



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE SAÚDE, CIÊNCIAS HUMANAS E TECNOLÓGICAS DO  
PIAUI - UNINOVAFAPI

BRUNA AFONSO DOS SANTOS  
ISYS FIALHO NASCIMENTO

**AUXILIO DOS MARCADORES IMUNO-HISTOQUÍMICOS E MOLECULARES NA  
CLASSIFICAÇÃO E CONDUÇÃO DOS GLIOMAS**

TERESINA

2020

BRUNA AFONSO DOS SANTOS

ISYS FIALHO NASCIMENTO

**AUXILIO DOS MARCADORES IMUNO-HISTOQUÍMICOS E MOLECULARES NA  
CLASSIFICAÇÃO E CONDUÇÃO DOS GLIOMAS**

Trabalho de Conclusão do Curso de Medicina do  
Centro Universitário UNINOVAFAPI como requisito  
para obtenção do título de graduado em Medicina.

**Orientador:** Prof. Dr. José Nazareno Pearce de O. Brito

**Co-orientador:** Prof. Me. João Luiz Vieira Ribeiro

TERESINA

2020

## FICHA CATALOGRÁFICA

S237a Santos, Bruna Afonso dos.

Auxílio dos marcadores imuno-histoquímicos e moleculares na classificação e condução dos gliomas / Bruna Afonso dos Santos; Isys Fialho Nascimento. – Teresina: Uninovafapi, 2020.

Orientador (a): Prof. Dr. José Nazareno Pearce de Oliveira Brito; Co-orientador: Prof. Me. João Luis Vieira Ribeiro; Centro Universitário UNINOVAFAPI, 2020.

42. p.; il. 23cm.

Monografia (Graduação em Medicina) – Centro Universitário UNINOVAFAPI, Teresina, 2020.

1. Gliomas. 2. Tumores Cerebrais. 3. Marcadores de Tumor. I. Título. II. Nascimento, Isys Fialho. III. Brito, José Nazareno Pearce de Oliveira. IV. Ribeiro, João Luis Vieira.

CDD 617.634 2

Catálogo na publicação  
Antonio Luis Fonseca Silva – CRB/1035  
Francisco Renato Sampaio da Silva – CRB/1028

“Que os nossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes proezas da história foram conquistadas do que parecia impossível”.

Charles Chaplin

## RESUMO

Este trabalho objetivou identificar marcadores imunohistoquímicos e moleculares utilizados na classificação de gliomas e sua condução terapêutica em um serviço de referência oncológica de Teresina, Piauí. Trata-se de um estudo transversal com pesquisa em prontuário de casos ocorridos entre agosto de 2018 a julho de 2019. Um total de 45 casos de gliomas foram analisados quanto a idade, sexo, histopatológico, pesquisa de IDH-1, Ki-67, FISH e conduta terapêutica. Os resultados apontaram maior ocorrência de tumores de alto grau, sobretudo glioblastoma IDH selvagem, maior expressão de Ki-67 em tumores de alto grau e uso limitado do FISH. A incorporação das tecnologias moleculares na investigação dos gliomas ainda é desafiadora, apesar de sua importância para definição de diagnóstico e tratamento destes tumores.

**Descritores:** Gliomas; Tumores Cerebrais; Marcadores de Tumor.

## **ABSTRACT**

This study aimed to identify immunohistochemical and molecular markers used in the classification of gliomas and their therapeutic management in an oncology reference service in Teresina, Piauí. This is a cross-sectional study based on research on medical records of cases that occurred between August 2018 and July 2019. A total of 45 cases of gliomas were analyzed for age, sex, histopathology, IDH-1, Ki-67, FISH and therapeutic management. Results showed a higher occurrence of high-grade tumors, especially glioblastoma, IDH-wildtype, higher expression of Ki-67 in high-grade tumors and limited use of FISH. The incorporation of molecular technologies in investigation of gliomas is still challenging, despite its importance in determining diagnosis and treatment of these tumors.

**Descriptors:** Gliomas; Brain Tumors; Tumor Markers.

## RESUMEN

Este estudio tuvo como objetivo identificar los marcadores inmunohistoquímicos y moleculares utilizados en la clasificación de los gliomas y su manejo terapéutico en un servicio de referencia oncológica en Teresina, Piauí. Es un estudio transversal con investigación sobre registros médicos de casos que ocurrieron entre agosto de 2018 y julio de 2019. Se analizaron un total de 45 casos de gliomas por edad, sexo, histopatología, IDH-1, Ki-67, FISH y conducta terapéutica. Los resultados mostraron una mayor incidencia de tumores de alto grado, especialmente glioblastoma IDH salvaje, mayor expresión de Ki-67 en tumores de alto grado y uso limitado de FISH. La incorporación de tecnologías moleculares en la investigación de gliomas sigue siendo un desafío, a pesar de su importancia para definir el diagnóstico y el tratamiento de estos tumores.

**Descriptores:** Gliomas; Tumores Cerebrales; Marcadores Tumorales.

## **Lista de abreviaturas, símbolos e siglas**

5-ALA - Ácido 5-Aminolevulínico

ATRX - Alpha-Thalassemia Mental Retardation Syndrome X-Linked Gene

BCNU - Carmustina

CCNU - Lomustina

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

FISH - Fluorescence In Situ Hybridization

Gy – Gray

IDH - Isocitrato Desidrogenase

IHQ - Imunohistoquímica

INCA - Instituto Nacional de Câncer

Ki-67 - Antígeno Ki-67

KPS – Karnofsky Performance Status

MGMT - O6-Metilguanina ADN-Metiltransferase

NADP - Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCV - Procarbazina, CCNU e Vincristina

p53 - Proteína de Tumor 53

SNC - Sistema Nervoso Central

SOE - Sem Outra Especificação

TC - Tomografia Computadorizada

TERT- Transcriptase Reversa da Telomerase

TMZ - Temozolamida

VEGF-A - Fator de Crescimento Endotélio Vascular A

## Lista de Tabelas

|          |                                                                                                                                  |    |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 | Caracterização dos pacientes por gênero e faixa etária. Agosto de 2018 a Julho de 2019 .....                                     | 20 |
| Tabela 2 | Classificação histológica (Grau) e Ki-67 (Média). Agosto de 2018 a Julho de 2019 .....                                           | 20 |
| Tabela 3 | Classificação histológica: Gliomas de baixo grau com identificação de subtipos moleculares. Agosto de 2018 a Julho de 2019 ..... | 21 |
| Tabela 4 | Classificação histológica: Gliomas de Alto grau com identificação de subtipos moleculares. Agosto de 2018 a Julho de 2019 .....  | 21 |
| Tabela 5 | Isocitrato Desidrogenase 1 (IDH 1) e Hibridização in situ fluorescente (FISH). Agosto de 2018 a Julho de 2019 .....              | 22 |
| Tabela 6 | Classificação e Condução dos gliomas de baixo grau. Agosto de 2018 a Julho de 2019 .....                                         | 22 |
| Tabela 7 | Classificação e Condução dos gliomas de alto grau. Agosto de 2018 a Julho de 2019 .....                                          | 23 |

## SUMÁRIO

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b>                   | 10 |
| <b>2 JUSTIFICATIVA</b>                | 12 |
| <b>3 OBJETIVOS</b>                    | 13 |
| 3.1 Objetivo geral                    | 13 |
| 3.2 Objetivos específicos             | 13 |
| <b>4 REFERENCIAL TEÓRICO</b>          | 14 |
| <b>5 MÉTODO</b>                       | 17 |
| 5.1 Tipo de Pesquisa                  | 17 |
| 5.2 Critérios de inclusão e exclusão  | 17 |
| 5.3 Local e Período do Estudo         | 17 |
| 5.4 População do estudo               | 17 |
| 5.5 Aspectos éticos – 466/12          | 18 |
| 5.6 Riscos e dificuldades da Pesquisa | 18 |
| 5.7 Benefícios da pesquisa            | 19 |
| 5.8 Análise estatística               | 19 |
| <b>6 RESULTADOS</b>                   | 20 |
| <b>7 DISCUSSÃO</b>                    | 24 |
| <b>8 CONCLUSÃO</b>                    | 34 |
| <b>REFERÊNCIAS</b>                    | 35 |
| <b>APÊNDICE A</b>                     | 39 |

## 1 INTRODUÇÃO

As neoplasias do Sistema Nervoso Central (SNC) constituem aproximadamente 3,4% de todos os tipos de câncer, sendo o 13º tipo mais frequente em homens (3,9/100 mil hab.) e o 16º mais comum em mulheres (3,1/100 mil hab.) (FERLAY et al, 2018). No Brasil, em 2015, ocorreram 4718 óbitos por câncer do SNC em homens e 4315 óbitos em mulheres e, conforme dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), são estimados no Brasil mais de 11.320 novos casos de tumores primários do SNC entre 2018 e 2019 (BRASIL, 2017; INCA, 2017).

