



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

JADER SABINO JACÓ DO NASCIMENTO

PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE GLIOMAS DIFUSOS

**Rio de Janeiro
2024**

JADER SABINO JACÓ DO NASCIMENTO

PROTOCOLO DE TRATAMENTO DE GLIOMAS DIFUSOS

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

Orientadora: Prof.^a Dra. Carolina Fittipaldi Pessôa

Revisora: Prof.^a Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2024

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

N244p Nascimento, Jader Sabino Jacó do.

Protocolo de tratamento de gliomas difusos / Jader Sabino Jacó do Nascimento. –
Rio de Janeiro, 2024.
41 f.: il. color.

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

Orientadora: Prof.^a Dra. Carolina Fittipaldi Pessôa.
Revisora: Prof.^a Dra. Shirley Burburan.

1. Glioma. 2. Classificação. 3. Biomarcadores. 4. Diagnóstico. I. Pessôa, Carolina
Fittipaldi. II. Burburan, Shirley. III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.992 81

JADER SABINO JACÓ DO NASCIMENTO

Protocolo de tratamento de gliomas difusos

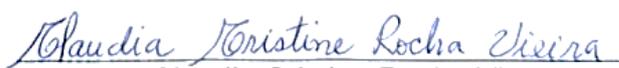
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica.

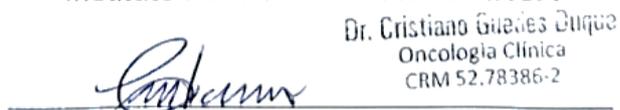
Aprovado em 1º de julho de 2024.



Dra. Carolina Fittipaldi Pessôa
Instituto Nacional de Câncer - INCA
Orientadora


Dr. Alexandre de Mendonça Palladino
Instituto Nacional de Câncer - INCA


Dra. Claudia Cristine Rocha Vieira
Instituto Nacional de Câncer - INCA


Dr. Cristiano Guedes Duque
Oncologia Clínica
CRM 52.78386-2
Dr. Cristiano Guedes Duque
Instituto Nacional de Câncer – INCA

Rio de Janeiro

2024

RESUMO

NASCIMENTO, Jader Sabino Jacó do. **Protocolo de tratamento de gliomas difusos**. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia Clínica) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Os gliomas são os tumores primários malignos mais comuns do Sistema Nervoso Central (SNC) e responsáveis por alta taxa de morbimortalidade, desta forma sua graduação correta é benéfica para que obtenha um adequado planejamento terapêutico e prognóstico. O seu diagnóstico é ainda um grande desafio no campo da neuro-oncologia. O estudo histopatológico associado a análise molecular, são os métodos padrão ouro para correta classificação desses tumores, de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS 2021). Os gliomas difusos podem causar necrose no tecido cerebral e expandir de forma rápida, competindo com o espaço da caixa craniana, resultando em uma baixa perspectiva de vida quando descoberto em um grau alto. A ressonância magnética, um método de imagem não invasivo, ajuda na identificação de suas peculiaridades. Opções de tratamentos para esse tipo de tumor incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia e cuidados clínicos de suporte paliativo. Esse trabalho tem como objetivo avaliar aspectos relevantes e atuais, abordando as linhas de tratamento, seus efeitos, diretrizes para diagnóstico e classificação desses tumores, desenvolvido através de uma revisão de literatura.

Palavras-chave: gliomas; classificação; biomarcadores; diagnóstico; tratamento.

ABSTRACT

NASCIMENTO, Jader Sabino Jacó do. **Diffuse gliomas treatment protocol** Final paper (Medical Residency in Clinical Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2024.

Gliomas are the most common malignant primary tumors of the Central Nervous System (CNS), they are responsible for a high rate of morbidity and mortality, so their correct classification is beneficial for obtaining therapeutic planning and prognosis. Its diagnosis is a major challenge for the field of neuro-oncology, and knowledge of the pillars is fundamental to it. The histopathological study, as well as its association with molecular analysis, are gold standard methods for grading these, according to the criteria of the World Health Organization (WHO 2021). It presents a diffuse appearance over the CNS, causes necrosis in the brain tissue and expands quickly, competing with the space of the braincase, allowing a low prospect of life when discovered at a high degree. Magnetic resonance imaging, a non-invasive method, helps identify its peculiarities. There are some treatment options, surgery, radiotherapy, chemotherapy and palliative care. This work aims to evaluate relevant and current aspects of it, addressing the lines of treatment, their effects, guidelines for, diagnosis, classification of these tumors, developed through a literature review.

Key Words: gliomas; classification; biomarkers; diagnosis; treatment.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Tipos de Tumores Cerebrais	3
Quadro 2 – Classificação da OMS	10
Quadro 3 – Recomendações de tratamento para pacientes adultos com gliomas difusos comuns	22

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Linha cronológica do glioma de baixo grau	4
Figura 2 - Evolução com transformação tardia de IDH-mutado de baixo grau para alto grau	12
Figura 3 - Lesão infiltrada, mal delimitada, no hemisfério cerebral direito, contendo calcificações grosseiras	13
Figura 4 - Lesão de alto grau	14
Figura 5 - Classificação da Organização Mundial de Saúde de glioma difuso	14
Figura 6 - Via clínica para gliomas IDH mutado	26

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	DEFINIÇÃO	3
3	HISTÓRIA E EXAME CLÍNICO	6
4	DIAGNÓSTICO.....	7
5	AQUISIÇÃO DO TECIDO	8
6	CLASSIFICAÇÃO DOS GLIOMAS	9
7	PERFIL DE METILAÇÃO DO DNA.....	16
8	TRATAMENTO	17
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
	REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos tempos, os marcadores moleculares têm alcançado grande relevância no diagnóstico e classificação dos gliomas, com ênfase maior no que se refere a predição do comportamento biológico e prognóstico desses tumores (Weller *et al.*, 2021). Nessa perspectiva, os gliomas difusos são tumores malignos, que representam 30% de todos os tumores do sistema nervoso central (SNC) e 80% das neoplastias malignas primárias do SNC (Dolecek *et al.*, 2012). Até recentemente, acreditava-se que os gliomas tinham como origem componentes astrocíticos e oligodendrocíticos distintos do SNC. Sendo assim a classificação de glioma difuso era baseada apenas na histologia do tumor.

Com o passar dos anos, novos conhecimentos foram adquiridos através de estudos moleculares em tumores humanos, e percebeu-se complexas alterações genéticas, cromossômicas e epigenéticas, o que gerou em 2016 um novo sistema de classificação da OMS, fundamentada na morfologia tumoral e nas alterações moleculares presentes nos tumores (Louis *et al.*, 2021). A classificação dos gliomas passou por uma inspeção ganhando consideráveis alterações, isso ocorreu na revisão da quinta edição da Classificação de Tumores do Sistema Nervoso Central da Organização Mundial de Saúde (OMS) (Weller *et al.*, 2021).

Os gliomas difusos estão associados a mortalidade e morbidade substancial (Ferlay *et al.*, 2019). Em média, todos os anos 100 mil pessoas no mundo são diagnosticadas com gliomas difusos (Bray *et al.*, 2014).

No Brasil, estimam-se 5.870 casos novos de câncer do SNC em homens e 5.220 em mulheres, para cada ano do triênio 2020-2022 (INCA, 2022), porém de forma geral, questionamentos, tais como fatores de risco, métodos diagnósticos e manejos terapêuticos, ainda são focos de muitos estudos.

Em vista disso, diante de tal prevalência e importância no cenário dos tumores que envolvem o SNC, como forma de trazer melhores conhecimentos e agrupar em um estudo pesquisas que ofereçam informações relevantes para os profissionais de saúde, faz-se necessária esta pesquisa. Em busca de compreender com excelência os gliomas difusos, este trabalho tem como objetivo avaliar aspectos relevantes e atuais dele, abordando as linhas de tratamento, seus efeitos, diretrizes para diagnóstico e classificação desses tumores.

Foi realizada uma revisão de literatura por meio dos seguintes descritores: “Gliomas”, “Glioblastomas”, “Astrocitomas”, “Biomarcadores”, “IDH”, “Tumores SNC”, utilizando as plataformas digitais SciELO, PubMed e Google Acadêmico. Como critérios de elegibilidade, foram utilizados: 1) estudos de intervenção, experimentais, quase experimentais e observacionais; 2) que possuem ao menos 2 dos descritores propostos; 3) publicados nos idiomas português, inglês e Espanhol; 4) disponíveis através de texto completo e gratuito; 5) e publicações entre 1999 e 2021.

2 DEFINIÇÃO

Como forma de auxiliar no conhecimento, a OMS atualizou dados que estão relacionados com a classificação de tumores no Sistema Nervoso Central, trazendo novos termos da taxonomia e recomendações (Osborn *et al.*, 2022), apresentado no quadro 1.

Quadro 1 – Tipos de Tumores Cerebrais

Nº	Nome do tumor
1	Gliomas
2	Glioneuronais
3	Tumor do plexo coróide
4	Embrionários
5	Pineais
6	Tumores dos nervos cranianos e paraespinais
7	Meningioma
8	Mesenquimais não meningoteliais
9	Melanócitos
10	Hemotilinfóides
11	Tumores de células germinativas
12	Tumores da região selar
13	Metástases para o SNC

Fonte: Adaptado de Osborn *et al.* (2022).

O que diferencia esses tumores são os aspectos histológicos, moleculares, genéticos e em mutações que podem sofrer, e variam em benignos ou malignos de acordo com sua taxonomia (Dantas, 2022). Desta forma, podem ser ainda, tumores primários e secundários, que se caracterizam pelo surgimento no cérebro ou a forma que se espalham pelo corpo como metástase, o que faz com que cada um apresente forma, localidade e expansão no tecido afetado (Mayo Clinic, 2024).

