda evidência científica limitada que reforce o limiar de descompressão de 24 horas, a nossa amostra revelou existir ainda um atraso significativo no tempo até descompressão deste grupo de doentes.

Este estudo permitiu identificar vários pontos de possível interferência no tempo porta-laminectomia, que deverão ser analisados posteriormente, com vista a delinear-se vias de tratamento mais céleres.

PO 38 Update on GLIOLTS study: preliminary molecular results

Bruno Carvalho(1); Paulo Linhares(1); Joana Peixoto(2); Arnaud Paula(2); Jorge Lima(2)

(1) Centro Hospitalar São João (2) i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde

Introduction: Glioblastoma is the most aggressive primary brain tumor in adults, and only 3-5% of the patients survives for more than 3 years. The full spectrum of clinical and molecular factors that contribute to long-term survival are still incompletely defined. This project aims to identify specific clinical, radiological, and molecular data that might be associated with long-term survival (\square 3 years and \square 5 years) in a cohort of Portuguese glioblastoma patients. We report the current status of the study.

Material and Methods:

In cooperation with I3S-IPATIMUP, this APNO sponsored multicenter retrospective study activated 6 clinical sites in Portugal who have identified and collected clinical and radiological data of GBM patients with long-term survival (\square 3 years) having the diagnosis between 01/01/2005 and 31/12/2019. All shipped tumour samples were processed by a Central Pathology Laboratory, for histopathology review and comprehensive genomic profiling through FoundationOne[®]CDx and FoundationOne[®]RNA lab-developed test. Molecular differences were explored between two subgroups of survivors: long-term survivors (over 36 months) and a matched cohort of standard /short-term survivors (<24 months).

Results:

At the cut-off of December 31, 2023, 61 long-term survivors (LTS) were identified (46 IDH wildtype and 15 IDH mutant) were available for molecular characterization. Matching cohort of 32 short-term survivors (STS) was also molecularly characterized. STS patients have significantly more alterations in the PTEN gene than LTS patients (66% vs 39%, $p < 0.05$). LTS patients have significantly more alterations in the RB1 gene than STS patients (20% vs 3%, $p < 0.05$). Tumor mutational burden (TMB) of LTS patients is higher than the TMB of STS patients. LTS IDH1 mutant patients have significantly more genetic alterations affecting the TP53 (80% vs 33%, $p < 0.01$), ATRX (53% vs 7%, $p < 0.001$) and PDGFRA (27% vs 2%, $p < 0.05$) genes than LTS IDH1 wild-type patients. On the other hand, LTS IDH1 wild-type patients have significantly more genetic alterations affecting the TERT (83% vs 33%, $p < 0.001$), CDKN2A (57% vs 20, $p < 0.05$) and EGFR (46% vs 0%, $p < 0.001$) genes than LTS IDH1-mut patients and have a much higher TMB. RNA sequencing and central radiological assessment is underway.

Conclusions:

In a comprehensive effort, this multicentric study is characterizing factors that modulate long-term survival in a Portuguese cohort of glioblastoma patients.

POSTERS SEM APRESENTAÇÃO ORAL

PO 03 Radiocirurgia no Tratamento de Metástase no Tronco Cerebral

Fatima Aurora Lima Aires(1); Lúgia Osório(1); Pedro Soares(1); Rita Figueira(1); Gabriel Farinha(1); Armanda Monteiro(1); Daniela Saraiva(1); Fernando Costa(1); Patrícia Varzim(1); Anabela Gonçalves(1); Rosa Patrício(1); José Fonseca(1); Luísa Sampaio(1); Vítor Silva(1); Cláudia Teixeira(1); Rui Tuna(1); Pedro Alberto Silva(1); Maria Gabriela Pinto(1)

(1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE SÃO JOÃO E.P.E.

Introdução

As metástases no tronco cerebral estão associadas a um prognóstico reservado. Sendo uma localização inacessível cirurgicamente a Radiocirurgia Estereotáxica (SRS) é uma opção. Neste trabalho apresentamos 3 casos clínicos com metástases no tronco cerebral submetidos a SRS.

Material e métodos

Descrição dos dados demográficos, características da lesão, tratamento de SRS, toxicidade e resposta clínica e imagiológica.

Resultados

Caso clínico 1: 59 anos, ECOG-PS 0, queixas de diplopia e cefaleia occipital. Ressonância Magnética Cranioencefálica (RMCE) com metástase no mesencéfalo de adenocarcinoma do pulmão. GPA index 3.5. Com GTV de 0.2cm³, submetido a 21Gy, em 3 frações, com técnica fSRS-VMAT, com D_{máx} no tronco cerebral de 20.34Gy. Tratamento realizado sob corticoterapia, sem toxicidade aguda ou tardia. Aos 12 meses clinicamente assintomático e RMCE com desaparecimento da lesão.

Caso clínico 2: 57 anos, ECOG-PS 0, em vigilância por carcinoma da mama diagnosticado há 4 anos. Parestesias e défice de força no hemicorpo e face esquerdos, RMCE revelou metástase única na protuberância à direita. GPA index 3. Com GTV de 2.7cm³, submetido a 21Gy, em 3 frações, com técnica fSRS-VMAT, com D_{máx} no tronco cerebral de 22.17Gy. Tratamento realizado sob corticoterapia, sem toxicidade aguda. RMCE de controlo aos 3 meses com estabilização da lesão, sem défices de novo.

Caso clínico 3: 59 anos, ECOG-PS 1, com o diagnóstico de adenocarcinoma do pulmão com metastização óssea múltipla. Sob osimertinib, apresentou alterações da fala, equilíbrio e de força muscular à esquerda. RMCE revelou metástase na transição meso-protuberancial direita. GPA index 2.5. Com GTV de 0.2cm³, submetido a 21Gy, em 3 frações, com técnica fSRS-VMAT, com D_{máx} no tronco cerebral de 22.31Gy. Tratamento realizado sob corticoterapia, sem toxicidade aguda. Aguarda RMCE de controlo.