Os gliomas são tumores derivados dos astrócitos, oligodendrócitos e células endoteliais, representando cerca de 70% de todas as neoplasias do SNC. Na classificação histológica da Organização Mundial da Saúde (OMS), estes tumores são classificados de acordo com critérios da morfologia histológica (atipia citológica, atividade mitótica, proliferação microvascular e necrose) e classificados em diferentes graus, variando de I a IV (LOUIS et al, 2007). Tumores grau I possuem características de lesões sem atividade proliferativa (FARIA et al, 2006). Quando a lesão apresenta características infiltrativas passa a ser designada como grau II, e pode evoluir para graus mais elevados dependendo das alterações genéticas (BARROS, 2011). As neoplasias grau III apresentam atividade mitótica acelerada e atipias nucleares/anaplasia, e os de grau IV possuem extensa infiltração do tecido adjacente, atividade mitótica, necrose e proliferação microvascular (FARIA et al, 2006).

No entanto, esses tumores apresentam diferentes vias de sinalização e padrões de comportamento progressivo imprevisível quando analisados apenas o imunofenótipo. Assim, a OMS publicou em 2016 uma atualização da classificação de tumores do SNC, com a adição de parâmetros do imunogenótipo através de marcadores imunohistoquímicos e moleculares (mutações dos genes IDH-1 e IDH-2, MGMT, TERT, p53, ATRX e a codeleção dos braços cromossômicos 1p e 19q) que, quando aliados às características fenotípicas tumorais, permitem melhor predição prognóstica e direcionamento terapêutico mais adequado destes tumores (LOUIS et al, 2016; GUPTA DWIVEDI, 2017; BRAT et al, 2015; MASUI et al, 2016).

A classificação atual dos gliomas denomina os astrocitomas difusos em: difuso, IDH-mutado, IDH-selvagem, astrocitoma gemistocístico IDH-mutado e astrocitoma difuso SOE. Os astrocitomas anaplásicos em: IDH-mutado, IDH-selvagem e SOE. Glioblastomas em: IDH-mutado, IDH-selvagem, subtipos glioblastoma de células gigantes, gliossarcoma, glioblastoma epitelióide e SOE. Oligodendroglioma, IDH-mutado e codeleção 1p19q e SOE. Essa nomenclatura SOE engloba os casos em que não há informações suficientes para atribuir um código mais específico, seja por indisponibilidade dos testes imunohistoquímicos e moleculares, seja por resultados inconclusivos (LOUIS et al, 2016).

A presente pesquisa apresentou como objetivo identificar os marcadores imunohistoquímicos e moleculares na classificação histológica de pacientes diagnosticados com gliomas, assim como, condução terapêutica, no Serviço de Neurocirurgia de um Hospital de referência oncológica em Teresina, Piauí.

## 2 JUSTIFICATIVA

Os gliomas constituem o tipo histológico mais frequente e representam cerca de 70% a 80% de todos os tumores primários do SNC. As alterações genéticas contínuas nas células tumorais dos gliomas revelam uma variabilidade considerável entre os tumores do mesmo tipo e grau. Essa heterogeneidade pode contribuir para as limitações atuais na escolha terapêutica e predição da sobrevivência do paciente com base exclusivamente na análise histológica do tipo de glioma e graduação.

Tumores de baixo grau sem a mutação do IDH (negativo), apresentam comportamento mais agressivo, semelhantes a glioblastomas. Para classificar os gliomas difusos de acordo com a nova classificação da OMS é necessário determinar o status da mutação do IDH e a presença ou ausência da codelação 1p/19q.

Investigação do status do IDH também é obrigatória para classificação dos glioblastomas, uma vez que glioblastomas IDH-selvagem e glioblastomas com IDH mutado são entidades distintas com grandes diferenças entre elas. Glioblastomas com IDH selvagem ocorrem em pacientes com idade mais avançada, aparecem sem lesão prévia (*de novo*) e com pior prognóstico. Glioblastomas IDH-mutados são mais comumente secundários, ocorrem em pacientes mais jovens e apresentam maior sobrevida.

O desenvolvimento de novas técnicas de tratamento, direcionadas a aplicações efetivas das terapias, dependem da habilidade dos patologistas, em fornecer com precisão as alterações genéticas e a expressão de receptores ligados a chave dos tumores. O presente estudo, identifica na classificação histológica, os novos marcadores imuno-histoquímicos e moleculares indispensáveis para auxílio no tratamento e condução dos gliomas, baseado na nova classificação da OMS para estas lesões, lançada em 2016. Portanto, serão analisados os marcadores imunohistoquímicos e moleculares que foram implicados na patogênese desses tumores, e que podem influenciar em uma melhor escolha de abordagem cirúrgica e adjuvante para estas lesões.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Identificar marcadores imunohistoquímico (Isocitrato Desidrogenase 1) e molecular (codeleção 1p19q) na frequência da classificação histológica e condução de pacientes com glioma.

#### **3.2 Objetivos específicos**

Documentar dados positivos do resultado histopatológico e estudo imunohistoquímico na identificação dos gliomas;

Correlacionar a expressão do marcador de proliferação celular Ki-67(MIB-1) com o grau histológico.

## 4 REFERENCIAL TEÓRICO

O processo de carcinogênese dos gliomas é bastante complexo, por apresentar alterações nas principais vias de sinalização que interferem na proliferação celular, senescência, apoptose, necrose, invasão e angiogênese. Resultando em condições favoráveis ao acúmulo sequencial de alterações genéticas e epigenéticas, incluindo, deleções e amplificações de regiões cromossômicas, mutações gênicas, metilações ou desmetilações de DNA e de histonas (GUEDES, 2010).

Tradicionalmente o diagnóstico dos gliomas é realizado com auxílio dos exames de neuroimagem (Ressonância Magnética e Tomografia Computorizada), seguido de biópsia e análise histológica. Considera-se a histologia do tumor determinante no diagnóstico e nas decisões terapêuticas, no entanto, sabe-se, é um método subjetivo e variável. O aumento progressivo do conhecimento na biologia molecular desses tumores contribuiu para a adição de novos parâmetros na classificação dos gliomas. (LOUIS et al., 2016). Entre os principais marcadores diagnósticos e prognósticos encontram-se a presença de mutações somáticas em genes que codificam isocitrato desidrogenase 1 e 2 (IDH1 e IDH2) em astrocitomas, oligodendrogliomas, a codelecção 1p19q em tumores oligodendrogliais e a hipermetilação da região promotora do gene *MGMT* em glioblastomas (GUEDES, 2010).

Os genes IDH1 e IDH2 participam de processos metabólicos relevantes na biologia molecular dos gliomas, a proteína IDH1 codificada no genoma humano (gene 2q33.3) é dependente de NADP<sup>+</sup> e pode ser encontrada no citoplasma, nos peroxissomas e retículo endoplasmático, capaz de formar um homodímero, que interfere no controle celular e processos oxidativos. O IDH2 (15q26.1), também é dependente de NADP<sup>+</sup> e está localizada na mitocôndria, tendo uma função semelhante ao IDH1. Mutações no gene IDH1 inibe a constituição do homodímero e conduz à formação de um heterodímero que reduz a atividade enzimática e, como consequência, promove a expressão de genes envolvidos no metabolismo, angiogênese, proliferação celular e invasão. Entretanto, pesquisas demonstraram que mutações nesses genes tornam as células neoplásicas mais vulneráveis à quimioterapia e à radiação, podendo assim, atuar como marcador prognóstico favorável nos gliomas (ZHAO et al., 2009; GUEDES, 2010).

As mutações no gene IDH1 são muito mais frequentes (>80%) em gliomas de baixo grau e em glioblastomas secundários. A mutação mais frequentemente encontrada é a substituição da

arginina por histidina (R132H), observada em 83-91%. Verificou-se que a aquisição de mutação IDH1/IDH2 ocorre antes da aquisição de mutações TP53 ou à codeleção 1p/19q, sugerindo que estas mutações são alterações genéticas iniciais na evolução dos gliomas (GASPAR, 2016).