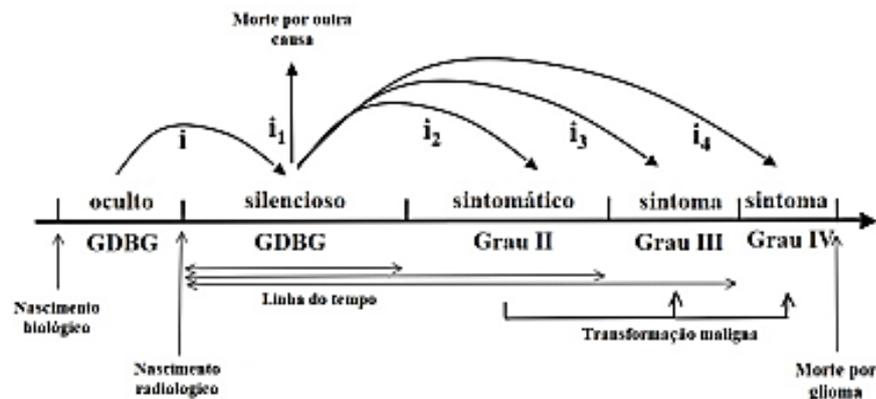
Uma das condições que podem prever a presença de um tumor cerebral está relacionado com os sintomas que o paciente pode apresentar, por exemplo, fortes e frequentes dores de cabeça, náuseas e vômitos sem explicação, assim como também visão turva, confusão mental, cansaço, convulsões, mudanças de personalidade entre outros (Mayo Clinic, 2024). Quanto a formação dos tumores, acontece quando ocorre o mau funcionamento dos cromossomos, que em consequência apresenta a proliferação desordenada de células do SNC, onde esses fatores estão

correlacionados a uma carga genética carregada pré-disposta pelo paciente, ou a exposição de radiações (Cleveland Clinic, 2024).

Assim, em relação aos gliomas cerebrais, as primeiras células têm início na diferenciação de forma neoplásica, isso significa o começo de um processo patológico que resulta no desenvolvimento de uma neoplasia. Cabe ressaltar que esse início não apresenta manifestações de sintomas, o que faz ser oculto no exame de ressonância magnética, e o seu desenvolvimento, apenas quando ultrapassa seu estágio oculto, passa a ser visível ao exame de ressonância magnética, mesmo sendo silencioso (Mandonnet *et al.*, 2014).

Quando evoluem e apresentam sintomas mais graves, se difundem de maneira instável, principalmente na ausência de um prognóstico antecipado, avançando o grau podendo ser até letal ao paciente (Mandonnet *et al.*, 2014). Esse desenvolvimento pode ser demonstrado na figura 1, que evidencia a linha cronológica de glioma de baixo grau, expondo-se a prevalência p no estágio GDBG (Glioma de Baixo Grau) silencioso, na qual a linha do tempo do glioma pode ser calculada por p/i (Dantas, 2022).

Figura 1 - Linha cronológica do glioma de baixo grau



Fonte: Adaptado de Mandonnet *et al.* (2014).

Os gliomas, são grupo de tumores malignos comuns do SNC, e são definidos e classificados conforme sua célula de origem, suas características patológicas e características moleculares (Louis *et al.*, 2016). Assim como outras neoplasias primárias do SNC, compartilham de fatores de riscos comuns, seu desenvolvimento envolve muitos fatores. Muito embora a maioria dos casos sejam esporádica, algumas síndromes tumorais familiares estão associadas a gliomagênese, englobando a

neurofibromatose tipo I, esclerose tuberosa, síndrome de Turcot, síndrome de Li-Fraumeni (Weller *et al.*, 2021).

3 HISTÓRIA E EXAME CLÍNICO

Com a progressão dos sintomas e sinais neurológicos, pode-se identificar o crescimento dos gliomas, porém, deve ser observado que aqueles tumores que causam sintomas apenas semanas antes do diagnóstico, normalmente apresentam crescimento rápido, e os que causam sintomas durante anos antes de serem diagnosticados, tem um crescimento lento (Weller *et al.*, 2021). Na maioria das pessoas, as manifestações clínicas relacionadas a presença dessa neoplasia são inespecíficas, e apesar de existir um catálogo de diagnósticos diferenciais, que jamais deve ser ignorado. Dentre os sinais que se apresentam como manifestação do tumor, cita-se: perda de funções neurológicas, sinais focais, cefaleias com sinais de alarmes, náuseas e vômitos em jato, crises convulsivas, dificuldades de equilíbrio, visão turva e perda de consciência (INCA, 2022).

Além desses, pode-se associar ao desenvolvimento do tumor cerebral, o risco familiar ou fatores de risco exógenos raros, tal como a exposição à radiação, deficiência imune associada a infecção pelo vírus HIV e o uso de imunossupressores, como também ter ocupações que estejam expostos ao arsênico, chumbo, mercúrio, óleo mineral, agrotóxicos, solventes, diesel, poeiras (INCA, 2022).

Para que seja detectado, o exame físico tem como objetivo inicial diferenciar tumores cerebrais primários de metástases, e para saber quais as contraindicações cirúrgicas (Weller *et al.*, 2021). Serão avaliados os sintomas, qualidade de vida, status de desempenho, além de testes neurocognitivos e do exame neurológico que podem seguir a escala *Neurological Assessment in Neuro-Oncology* (NANO) (Nayak *et al.*, 2017). Tais fatos são bastante relevantes para pacientes neuro-oncológicos, mas estão sujeitos a limitações, a exemplo dessas ferramentas atuais de avaliação de resultados neurológicos: Miniexame do Estado Mental (MEEM), Testes de Trilhas (TMT), Associação de Palavras Orais Controladas (COWA), Teste de Aprendizagem Verbal Hopkins – Revisado (HVLT-R), entre outros (Nayak *et al.*, 2017).

4 DIAGNÓSTICO

A ressonância magnética (RM), tem grande impacto na área das neurociências, por ser um método de imagem não invasivo, o que lhe torna adequada para a investigação de tumores cerebrais (Armony *et al.*, 2012). Nessa perspectiva, a ressonância inclui sequências ponderadas em T2, sequências de recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR) e sequências 3D ponderadas em T1, tanto previamente como depois da aplicação de um agente de contraste à base de gadolínio, sendo considerado como diagnóstico padrão-ouro, para identificar um tumor cerebral (Ellingson *et al.*, 2019).

A RM convencional é usada como método diagnóstico não invasivo e tem uma correlação com o grau histológico, além de apresentar grande vantagem de estudar a totalidade do tumor *in vivo*, o que lhe torna menos suscetível ao erro de amostra (Lasocki *et al.*, 2022). Além disso, realce pelo meio de contraste, proporção de necrose, hemorragia, presença de edema, lesões satélites e invasão pial são alguns achados de imagem morfológicos que ela proporciona através das sequências T2, T1, SWI (*Susceptibility-weighted-image*) e T2 FLAIR (*Fluid attenuated inversion recovery*) (Scrigni, 2021).

Pode-se citar ainda, como outras formas de identificar a detecção no plasma e no líquido cefalorraquidiano de DNA tumoral livre de células, porém é insuficiente quanto aos benefícios do uso de biópsias líquidas para triagem, identificação precoce ou investigação pré-operatória de pacientes com glioma (Le Rhun *et al.*, 2020).

5 AQUISIÇÃO DO TECIDO

A cirurgia do paciente que apresenta glioma precisa acontecer em centros especializados de grande volume (Williams *et al.*, 2026). A cirurgia inicial é normalmente realizada com objetivo diagnóstico e terapêutico (Weller *et al.*, 2021).

Sem diagnóstico histológico não se pode decidir uma gestão de cuidados paliativos, a não ser que o risco de resultados adversos da amostra de biópsia seja demasiado elevado ou se o prognóstico for possivelmente muito desfavorável, tal como em pacientes que apresentam comorbidades, vultuosa lesão com aspecto radiológico típico de glioblastoma e deterioração neurológica (Weller *et al.*, 2021).

Assim, quando a ressecção microcirúrgica não transparecer segurança, tal como, por conta da localização do tumor, deve-se realizar uma biópsia estereotáxica, que com sua amostra, fica associada a um baixo risco de morbidade e um elevado nível de precisão diagnóstica (Eigenbrod *et al.*, 2014). Deve ser uma amostra seriada de massa tumoral adquirida ao longo da trajetória da agulha de biópsia como forma de evitar viés de amostragem (Hamisch *et al.*, 2019). Frisa-se que mutações IDH e codeleção 1p/19q como marcadores determinantes de doença, assim como metilação do promotor *MGMT*, são características presentes de forma homogênea nos tumores e, então, é baixo o risco de erro de amostragem para esses marcadores (Grasbon-Frodl *et al.*, 2007).

Quando a homogeneidade não for demonstrada, a amostragem deve incluir distintas áreas do tumor, essa técnica serve tanto para procedimentos estereotáxicos como a procedimentos abertos. Dentre esses métodos, o uso intraoperatório do corante fluorescente ácido 5-aminolevulínico, pode ser benéfico para assegurar a amostragem adequada durante biópsias estereotáxicas (Millesi *et al.*, 2020).

6 CLASSIFICAÇÃO DOS GLIOMAS

O critério padrão utilizado para classificar diagnóstico e graduação de gliomas eram definidos pela versão de 2007 da OMS, onde os graus estavam baseados nos níveis de malignidade histológica, e tinham uma graduação de 1 a 4, incluindo a presença de atipia, atividade mitótica, entre outras características que abrangiam a proliferação microvascular e/ou necrose em pseudopaliçada, sendo estas determinantes de glioblastomas que são categorizados como grau 4 (Wen-Jie *et al.*, 2015).