Conclusões

Apresentamos 3 casos clínicos a demonstrar a segurança e eficácia da SRS no tratamento de metástases no tronco cerebral.

PO 05 Glioblastoma: Atypical imaging features

Guilherme Ribeiro Martins(1); David Berhanu(1); Joana Freitas(1); Cristiano Esteves(1); Inês Sá(1); Carla Guerreiro(1)

(1) CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO LISBOA NORTE, E.P.E.

Introduction

Glioblastoma is an aggressive brain neoplasm associated with high morbidity and mortality and comprises approximately half of all primary malignant brain tumors.

Most glioblastomas occur in the brain and have characteristic imaging features, typically a ring-enhancing lesion with thick irregular margins and a central necrotic core. However, atypical presentations can occur, rendering the diagnosis difficult. A thorough review of clinical and imaging findings may prompt an earlier diagnosis in challenging cases, which is of utmost importance to enable earlier resection and potentially increase survival time.

We aimed to compile a review of atypical neuroimaging features of glioblastomas that radiologists and clinicians should be aware of in order to consider this diagnosis.

Methods

We conducted a pictorial review of glioblastoma atypical imaging features and unusual locations. Individual cases illustrating uncommon findings on magnetic resonance imaging (MRI) of patients with glioblastoma followed at the Neuroimaging department of a tertiary university hospital in Lisbon (Portugal) were selected for presentation.

Results

We found several atypical presentations in our cohort, including 1) uncommon imaging features, and 2) atypical central nervous system (CNS) locations. Regarding the former, we included patients with non-enhancing solid lesions, meningeal disease, hemorrhagic lesion, and a hypervascular lesion mimicking a vascular malformation. In terms of CNS location, we found spine abnormalities which were confirmed as glioblastomas on pathology.

Conclusion

Glioblastoma stands as the most prevalent primary malignant brain tumor, marked by elevated morbidity and mortality rates. By illustrating challenging cases, with atypical imaging features and unusual locations, we underscore the crucial need for a comprehensive understanding of these findings. Although the definitive diagnosis in these rare cases of GBM requires histopathological confirmation, a careful neuroimaging interpretation is essential for preliminary diagnostic insight, and to enable expeditious treatment.

PO 06 NF2 - Meduloblastoma - Um Caso Clínico

Lúcia Roque(1); Sofia Nunes(2); Duarte Salgado(3); João Passos(4); Claudia C Faria(5); José Pimentel(6); Rafael Roque(7); Helena Alaiz(8); Isabel Salazar(9); Teresa Pereira(10); Filipa Ferreira(11)

(1) Laboratório de Citogenética - UIPM, IPOLFG (2) Unidade de Neurologia Pediátrica, IPOLFG (3) Serviço de Neurologia, IPOLFG (4) Unidade de Neurologia Pediátrica, IPOLFG (5) Unidade de Neurocirurgia (CHLULN) e IMM - Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (6) Laboratório de Neuropatologia, Departamento de Neurologia (CHULN) (7) Laboratório de Neuropatologia, Departamento de Neurologia (CHULN) (8) Laboratório de Citogenética, Departamento de Hemato-Oncologia, IPOLFG (9) Laboratório de Citogenética, Departamento de Hemato-Oncologia, IPOLFG (10) Laboratório de Citogenética, Departamento de Hemato-Oncologia, IPOLFG (11) Laboratório de Biologia Molecular, Departamento de Hemato-Oncologia, IPOLFG

Introdução:

A Neurofibromatose tipo 2 (NF2) é uma síndrome autossómica dominante causada pela inativação do gene *NF2* localizado no cromossoma 22. Caracteristicamente, os portadores de NF2 tem predisposição para desenvolver tumores benignos do sistema nervoso central (SNC). A presença de tumores malignos no contexto de NF2 é raríssima.

Caso Clínico e Métodos:

No caso que aqui apresentamos, descrevemos as alterações genéticas observadas numa criança do sexo feminino, com 10 anos de idade, referida ao IPOLFG para tratamento de um meduloblastoma com disseminação leptomeníngea e múltiplas lesões do espectro da NF2. Dois anos depois do tratamento para o meduloblastoma, o tumor recidivou, e a doente desenvolveu uma leucemia mielóide aguda (LMA) refractária, acabando por falecer desta patologia. As metodologias usadas para a avaliação genética foram a: citogenética convencional, hibridação genómica comparada (CGH), Hibridização *InSitu* com fluorescência (FISH) e Sequenciação Sanger.

Resultados:

O cariotipo constitucional revelou, que a criança era a única portadora na família de uma translocação equilibrada t(5;22)(q35.1;q11.2). A análise por FISH permitiu verificar: i) que no cromossoma 22 o gene rearranjado era o gene *NF2* e ii) o ponto de quebra em 5q35.1 não envolveu o gene *NPM1*. Nas células do meduloblastoma, mas não nas células da LMA da doente o FISH e o CGH mostraram perda da região 3' do gene *NF2* e do segmento genómico até 22q13. A análise genética evidenciou que apenas na LMA o gene *RUNX1* estava rearranjado.

Conclusões:

O estudo mostra: i) que o desenvolvimento do meduloblastoma e da leucemia refractária envolveu alterações “driver” distintas; ii) e sugere que a alteração do DNA em 5q35.1 (rearranjo génico ou modificação de enhancer) terá sido essencial para a malignização das células do cerebelo com inativação do gene *NF2* e consequente desenvolvimento do meduloblastoma.

PO 07 Transformação sarcomatosa de displasia fibrosa craniofacial

Tânia Soares(1); Francisca Guimarães(1); Rúben Maia(1); Lino Mascarenhas(1); Mário Resende(1)

(1) CENTRO HOSPITALAR VILA NOVA DE GAIA / ESPINHO E.P.E.