Foi verificada, através de estudos citogenéticos, a presença de perdas/deleções de regiões cromossômicas em gliomas envolvendo genes supressores de tumores cuja função é evitar a formação e/ou progressão tumoral. A perda alélica ocorre, mais frequentemente, em oligodendrogliomas (85%), sugerindo que esta alteração possui um papel inicial na tumorigênese e que pode ser útil como marcador de diagnóstico. A codeleção 1p/19q, além de estar fortemente associada com a morfologia clássica de oligodendrogliomas, conduz ao aumento da sobrevida dos doentes e a uma boa resposta ao tratamento. Em relação à sobrevida desses indivíduos, verificou-se que a média é de sete anos para oligodendrogliomas anaplásicos com a codeleção e de dois a três anos para indivíduos sem a codeleção (WELLER et al, 2007; CAIRNCROSS et al., 2006; GUEDES, 2010).

Outro biomarcador importante, a O6-metilguanina DNA-metiltransferase (MGMT), é uma enzima de reparação do DNA que transfere grupos alquila da posição O6 da guanina para uma cisteína (D'ALESSANDRIS, 2014). O gene MGMT está posicionado no cromossomo 10q26 e contém regiões CpG, que geralmente se localizam em regiões promotoras e possuem uma elevada porcentagem de citosinas e guaninas. Em células normais a região CpG não está metilada, permitindo a transcrição de genes. No entanto, em células tumorais, a metilação das regiões CpG foram associadas com silenciamento transcricional, afetando a apoptose, reparação de DNA e integridade genômica celular (WELLER et al., 2010). Em estudos caso-controle foi demonstrado que genes MGMT apresentavam-se metilados em tumores de pacientes com astrocitomas, em comparação com paciente controle que não apresentavam metilação nestes genes (GUEDES, 2010).

A hipermetilação do gene MGMT é considerado um importante marcador molecular devido ao fator prognóstico positivo no tratamento de doentes com glioma anaplásico que foram tratados com agentes alquilantes. A alquilação em grande escala promovida pelo quimioterápico temozolamina causa desemparelhamento de bases do material genético no grupo aquila da O6-metilguanina (O6-MG), fazendo com que a guanina metilada se emparelhe com a timina no lugar da citosina, e, em caso de baixa ou nula expressão do gene MGMT, este emparelhamento anômalo é reconhecido pelas proteínas de reparação que levarão à interrupção do ciclo e apoptose celular.

Ensaio clínico randomizado demonstraram que a terapia com a temozolamida é mais eficaz quando a expressão do MGMT está reduzida, corroborando com a explicação acima (CABRINI et al., 2015). Outros estudos apontam que o silenciamento epigenético do gene MGMT pela metilação também funciona como biomarcador preditivo da resposta de pacientes com glioblastoma ao tratamento com temozolamida e em associação com a radioterapia (HEGI et al, 2005; STUPPI et al, 2009; WELLER et al., 2010). O silenciamento é relativamente comum nestes tumores e está presente em 73% dos glioblastoma secundários e em 43% dos glioblastomas primários, aumentando desta forma a sensibilidade à esta droga (FERRIS et al., 2017).

Desta forma, os biomarcadores possuem um papel importante como componentes facilitadores da elaboração de estratégias de detecção precoce e manejo eficaz de gliomas, ao permitirem melhor compreensão das características destes tumores, apresentando valor diagnóstico, prognóstico ou preditivo.

A alta recorrência dos gliomas, em um aspecto geral, exige também acompanhamento de possível progressão dos tumores para outros tipos histológicos; entretanto, por serem identificados a partir do tecido tumoral, requerem a repetição de procedimentos invasivos que podem ser inviáveis ou prejudiciais ao paciente (WESTPHAL; LAMSZUS, 2015).

## 5 MÉTODO

### 5.1 Tipo de Pesquisa

Trata-se de um estudo do tipo transversal analítico sobre pacientes diagnosticados com glioma no Serviço de Neurocirurgia do Hospital São Marcos (HSM) em Teresina, Piauí.

Foram estudadas as seguintes variáveis através de revisão no prontuário médico: idade, sexo, tipo histopatológico do glioma, laudo imunohistoquímico com pesquisa de IDH-1, Ki67(%), Hibridização *in situ* fluorescente (FISH), conduta terapêutica (cirurgia/radioterapia/quimioterapia).

### 5.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão estabelecidos no estudo foram pacientes diagnosticados com gliomas entre agosto de 2018 a julho de 2019, do tipo histológico astrocitoma ou oligodendroglioma, que possuem estudo imunohistoquímico com pesquisa de IDH-1 e Ki-67.

Foram excluídos da pesquisa casos de glioma do tipo histológico ependimoma e pacientes sem imunohistoquímica com pesquisa de IDH-1, pacientes que não concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e casos de gliomas fora do período da pesquisa.

### 5.3 Local e Período do Estudo

A pesquisa foi realizada no Hospital São Marcos (HSM), em Teresina, Piauí, localizado na Rua Olavo Bilac, 2300, Centro. Com participação do Centro Universitário UNINOVAFAPI como instituição proponente. O período do estudo compreendeu o período de agosto de 2018 a julho de 2019.

### 5.4 População do estudo

No local da pesquisa são diagnosticados cerca de 61 casos de gliomas por ano, em média. Foram examinados 45 casos com diagnóstico de glioma. Este tamanho de amostra tem margem de erro de 5,5% de margem de erro, variância máxima,  $P=0,50$  e nível de confiança de 95% ( $Z=1,96$ )

para uma população finita de  $N = 61$  casos / ano. A escolha da amostra ocorreu por meio de uma amostragem probabilística do tipo casual simples feita no programa BioStat 5.0.

### 5.5 Aspectos éticos – 466/12

Após aprovação pelos Comitês de Ética e Pesquisa do HSM e do Centro Universitário Uninovafapi e, após aceitação do TCLE, foram anotados os seguintes dados presentes no prontuário médico (idade, sexo, tipo histopatológico do glioma, laudo imunohistoquímico com pesquisa de IDH-1, Ki67(%), Hibridização *in situ* fluorescente (FISH), conduta terapêutica).

Esta pesquisa está respaldada na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, especificamente no artigo III, que trata dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos. E o TCLE elaborado de acordo com as recomendações da Resolução CNS 466/12.

### 5.6 Riscos e dificuldades da Pesquisa

O preenchimento do banco de dados foi realizado pelos próprios pesquisadores, através de um banco de dados que não identifique os pacientes incluídos no estudo. A obtenção das informações por meio de revisão do prontuário clínico, somente após permissão do participante com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Considerando o modelo metodológico da pesquisa, envolvendo pesquisa de dados em prontuários, existe o risco de viés de informação, assim como em outros formatos de estudos. Como estratégia para minimizar esse risco, valorizados os registros nos prontuários e feito um seguimento padronizado. Não houve entrevista/questionamentos com os pacientes da pesquisa, apenas pesquisa em prontuário médico após aceitação do TCLE de algumas variáveis conforme o banco de dados em anexo proposto pelo estudo, que mantém anonimato/sigilo dos participantes da pesquisa.

Os riscos relativos aos dados informados foram minimizados e/ou excluídos, pois os dados serão sigilosos, confidenciais, sem identificação nominal. Além disso, na tabulação geral e estatística desses dados, não foram isolados dos dados de outras pessoas, pois a pesquisa é de caráter coletivo. A divulgação desses dados apenas às previstas nos objetivos da pesquisa.

## 5.7 Benefícios da pesquisa

Os benefícios envolvem o reconhecimento local do tipo imunohistoquímico predominante conforme a nova classificação da OMS e condução dos mesmos, além da possibilidade de impacto sobre a melhoria no acompanhamento ambulatorial e contribuições para uma confirmação diagnóstica mais precisa e tratamento direcionado para o tipo e grau de glioma, tendo em vista, as alterações fenotípicas em alguns desses tumores serem divergentes quando diagnóstico considera marcadores imunohistoquímicos e moleculares.

## 5.8 Análise estatística

Os critérios estatísticos utilizados seguiram a classificação da Organização Mundial de Saúde de 2016. Todos os dados registrados foram transportados para uma planilha no Microsoft Excel para posteriormente serem exportados para o programa IBM SPSS *STATISTIC* 20.0 que realizou o processamento dos dados. Os resultados estão nas formas de tabelas e gráficos. A análise estatística foi descritiva por meio da leitura das frequências absolutas e relativas (%) estimadas para as variáveis qualitativas sob estudo. Teste Kappa de concordância foi usado e testado com  $\alpha = 5\%$ .