Com o aumento do conhecimento dos genes envolvidos na carcinogênese das neoplasias gliais, vieram mais duas novas classificações subseqüente a 2007: OMS 2016, OMS 2021, mesmo com várias informações acrescentadas a respeito e classificações moleculares para os tumores do SNC, em uma perspectiva geral mantiveram os níveis de graduação, que podem ser diferentes de acordo com o tipo de tumor (Wen-Jie *et al.*, 2015). Em 2021 a recomendação da OMS, excluiu o uso dos números romanos na graduação histológica dos tumores, sendo substituídos por números árabes, como forma de evitar confusão entre II e III, principalmente nesta nova classificação, onde os termos modificadores de graduação histológica foram eliminados (Louis *et al.*, 2021).

Nessa perspectiva, a mais nova classificação dos tumores do SNC da OMS, fez uma divisão em cinco grupos distintos, quais são eles: 1- Glioma difuso tipo adulto; 2- Gliomas difusos tipos pediátricos de baixo grau; 3- Gliomas difusos tipos pediátricos de alto grau; 4- Gliomas astrocíticos circunscritos; e 5- Ependimomas. Esta classificação abrange: critérios histopatológicos e imunohistoquímicos clássicos, esclarecimentos moleculares que podem trazer atual entendimentos sobre prognóstico e tratamento destas neoplasias (Louis *et al.*, 2021). A Classificação da OMS, 2021.

Os astrocitomas e oligodendrogliomas, são bastantes comuns na prática neuro-oncológica e ficaram inclusos dentro do grupo 1 - gliomas difusos tipo adulto e 4- gliomas astrocíticos circunscritos, de acordo com a classificação apresentada no quadro 2. Quanto a graduação dos tumores gliais (OMS 1-4) divide-se em alto e baixo grau: baixo grau (OMS grau 2) e alto grau (OMS grau 3 e 4) (Taal *et al.*, 2015). Uma observação importante a se fazer é que pacientes que apresentam tumores de alto

grau, apresentam prognóstico sombrio e sobrevida curta, e os de baixo grau tem melhor prognóstico e sobrevida.

Quadro 2 – Classificação da OMS

GLIOMA TIPO ADULTO DIFUSO
Astrocitoma, IDH-mutante Oligodendroglioma, IDH-mutante, e 1p19q-codeletado Glioblastoma, tipo IDH selvagem
GLIOMA ASTROCÍTICO CIRCUNSCRITO
Astrocitoma pilocítico Astrocitoma de alto grau com características piloides Xantastrocitoma pleomórfico Astrocitoma subependimário de células gigantes Glioma cordoide Astroblastoma, MN1-alterado

Fonte: OMS, 2021.

Nessa mesma linha de raciocínio, identificou nas recomendações de *cIMPACT-NOW* (Brat *et al.*, 2018), alguns biomarcadores moleculares centrais para classificar gliomas difusos em adultos. Estão expostos juntamente com a função biológica do gene afetado e funções de diagnósticos:

a) Mutação IDH1 R132 ou IDH2 R172: é uma mutação de gene de função, diferencia gliomas difusos com mutação de IDH de glioblastomas de tipo IDH selvagem entre outros gliomas de tipo IDH selvagem (Weller *et al.*, 2021);

b) Codeleção 1p/19q: Inativa genes supressores de tumor em 1p e 19q, diferencia oligodendroglioma IDH mutado e codeletado 1p/19q de astrocitoma IDH mutado (Weller *et al.*, 2021);

c) Perda de ATRX nuclear: multiplicação celular com longevidade celular através de alongamento alternativo dos telômeros, com a perda do ATRX nuclear em um glioma IDH mutado o diagnóstico volta-se para tumores de linhagem astrocítica (Weller *et al.*, 2021);

d) Mutação da histona H3 K27M: Mutação da histona H3.3 (H3F3A) ou histona H3.1 (HIST1H3B / C) que atinge a sistematização epigenética da expressão g nica, estabelecendo peculiaridades moleculares do glioma difuso da linha média, mutante H3 K27M (Weller *et al.*, 2021);

e) Mutação da histona H3.3 G34R/V: Mutação de histonas que prejudica a regulação epigenética da expressão g nica, determinando propriedades moleculares do glioma hemisférico difuso, mutante H3.3 G34 (Weller *et al.*, 2021);

f) Metilação do promotor MGMT: Ajuste do DNA, consiste em um biomarcador preditivo do benefício da quimioterapia alquilante em pacientes com glioblastoma de tipo IDH selvagem (Weller *et al.*, 2021);

g) Deleção homozigótica de CDKN2A/CDKN2B: criptografa os inibidores de quinase subordinado a ciclina 2A e 3B e o supressor de tumor ARF, que trabalham como reguladores de sinalização dependente de Rb1 e p53, funciona como marcador de mau resultado e doença de grau 4 da OMS em astrocitomas mutantes de IDH (Weller *et al.*, 2021);

h) Amplificação de EGFR: multiplicação celular, apropriação e resistência   indução de apoptose, consiste em marcado molecular de glioblastoma, IDH tipo selvagem graus 4 da OMS (Brat *et al.*, 2020).

i) Mutação do promotor TERT: aumento de células, proporciona longevidade celular contribuindo com o aumento de TERT, a mutação deste acontece em cerca de 70% do glioblastoma, tipo IDH selvagem e acima de 95% do oligodendroglioma IDH mutado e codeletado 1p/19q (Brat *et al.*, 2020);

j) +7/-10 assinatura citogenética: ganho e perda de cromossomo, respectivamente 7 e 10, têm também marcado molecular de glioblastoma, IDH tipo selvagem, grau 4 da OMS (Brat *et al.*, 2020)

k) Mutação BRAF V600E: mutação de drive oncog nico gerando ativação da via MAPK, difícil em gliomas difusos de adultos, porém passível de intervenção farmacológica (Weller *et al.*, 2021),

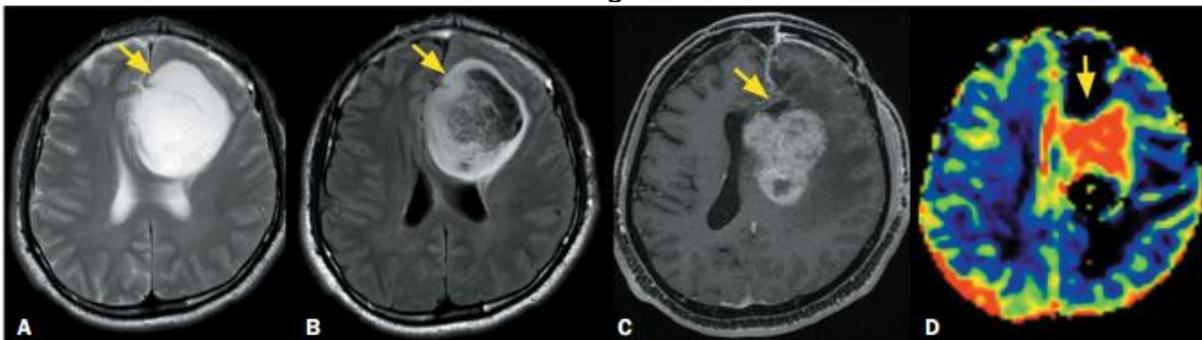
Desta forma, os gliomas difusos adultos: astrocitoma, IDH-mutado, oligodendroglioma, IDH-mutado e 1q/19q codeletado, e glioblastoma, IDH-selvagem, são expostos e caracterizados (Fernandes *et al.*, 2023).

O astrocitoma, IDH-mutado, é classificado de acordo com suas características em grau 2 (baixo grau) e 3 ou 4 (alto grau), respectivamente, o primeiro, de baixo grau, é um tumor de crescimento lento, infiltrante e tem como características: um

espessamento giral e alto sinal nas sequências ponderadas em T2, não demonstra realce pós-contraste e tem rasos valores de rCBV no estudo de perfusão dinâmica T2*(Fernandes *et al.*, 2023).

Apresenta, ocasionalmente, sinal do *mismatch* T2/FLAIR (Mandonnet *et al.*, 2014), que não é exclusivo desse tipo histológico. No que consiste os de alto grau (graus 3 e 4) podem demonstrar áreas de realce pós-contraste e altos valores de rCBV. Já nos astrocitomas grau 4, áreas de necrose central podem ser detectadas (Fernandes *et al.*, 2023). O que também pode determinar o alto grau do astrocitoma é a presença de deleção homozigótica CDKN2A/B, por mais que exista a ausência de achados histológicos de alto grau, como proliferação microvascular e necrose (Fernandes *et al.*, 2023). Nesse contexto, identifica-se que o astrocitoma, IDH-mutado de baixo grau, pode avançar com transformação tardia para o alto grau, conforme a figura 2 (Fernandes *et al.*, 2023).