Introdução:

A displasia fibrosa (DF) craniofacial (CF) é uma patologia óssea benigna rara, onde ocorre substituição de osso normal por proliferação de tecido fibroso e ósseo imaturo, podendo levar à compressão de estruturas vitais e a deformidade óssea.

Material e métodos:

Apresentação de um caso de DFCF com transformação sarcomatosa. Revisão clínica, imagiológica e anatomopatológica.

Resultados:

Mulher, 48 anos, antecedentes de DFCF fronto-etmoido-esfenoidal diagnosticada aos 12 anos no contexto de dor orbitária esquerda e amaurose ipsilateral. Ao longo de 14 anos, submetida a três cirurgias de descompressão dos canais óticos, por diminuição da acuidade visual, com recuperações transitórias.

Após 22 anos de estabilidade clínico-imagiológica, apresentou-se novamente com diminuição da acuidade visual e imagem compatível com recrudescimento lesional, motivando duas novas cirurgias de descompressão (Agosto e Outubro de 2023). Submetida a nova cirurgia em Dezembro de 2023, por dispneia associada a obstrução nasofaríngea, com resseção parcial do componente lesional exofítico nasofaríngeo.

Os estudos imagiológicos ao longo deste último ano revelaram modificação das características da lesão esfenoidal, nomeadamente maior heterogeneidade morfológica e de sinal, com componentes necrótico-quísticos e hemorrágicos compatíveis com quisto ósseo aneurismático, e crescimento rápido entre cirurgias, com extensão para a nasofaringe e fossas nasais.

Os achados histológicos foram consistentemente compatíveis com DF, com exceção do último, que revelou sarcoma fusocelular de baixo grau.

A doente será avaliada para tratamentos adjuvantes.

Conclusão:

A DF tem habitualmente um comportamento benigno, sendo a transformação sarcomatosa um evento excepcionalmente raro, embora mais frequente em topografia CF (0,5%), sobretudo quando se associa a síndromes genéticas (ex McCune-Albright, Mazabraud) ou história prévia de radioterapia, estando estes dois últimos fatores de risco ausentes no caso apresentado.

Deve ser considerada a hipótese de transformação sarcomatosa em doentes com DFCF perante aparecimento e/ou modificação rapidamente progressiva dos achados clínico-imagiológicos.

PO 08 Doença de Erdheim-Chester mimetizando múltiplos meningiomas.

Francisca Guimarães(1); Francisco Antunes(1); Sara Henriques(1); Ana Filipa Geraldo(1); Pedro Oliveira(1); Ana Gonçalves Ribeiro(1); Rúben Maia(1)

(1) CENTRO HOSPITALAR VILA NOVA DE GAIA / ESPINHO E.P.E.

Introdução:

A doença de Erdheim-Chester (DEC) é uma histiocitose de células não-Langerhans rara, multissistêmica, que afeta predominantemente ossos longos e homens de meia-idade. O envolvimento intracraniano acarreta pior prognóstico e pode indiciar o diagnóstico perante achados imagiológicos característicos.

Material e Métodos:

Caso clínico de doente diagnosticado com DEC. Análise retrospectiva de dados clínicos, imagiológicos e anatomo-patológicos.

Resultados:

Homem de 85 anos com antecedentes de cardiopatia isquémica e lesões intracranianas interpretadas como meningiomas, referenciado à consulta de Medicina Interna (Julho/2023) por perda ponderal de 15% e astenia marcada com 7 meses de evolução. Adicionalmente referia desequilíbrio, edema e falta de força nos membros inferiores, poliúria e polidipsia com hipernatremia persistente.

A investigação imagiológica revelou:

-TC abdominal: infiltração tecidual bilateral e simétrica da gordura peri-renal, aorta toraco-abdominal e focos vagamente escleróticos na bacia e fêmures proximais.

-RM crânio-encefálica (RM-CE): lesões extra-axiais e massa intraorbitária, com crescimento lento desde Outubro/2022, sinais de hiper celularidade, realce intenso e homogéneo, embora com estudo de perfusão atípico para meningioma (rCVB abaixo do esperado e morfologia das curvas de recuperação de sinal). Espessamento paquimeníngeo difuso, realce nodular na haste hipofisária proximal e hipotálamo, ausência do hipersinal T1 espontâneo da neurohipófise, hipersinal T2 nos pedúnculos cerebelosos e infiltração peri-carótídea.

-PET-FDG: hipermetabolismo em múltiplas lesões supracitadas.

O conjunto das alterações levantou a suspeita de natureza tumoral hematológica. Por agravamento sintomático, iniciou prednisolona, com melhoria.

A biopsia da gordura peri-renal revelou infiltrado linfocitocitário com abundantes histiócitos (CD68+, CD1a-, S100-). O estudo genético identificou a mutação BRAF600.

Foi confirmado o diagnóstico de DEC com orientação para consulta de Hematologia para tratamento dirigido.

Conclusão:

O diagnóstico de DEC é desafiante pela baixa prevalência e inespecificidade clínico-imagiológica. A RM-CE pode auxiliar no diagnóstico, sobretudo quando coexiste envolvimento dural, hipotálamo-hipofisário e orbitário. As características de sinal T2 e estudo de perfusão podem ajudar a diferenciar massas tumorais da DEC de meningiomas.

PO 09 Linfoma intravascular do SNC - o desafio diagnóstico

Francisca Guimarães(1); Tânia Soares(1); Isa Barbosa(1); Diogo Grade(1); Lino Mascarenhas(1); Tiago Maia(1); Marta Rodrigues(1); Pedro Pires(1)

(1) CENTRO HOSPITALAR VILA NOVA DE GAIA / ESPINHO E.P.E.