## 6 RESULTADOS

De agosto de 2018 a julho de 2019 foi levantado através do Serviço de Patologia um total de 68 pacientes com diagnóstico histológico de glioma, e destes foram selecionados 45 casos conforme os critérios de inclusão e exclusão do estudo. O gênero masculino representou (n=26) 57.8% e feminino (n=19) 42,2%. A faixa etária mais prevalente foi de 41-59 anos (44,5%), apresentando idade média de 45,75. (Tabela 1)

**Tabela 1. Caracterização dos pacientes por gênero e faixa etária.**  
**Agosto 2018 a julho 2019.**

|                     |              | Nº        | %          |
|---------------------|--------------|-----------|------------|
| <b>Gênero</b>       | Mas.         | 26        | 57,8       |
|                     | Fem.         | 19        | 42,2       |
|                     | <b>Total</b> | <b>45</b> | <b>100</b> |
| <b>Faixa etária</b> | 00-20        | -         | -          |
|                     | 21-40        | 16        | 35,5       |
|                     | 41 a 59      | 20        | 44,5       |
|                     | 60 ou +      | 9         | 20         |
|                     | <b>Total</b> | <b>45</b> | <b>100</b> |

**Fonte:** Prontuário do HSM. Teresina (PI).

Conforme o laudo descritivo do histopatológico prevaleceu na pesquisa o glioma de alto grau 71,1% (n=32). O glioblastoma correspondeu a 78,1 % (n=25) dos tumores de alto grau da amostra. Glioma de baixo grau 28,9 % (n=13). O índice de proliferação celular Ki-67 em gliomas de baixo grau apresentou como média 3,76 %, e os de alto grau 41,87%. (Tabela 2)

**Tabela 2. Classificação histológica (Grau) e Ki-67(Média).**  
**Agosto 2018 a julho 2019.**

|               |              | Nº        | %          | Ki-67%   |
|---------------|--------------|-----------|------------|----------|
| <b>Glioma</b> | Alto grau    | 32        | 71,1       | 41,87    |
|               | Baixo grau   | 13        | 28.9       | 3,76     |
|               | <b>Total</b> | <b>45</b> | <b>100</b> | <b>-</b> |

**Fonte:** Prontuário do HSM. Teresina (PI).

**Tabela 3. Classificação histológica: Gliomas de baixo grau com identificação de subtipos moleculares  
Agosto 2018 a julho 2019.**

| <b>Gliomas de baixo grau</b>     | <b>Nº</b> | <b>%</b>   |
|----------------------------------|-----------|------------|
| Astrocitoma difuso IDH negativo* | 7         | 53,8       |
| Astrocitoma difuso IDH mutado    | 3         | 23,1       |
| Oligodendroglioma IDH negativo*  | 2         | 15,4       |
| Oligodendroglioma IDH mutado*    | 1         | 7,7        |
| <b>Total</b>                     | <b>13</b> | <b>100</b> |

**Fonte:** Prontuários do HSM. Teresina, (PI).

\* (SOE)

Neste estudo, gliomas de baixo grau apresentaram os seguintes resultados, associando as informações mais atuais de acordo com a Classificação da OMS de 2016: Astrocitoma difuso IDH negativo 53,8% (n=7), astrocitoma difuso IDH mutado 23,1% (n=3). (Tabela 3)

Glioblastomas, oligodendrogliomas e astrocitomas anaplásicos são considerados tradicionalmente gliomas de alto grau, neste estudo foram categorizados quanto ao laudo histopatológico e às características moleculares, apresentaram as maiores frequências: glioblastoma IDH negativo 43,8% (n=14); glioblastoma selvagem 28,2% (n=9). (Tabela 4)

**Tabela 4. Classificação histológica: Gliomas de alto grau com identificação de subtipos moleculares  
Agosto 2018 a julho 2019.**

| <b>Gliomas de alto grau</b>                               | <b>Nº</b> | <b>%</b>   |
|-----------------------------------------------------------|-----------|------------|
| Glioblastoma IDH negativo*                                | 14        | 43,8       |
| Glioblastoma IDH selvagem                                 | 9         | 28,2       |
| Gliossarcoma IDH negativo                                 | 1         | 3,1        |
| Oligodendroglioma anaplásico IDH negativo*                | 4         | 12,5       |
| Oligodendroglioma anaplásico IDH mutado*                  | 2         | 6,2        |
| Oligodendroglioma anaplásico IDH mutado e codeleção 1p19q | 1         | 3,1        |
| Astrocitoma anaplásico IDH mutado                         | 1         | 3,1        |
| <b>Total</b>                                              | <b>32</b> | <b>100</b> |

**Fonte:** Prontuários do HSM. Teresina, (PI).

\* (SOE)

A pesquisa foi positiva para a proteína mutante R<sub>132</sub>H (IDH-1) em 17,8% (n=8), negativa em 82,2% (n=37) dos casos. A Hibridização *in situ* fluorescente (FISH) foi realizada em 4,4% (n=2). (Tabela 5)

**Tabela 5. Isocitrato Desidrogenase 1 (IDH 1) e Hibridização *in situ* fluorescente (FISH)  
Agosto 2018 a julho 2019.**

|             |                 | IDH-1    |            |           |            | Total    |            |
|-------------|-----------------|----------|------------|-----------|------------|----------|------------|
|             |                 | Nº       | Positivo % | Nº        | Negativo % | Nº       | %          |
| <b>FISH</b> | Codeleção 1p19q | 1        | 12,5       | -         | -          | 1        | 2,2        |
|             | Inconclusivo*   | -        | -          | 1         | 2,7        | 1        | 2,2        |
|             | Não realizado   | 7        | 87,5       | 36        | 97,3       | 43       | 95,6       |
|             | <b>Total</b>    | <b>8</b> | <b>100</b> | <b>37</b> | <b>100</b> | <b>1</b> | <b>100</b> |

**Fonte:** Prontuário do HSM. Teresina(PI).

\* deleção do 1p

A condução desses tumores de baixo grau baseou-se na ressecção cirúrgica 92,3% (n=12), como tratamento adjuvante a radioterapia em 69,2% (n=9) e quimioterapia 23,1% (n=3). (Tabela 6)

**Tabela 6. Classificação e Condução dos gliomas de baixo grau  
Agosto 2018 a julho 2019.**

| <b>Gliomas de baixo grau</b>     | Cirur.    |           |             | Rt       |             | Qt       |             |
|----------------------------------|-----------|-----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|
|                                  | Nº        | Nº        | %           | Nº       | %           | Nº       | %           |
| Astrocitoma difuso IDH negativo* | 7         | 7         | 100         | 3        | 42,8        | 1        | 14,9        |
| Astrocitoma difuso IDH mutado    | 3         | 3         | 100         | 3        | 1           | -        | -           |
| Oligodendroglioma IDH negativo*  | 2         | 1         | 50          | -        | 100         | 2        | 100         |
| Oligodendroglioma IDH mutado*    | 1         | 1         | 100         | 3        | 100         | -        | -           |
| <b>Total</b>                     | <b>13</b> | <b>12</b> | <b>92,3</b> | <b>9</b> | <b>69,2</b> | <b>3</b> | <b>23,1</b> |

**Fonte:** Prontuário do HSM. Teresina (PI). Soma mais de 100% um paciente pode apresentar mais de uma conduta

\* (SOE) Cirur.= Cirurgia; Rt= Radioterapia; Qt= Quimioterapia

Na condução dos gliomas de alto grau a ressecção cirúrgica foi predominante 100% (n=32), radioterapia (n=26) 81,2% e quimioterapia em (n=23) 71,9%. (Tabela 7)

**Tabela 7. Classificação e Condução dos gliomas de alto grau  
Agosto 2018 a julho 2019.**

| Gliomas de alto grau                                      | Cirur.    |           |            | Rt        |             | Qt        |             |
|-----------------------------------------------------------|-----------|-----------|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
|                                                           | Nº        | Nº        | %          | Nº        | %           | Nº        | %           |
| Glioblastoma IDH negativo*                                | 14        | 14        | 100        | 11        | 78,6        | 8         | 57,2        |
| Glioblastoma IDH selvagem                                 | 9         | 9         | 100        | 6         | 66,7        | 6         | 66,7        |
| Gliossarcoma IDH negativo                                 | 1         | 1         | 100        | 1         | 100         | 1         | 100         |
| Oligodendroglioma anaplásico IDH negativo*                | 4         | 4         | 100        | 4         | 100         | 4         | 100         |
| Oligodendroglioma anaplásico IDH mutado*                  | 2         | 2         | 100        | 2         | 100         | 2         | 100         |
| Oligodendroglioma anaplásico IDH mutado e codeleção 1p19q | 1         | 1         | 100        | 1         | 100         | 1         | 100         |
| Astrocitoma anaplásico IDH mutado                         | 1         | 1         | 100        | 1         | 100         | 1         | 100         |
| <b>Total</b>                                              | <b>32</b> | <b>32</b> | <b>100</b> | <b>26</b> | <b>81,2</b> | <b>23</b> | <b>71,9</b> |

**Fonte:** Prontuário do HSM. Teresina (PI). \* Soma mais de 100% um paciente pode apresentar mais de uma conduta

\* (SOE) Cirur.= Cirurgia; Rt= Radioterapia; Qt= Quimioterapia

## 7 DISCUSSÃO

Dentre os tipos de tumores do SNC, os gliomas são o tipo histológico mais frequente e representam cerca de 40 a 60% (INCA, 2017), caracterizados pela tendência em apresentarem com frequência alta capacidade de proliferação, invasão e resistência terapêutica, justificando dessa forma também estarem relacionados a maiores taxas de mortalidade (INCA 2017; VELIZ et al, 2015). São mais comuns na faixa etária adulta, porém contribuem de maneira significativa para a mortalidade global de pacientes jovens, ocupando a 2ª posição em taxa de mortalidade logo após as leucemias (FERLAY et al, 2012; OMS, 2018; WITHROW, 2019).