Figura 2 – Evolução com transformação tardia de IDH-mutado de baixo grau para alto grau



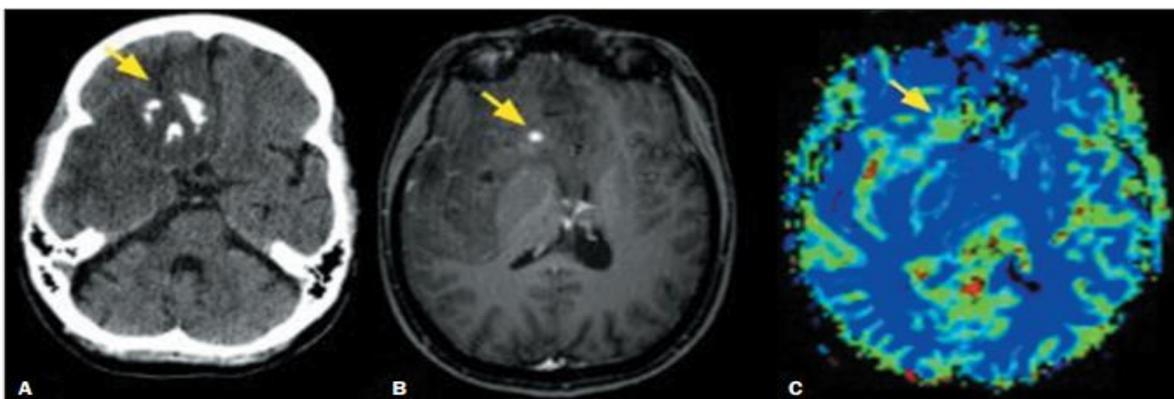
Fonte: Fernandes *et al.* (2023).

Os oligodendrogliomas tem como características a perda do braço curto do cromossomo 1 (1p) e do braço longo do cromossomo 19 (19q), qualificando a codeleção 1p/19q, combinado com a mutação do IDH (Louis *et al.*, 2016). Caracterizam-se como neoplasias grau 2 (baixo grau) ou 3 (alto grau), conforme peculiaridades histológicas.

Quando visto em imagem radiológica demonstram ser lesões infiltrativas muito parecida com os astrocitomas, porém, tem uma diferença: a presença de possíveis calcificações grosseiras, identificadas no exame de tomografia computadorizada, de forma contínua segue um padrão giriforme (Fernandes *et al.*, 2023). Distinto de astrocitomas, os pequenos focos de realce e crescimento do rCBV no estudo de

perfusão são considerados nesses casos e não representam transformação para alto grau (Figura 3) (Fernandes *et al.*, 2023).

Figura 3 – Lesão infiltrada, mal delimitada, no hemisfério cerebral direito, contendo calcificações grosseiras



Fonte: Fernandes *et al.* (2023).

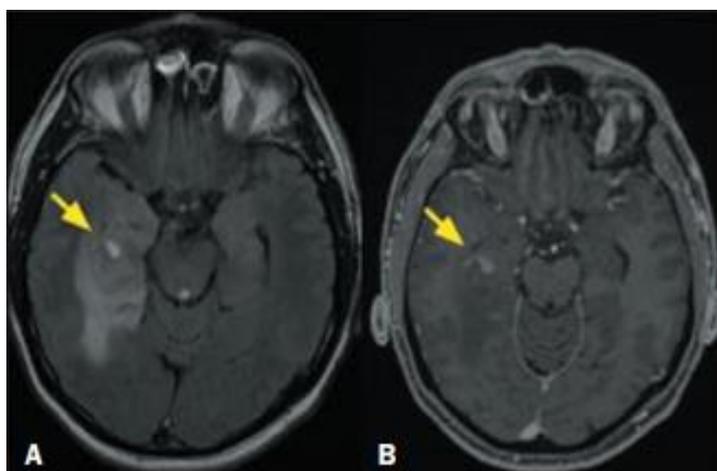
Os Glioblastomas são gliomas astrocíticos difusos com IDH-selvagem, e apresenta pelo menos uma particularidade histológica e molecular, tal como: proliferação microvascular, seja necrose, ou mutação do promotor da telomerase reverse transcriptase (TERT), ou aumento do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR), ou ganho de cromossomo 7 e perda do cromossomo 10 (Louis *et al.*, 2016). O diagnóstico de glioblastoma pode ser definido apenas com marcadores moleculares, como citado anteriormente, por mais que não tenha histórico histológico de alto grau (necrose e proliferação microvascular) (Fernandes *et al.*, 2023).

Quanto aos gliomas difusos do tipo pediátrico, seguindo a classificação da OMS de 2021, eles são divididos em baixo e alto grau, onde teve ter maior atenção para uma conduta clínica e cirúrgica e no prognóstico. De forma resumida, os Gliomas difusos do tipo pediátrico de baixo grau, abrangem quatro entidades, nas quais fazem parte o astrocitoma difuso, MYB ou MYBL1 alterado; o glioma angiocêntrico; o tumor neuroepitelial polimórfico de baixo grau do jovem; e o glioma difuso de baixo grau, via MAPK alterado (Louis *et al.*, 2016).

Possuem características de imagem similares as do astrocitoma de baixo grau do adulto, apresentando lesões infiltradas mal delimitadas (Fernandes *et al.*, 2023). Já os Gliomas difusos de alto grau do tipo pediátrico, os tumores têm comportamento agressivo e prognóstico ruim, são eles: o glioma difuso da linha média, H3K27-alterado; o glioma hemisférico difuso H3G34-mutante; o glioma difuso de alto grau do

tipo pediátrico, H3-selvagem e IDH-selvagem; o glioma hemisférico do tipo infantil (Fernandes *et al.*, 2023).

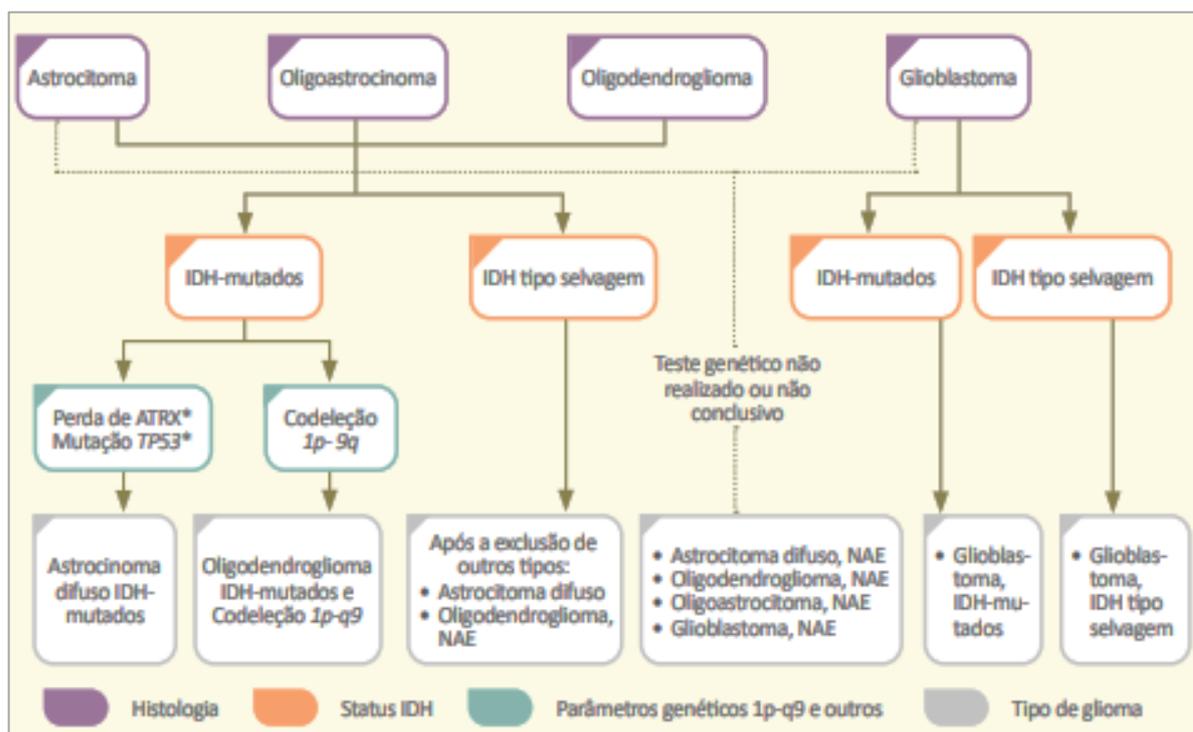
Figura 4 – Lesão de alto grau



Fonte: Fernandes *et al.* (2023).

A classificação de glioma difuso pela OMS encontra-se demonstrada na figura 5.

Figura 5 - Classificação da Organização Mundial de Saúde de glioma difuso



Fonte: Ministério da Saúde (2020).

Adverte-se em relação aos astrocitomas difusos no tronco cerebral ou cerebelo com histologias de graus 2, 3 e 4 da OMS, pois os astrocitomas infratentoriais tem uma frequência de mutações não canônicas de IDH de ~80%, em contraste com <10%, dos tumores supratentoriais (Banan *et al.*, 2020). Desta forma, os gliomas difusos infratentoriais tem uma classificação duvidosa se forem examinadas apenas pela imunohistoquímica IDH1 R132H; exige uma sequência de DNA para mutações raras em *IDH1* e *IDH2*. Além do que, os astrocitomas infratentoriais mutantes IDH exibem perda da expressão nuclear de ATRX, como também metilação do promotor *MGMT* em ~50% dos pacientes (Reinhardt *et al.*, 2019).

7 PERFIL DE METILAÇÃO DO DNA

A metilação do DNA no seu genoma corresponde tanto a célula de origem quanto as alterações de metilação do DNA ganhado somaticamente no câncer, é um padrão que pode manter-se estável na evolução do câncer, portanto, uma análise do DNA do tumor configura o das células originais, ajudando em uma definição mais precisa do tipo de tumor, até mesmo mais do que que uma análise morfológica (Capper *et al.*, 2018).