Introdução:

O linfoma intravascular (LIV) de grandes células B é uma neoplasia rara, subdiagnosticada, caracterizada pela proliferação intravascular de células linfóides malignas, em vasos de pequeno/médio calibre, com consequente isquemia dos tecidos afetados por oclusão microvascular. Atinge preferencialmente mulheres entre 50-70 anos. O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) ronda os 75% (exclusivo ou com envolvimento de outros órgãos), podendo mimetizar clínico-imagiológicamente vasculite e/ou demência vascular.

Material e Métodos:

Análise retrospectiva de dados clínicos, imagiológicos e anatomo-patológicos de um caso clínico.

Resultados:

Mulher, 58 anos, antecedentes de AVC isquémico com deterioração cognitiva e funcional recente, internada por disfasia e agravamento progressivo de défice motor direito, com perda da capacidade de marcha. Da investigação etiológica destaca-se: proteinorráquia com pleocitose de predomínio mononuclear; RM crânio-encefálica (RM-CE): lesões isquémicas multifocais com diferentes tempos de evolução e envolvimento cortical e profundo supra e infratentorial bi-hemisférico, múltiplos focos parenquimatosos punctiformes de realce de sinal após gadolínio e depósitos de hemossiderina corticais; lesões tumefativas com restrição à difusão, sem realce de sinal após gadolínio no esplénio do corpo caloso; Angiografia cerebral: múltiplas irregularidades de calibre e estenoses focais de ramos intermédios e distais bilateralmente da circulação anterior e posterior.

Foram colocadas as hipóteses diagnósticas de vasculite e LIV do SNC.

Biópsia cerebral aberta (3 semanas após ciclo de 5 dias de metilprednisolona 1g) revelou ectasia de pequenos vasos locais com tumefação endotelial, alguns contendo células B (CD20-positivas) grandes intra-luminais, sem lesões de vasculite nem componente intra-parenquimatoso valorizável, traduzindo linfoma de grandes células B intravascular.

Conclusão:

O diagnóstico de LIV é desafiante pela baixa prevalência e inespecificidade clínico-imagiológica. Deve ser considerado em doentes com deterioração cognitiva e/ou episódios *stroke-like* com lesões multifocais em RM-CE sugestivas de vasculite.

O diagnóstico requer igualmente alto grau de suspeição anatomopatológica, dado que a focalidade das células neoplásicas nos tecidos afetados pode traduzir-se em biopsias iniciais “negativas”.

PO 13 Uma localização primária incomum do sarcoma de Ewing

Kátia Efraim Benchimol(1); Cláudia Santos Silva(2); Pedro Coelho(2); Rafael Roque(2)

(1) HOSPITAL DR. FERNANDO DA FONSECA - AMADORA/SINTRA (2) CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO LISBOA NORTE, E.P.E.

Introdução: O sarcoma de Ewing (SEW) é um tumor raro, tipicamente do tecido ósseo, sendo incomum a sua ocorrência em tecidos extra-ósseos, nomeadamente raízes nervosas.

Material e métodos: Casos clínicos.

Resultados: O caso clínico 1 refere-se a um homem de 39 anos, sem antecedentes relevantes, que desenvolve dor radicular na região crural direita com compromisso da marcha, ao longo de um ano. Apresentava parésia grau 4 na flexão da coxa e reflexo rotuliano direito abolido. O caso clínico 2 corresponde a um homem de 41 anos, seropositivo ao VIH, que desenvolve lombociatalgia direita com compromisso da marcha, ao longo de cinco meses. Apresentava paraparésia grau 3, hipostesia táctil e algica com nível em L4, hiporreflexia dos membros inferiores. As RM lombo-sagradas revelaram lesões intracanales extra-durais à direita, bem delimitadas e com remodelação óssea, envolvendo L2-L4 (caso 1) e L4-S1 (caso 2). O estudo sistémico excluiu outras lesões tumorais. Foi colocada hipótese imagiológica de schwannomas, e realizada exérese tumoral. Os exames histopatológicos revelaram tecidos hiper celulares formados por células pequenas e “azuis”, com múltiplos focos de necrose, figuras mitóticas e apoptose, com positividade para CD99, FLI-1, INI1, sinaptofisina (caso 1) e negatividade para citoqueratinas, S100 e desmina, e índices proliferativos (Ki-67) de 50% (caso 1) e >80% (caso 2), aspetos sugestivos de SEW. O estudo genético confirmou o rearranjo do gene *EWSR1* em ambos os casos. Os doentes iniciaram quimioterapia com ifosfamida+etoposida/ciclofosfamida+doxorubicina+vincristina e radioterapia no caso 2. O caso 1 mantém-se clinicamente assintomático, 5 meses após o diagnóstico. No caso 2 verificou-se progressão tumoral, tendo falecido 1 ano após o diagnóstico.

Conclusões: Apresentamos dois casos de SEW primário extra-ósseo a nível vertebral, cuja ocorrência é rara. Os aspetos imagiológicos podem confundir-se com outros tipos de tumores na mesma localização, pelo que o estudo histopatológico é fundamental no diagnóstico diferencial.

PO 17 Glioblastoma IDH-mutado com extensa metastização vertebral – relato de caso

Mariana Casqueiro(1); Carla Reizinho(1); Duarte Salgado(2); Miguel Casimiro(2)

(1) CENTRO HOSPITALAR LISBOA OCIDENTAL E.P.E. (2) HOSPITAL DA LUZ LISBOA

Introdução: O glioblastoma multiforme (GBM) é o tumor primário do sistema nervoso central (SNC) mais frequente. As metástases extracranianas de glioblastoma são raras (0,4 – 2%) e constituem um desafio tanto diagnóstico como terapêutico.

Material e métodos: Apresentamos um caso raro de metastização vertebral difusa de GBM sem recorrência da neoplasia intracraniana.