A incidência global anual de tumores intracranianos malignos é de aproximadamente 3,5/100000 para homens e 2,8/100000 para mulheres (WHO, 2018). Em relação aos gliomas, a incidência global de astrocitomas é a maior (2,98/100000 habitantes-ano), com as maiores taxas na Austrália e Nova Zelândia (3,94/100000 habitantes-ano) e na América Latina correspondendo a 2,09/100000 habitantes-ano. Caucasianos e descendentes de europeus tendem a ser os mais acometidos por estes tumores (BAUCHET & OSTROM, 2019; ZHOU et al, 2020).

No Brasil, segundo o DATASUS, o número de casos de tumores de SNC registrados entre 2018 e 2019 foi de 11320, sendo maior que a incidência registrada entre 2016 a 2017, com um total de 10270 casos (BRASIL, 2019). Estimou-se cerca de 5,62 casos novos a cada 100 mil homens e 5,17 para cada 100 mil mulheres no biênio 2018-2019. O maior número de casos foi observado em estados do sudeste e sul do país, como São Paulo, Rio Grande do Sul, Paraná e Minas Gerais, com 22,87%, 10,07%, 9,18% e 8,9%, respectivamente. Em termos de incidência, a Região Sul apresenta as maiores taxas em comparação com outras regiões (10,17/100000 para homens e 8,53/100000 para mulheres), enquanto que a Região Nordeste possui incidências de 4,59/100000 (homens) e 3,71/100000 (mulheres) (BRASIL, 2019). O estado do Piauí contou com um registro de 140 casos de tumores do SNC entre 2018 e 2019.

Nesta pesquisa, do total de casos, o gênero masculino representou a maioria (56,52%) dos pacientes, sendo um dado concordante com a literatura. Em geral, gliomas são ligeiramente mais frequentes em homens do que em mulheres com exceção do astrocitoma pilocítico, este último ocorrendo em taxas similares tanto em homens quanto em mulheres (OSTROM et al, 2014; BAUCHET & OSTROM, 2019; ZHOU et al, 2020). A idade de diagnóstico parece ter impacto na

mortalidade precoce por gliomas; pacientes mais jovens tiveram maior tempo de sobrevida que pacientes com idade mais avançada, considerando que pacientes acima dos 64 anos estão mais propensos a complicações por tolerância reduzida aos métodos terapêuticos e expressam maiores níveis de VEGF-A (CHEN, ZHOU & LIN, 2015).

Em relação aos tumores primários malignos do SNC, os gliomas correspondem a 80% de todos os tipos (OSTROM et al, 2014; OSTROM et al, 2015; BAUCHET & OSTROM 2019). O grau de complexidade/agressividade destes tumores, de acordo com a OMS, varia entre I a IV, na classificação histológica, havendo reorganização desta classificação com a vigência de estudos moleculares que viabilizaram melhor compreensão do comportamento variável de cada tumor (OSTROM et al, 2018; MOLINARO et al, 2019; WEN et al, 2015). Dessa forma, a heterogeneidade dos gliomas, assim como as diferentes técnicas de coleta de dados sobre estes tumores, podem dificultar a comparação de taxas de incidência em diferentes fontes (OSTROM et al, 2018).

Na presente pesquisa, prevaleceu o resultado histopatológico dos gliomas de alto grau, sem distinção do tipo de tumor, com necessidade de melhor investigação com base nos testes histológicos para diferenciar esses tumores.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2016 forneceu diretrizes para o diagnóstico integrado que incorpora características morfológicas e moleculares em um subconjunto de tumores cerebrais, adicionou novas entidades de diagnóstico, removeu outras e atualizou as recomendações sobre a avaliação histológica (MATTHEW et al, 2019; LENTING et al, 2017).

Enquanto alguns gliomas infiltrantes morfológicamente são definidos como astrocitoma ou oligodendroglioma, muitos são ambíguos. Em 2016, a nova classificação da OMS eliminou o oligoastrocitoma como uma entidade distinta, uma vez que quase todos os oligoastrocitomas definidos histologicamente podem ser categorizados como oligodendroglioma ou astrocitoma com base em características moleculares (LENTING et al, 2017; WOOD, HALHPENY & MOORE, 2019).

Os gliomas de baixo grau de malignidade correspondem cerca de 15% dos gliomas nos adultos e apresentam melhor prognóstico se comparados aos gliomas de alto grau. Entretanto, não são considerados benignos por apresentar uma variabilidade de alterações gênicas no mesmo tipo e grau do tumor (LYNCH, 2004).

Na presente casuística os gliomas de baixo grau representam menos da metade dos casos, distribuídos em astrocitoma difuso IDH mutado e astrocitoma difuso IDH negativo. Este último foi classificado como SOE, e oligodendroglioma Grau II na classificação histológica com pesquisa do IDH-1. Para definir um tumor como oligodendroglioma, entretanto, a nova classificação requer a codeleção do 1p19q em adição ao IDH mutado. A nova classificação dos gliomas se mostrou crucial para direcionar de maneira mais precisa o diagnóstico e o tratamento com a terapia mais adequada para cada tipo desses tumores. No entanto, sua realização depende da distribuição/aquisição de novos testes moleculares nos diversos centros hospitalares (MASUI, et al 2016).

Em relação ao Ki-67, este estudo permitiu observar sua maior expressividade em tumores de alto grau, corroborando com a literatura. A quantificação da presença da proteína Ki-67 funciona como marcador de proliferação celular de alta acurácia, sendo maior na fase G2 e de mitose celular e ausente em um estado não proliferativo; tecidos neoplásicos malignos possuem maior expressão desta proteína. O anticorpo contra a proteína Ki-67, portanto, tem sido usado como ferramenta diagnóstica, prognóstica e terapêutica de diversos tipos de neoplasia (LI et al, 2015).

Quanto ao estado mutacional do IDH1, este foi definido por ensaios imunohistoquímicos com o auxílio do anticorpo monoclonal específico da mutação IDH1 na posição arginina R132H, e menos comumente na arginina homóloga 172 do *IDH2*. No geral, alterações no IDH1 R132 e *IDH2* R172 ocorrem em cerca de 80-90% dos gliomas difusos. A Imunorreação foi classificada como positiva quando as células tumorais apresentaram coloração citoplasmática para IDH1 mutado R132H. Pacientes com IDH1 mutante possuem significativamente sobrevida maior em comparação àqueles sem a mutação (LENTING et al, 2017). A investigação da codeleção cromossomal 1p/19q através da hibridização in situ (FISH) em adição a outros testes para a detecção de mutação IDH é atualmente necessária para o diagnóstico de oligodendrioma, IDH mutante e 1p/19 q codeletado. A exclusão completa do 1p/19q é um marcador de oligodendrogliomas e tumores com essa característica demonstraram ter maior resposta à quimioterapia (FERRIS et al, 2017).

Desde a identificação em 1998 da perda 1p e 19q do braço cromossômico como um indicador prognóstico favorável nos gliomas infiltrantes e o reconhecimento da associação com a histologia do oligodendroglioma, até a identificação em 2008 das mutações de isocitrato desidrogenase como um fator inicial da gliomagenese, os avanços moleculares forneceram

informações críticas que agora tem implicações no tratamento e prognóstico de tumores cerebrais. Os oligodendrogliomas na atual classificação molecular evidenciam alteração do IDH e exclusão do braço curto do cromossomo 1 (1p) e do braço longo do cromossomo 19 (19q) para um diagnóstico integrado. A codeleção 1p / 19q resulta de uma translocação recíproca entre os cromossomos 1 e 19 - t (1; 19) (p10; q10) (WOOD, HALHPENY & MOORE, 2019).