Desta forma, uma análise de aprendizagem não supervisionada usando metilação do DNA e dados NGS, ajudam que tumores raros sem alterações genéticas canônica conhecidas tenham subclassificações dentro de gliomas de tipo selvagem IDH (Aoki *et al.*, 2018). Cita-se como exemplo gliomas de tipo IDH selvagem que fazem parte de gliomas de tipo pediátrico e tem um único gene condutor, geralmente aquele na via da MAP-quinase (Ellison *et al.*, 2019).

8 TRATAMENTO

A princípio quando se pensa em tratamento, a ideia principal é que traga benefício, ou pelo menos não provocar mais dano do que já foi ocasionado pela própria doença (Scrigni, 2021). É com base nesse entendimento que a decisão sobre procedimentos cirúrgicos requer avaliações criteriosas a respeito dos riscos e benefícios de uma cirurgia (Luna e Salles, 2008). Assim, deve levar em consideração aspectos técnicos que podem levar a complicações inerentes a cirurgia, tais como hemorragia e infecção (Scrigni, 2021).

Sabe-se que para uma idade mais jovem na hora de um diagnóstico é bastante relevante os fatores prognósticos, independente da terapia associado a resultados positivos em adultos com glioma (Ostrom *et al.*, 2019), não apenas isso, mas os fatores genéticos moleculares, nomeadamente a codeleção 1p/19q e o estado da mutação IDH, demonstram um forte valor prognóstico na categorização mais antiga de gliomas, porém em 2016, tornaram-se peculiaridades determinante da doença, em vista disso já não são prognósticos dentro de uma certa doença (Weller *et al.*, 2021).

O status de metilação do promotor MGMT (que tem valor limitado e permite previsão de benefícios dos agentes alquilantes) passou a ser um fator prognóstico mais importante em um período na qual a grande maioria dos adultos com gliomas são tratados com quimioterapia embasada em agentes alquilantes (Wick *et al.*, 2017). A partir desses fatores prognósticos, faz-se uma análise dos tratamentos, iniciando com a questão cirúrgica, que está por sua vez tem como finalidade remover o máximo possível de tecido tumoral, mantendo a segurança diante de técnicas microcirúrgicas, sem corromper a função neurológica (Weller *et al.*, 2021).

Algumas ferramentas são necessárias e ajudam bastante na hora desse procedimento, desde sistemas de navegação cirúrgica que abrigam conjuntos de dados de imagens de ressonância magnética funcional até mesmo tensor de difusão, como também ressonância magnética intraoperatória, ultrassonografia, monitoramento funcional, fluorescência do tecido tumoral com ácido 5-aminovulínico, contribuem na redução de volumes tumorais residuais pós-operatórios, perpetuando o risco de novos déficits neurológicos baixos (Stummer *et al.*, 2016).

Um dos maiores cuidados que se deve ter é com a questão de prevenção de riscos neurológicos permanentes, já que os gliomas difusos não são curados por cirurgia, deve buscar não comprometer a independência tampouco reduzir a qualidade

de vida (QV) ou aumentar o risco de complicações adicionais que gerem atraso ou impeça a continuação de terapia que tem mais importância do que a extensão da ressecção (Gulati *et al.*, 2011).

Nessa perspectiva, alguns déficits neurológicos, por conta da cirurgia, podem ser previstos no pós-operatório, os que são menores, por exemplo, quadrantanopia, são aceitáveis, porém depois de um processo exaustivo de tomada de decisão partilhada, esse tipo de informação não deve ser omitido dos pacientes e de seus cuidadores, assim como também a questão dos riscos imprevisíveis (Brennum *et al.*, 2015).

A extensão da ressecção deve ser examinada dentro de 24 a 48 horas depois da cirurgia por meio de ressonância magnética, pode também ser utilizado a tomografia computadorizada (TC), caso a ressonância não seja possível, sem e com contraste (Bette *et al.*, 2016), porém alerta quanto a TC, pois ela pode não deixar tão visíveis lesões estruturais, especificamente na fossa posterior, ou tumores infiltrantes (Nayak *et al.*, 2017). Ressalta-se que a ressonância magnética deve incluir sequência ponderadas em difusão para que seja concedido a detecção de isquemia perioperatória (Bette *et al.*, 2016).

Nos procedimentos realizados na comunidade neuro-oncológica questiona-se o papel da extensão da ressecção e do volume residual do tumor como fatores prognósticos, visto que ensaios clínicos randomizados (ECR) que debatem sobre essa questão são difíceis de realizar e quase não existem (Weller *et al.*, 2021). Porém existem abordagens, com resultado de ensaio clínico seminal que foi publicado em 2005, visualizou-se que a maioria dos pacientes com glioblastoma é tratada com temozolamida e radioterapia (Stupp *et al.*, 2005), e como comparação contemporânea com o estudo realizado anteriormente (2005) com paciente status de *IDH medido*, na análise de participação recursiva indica que os pacientes de 65 anos com tumor do tipo *IDH selvagem*, tem sobrevida semelhante após a ressecção máxima do tumor (Annette *et al.*, 2020).

Existem alguns motivos que deixam a desejar quanto ao desenvolvimento técnico para maximizar a extensão da ressecção, pois em vez da porcentagem da extensão da ressecção, os médicos terão que considerar o volume absoluto do tecido tumoral remanescente, inclusive tecido tumoral com ou sem realce (Wijnenga *et al.*, 2018); o início precoce (<3 semanas), em opção ao início tardio (3-5 semanas), da radioterapia depois da cirurgia não está associada a melhoria da sobrevida global

(SG) (Press *et al.*, 2020), o que não é esperado, já que poderia prever que um intervalo de tempo maior entre a cirurgia e o início da radioterapia ajudaria o novo crescimento do tumor, o que seria uma desvantagem na sobrevida (Wijnenga *et al.*, 2018); e por último as evidências indicam que os tumores ressecáveis tem uma biologia distinta que é globalmente menos maligna do que a dos tumores não ressecáveis, o que incita a vinculação casual entre a extensão da cirurgia e a sobrevida (Weller *et al.*, 2021). Isso é demonstrado diante de uma avaliação prospectiva do efeito da ressecção cirúrgica na sobrevida após domínio do status de IDH, a taxa de ressecção completa foi mais elevada em pacientes com tumor mutante de IDH do que em indivíduos com tumores de tipo selvagem de IDH.

Outra forma de tratamento é a Radioterapia, esta tem o objetivo de melhorar o controle local sem induzir neurotoxicidade (Walker *et al.*, 1978), a sua dosagem e o agendamento são determinados pelo subtipo da doença e pelos fatores prognósticos, inclusive a idade, KPS e volume tumoral residual (Weller *et al.*, 2021). Deve ser iniciada dentro de 3-5 semanas após cirurgia, geralmente administra-se a dose de 50-60 Gy em frações diárias de 1,8-2 Gy (Press *et al.*, 2020).

Não existe registro de benefícios com dosagens altas versus baixas doses de radioterapia em pacientes com gliomas de grau 2 da OMS (Breen *et al.*, 2020), e os demais, que tem os graus mais elevado, nenhum dado de estudos randomizadas apoia o uso de doses >60 Gy (Khan *et al.*, 2020).

A quimioterapia é recomendada combinada com a radioterapia 54 Gy em 30 frações associado a quimioterapia com procarbazina, vincristina e lomustina (PCV) por seis ciclos, com intervalo de 8 semanas em cada ciclo, após a radioterapia. As doses ministradas são procarbazina 60 mg/ m², lomustina (CCNU) 110 mg/m² e vincristina 1,4 mg/m² (Brasil, 2020).

A maioria dos pacientes passam por tratamento com quimioterapia com agentes alquilantes, a temozolamida (TMZ), é um desses agentes de DNA que penetra na barreira hematoencefálica, e consiste em um medicamento muito usado no tratamento de glioma (Weller *et al.*, 2021), ele apresenta perfil de segurança favorável, sendo a mielossupressão, visivelmente a trombocitopenia, sua principal toxicidade limitante da dose (Stupp *et al.*, 2005). O tratamento atinge a função hepática, no qual aqueles pacientes que recebem temozolamida, necessita de monitoramento, que em contraste com ela os agentes alquilantes da classe das

nitrosoureas, provocam leucopenia e trombocitopenia tardia (4–6 semanas) em vez de precoce (2–3 semanas) (Weller *et al.*, 2021).

Um anticorpo anti-VEGF, o bevacizumabe, teve aprovação no tratamento de glioblastoma em alguns países, EUA, Canadá, Suíça, entre outros países que não fazem parte da União Europeia, porém benefícios de SG não foram visualizados através de seu uso (Wick *et al.*, 2017).