Resultados:

Homem de 45 anos de idade que recorreu ao serviço de urgência por quadro de cefaleia, diplopia e hemiparésia esquerda. A TC crânio-encefálica demonstrou uma lesão expansiva parietal direita que na RMN apresentava realce após administração de gadolínio, com necrose central, sugestiva de tumor primário do SNC. Foi submetido a exérese macroscopicamente total confirmada através da realização de RMN intra-operatória, apoio de neuronavegação e 5-ALA. O diagnóstico histológico foi compatível com Astrocitoma IDH-mutado, grau 4 da Organização Mundial da Saúde, com o estudo imunocitoquímico a revelar: GFAP+, IDH1 (R132H)+, ATRX-(mutado), p53-, Sinaptofisina +/-, H3K27me3+ e Ki67 elevado. Iniciou terapêutica adjuvante segundo o protocolo Stupp. Sete meses depois, por queixas de dorso-lombalgia, realizou TC e RMN dirigidas que demonstraram extensa infiltração de praticamente todos os elementos ósseos visualizados, nomeadamente sacro, ilíacos e coluna dorso-lombar apresentando, ao nível de L2, uma massa paravertebral com extensão epidural com compressão do saco tecal. Pela raridade da existência de metástases ósseas de GBM, realizou-se uma TC-toraco-abdomino-pélvica sem evidência de outras lesões e uma biópsia percutânea da massa paravertebral de L2, compatível com metástase de glioma difuso - GFAP, OLIG2 e IDH1 (R132H). Realizou tratamentos de radioterapia paliativa com ligeiro alívio algico. Faleceu onze meses depois do diagnóstico inicial por pancitopénia inerente à invasão medular óssea.

Conclusões:

Apesar de raros, torna-se imprescindível reportar este tipo de casos de maneira a serem identificados subgrupos de doentes com fatores de risco (clínicos, epidemiológicos, características genéticas do tumor) para metastização à distância.

PO 18 Nova abordagem minimamente invasiva através da membrana atlanto-occipital posterior para biópsia e diagnóstico de linfoma primário do tronco cerebral

Mariana Casqueiro(1); António Cuco(1); Diogo Antão(2); João Pedro Oliveira(1); Ding Zhang(1)

(1) CENTRO HOSPITALAR LISBOA OCIDENTAL E.P.E. (2) INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA LISBOA

Introdução: A crescente popularidade de técnicas minimamente invasivas tem contribuído para melhorar os resultados clínicos em neurocirurgia. Afastadores tubulares são exemplo disso, frequentemente empregues em cirurgia de coluna para minimizar a disseção muscular, mas ainda pouco explorados na cirurgia craniana. Também o conceito de cirurgia *keyhole*, no qual se abordam lesões intracranianas através de mini-craniotomias inferiores a 25mm, personifica ergonomia cirúrgica. Os autores descrevem uma nova técnica minimamente invasiva que alia o afastamento tubular ao conceito de cirurgia *keyhole*, permitindo acesso a lesões do tronco cerebral com reduzida disrupção tecidual e manipulação encefálica.

Material e métodos: Relato de caso e descrição de técnica cirúrgica

Resultados: Mulher de 74 anos com quadro progressivo de vertigem, disfagia e ataxia da marcha com sinal de Romberg positivo. RMN crânio-encefálica revelou lesão única intra-axial na região infero-dorsal do bulbo raquidiano, projetando-se através do pavimento do IV ventrículo. Realizou-se punção lombar e TC toraco-abdomino-pélvica sem achados relevantes para o diagnóstico. Efectuou-se então biópsia lesional, através da inserção de afastador tubular pela musculatura cervical posterior com apoio de neuronavegação, dirigido ao rebordo posterior do *foramen magnum*, que se alargou através de mini-craniotomia de 12mm. Após abertura da membrana atlanto-occipital e durotomia, constatou-se acesso direto através do *foramen* de Magendie à lesão, que se biopsou sem intercorrências. Pós-operatório sem complicações. Resultado anátomo-patológico foi compatível com Linfoma B de alto grau com o seguinte perfil imuno-histoquímico: CD20++, MUM1 e C-MYC+ / CD3 e CD10-. Ki67+ em 90% das células. EBER-ISH negativo. Completou estadiamento sistémico negativo. Realizada quimioterapia com rituximab, metotrexato, procarbazina e vincristina, com remissão imagiológica completa e marcada melhoria clínica.

Conclusões: Apresentamos uma técnica inovadora que permite acesso direto e seguro a lesões do tronco cerebral. Trata-se de mais uma adição minimamente invasiva ao espólio de abordagens ao tronco cerebral, uma área classicamente difícil de aceder e com morbilidade cirúrgica elevada.

PO 19 O uso de azul de metileno no tratamento e profilaxia da encefalopatia associada à ifosfamida: a propósito de um caso clínico.

Rita Bizarro(1); Margarida Pereira(2); Ana Gonçalves(2); Emanuel Gouveia(2); Madalena Feio(2)

(1) HOSPITAL BEATRIZ ÂNGELO (2) INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA LISBOA

Introdução

A ifosfamida é um agente alquilante utilizado no tratamento de várias neoplasias. A sua ação desenvolve um mecanismo de toxicidade direto sobre o sistema nervoso central reportado em cerca de 10-30% dos casos. Sintomas extrapiramidais, crises convulsivas, prostração, amnésia e alucinações podem ocorrer a partir das primeiras 24h após a sua administração e perdurar até 30 dias. Geralmente os sintomas são reversíveis, mas em casos graves pode resultar em coma ou morte. A presença de insuficiência renal, hepática ou o uso de anti-eméticos tais como aprepitant são fatores de risco para o desenvolvimento desta entidade. O mecanismo fisiopatológico associado à neurotoxicidade deve-se à produção hepática de um metabolito ativo da ifosfamida, o cloroacetaldeído, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica causando um efeito neurotóxico direto.