Esta condição é diferente da que ocorre nos gliomas difusos graus II e III, sendo o sequenciamento IDH altamente recomendado para a classificação. Nesses casos, quando o IDH é negativo e não está disponível o sequenciamento IDH, os tumores são classificados como SOE. Essa denominação representa casos em que não há informações suficientes para atribuir um código mais específico, seja por indisponibilidade dos testes imunohistoquímicos e moleculares, seja por resultados inconclusivos, como IDH negativo em gliomas grau II e III e glioblastoma IDH negativo abaixo de 55 anos sem acesso ao sequenciamento IDH (LOUIS et al, 2016).

A mutação no IDH-1 foi detectada em 8 de 46 pacientes (17,39%) (Tabela 2). A imunopositividade para IDH1 R132H é suficiente para classificar um glioma como IDH mutante (LENTING et al, 2017; WOOD, HALHPENY & MOORE, 2019). A pesquisa da codeleção do 1p19q através do FISH foi avaliada em apenas 4,4% da casuística, com laudo inconclusivo e a presença da codeleção do 1p19q, contribuindo para a classificação desses tumores como oligodendroglioma quando há associação com IDH mutado; entretanto, a indisponibilidade do FISH no Serviço contribuiu para a predominância dos tipos histológicos oligodendroglioma no estudo serem classificados como SOE, correspondendo a 90% dos casos de oligodendroglioma.

A OMS reconhece que, em alguns casos difusos de glioma em que os testes moleculares não puderem ser realizados ou os ensaios necessários falharem, os tumores receberão um diagnóstico histológico e o qualificador SOE.

De acordo com a nova classificação, os glioblastomas apresentam avaliação do IDH diferenciada em pacientes acima de 55 anos, quando IDH negativo, podendo ser classificados como IDH selvagem sem a necessidade de sequenciamento do IDH. Esta condição difere daquela que ocorre nos gliomas difusos graus II e III, em que o sequenciamento IDH é altamente recomendado para a classificação. Nesses casos, quando o IDH é negativo e não está disponível o sequenciamento IDH, os tumores são classificados como SOE. Essa denominação representa casos em que não há informações suficientes para atribuir um código mais específico, seja por indisponibilidade dos

testes imunohistoquímicos e moleculares, seja por resultados inconclusivos, como IDH negativo em gliomas grau II e III e glioblastoma IDH negativo abaixo de 55 anos sem acesso ao sequenciamento IDH (LOUIS et al, 2016).

O tipo de glioma mais comum em adultos é o glioblastoma, com taxas de incidência anuais ajustadas para idade entre 0,6 e 3,7/100000 indivíduos. Entre os glioblastomas, o tipo selvagem representa a maior proporção, correspondendo a 90% destes tumores (LOUIS et al, 2016). Pacientes com glioblastoma IDH selvagem compreendem faixas de idade mais altas, com mediana de 60 anos, e pacientes com glioblastoma IDH mutante tendem a ser mais jovens, com mediana de 44 anos (LOUIS et al, 2016; OSTROM et al, 2018; MOLINARO et al, 2019). Pacientes com astrocitoma IDH selvagem possuem idade de diagnóstico com mediana de 52 anos, em contraste com indivíduos com astrocitoma IDH mutante, com mediana de 36 anos (MOLINARO et al, 2019). Tanto o glioblastoma como o astrocitoma anaplásico, considerado também um glioma de alto grau, apresentam pico entre 75-84 anos (OSTROM et al, 2018). Sua constante ascensão em idosos tem sido devido ao maior crescimento da população idosa em comparação com populações de outras faixas etárias (OSTROM et al, 2014; BAUCHET et al, 2014). Alguns subtipos histológicos de glioblastoma são reconhecidos como entidades distintas pela OMS de 2016, como glioblastoma epitelióide, glioblastoma de células gigantes e gliossarcoma. O glioblastoma epitelióide é uma nova adição à OMS 2016 (LENTING et al, 2017; WOOD, HALHPENY & MOORE, 2019). Na maioria dos glioblastomas, 90% são tumores do tipo IDH selvagem que surgem com apresentação clínica rápida e sem lesão precursora de baixo grau (glioblastoma primário / *de novo*). O restante (cerca de 10%) são principalmente tumores mutantes de IDH, geralmente decorrentes de astrocitomas infiltrantes de grau inferior e, portanto, clinicamente referidos como glioblastoma secundário. As características moleculares do glioblastoma do tipo selvagem IDH o prognóstico permanece ruim (LENTING et al, 2017; WOOD, HALHPENY & MOORE, 2019). Atualmente os gliomas são conduzidos conforme o laudo histopatológico e avaliação dos marcadores imunohistoquímicos e moleculares (mutações dos genes IDH-1 e IDH-2, MGMT, TERT, p53, ATRX e a codeleção dos braços cromossômicos 1p e 19q).

Na presente casuística os achados SOE representaram 66,7% da amostra devido ao laudo imunohistoquímico IDH-1 negativo, refletindo a não disponibilidade de testes moleculares para sequenciamento do IDH. 28,2% dos gliomas de alto grau foram classificados como glioblastoma IDH selvagem, considerando a faixa etária acima de 55 anos e IDH negativo. Neste estudo, os

achados são compatíveis com a literatura, com maior incidência do glioblastoma sobre outros tipos de tumor e a proporção de glioblastoma IDH selvagem foi maior que dos demais tipos de glioblastoma.

O tratamento destes tumores baseia-se na ressecção cirúrgica, com associação da radioterapia e/ou quimioterapia dependendo do tipo e grau histológico, localização topográfica do tumor idade do paciente, tipo de ressecção parcial ou radical (STROTHER et al, 2002). A ressecção da lesão é, portanto, realizada com objetivos diagnósticos e terapêuticos, com determinação em remover o máximo da lesão (WELLER et al, 2017). Todavia, o tratamento cirúrgico em muitos casos torna-se comprometido pela natureza invasiva das células tumorais, a infiltração no tecido cerebral adjacente um fator limitante da ressecção cirúrgica. No entanto, a recorrência desses tumores é bastante elevada em decorrência de células neoplásicas residuais. Condição essa avaliada na indicação de tratamento complementar. Contudo, os avanços neurocirúrgicos preconizam minimizar os danos dos efeitos progressivos da ressecção parcial e diminuir a morbidade da ressecção radical através da utilização da monitorização funcional intra-operatória, sistema de navegação com utilização de RM e corante fluorescente, ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) (GUEDES, 2010; WELLER et al, 2017).

Na presente casuística, a ressecção cirúrgica da lesão tumoral foi realizada em praticamente todos os casos avaliados no estudo, com exceção de apenas um paciente, que obteve diagnóstico de glioma através da biópsia estereotáxica devido a localização do tumor comprometer a programação da ressecção (LOUIS et al, 2016; WELLER et al, 2017). Em casos de lesões neoplásicas extensas ou de localização em áreas eloquentes a remoção total do tumor torna-se inviável, a biópsia auxilia no diagnóstico histológico e imunohistoquímico, além de ser útil da definição da terapêutica complementar (CARVALHO, 2005).

A indicação de radioterapia, modalidade de tratamento loco-regional, nos gliomas baseia-se principalmente em critérios diagnósticos e prognósticos, incluindo idade, índice de Karnofsky (KPS), extensão da ressecção, tipo histológico e grau do tumor. Indicada prioritariamente em neoplasias não ressecáveis ou com ressecção parcial. Administração de 50-60 Gy em frações de 1,8-2 Gy durante um período de seis semanas (STUPP et al, 2009), com intuito de destruir as células neoplásicas, reduzir o risco de recidiva local, prevenir disseminação no neuro-eixo (STROTHER et al, 2002). Conforme maior grau de agressividade e índice de proliferação celular prioriza-se o esquema de maior dose, em geral 60Gy em trinta frações de dois Gy.

Esse esquema fracionado é preferencial por ser menos deletério ao tecido normal, tendo em vista que no intervalo de seis a oito horas de aplicação da radiação as células são se recuperam, ao contrário das neoplásicas (CARVALHO et al, 2005; STROTHER et al, 2002).

Estudos mostraram que a adição de radioterapia no tratamento aumenta a sobrevida, de um intervalo de 3 a 4 meses, para 7 a 12 meses, entretanto, mesmo com a instituição dessa modalidade ainda é considerado elevado o índice de recidiva e progressão nos gliomas de alto grau (GUEDES 2010).