Além dos tratamentos apresentados, deve-se ficar atento a recomendações específicas para alguns tipos de gliomas:

a) **Oligodendroglioma IDH-mutado codeletado 1p/19q, grau 2 da OMS**, tem como principal modalidade de tratamento a cirúrgico, o recomendado é a radioterapia seguida de PCV (Buckner *et al.*, 2016).

b) **Oligodendroglioma IDH-mutado e codeletado 1p/19q, grau 3 da OMS**, Como forma de obter resultados, dois estudos demonstraram que a adição de PCV, tanto antes como depois da radioterapia, na primeira linha de tratamento, dobrou a sobrevida global (SG). Outros resultados, consequentes de estudos como NOA-04, trouxeram que a quimioterapia isoladamente, independentemente de ser PCV ou temozolamida, não é superior a radioterapia isolada em qualquer subgrupo molecular de glioma anaplásico, demonstrando desta forma que é improvável que a quimioterapia, baseada em agentes alquilantes, por si só, apresente o mesmo desfecho que a radioterapia seguida de PCV (Wick *et al.*, 2009). Nesta condição, a segunda cirurgia deve ser considerada, caso a radioterapia e agentes alquilantes forem opções devido a ineficácia ou intolerância no cenário de primeira linha. O bevacizumabe, pode ser usado para controle de sintomas, porém a eficácia antitumoral ainda é desconhecida (Weller *et al.*, 2021);

c) **Astrocitoma IDH-mutado, grau 2 da OMS**, nessa situação a ressecção cirúrgica máxima, se apresentar segurança, é a melhor opção de abordagem terapêutica (Jakola *et al.*, 2017), não cabe estratégias de vigiar e esperar sem o estabelecimento de um diagnóstico integrado. A radioterapia no campo (50 Gy em frações de 1,8 Gy) deve ser considerada para pacientes com ressecção incompleta e/ou para pacientes com idade ≥ 40 anos. A radioterapia seguida de PCV é a recomendada, e é padrão, para pacientes com astrocitomas IDH-mutados grau 2 da OMS (Weller *et al.*, 2021). Na progressão de doença, a segunda cirurgia deve ser considerada; radioterapia em pacientes que não receberam irradiação anteriormente,

ou de quimioterapia baseada em agentes alquilantes; por fim, a temozolamida é frequentemente preferida ao PCV (Weller *et al.*, 2021);

d) **Astrocitoma IDH-mutado, grau 3 da OMS**, o recomendado é a ressecção cirúrgica máxima segura seguida de radioterapia a 60 Gy em frações de 1,8–2 Gy (Weller *et al.*, 2021). No ensaio EORTC 26053 (CATNON) de radioterapia isolada (Wick *et al.*, 2009), temozolamida concomitante a radioterapia ou radioterapia seguida com temozolamida ou temozolamida concomitante a radioterapia e seguida de manutenção trouxe resultados de prolongamentos significativos da SG em pacientes que estavam recebendo radioterapia seguida de 12 ciclos de temozolamida de manutenção (Van Den Bent *et al.*, 2005), devendo considerar essa abordagem como ideal. Dados atualizados do CATNON, indicam que a temozolamida concomitante possibilita uma melhoria limitada nos resultados globais favoráveis associados a quimioterapia de manutenção, não estatisticamente significativo (Van Den Bent *et al.*, 2019). A segunda cirurgia deve ser considerada, assim como a quimioterapia baseada em agentes alquilantes, porém para pacientes que não receberam quimioterapia prévia e com progressão da doença após radioterapia; a temozolamida e as nitrosoureas são eficazes nesse cenário (Weller *et al.*, 2021);

e) **Glioblastomas de tipo IDH-selvagem, grau 4 da OMS**, recomenda-se ressecção total máxima segura sempre que possível para glioblastoma (Molinaro *et al.*, 2020); radioterapia (50 Gy em frações de 1,8 Gy) ajudou a SG em relação aos melhores cuidados de suporte em pacientes com idade ≥ 70 anos com bom KPS (≥ 70) (Keime-Guibert *et al.*, 2007), caso pacientes apresentem fatores prognósticos desfavoráveis, pode ser usado como radioterapia hipofracionada (como 40 Gy em 15 frações) (Roa *et al.*, 2015). O hipofracionamento adicional para 5×5 Gy, pode causar eventos adversos neurocognitivos, caso futuramente o paciente com glioblastoma viva mais por conta da melhora do tratamento sistêmico (Weller *et al.*, 2021). Radioterapia e quimioterapia concomitantes com temozolamida (75 mg/m^2 diariamente durante a radioterapia, até nos finais de semanas, seguida de seis ciclos de temozolamida de manutenção ($150\text{--}200 \text{ mg/m}^2$, 5 em 28 dias) é o recomendado para adultos com diagnóstico recente de glioblastoma em boas condições gerais e neurológicas e com idade < 70 anos (Stupp *et al.*, 2005). A adição de temozolamida à radioterapia hipofracionada (Roa *et al.*, 2015) também demonstrou melhorar a SG em pacientes com idade ≥ 60 anos (Louis *et al.*, 2016); porém o benefício da temozolamida é limitado a pacientes com glioblastoma metilado pelo promotor *MGMT* (Louis *et al.*, 2021). Não

consta benefícios no aumento da dose de temozolamida em pacientes com doença recém-diagnosticada, muito menos no prolongamento de quimioterapia, passando de seis ciclos (Gilbert *et al.*, 2013); a combinação de temozolamida com lomustina no cenário recém-diagnosticado pode prolongar a SG em pacientes com glioblastoma metilado pelo promotor *MGMT* (Herrlinger *et al.*, 2019); o bevacizumabe não foi aprovado para o tratamento de glioblastoma recém-diagnosticado; a segunda cirurgia é recomendada em cerca de 20-30% dos pacientes, geralmente com recidivas sintomáticas, porém que não diagnosticadas antes de 6 meses após a cirurgia inicial, ou pode ser considerada após progressão precoce em pacientes sintomáticos; o tratamento padrão para pacientes com glioblastoma recorrente ainda não estar bem definido, mas pode realizar com base na terapia anterior, idade, KPS, estado de metilação do promotor *MGMT* e padrões de progressão da doença (Weller *et al.*, 2021);

f) **Glioma difuso de linha média H3 K27M-alterado, grau 4 da OMS**, esse tipo de tumor abrange a maioria dos gliomas difusos do tronco cerebral, talâmico e espinhal em crianças e adultos, e as opções cirúrgicas são limitadas, o tratamento que apresenta benefícios é a radioterapia, visto que são raros e não foram estudados em ensaios específicos (Weller *et al.*, 2021);

g) **Glioma hemisférico difuso H3.3 G34-mutado, grau da OMS**, classificado como glioblastomas do tipo selvagem IDH, o tratamento recomendado e razoável é a quimiorradioterapia (Weller *et al.*, 2021).

Frisa-se que a escolha do tratamento na recorrência depende do tratamento inicial, que a progressão é influenciada pela escolha e resposta à terapia de primeira linha, isso pode ser notado no quadro abaixo:

Quadro 3 - Recomendações de tratamento para pacientes adultos com gliomas difusos comuns

Tumor tipo ^a	Tratamento no diagnóstico ^b	Tratamento na progressão ou recorrência ^{c,d}	Comentários
Astrocitoma, IDH-mutado, grau 2 da OMS, incluindo astrocitoma gemistocítico, IDH-mutado, grau 2 da OMS (CIMPACT-NOW, astrocitoma anteriormente difuso ID-mutado, grau 2 da OMS)	Seguimento ou radioterapia (50–54 Gy em frações de 1,8–2 Gy) seguida de PCV ou quimiorradioterapia com temozolamida;	Temozolamida (ou nitrosourea)	RTOG 9802 e por extrapolação de tumores de grau 3 da OMS

Astrocitoma difuso, IDH tipo selvagem, grau 2 da OMS;	Seguimento; radioterapia (50–54 Gy em frações de 1,8–2 Gy); radioterapia seguida de quimiorradioterapia com PCV ou temozolamida (avaliar MGMT)	Temozolamida; nitrosourea; bevacizumabe ^f	Grupo heterogêneo de tumores aguardando subclassificação adicional ^e
Astrocitoma difuso, NOS ^g , grau 2 da OMS	Segue como Astrocitoma IDH-mutado grau 2	Segue como Astrocitoma IDH-mutado grau 2	A maioria desses tumores carrega mutações IDH
Astrocitoma, IDH-mutado grau 3 da OMS (cIMPACT-NOW, astrocitoma anteriormente anaplásico, mutante IDH, grau 3 da OMS)	Radioterapia (54–60 Gy em frações de 1,8–2 Gy) seguida de temozolamida (ou seguimento)	Nitrosourea; reexposição de Temozolamida	
Astrocitoma anaplásico, IDH tipo selvagem, grau 3 da OMS	Radioterapia (54–60 Gy em frações de 1,8–2 Gy); Quimiorradioterapia com temozolamida, pelo status de MGMT	Reexposição a Temozolamida; nitrosourea; bevacizumabe ^f	Por extrapolação do glioblastoma de tipo selvagem de IDH
Astrocitoma anaplásico, SOE, grau 3 da OMS	Segue como Astrocitoma IDH-mutado grau 3	Nitrosourea; reexposição a Temozolamida	A maioria desses tumores carrega mutações IDH
Oligodendroglioma, IDH-mutado e com codeleção 1p/19q, grau 2 da OMS	Seguimento; radioterapia (50–54 Gy em frações de 1,8–2 Gy) seguida de PCV	Temozolamida	Por extrapolação de tumores de grau 3 da OMS e RTOG 9802
Oligodendroglioma, SOE, grau 2 da OMS	Segue como Oligodendroglioma, IDH-mutado e com codeleção 1p/19q, grau 2 da OMS	Segue como Oligodendroglioma, IDH-mutado e com codeleção 1p/19q, grau 2 da OMS	A maioria desses tumores carrega mutações IDH
Oligodendroglioma, IDH-mutado e com codeleção 1p/19q, grau 3 da OMS (cIMPACT-NOW, oligodendroglioma anteriormente anaplásico IDH-mutado e com codeleção 1p/19q, grau 3 da OMS)	Radioterapia (54–60 Gy em frações de 1,8–2 Gy) seguida de PCV (ou seguimento)	Temozolamida	
Oligodendroglioma anaplásico, SOE, grau 3 da OMS	Segue como Oligodendroglioma, IDH-mutado e	Segue como Oligodendroglioma, IDH-mutado e	A maioria desses tumores carrega mutações IDH