O azul de metileno tem sido usado no tratamento de casos graves e/ou refratários da encefalopatia associada a este fármaco devido à sua capacidade de inibição da enzima monoamina oxidase, um precursor da síntese do cloroacetaldeído. Alguns estudos apontam para o seu uso de forma profilática em doentes com presunção de risco elevado de neurotoxicidade.

Caso Clínico

Homem de 38 anos. ECOGPS0. Diagnóstico em 2021 de sarcoma sinovial do pulmão submetido a lobectomia extra-pleural. Em agosto de 2023, por recidiva inoperável, inicia 1ª linha sistémica com ifosfamida 3000mg/m²D1-D3 verificando-se a D4 quadro de prostração e tremor generalizado. EEG mostrou atividade de base lenta compatível com encefalopatia. Admitida encefalopatia associada à ifosfamida, grau 3 (CTC AE), iniciou azul de metileno 300mg/dia, tendo-se verificado resolução completa do quadro neurológico ao fim de 4 dias. Encontra-se atualmente sob 2º linha terapêutica com pazopanib.

Conclusão

A encefalopatia associada à ifosfamida é uma complicação potencialmente fatal deste tratamento. O uso de azul de metileno reduz a severidade e duração dos sintomas. O seu uso em contexto profilático poderá ser promissor.

PO 21 Radioterapia Estereotáxica no tratamento do schwannoma do nervo facial - um caso clínico

Teresa Bértolo Rosa(1); Nelson Ferreira(1); Cátia Pedro(1); Filomena Santos(1)

(1) INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA LISBOA

Radioterapia Estereotáxica no tratamento do schwannoma do nervo facial - um caso clínico

Rosa, T¹; Ferreira, N¹; Pedro, C¹; Santos, F¹.

¹Instituto Português de Oncologia Lisboa

Introdução

O schwannoma do nervo facial é uma neoplasia benigna que afecta o VII par craniano. Apesar de crescer lentamente, pode estar associado a parésia facial, hipoacúsia, entre outros. A estratégia terapêutica pode incluir cirurgia (resseção/ *debulking* do tumor/ descompressão do nervo), radioterapia estereotáxica (SRT) ou vigilância. Essa selecção deve ter em conta a sintomatologia da doença, o benefício no controlo local, assim como os riscos associados a cada opção terapêutica. A SRT é um tratamento cada vez mais utilizado, com demonstrada eficácia no controlo tumoral e preservação da função do nervo.

Materiais e Métodos

Doente do sexo feminino, 35 anos, com schwannoma do nervo facial esquerdo diagnosticado no contexto de uma paralisia facial periférica esquerda progressiva com 4 anos de evolução. Apresentava mioquímias da pálpebra inferior, parésia do andar médio na oclusão palpebral e tremor mentoniano involuntário. Imagiologicamente existia uma lesão bilobulada localizada na fosseta do gânglio geniculado, estendendo-se ao segmento timpânico proximal do nervo facial esquerdo, com 12x7mm no plano axial, hipersinal em T2 e realce intenso e homogéneo após gadolínio. A doente foi submetida a SRT com 25Gy/5 fracções (5Gy/fracção). O tratamento decorreu sem intercorrências e com boa tolerância.

Resultados

Um ano após o tratamento, a lesão apresentava redução dimensional, medindo 9x5 mm de maior eixo (plano axial).

Após 3,5 anos de *follow-up*, o quadro neurológico mantém-se sobreponível e a lesão continua estável.

Conclusões

O tratamento primário do schwannoma do nervo facial não está bem definido. A articulação entre a neurocirurgia e a radioncologia permite eleger a opção mais adequada para cada fase da doença. Este caso clínico demonstra a eficácia da SRT no controlo local dos schwannomas do nervo facial.

PO 24 Tumores secundários radioinduzidos: a propósito de um caso clínico.

Catarina Van Der Elzen(1); Fátima Aires(1); Alice Alves(1); Filipa Abreu Martins(1); Inês Sá Couto(1); Lígia Osório(1); Maria Gabriela Pinto(1)

(1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE SÃO JOÃO E.P.E.

Introdução:

Os tumores secundários radioinduzidos (TSRI), constituem uma importante toxicidade tardia dos tratamentos por radioterapia, ocorrendo em cerca de 19% dos sobreviventes oncológicos de longa data, após um período de latência médio de 25 anos. Os meningiomas representam os TSRI mais comuns do sistema nervoso central (SNC). A orientação destes tumores constitui um desafio terapêutico.

Material e métodos:

Apresentação de um caso clínico.

Resultados:

Mulher, 46 anos, ECOG PS 1 com antecedentes pessoais de meduloblastoma da fossa posterior diagnosticado em 1990, com 12 anos de idade, submetida a resseção cirúrgica seguida de quimioterapia e radioterapia crânio-espinhal com dose adicional à fossa posterior. Em 2006, aos 28 anos, por alterações da linguagem e crises tónico-clónicas, realizou RM-CE que relatou “lesão expansiva temporo-parietal direita, adjacente à tábua interna, compatível com meningioma”. Foi submetida a remoção cirúrgica Simpson grau I que confirmou meningioma meningotelial grau I, tendo-se mantido em vigilância clínica. Em 2011, com 35 anos, submetida a tireoidectomia total e terapêutica com Iodo-131 por carcinoma papilar multifocal da tiróide. Em 2023, aos 46 anos realizou RM-CE que mostrou “lesão nodular sobre a apófise clinóide anterior direita, extra-axial, correspondente a meningioma”. Por aumento dimensional, foi proposta pela consulta de grupo multidisciplinar de tumores do SNC, para tratamento de radioterapia estereotáxica que iniciou em Janeiro de 2024.