Nos resultados encontrados na presente casuística, mais da metade dos pacientes foram submetidos a radioterapia, excetuando os gliomas de baixo grau que não apresentam indicação por não apresentarem atividade proliferativa (BRAT et al , 2015), e os de grau intermediário na avaliação dos critérios clínicos como baixo índice de KPS, classificação SOE, laudo inconclusivo na imunohistoquímica, ausência de seguimento após ressecção cirúrgica da lesão, não realizaram a radioterapia como tratamento adjuvante. Em gliomas difusos, após a ressecção ampla em pacientes jovens, pode ser realizado acompanhamento expectante do caso, porém deve ser considerada a radioterapia como condução adjuvante em pacientes com mais de 40 anos e ressecção parcial da lesão a fim de aumentar a sobrevida livre de progressão (WELLER et al, 2017).

A modalidade ideal de tratamento e seguimento de pacientes com glioma de baixo grau é bastante controversa, entretanto, envolvendo o manejo do equilíbrio entre o efeito favorável na supressão da progressão da doença versus a toxicidade em longo prazo em uma população geral de pacientes jovens (mediana abaixo de 45 anos) (BAUMERT et al, 2016).

Neste estudo a quimioterapia foi o tratamento adjuvante padrão em glioma de alto grau, devido às características infiltrativas e elevado índice de proliferação (WELLER et al 2017). O esquema convencional aplicado atualmente no local da pesquisa é a temozolomida (TMZ), um agente alquilante oral, capaz de ocasionar a morte celular por induzir dano no DNA, na dose diária de 150 a 200 mg por m<sup>2</sup> de área de superfície corporal por 5 dias a cada ciclo de 28 dias em um total de seis ciclos (STUPP et al, 2009). Devendo-se realizar seguimento hematológico do paciente durante essa terapia. Há inúmeros outros esquemas quimioterápicos com o irinotecano, inibidor da topoisomerase I, combinação de agentes citotóxicos como a procarbazina, tioguanina, lomustina (CCNU) e vincristina, carmustina (BCNU) (LANCASTER et al, 2003). Porém a temozolamida apresenta características favoráveis na condução desses tumores por atravessar a barreira hematoencefálica e possuir baixa toxicidade (GUEDES, 2010).

Nesta pesquisa, a maioria dos pacientes foi submetida a seis ciclos de temozolomida na dose do esquema convencional ( $150\text{-}200\text{mg/m}^2$ ) adjuvante à radioterapia. Observou-se um número inferior de pacientes sem tratamento quimioterápico em detrimento aos gliomas de alto grau, em decorrência de fatores como óbito e perda de seguimento clínico.

Um estudo comparou duas modalidades diferentes de estratégias terapêuticas: radioterapia convencional (RT) versus quimioterapia com temozolamida (TMZ) isolada. Os resultados de tratamento de gliomas de baixo grau (Grau II) são altamente variáveis, apontando para uma heterogeneidade molecular da doença (BAUMERT et al, 2016). Os fatores prognósticos clínicos e moleculares são determinantes na condução desses gliomas. A taxa de sobrevivência média varia entre 3,2 a 7,8, anos (BAUMERT et al, 2016).

A co-exclusão do cromossomo 1p/19q e a mutação do isocitrato desidrogenase 1 ou 2 (IDH 1/2) são, atualmente, considerados fatores moleculares de prognóstico favorável. A ausência de mutação do IDH1/2 apresenta pior prognóstico, tumores causados pela codeleção apresentam melhores prognósticos e podem se beneficiar da quimioterapia adjuvante após radiação (BAUMERT et al, 2016).

Os tumores com mutação selvagem IDH1/2 podem ser atribuídos a entidades tumorais mais frequentemente em diferentes tipos de glioblastoma. Estes últimos pacientes tendem a se beneficiar com abordagem terapêutica combinada mais intensiva. Já pacientes com tumores IDH mutados sem codeleção 1p/19q devem receber radioterapia (o benefício com quimioterapia é baixo, seja PCV ou TMZ) (BAUMERT et al, 2016).

Há estudos que avaliam a sobrevida de pacientes submetidos à quimioterapia associada a radioterapia em glioblastomas, em comparação a radioterapia isolada. Uma meta-análise que considerou 12 pesquisas randomizadas evidenciou um aumento de 5% na sobrevida em dois anos (STEWART et al, 2002).

A administração simultânea da temozolomida com radioterapia fracionada, no esquema de até seis ciclos de TMZ adjuvante, sugeriu atividade clínica promissora (taxa de sobrevida em dois anos, 31%). Essa adição no início do tratamento fornece um benefício de sobrevivência estatisticamente e clinicamente significativo em pacientes com glioblastoma (STUPP et al, 2009). Em estudo fase 3, foi evidenciado um benefício de maior sobrevida livre de progressão entre pacientes com glioma difuso que foram tratados com radioterapia e quimioterapia, em comparação

com aqueles que receberam radioterapia isoladamente, e melhores resultados em pacientes com IDH-1 mutado (STUPP et al, 2009).

A incidência e mortalidade dos gliomas têm apresentado discreto crescimento durante as últimas décadas devido, em parte, aos avanços tecnológicos relativos a métodos diagnósticos, que têm permitido maior facilidade na detecção destes tumores e ao nível socioeconômico, que quando maior permite maiores chances de acesso à realização de procedimentos diagnósticos (MIRANDA et al, 2017). O aumento da expectativa de vida em muitos países e o envelhecimento populacional também pode ser considerado na atribuição ao aumento dessas taxas.

Embora esses avanços reflitam a expansão do conhecimento molecular, ainda é desafiador incorporar essas novas descobertas moleculares na prática de diagnóstico (LENTING et al, 2017; WOOD, HALHPENY & MOORE, 2019).

### **Limitações do estudo**

O número limitado da amostra, de testes moleculares como o FISH e de eventos em cada grupo dificultou uma avaliação mais minuciosa dos parâmetros aceitáveis para um resultado mais fidedigno, embora o estudo evidencie achados compatíveis com a literatura a respeito dos marcadores moleculares examinados. Uma análise multicêntrica dos gliomas pode permitir obtenção de uma amostra maior e com uma melhor visão dos casos.

## 8 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou a importância do reconhecimento dos marcadores IDH e da codeleção do 1p19q na classificação dos gliomas de alto e baixo grau, na escolha do tipo de tratamento, no emprego da abordagem destes tumores, assim como na condução, escolha e combinação de drogas adjuvantes complementares à terapia de acordo com o prognóstico esperado para cada caso.

Ficou também determinada a relevância da identificação e mensuração do Ki 67 (MIB-1), índice de proliferação celular, na comprovação da malignidade das lesões gliais. Tumores com maior expressão de Ki-67 se enquadraram principalmente como tumores de alto grau, embora não tenha sido possível determinar diferença significativa deste marcador entre tumores de alto grau com IDH mutante ou selvagem.

A ausência do teste FISH na maioria da amostra estudada inviabilizou a análise do seu impacto na condução dos casos.

O gênero masculino e indivíduos de maior faixa etária foram mais frequentemente acometidos por estes tumores. Gliomas de alto grau foram mais incidentes na amostra estudada, e o glioblastoma foi o tipo mais prevalente, sobretudo do tipo IDH selvagem, concordante com achados na literatura.

Apesar da importância das tecnologias diagnósticas moleculares na rotina da investigação dos gliomas, ainda é desafiadora a sua incorporação na prática dos serviços de oncologia. Os autores do estudo sugerem para futuros estudos a realização de seguimento da sobrevida e recorrência do tumor, comparando-os com a terapêutica aplicada.

## REFERÊNCIAS

BARROS, J.M. **Astrocitomas Difusos de Baixo Grau** [Dissertação]. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2011.

BAUCHET, Luc; OSTROM, Quinn T. Epidemiology and molecular epidemiology. **Neurosurgery Clinics**, v. 30, n. 1, p. 1-16, 2019.

BAUCHET, Luc et al. Assessment and treatment relevance in elderly glioblastoma patients. **Neuro-oncology**, v. 16, n. 11, p. 1459-1468, 2014.

BRAT DJ, VERHAAK RGW, ALDAPE KD, YUNG WKA, SALAMA SR, COOPER LAD, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. **The New England Journal of Medicine**. June 25, 2015 vol. 372 no. 26.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. **Sistema de Informações sobre mortalidade**. Brasília, DF, 2017. Disponível em: [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br). Acesso em 21 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. **Sistema de Informações sobre mortalidade**. Brasília, DF. DATASUS (2019-2020).

BRAT, Daniel J et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 26, p. 2481-2498, 2015.

BAUMERT, Brigitta G. et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma: A randomized phase III Intergroup study by EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033). **The Lancet. Oncology**, v. 17, n. 11, p. 1521, 2016.