	com codeleção 1p/19q, grau 3 da OMS	com codeleção 1p/19q, grau 3 da OMS	
Oligoastrocitoma, SOE, grau 2 da OMS	Seguimento; radioterapia (50–54 Gy em frações de 1,8–2 Gy) seguida de PCV	Temozolamida	
Oligoastrocitoma anaplásico, SOE, grau 3 da OMS	Radioterapia (54–60 Gy em frações de 1,8–2 Gy) seguida de PCV (ou seguimento)	Temozolamida	
Astrocitoma, IDH-mutado, grau 4 da OMS (cIMPACT-NOW, anteriormente glioblastoma, mutante IDH, grau 4 da OMS)	Quimiorradioterapia com temozolamida (54–60 Gy em frações de 1,8–2 Gy) (potencialmente sem temozolamida concomitante)	Nitrosoureia; reintrodução de temozolamida; bevacizumabe ^f	
Glioblastoma, IDH tipo selvagem, grau 4 da OMS; glioblastoma de células gigantes; gliosarcoma; glioblastoma epitelióide	Quimiorradioterapia com temozolamida (54–60 Gy em frações de 1,8–2 Gy); para pacientes com idade >65–70 anos e tumores MGMT não metilados, radioterapia (40 Gy em frações de 2,67 Gy); para pacientes com idade >65–70 anos e tumores com metilação de MGMT, quimiorradioterapia com temozolamida ou temozolamida ^h	Nitrosoureia; reintrodução de temozolamida; bevacizumabe ^f ; radioterapia (para pacientes não previamente tratados com radioterapia)	
Glioblastoma, SOE, grau 4 da OMS	Quimiorradioterapia com temozolamida (54–60 Gy em frações de 1,8–2 Gy); para pacientes com idade >65–70 anos e tumores	Nitrosoureia; temozolamida; re-desafio; bevacizumabe ^c ; radioterapia (para pacientes não previamente tratados com radioterapia)	

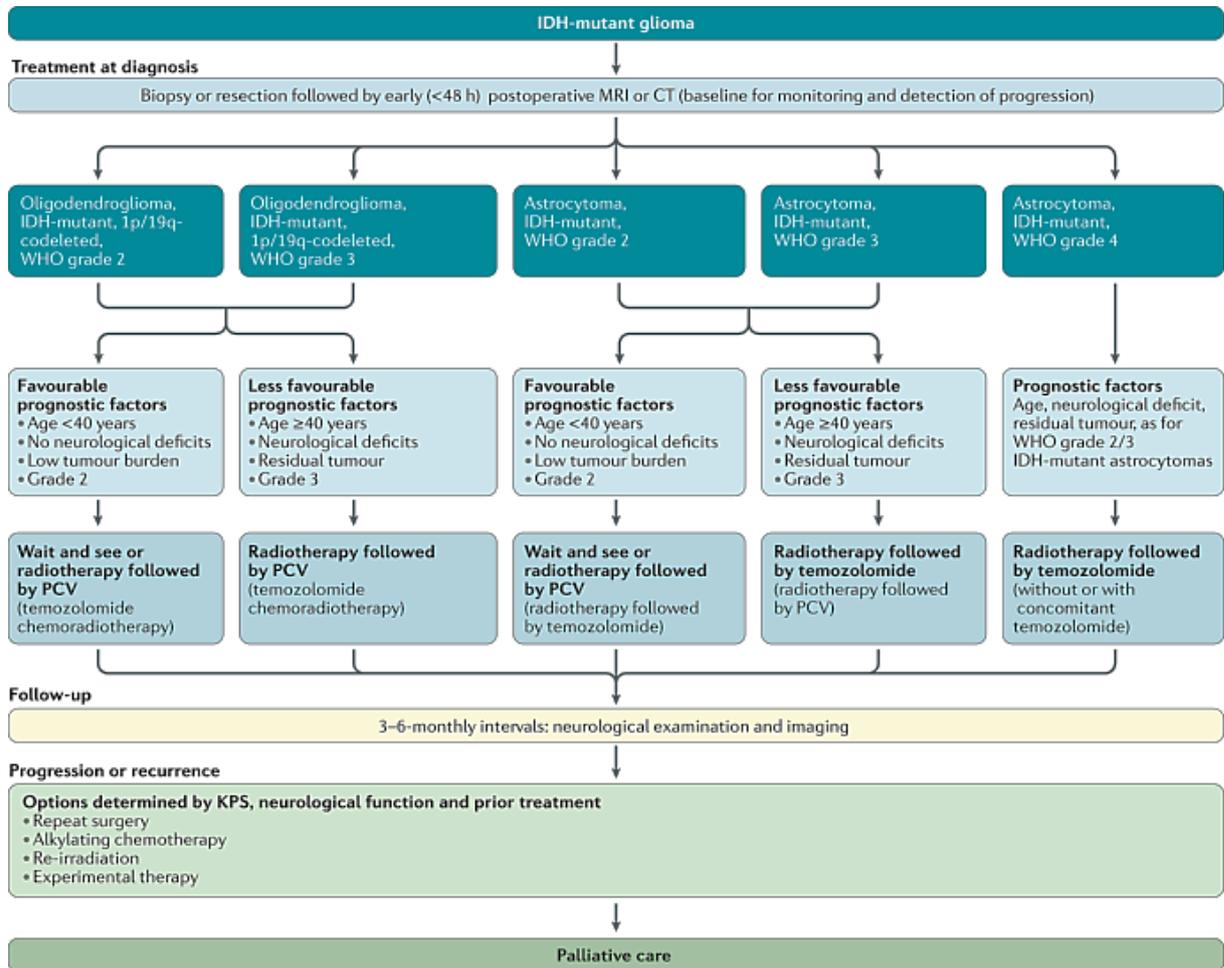
	não metilados MGMT, radioterapia (40 Gy em frações de 2,67 Gy); para pacientes com idade >65–70 anos e tumores com metilação MGMT, quimiorradioterapia com temozolamida ou temozolamida		
Glioma difuso de linha média, mutante H3 K27M, grau 4 da OMS	Radioterapia (54–60 Gy em frações de 1,8–2 Gy); quimiorradioterapia com temozolamida	Nitrosoureia; reintrodução de temozolamida; bevacizumabe ^f	Por extrapolação
Glioma hemisférico difuso, mutante H3.3 G34, grau 4 da OMS	Quimiorradioterapia com temozolamida	Nitrosoureia; reintrodução de temozolamida; bevacizumabe ^c	Por extrapolação

Fonte: Adaptado de Weller *et al.* (2021).

A figura 6 esquematiza os gliomas e a escolha de tratamento adequado para cada situação, seguindo estudos e evidências.

Deve-se sempre estar atento à linha de tratamento, à progressão da doença, se o tratamento escolhido estiver ajudando, e às primeiras opções menos agressivas. Além disso, o paciente precisa de um acompanhamento psicológico e outros suportes, tais como, terapia ocupacional, fonoaudiológica e aconselhamento para apoio social.

Figura 6 – Via clínica para gliomas IDH mutado



Fonte: Adaptado de Weller *et al.* (2021).

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As características dos gliomas possuem inúmeras modificações e com a evolução vem ganhando mais peculiaridades, ainda existem inúmeras individualidades a serem desvendadas, desde sua simples descrição morfológica, até a sua significância genética.

A revisão de sua classificação trouxe mudanças significativas, a contar do diagnóstico ao tratamento, que com a ajuda de uma equipe multiprofissional garante uma melhor forma de enfrentar a doença. E quanto mais cedo identificá-lo, melhor será. A ressonância magnética é uma das melhores maneiras de diagnosticar o tumor, trazendo informações anatômicas e morfológicas essenciais para a avaliação de neoplasias gliais, é um método não invasivo que colabora muito com o trabalho dos profissionais.

São muitos casos que surgem diariamente em todo o mundo, cabe aos estudos buscarem oportunidades de ampliar discussões sobre os tratamentos, incluindo novos procedimentos, local de tratamento e quais medidas de neuroreabilitação seriam úteis.

Assim, por mais que já se tenha linhas de tratamentos, formas não invasivas de diagnosticar, fármacos, ainda necessita de muitos estudos, avaliações e compartilhamento de casos para que se entenda fatores de risco genéticos e não genéticos, variantes de riscos dentro dos subtipos moleculares específicos, estado imunológico do paciente nos processos da doença, entre outros, que para serem abordados precisarão de uma extensa colaboração e base de dados que incluam resultados, imagens, casos clínicos, histórico e exposição de detalhes.

REFERÊNCIAS

- ANNETTE, M. *et al.* Associação da extensão máxima de ressecção de tumor com e sem contraste com sobrevida em subgrupos moleculares de pacientes com glioblastoma recentemente diagnosticado. **JAMA Oncology**, Chicago, IL, v. 4, n. 4, p. 495–503, 2020.
- AOKI, K. *et al.* Prognostic relevance of genetic alterations in diffuse lower-grade gliomas. **Neuro-oncology**, UK, v. 20, n. 1, p. 66-77, 2018.
- ARMONY, J. L.; TREJO-MARTÍNEZ, D.; HERNÁNDEZ, D. Resonancia magnética funcional (RMf): principios y aplicaciones en neuropsicología y neurociencias cognitivas. **Neuropsicologia Latinoamericana**, v. 4, n. 2, 2012.
- BANAN, R. *et al.* Infratentorial IDH-mutant astrocytoma is a distinct subtype. **Acta Neuropathologica**, Berlin, Germany v. 140, p. 569-581, 2020.
- BETTE, S. *et al.* Patterns and time dependence of unspecific enhancement in postoperative magnetic resonance imaging after glioblastoma resection. **World Neurosurgery**, New York, NY, v. 90, p. 440-447, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Tumor Cerebral no adulto**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
- BRAT, D. J. *et al.* cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV”. **Acta neuropathologica**, Berlin, Germany, v. 136, p. 805-810, 2018.
- BRAT, D. J. *et al.* cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. **Acta Neuropathologica**, Berlin, Germany, v. 139, p. 603-608, 2020.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, New York, NY, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2024.
- BREEN, W. G. *et al.* Final report from Intergroup NCCTG 86-72-51 (Alliance): a phase III randomized clinical trial of high-dose versus low-dose radiation for adult low-grade glioma. **Neuro-Oncology**, UK, v. 22, n. 6, p. 830-837, 2020.
- BRENNUM, J. *et al.* Primo non nocere or maximum survival in grade 2 gliomas? A medical ethical question. **Acta Neurochirurgica**, Wien, Austria v. 157, p. 155-164, 2015.
- BUCKNER, J. C. *et al.* Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 374, n. 14, p. 1344-1355, 2016.