Conclusões

A radioterapia tem um papel bem estabelecido no tratamento de múltiplos tumores mas, o risco de indução de TSRI deve ser considerado, particularmente na população pediátrica, dada a imaturidade dos tecidos irradiados bem como da longa sobrevivência nos doentes tratados com sucesso. O seguimento destes doentes reveste-se de importância, no sentido de identificar precocemente eventuais TSRI, permitindo oferecer o tratamento adequado.

PO 26 Meningiomas Primários em Idade Pediátrica - experiência de dois casos clínicos e revisão da literatura

Janine Coelho(1); Nélia Gaspar(1); Daniela Alves(1); Ana Isabel Almeida(1); Jorge Pinheiro(1); Barbara Ferreira(2); Joana Peixoto(2); Lígia Osório(1); Josué Pereira(1); Maria João Gil-Da-Costa(1)

(1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE SÃO JOÃO E.P.E. (2) IPATIMUP

Introdução: Os Meningiomas são os tumores mais frequentes do Sistema Nervoso Central. No conjunto de todos os Meningiomas, os que aparecem entre os 0-21 anos, representam 0,64% dos doentes. Os Meningiomas Primários (MP) em idade pediátrica são tumores muito raros, necessitam de estudo genético, já que podem estar associados a doenças genéticas como a Neurofibromatose tipo 2. O tratamento habitual é cirúrgico, e a remoção total pode ser curativa. O perfil molecular destes tumores em idade pediátrica parece ser distinto do dos adultos e importante para o prognóstico e tratamento, mas o número escasso de doentes ainda não permite estabelecer rigorosos factores de prognóstico.

Descrição dos casos clínicos: Os autores descrevem dois adolescentes com o diagnóstico de MP meningoendotelial com morfologia grau 1 (OMS 2021). Ambos se apresentaram com epilepsia sintomática, controlada com antiepilépticos. O primeiro localizado na região medial da fossa temporal esquerda foi submetido a exérese parcial, com lesão residual na vertente superior do seio cavernoso esquerdo. O estudo molecular não encontrou alterações relevantes nomeadamente nos genes NF2, SMARCB1, TERT e CDKN2A/B. Verificou-se progressão imagiológica da doença 20 meses após o diagnóstico, pelo que foi orientado para Radioterapia Externa com Protões (perfazendo 54Gy em 30 fracções). No segundo doente o tumor localizava-se na região frontal esquerda. Foi realizada recentemente exérese total e encontra-se em vigilância, clinicamente bem. O estudo molecular foi igualmente negativo.

Comentários: O propósito da apresentação destes doentes é chamar a atenção para a raridade dos MP em idade pediátrica e das implicações que podem ter em termos de tratamento, prognóstico e aconselhamento genético. Igualmente realçar a importância da realização de estudo molecular que pode influenciar o prognóstico e tratamento. Estes tumores devem fazer parte do diagnóstico diferencial de lesões intra-cranianas ou medulares extra-axiais nesta faixa etária.

PO 29 Glioblastoma Multiforme Grau 4 “Wild type” – a propósito de dois casos clínicos

Daniela Santos(1); Francisco Forteza(1)

(1) Departamento de Medicina, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior

Glioblastoma Multiforme Grau 4 “Wild type” – a propósito de dois casos clínicos

DF Soares dos Santos, FJ Ros Forteza

Introdução

O Glioblastoma Multiforme (*GBM*) é o tumor maligno mais comum e agressivo encontrado no SNC, originário de células-tronco neurogliais ou células progenitoras. Mais de 90% dos *GBM* são do tipo *IDH* (isocitrato desidrogenase) *wild type*. Apresentam-se dois casos de *GBM* “*Wild type*” grau 4 com cursos de doença distintos.

Material e métodos

Foram comparados dois casos clínicos de *GBM* grau 4 “*Wild type*” de evolução fatal, em adultos jovens, seguidos em dois centros de referência portugueses, através das histórias clínicas durante a evolução da doença. Foi realizado o consentimento informado pela família e autorizado pela Comissão de Ética dos respetivos centros.

Resultados

O caso 1, homem de 42 anos com *GBM* frontal direito, sem mutações nos codões 132 e 172 dos genes *IDH1* e 2, passou a maior parte do tempo em cuidados paliativos, sem efetuar QT, com grande deterioração neurológica, tendo uma sobrevida de 7 meses. O caso 2, homem de 52 anos com *GBM* parietal direito, sem alterações nos codões 132 e 172 da *IDH 1* e 2, com deleção 19q, e sem deleção 1p, teve uma sobrevida de 4 anos e 9 meses, sem grandes alterações neurológicas. Este paciente realizou cirurgia, radioterapia, quimioterapia, além de tratamento com anticorpos monoclonais e cloroquina. Em relação ao estudo macroscópico: ambos apresentavam GFAP positivo, P53 positivo no caso 1, em menos de 10% no caso 2, e *EFGR* positivo apenas no caso 2.

Conclusões

A conscientização sobre os sintomas do glioblastoma e a promoção do diagnóstico precoce são cruciais. Um diagnóstico precoce pode permitir intervenções mais eficazes melhorando as perspetivas de tratamento e o evoluir da doença.

PO 31 Correlação entre tratografia e resultado clínico: um caso particular

Teresa Morais Pinheiro(1); Francisco Rebelo(1); Bernardo Smet(1); Inês Ramadas(1); Rui Sobrinho(1); Rafael Fernandes(1); Pedro Moura Branco(1)

(1) CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO LISBOA CENTRAL E.P.E.

Introdução: A avaliação pré-operatória por tratografia permite o estudo da organização das fibras brancas e adequado planeamento cirúrgico. Em lesões da série glial, o deslocamento, a distorção ou infiltração das fibras brancas pode comprometer a aquisição dos feixes de tratografia e comprometer o grau de remoção cirúrgica.