CABRINI, GIULIO et al. Regulation of expression of O6-methylguanine-DNA methyltransferase and the treatment of glioblastoma. **International journal of oncology**, v. 47, n. 2, p. 417-428, 2015.

CAIRNCROSS, Gregory et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. **J Clin Oncol**, v. 24, n. 18, p. 2707-2714, 2006.

CENTRAL BRAIN TUMOR REGISTRY OF THE UNITED STATES et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2004–2008. **Hinsdale, IL: Central Brain Tumor Registry of the United States**, p. 1-58, 2012.

CHEN, Jian-Wu; ZHOU, Chang-Fu; LIN, Zhi-Xiong. The influence of different classification standards of age groups on prognosis in high-grade hemispheric glioma patients. **Journal of the neurological sciences**, v. 356, n. 1-2, p. 148-152, 2015.

D'ALESSANDRIS, Quintino Giorgio et al. Prognostic impact of MGMT promoter methylation in glioblastoma-a systematic review. **J Cancer Sci Ther**, v. 6, p. 136-141, 2014.

FARIA, Mário Henrique Girão et al. Astrocitomas: uma revisão abrangente. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery**, v. 25, n. 01, p. 23-33, 2006.

FERLAY, J et al. Global Cancer Observatory: **cancer incidence and mortality worldwide**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2018. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>. Acesso em 21/11/2018.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, Genève, v. 136, n. 5, p. 359-386, 2015.

FERRIS, Sean P. et al. Characterization of gliomas: from morphology to molecules. **Virchows Archiv**, v. 471, n. 2, p. 257-269, 2017.

GASPAR, Beatriz Marques. **Biomarcadores em Gliomas: Conhecimento Atual e Perspetivas Futuras**. [Tese-Mestrado]. Coimbra. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. 2016.

GUEDES, Ana Filipa Barata Duarte. **Estudo de marcadores de diagnóstico e prognóstico em gliomas**. [Tese-Mestrado]. Portugal. Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro Vila Real, 2010.

GUPTA, Anshu; DWIVEDI, Tanim. A simplified overview of World Health Organization classification update of central nervous system tumors 2016. **Journal of neurosciences in rural practice**, v. 8, n. 4, p. 629, 2017.

HEGI, Monika E. et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 10, p. 997-1003, 2005.

INCA. Incidência de câncer no Brasil [Internet]. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2017. 130 p.

LANCASTER, D. L.; HODDES, J. A.; MICHALSKI, A. Tolerance of nitrosurea-based multiagent chemotherapy regime for low-grade pediatric gliomas. **Journal of neuro-oncology**, v. 63, n. 3, p. 289-294, 2003.

LENTING, Krissie et al. Glioma: experimental models and reality. **Acta neuropathologica**, v. 133, n. 2, p. 263-282, 2017.

LI, Lian Tao et al. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer. **Molecular medicine reports**, v. 11, n. 3, p. 1566-1572, 2015.

LOUIS, David N. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. **Acta neuropathologica**, v. 114, n. 2, p. 97-109, 2007.

LOUIS, David N. et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. **Acta neuropathologica**, v. 131, n. 6, p. 803-820, 2016.

LYNCH JC, Câmera L, Escosteguy C, Kislanov S, Pereira C Berteli J. Glioma supratentorial de baixo grau em adulto: experiência com 23 pacientes operados. **Arq Neuropsiquiatr**, 2004; 62(2b), 507-512. doi: 10.1590/S0004-282X2004000300024.

MASUI, Kenta; MISCHÉL, Paul S.; REIFENBERGER, Guido. Molecular classification of gliomas. In: **Handbook of clinical neurology**. Elsevier, 2016. p. 97-120.

MIRANDA-FILHO, Adalberto et al. Cancers of the brain and CNS: global patterns and trends in incidence. **Neuro-oncology**, v. 19, n. 2, p. 270-280, 2017. MOLINARO, Annette M. et al. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma. **Nature Reviews Neurology**, v. 15, n. 7, p. 405-417, 2019.

OSTROM, Quinn T. et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. **Neuro-oncology**, v. 16, n. 7, p. 896-913, 2014.

OSTROM, Q. T. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumours diagnosed in the United States in 2008–2012. **Neuro Oncol.** 17 (Suppl. 4), iv1–iv62 (2015).

OSTROM, Quinn T. et al. Epidemiology of intracranial gliomas. In: **Intracranial Gliomas Part I-Surgery**. Karger Publishers, 2018. p. 1-11.

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

DOS SANTOS, Bruna Afonso et al. Auxílio dos Marcadores Imuno-Histoquímico e Molecular na Classificação e Condução de Gliomas Difusos de Baixo Grau de Malignidade. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**, v. 29, n. 2, 2019.

SOYEMI, S.; OYEWOLE, Olugbenga Olayide. Spectrum of intracranial tumours in a tertiary health care facility: Our findings. **Pan African Medical Journal**, v. 20, n. 1, 2015.

STEWART LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. **Lancet** 2002; 359:1011-1018.

STROTHER DR, POLLACK IF, FISCHER PG et al. Tumors of the Central Nervous System. In: Pizzo PA. Poplack DG. **Principles and Practice of Pediatric Oncology**. Philadelphia: Lippincott Raven 2002; 751-814

STUPP, Roger et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. **The lancet oncology**, v. 10, n. 5, p. 459-466, 2009.

WELLER, Michael et al. Combined 1p/19q loss in oligodendroglial tumors: predictive or prognostic biomarker?. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 23, p. 6933-6937, 2007.

VELIZ, Ignacio et al. Advances and challenges in the molecular biology and treatment of glioblastoma—is there any hope for the future?. **Annals of translational medicine**, v. 3, n. 1, 2015. WELLER et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine?. **Nature Reviews Neurology**, v. 6, n. 1, p. 39, 2010.

WELLER, Michael et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. **The lancet oncology**, v. 18, n. 6, p. e315-e329, 2017. WEN, PY. & REARDON, D. A. (2016). Neuro-oncology in 2015: Progress in glioma diagnosis, classification and treatment. *Nature Reviews Neurology*, 12(2), 69.

WESTPHAL, M.; LAMSZUS, K.. Circulating biomarkers for gliomas. **Nature reviews Neurology**, v.11, n.10 p. 556–566, 2015.

WOOD, Matthew D.; HALFPENNY, Aaron M.; MOORE, Stephen R. Applications of molecular neuro-oncology-a review of diffuse glioma integrated diagnosis and emerging molecular entities. **Diagnostic pathology**, v. 14, n. 1, p. 29, 2019.

ZHAO, Shimin et al. Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1 $\alpha$ . **Science**, v. 324, n. 5924, p. 261-265, 2009.

WITHROW, Diana R. et al. Trends in pediatric central nervous system tumor incidence in the United States, 1998–2013. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 28, n. 3, p. 522-530, 2019.

ZHOU, Xingwang et al. Risk Factors for Early Mortality Among Patients with Glioma: A Population-Based Study. **World Neurosurgery**, 2020.

## **APÊNDICE**

**BANCO DE DADOS****1. DADOS GERAIS**

CÓDIGO: \_\_\_\_\_

IDADE: \_\_\_\_\_ (anos)

GÊNERO: ( ) MASCULINO ( ) FEMININO

**2. LAUDO HISTOPATOLÓGICO**

( ) ASTROCITOMA GRAU I

( ) OLIGODENDROGLIOMA GRAU I

( ) ASTROCITOMA GRAU II

( ) OLIGODENDROGLIOMA GRAU II

( ) ASTROCITOMA GRAU III

( ) OLIGODENDROGLIOMA GRAU III

( ) GLIOBLASTOMA

( ) OUTROS: \_\_\_\_\_

**3. IMUNO-HISTOQUÍMICA COM PESQUISA DE IDH-1**

( ) IDH POSITIVO

( ) IDH NEGATIVO

( ) Ki67 (%)

**4. TESTE MOLECULAR (IMUNOFLUORESCÊNCIA)**

( ) FISH – se sim, marcar se: ( ) deleção 1p ( ) deleção 19q ( ) codeleção 1p19q

( ) outros: \_\_\_\_\_

**5. CONDUTA TERAPÊUTICA**

( ) CIRURGIA Se sim, data : \_\_\_\_\_

QUIMIOTERAPIA (QT)

( ) TEMODAL

( ) IRINOTECANO

( ) BCNU

RADIOTERAPIA (RTx)

Nº de sessões: \_\_\_\_\_ Gy : \_\_\_\_\_

(    ) RADIOTERAPIA ADJUVANTE

(    ) QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

(    ) RTx e QT simultâneas