CAPPER, D. *et al.* Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience. **Acta Neuropathologica**, Berlin, Germany, v. 136, p. 181-210, 2018.

CLEVELAND CLINIC. **Tumor cerebral**: sintomas, sinais e causas. 2024. Disponível em: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/6149-brain-cancer-brain-tumor>. Acesso em: 20 jan. 2024.

DANTAS, W. M. **Segmentação e extração de características de gliomas cerebrais utilizando processamento digital de imagens**. 2022. (Trabalho de Conclusão de Curso) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2022.

DOLECEK, T.e A. *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. **Neuro-oncology**, UK, v. 14, n. 5, p. v1-v49, 2012.

EIGENBROD, S. *et al.* Molecular stereotactic biopsy technique improves diagnostic accuracy and enables personalized treatment strategies in glioma patients. **Acta neurochirurgica**, Wien, Austria v. 156, p. 1427-1440, 2014.

ELLINGSON, B. M.; WEN, Patrick Y.; CLOUGHESY, Timothy F. Modified criteria for radiographic response assessment in glioblastoma clinical trials. **Neurotherapeutics**, v. 14, n. 2, p. 307-320, 2017.

ELLISON, D. W. *et al.* cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAF V600E mutation. **Acta neuropathologica**, Berlin, Germany, v. 137, p. 683-687, 2019.

FERLAY, J. *et al.* Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, New York, NY, v. 144, n. 8, p. 1941-1953, 2019.

FERNANDES, R. T. *et al.* Nova classificação das neoplasias gliais segundo a Organização Mundial da Saúde 2021, com enfoque radiológico. **Radiologia Brasileira**, v. 56, p. 157-161, 2023.

GILBERT, M. R. *et al.* Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. **Journal of Clinical Oncology**, New York, NY, v. 31, n. 32, p. 4085, 2013.

GRASBON-FRODL, E. M. *et al.* Intratumoral homogeneity of MGMT promoter hypermethylation as demonstrated in serial stereotactic specimens from anaplastic astrocytomas and glioblastomas. **International Journal of Cancer**, New York, NY v. 121, n. 11, p. 2458-2464, 2007.

GULATI, S. *et al.* The risk of getting worse: surgically acquired deficits, perioperative complications, and functional outcomes after primary resection of glioblastoma. **World Neurosurgery**, New York, NY, v. 76, n. 6, p. 572-579, 2011.

HAMISCH, C. A. *et al.* Frame-based stereotactic biopsy of deep-seated and midline structures in 511 procedures: feasibility, risk profile, and diagnostic yield. **Acta Neurochirurgica**, Wien, Austria, 161, p. 2065-2071, 2019.

HERRLINGER, U. *et al.* Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. **The Lancet**, London, UK, v. 393, n. 10172, p. 678-688, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Câncer do sistema nervoso central - Versão para Profissionais de Saúde**. Brasília: INCA, 2022.

JAKOLA, A. S. *et al.* Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. **Annals of Oncology**, London, UK, v. 28, n. 8, p. 1942-1948, 2017.

KEIME-GUIBERT, F. *et al.* Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. **New England Journal of Medicine**, Boston, MA, v. 356, n. 15, p. 1527-1535, 2007.

KHAN, L.I *et al.* External beam radiation dose escalation for high grade glioma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, UK, n. 5, 2020.

LASOCKI, A. *et al.* Conventional MRI features can predict the molecular subtype of adult grade 2–3 intracranial diffuse gliomas. **Neuroradiology**, Berlin, Germany, v. 64, n. 12, p. 2295-2305, 2022.

LE RHUN, E. *et al.* Liquid biopsies for diagnosing and monitoring primary tumors of the central nervous system. **Cancer letters**, New York, NY, v. 480, p. 24-28, 2020.

LOUIS, D. N. *et al.* The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. **Acta Neuropathologica**, Berlin, Germany, v. 131, p. 803-820, 2016.

LOUIS, D. N. *et al.* The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. **Neuro-Oncology**, UK, v. 23, n. 8, p. 1231-1251, 2021.

LUNA, F.; SALLES, A. L. F. **Bioética: novas reflexões sobre debates clássicos**. Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica, 2008.

MANDONNET, Emmanuel *et al.* Silent diffuse low-grade glioma: Toward screening and preventive treatment?. **Cancer**, New York, NY, v. 120, n. 12, p. 1758-1762, 2014.

MAYO CLINIC. **Tumor cerebral – Sintomas e causas**. 2024. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/brain-tumor/symptoms-causes/syc-20350084>. Acesso em: 20 jan. 2024.

MILLES, M. *et al.* Is intraoperative pathology needed if 5-aminolevulinic-acid-induced tissue fluorescence is found in stereotactic brain tumor biopsy? **Neurosurgery**, Baltimore, MD, v. 86, n. 3, p. 366-373, 2020.

MOLINARO, A. M. *et al.* Association of maximal extent of resection of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced tumor with survival within molecular subgroups of patients with newly diagnosed glioblastoma. **JAMA Oncology**, Chicago, IL, v. 6, n. 4, p. 495-503, 2020.

MOLINARO, A. M. *et al.* Association of maximal extent of resection of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced tumor with survival within molecular subgroups of patients with newly diagnosed glioblastoma. **JAMA Oncology**, Chicago, IL, v. 6, n. 4, p. 495-503, 2020.

NAYAK, L. *et al.* The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. **Neuro-oncology**, UK, v. 19, n. 5, p. 625-635, 2017.

OSBORN, A. G. *et al.* The 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: what neuroradiologists need to know. **American Journal of Neuroradiology**, Baltimore, MD, v. 43, n. 7, p. 928-937, 2022.

PRESS, R. H. *et al.* Optimal timing of chemoradiotherapy after surgical resection of glioblastoma: stratification by validated prognostic classification. **Cancer**, New York, NY, v. 126, n. 14, p. 3255-3264, 2020.

REINHARDT, A. *et al.* Tumors diagnosed as cerebellar glioblastoma comprise distinct molecular entities. **Acta Neuropathologica Communications**, London, UK, v. 7, p. 1-12, 2019.

ROA, W. *et al.* International atomic energy agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. **Journal of Clinical Oncology**, New York, NY, v. 33, n. 35, p. 4145-4150, 2015.

SCRIGNI, A. V. M. B. E. **Tumores do tronco encefálico**: reflexão moral sobre conduta cirúrgica. Rio de Janeiro: Bioética, 2021.

STUMMER, W. *et al.* Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. **The Lancet Oncology**, London, UK, v. 7, n. 5, p. 392-401, 2006.

STUPP, R. *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. **New England Journal of Medicine**, Boston, MA, v. 352, n. 10, p. 987-996, 2005.

STUPP, R.; VAN DEN BENT, M. J.; HEGI, M. E. Optimal role of temozolomide in the treatment of malignant gliomas. **Current neurology and neuroscience reports**, Philadelphia, PA, v. 5, n. 3, p. 198-206, 2005.

TAAL, W.; BROMBERG, J. E. C.; VAN DEN BENT, M. J. Chemotherapy in glioma. **CNS Oncology**, London, UK, v. 4, n. 3, p. 179-192, 2015.

VAN DEN BENT, M. J. *et al.* Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. **The Lancet**, London, UK, v. 366, n. 9490, p. 985-990, 2005.

VAN DEN BENT, M. *et al.* ACTR-11. Second interim and 1st molecular analysis of the EORTC randomized phase III intergroup CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. **Neuro-Oncology**, UK, v. 21, n. 6, 2019.

WALKER, M.I D. *et al.* Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas: a cooperative clinical trial. **Journal of Neurosurgery**, Chicago, IL, v. 49, n. 3, p. 333-343, 1978.

WELLER, M. *et al.* EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. **Nature Reviews Clinical Oncology**, London, UK, v. 18, n. 3, p. 170-186, 2021.

CHEN, W.J. *et al.* Ki-67 is a Valuable Prognostic Factor in Gliomas: Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, Bangkok, Thailand, v. 16, n. 2, p.411–20, 2015.

WICK, W. *et al.* Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. **New England Journal of Medicine**, Boston, MA, v. 377, n. 20, p. 1954-1963, 2017.

WICK, W. *et al.* NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. **Journal of Clinical Oncology**, New York, NY, v. 27, n. 35, p. 5874, 2009.

WIJNENGA, M. M. J. *et al.* The impact of surgery in molecularly defined low-grade glioma: an integrated clinical, radiological, and molecular analysis. **Neuro-Oncology**, UK, v. 20, n. 1, p. 103-112, 2018.

WILLIAMS, M. *et al.* Surgeon volume and 30 day mortality for brain tumours in England. **British Journal of Cancer**, London, UK, v. 115, n. 11, p. 1379-1382, 2016.