Caso: Senhora de 69 anos, autónoma, dextra, recorre ao Serviço de Urgência por quadro de cefaleia, alterações visuais e do discurso, lapsos mnésicos e períodos confusionais com agravamento progressivo com 1 semana de evolução. Da avaliação complementar destaca-se Ressonância Magnética Cranioencefálica (RM-CE) com múltiplas lesões intra-axiais localizadas à transição occipito-temporal esquerda com 37,2mm de maior eixo antero-posterior com centro quístico-necrotico e captação periférica irregular de contraste. À observação por Neurocirurgia, após tratamento com corticoterapia, apresenta-se sem défices neurológicos e com *Karnofsky Performance Score* de 90. Realiza tratografia pré-operatória que revela sinais de destruição das fibras do feixe arqueado esquerdo na região da lesão, visualizando-se somente o seu segmento horizontal superior, assim como provável infiltração das fibras da radiação óptica esquerda. A doente é submetida a remoção de lesão, confirmando-se com RM-CE pós-operatória a excisão de >95% do volume tumoral. Clinicamente apresenta-se vígil, orientada com discurso fluente e sem alterações de campos visuais no pós-operatório.

Conclusão: Este caso clínico demonstra a necessidade da interpretação cautelosa da avaliação imagiológica pré-operatória e a utilização de técnicas de neuromonitorização intra-operatória como método fidedigno *gold standard* para avaliação de funções neurológicas.

PO 34 Radiocirurgia Estereotáxica Robótica na abordagem terapêutica de recidiva local e cerebelosa de Ependimoma do IVº Ventrículo

Mário Esteves Leal(1); Sofia Ramos(1); Sara Simões(1); Filipa Carvalho(1); Ana Cavaco(2); Pedro Vieira(2); Miguel Carvalho(2); Graça Fonseca(2); João Gagean(2); Maria Adelina Costa(2); Paulo Costa(2)

(1) HOSPITAL DE BRAGA (2) JÚLIO TEIXEIRA, SA

Introdução: Os ependimomas são tumores neuroepiteliais raros, correspondendo a menos de 10% dos tumores primários do SNC, sendo mais comuns na infância e adolescência. A abordagem terapêutica inicial é cirúrgica, estando a radioterapia indicada nos casos de exérese incompleta, sendo igualmente de ponderar a sua utilização nos casos de recidiva tumoral. Os autores apresentam um caso clínico de um doente com recidiva local e cerebelosa de ependimoma do IVº ventrículo, tratado com Radiocirurgia Estereotáxica Robótica.

Caso clínico: Doente do sexo masculino, 51 anos. Diagnóstico de ependimoma G II do IV ventrículo, submetido a craniotomia suboccipital mediana, com exérese cirúrgica da lesão e remoção parcial do arco de C1 em 19.07.2018. Um ano após a cirurgia, foi documentada recidiva tumoral local e cerebelosa, tendo sido submetido a tratamento de Radioterapia Robótica, que terminou em 02.08.2019, 25Gy em 5 frações ao IVº ventrículo e 30Gy em 5 frações à lesão cerebelosa. O tratamento decorreu com boa tolerância clínica e sem intercorrências. Após 53 meses de follow-up o doente encontra-se assintomático e sem evidência de recidiva tumoral.

Discussão: A precisão sub-milimétrica da Radiocirurgia Robótica, possível graças à versatilidade do seu braço robótico, torna-se fundamental em determinadas situações clínicas, ao permitir focalizar altas doses de radiação ao tumor e, simultaneamente, minimizar a dose aos tecidos normais adjacentes e num número reduzido de sessões. Os efeitos secundários, quer agudos quer tardios, são assim minimizados, com conseqüente impacto na qualidade de vida. No caso clínico descrito, a extensão da lesão, a cirurgia previamente efetuada e a localização da recidiva - local e cerebelosa - sustentavam a indicação para a referida abordagem terapêutica. Foi, assim, possível o tratamento das recidivas tumorais descritas, com boa tolerância e uma resposta clínica prolongada, sem efeitos secundários, sendo de considerar a utilização da Radiocirurgia Robótica nestes casos.

PO 36 Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation - What biological behaviour?

Carolina Silva(1); Bruno Carvalho(1); Paulo Linhares(1)

(1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE SÃO JOÃO E.P.E.

Introduction:

Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation (PPTID) is a rare tumour of the pineal parenchyma that is intermediate in malignancy between pineocytoma and pineoblastoma. The biological behaviour of PPTIDs is variable. Although the majority correspond to CNS WHO grade 2, more aggressive cases may correspond to grade 3, but definite histological grading criteria remain to be defined. Thus, although surgical excision is recommended as initial treatment, challenges and controversies arise in the choice of adjuvant therapy. Management has varied from surgery alone to craniospinal radiotherapy with or without chemotherapy.

We present 3 patients with histological diagnosis of PPTID but with a very different therapeutic orientation and outcome.

Case description:

Case 1: 32-year-old-male who underwent partial surgical resection of a fourth ventricle and pineal region tumor, CSF negative/M0. After adjuvant radiotherapy directed to the pineal and fourth ventricle region he presented complete local remission of the disease. However, 3 years after initial diagnosis, multiple medullary tumoral deposits appeared, although remaining asymptomatic.

Cases 2 and 3: 52-year-old and 44-year-old women who both underwent macroscopically complete surgical resection of pineal region tumors, CSF negative/M0. Adjuvant therapy has not been started and close follow-up at two and four years, respectively, after initial diagnostic show no evidence of recurrence.

Conclusions:

Optimal management of PPTID is yet to be determined. Complete surgical resection is advisable and radiotherapy appears to have a positive effect on overall survival and risk of recurrence, especially in subtotal resections. The role of chemotherapy is not defined. The prognostic significance of mitotic count, NFP, Ki-67 PI and molecular subgrouping requires further evaluation.