

Oncologia e Hematologia

Capítulo 13

Edição XVII

TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: FUNDAMENTOS CLÍNICOS E FARMACOLÓGICOS

ARISSA KUBOTA¹
CAROL CRISTINE INÁCIO¹
GREGÓRIO TOLOVI¹
HUGO MIKAEL DA SILVA FERREIRA¹
ISABELA VILELA MORELI¹
IZABELA CAVALARO GASPAROTTI¹
GUILHERME BARROSO LANGONI DE FREITAS^{2,3}

¹Discente – Curso de Medicina da Universidade Estadual de Maringá.

²Docente – Departamento de Farmacologia e Terapêutica, Universidade Estadual de Maringá- UEM.

³Pesquisador Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Oncologia Translacional e Terapias Gênicas (INCT Onco – PI).

Palavras-Chave: Sistema Nervoso Central; Câncer; Farmacologia.

DOI

10.59290/9127210012

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Os avanços observados nas últimas décadas na medicina oncológica promoveram transformações significativas no diagnóstico, na estratificação prognóstica e nas estratégias terapêuticas aplicadas ao câncer, com impacto direto nas taxas de controle tumoral e sobrevida em diversos tipos de neoplasias sólidas (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011; SIEGEL *et al.*, 2022). Apesar desses avanços, as neoplasias do sistema nervoso central continuam a figurar entre os maiores desafios da prática clínica contemporânea, em virtude de sua complexidade biológica intrínseca, da criticidade de sua localização anatômica e das restrições terapêuticas impostas pelas barreiras anatômicas e fisiológicas que protegem o encéfalo (DE ANGELIS, 2001; FURNARI *et al.*, 2007).

O manejo terapêutico das neoplasias fundamenta-se, de modo geral, em três pilares interdependentes: a avaliação integral do paciente, considerando suas condições clínicas, neurológicas e funcionais; a caracterização detalhada do tumor, incluindo padrão de crescimento, grau de agressividade e potencial de disseminação; e a seleção racional das modalidades terapêuticas disponíveis, com base em evidências científicas consolidadas (ADAMS *et al.*, 2000; WELLER *et al.*, 2021). Nesse contexto, cirurgia, radioterapia e tratamento farmacológico podem ser empregados de forma isolada ou combinada, com objetivos que variam desde a intenção curativa até o controle sintomático e a preservação da qualidade de vida (STUPP *et al.*, 2002).

A quimioterapia ocupa posição central no tratamento oncológico, atuando por meio da inibição da proliferação celular ou da indução de morte programada das células neoplásicas. Os agentes antineoplásicos interferem em processos celulares fundamentais, como a síntese

de DNA, RNA e proteínas, a atividade enzimática e a progressão ordenada do ciclo celular (NICHOLSON *et al.*, 2005). Uma vez que o DNA regula a expressão gênica e o funcionamento metabólico celular, sua interrupção compromete diretamente a capacidade de divisão e sobrevivência das células tumorais, justificando seu papel central nas estratégias terapêuticas sistêmicas (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

No contexto específico das neoplasias do sistema nervoso central, um dos principais obstáculos ao tratamento farmacológico é a presença da barreira hematoencefálica, estrutura altamente especializada que regula de maneira seletiva a passagem de substâncias entre a circulação sistêmica e o tecido nervoso (PARDRIDGE, 2005). Constituída por células endoteliais com junções firmes, astrócitos e pericitos, essa barreira é essencial para a manutenção da homeostase cerebral, mas impõe limitações significativas à penetração de agentes antineoplásicos. Muitos quimioterápicos apresentam baixa lipossolubilidade ou são rapidamente removidos por sistemas de efluxo, como a glicoproteína P, resultando em concentrações subterapêuticas no parênquima cerebral (GAVRILOVIC & POSNER, 2005). Embora áreas tumorais possam apresentar ruptura parcial da barreira, essa alteração é frequentemente heterogênea, o que contribui para distribuição desigual do fármaco, falhas terapêuticas e desenvolvimento de resistência tumoral (PARDRIDGE, 2005).

Do ponto de vista farmacodinâmico, os quimioterápicos podem ser classificados conforme sua relação com o ciclo celular. Fármacos inespecíficos exercem efeito citotóxico independentemente da fase do ciclo, enquanto agentes específicos atuam preferencialmente em células em proliferação ativa, muitas vezes em fases bem definidas, como a fase S, G2 ou a mitose (NICHOLSON *et al.*, 2005). Essa diversidade

de mecanismos fundamenta o uso de esquemas combinados, estratégia que busca ampliar a eficácia terapêutica, reduzir a resistência tumoral e atingir populações celulares biologicamente heterogêneas.

A poliquimioterapia demonstrou superioridade em relação ao uso isolado de agentes em diversos cenários oncológicos, sobretudo por permitir ação sinérgica sobre diferentes vias celulares e fases do ciclo proliferativo (STUPP *et al.*, 2002). Dependendo do contexto clínico, o tratamento farmacológico pode assumir caráter curativo, adjuvante, neoadjuvante ou paliativo, cada qual com objetivos específicos dentro do plano terapêutico global.

Apesar de seus benefícios, a quimioterapia está associada a um amplo espectro de efeitos adversos. Reações precoces incluem náuseas, vômitos, mucosite, alterações gastrointestinais e mielossupressão. Complicações tardias podem envolver toxicidade cardíaca, pulmonar, renal, neurológica e imunológica, enquanto efeitos ultra-tardios abrangem infertilidade, risco aumentado de neoplasias secundárias e sequelas neurológicas permanentes (BROWN *et al.*, 2003). Esses aspectos assumem particular relevância nos tumores do sistema nervoso central, nos quais a toxicidade neurológica pode impactar de forma significativa a funcionalidade, a autonomia e a qualidade de vida dos pacientes.

Diante dessas limitações, a farmacologia aplicada aos tumores cerebrais exige compreensão aprofundada das características moleculares das neoplasias, da capacidade de penetração dos fármacos no sistema nervoso central e da delicada relação entre eficácia terapêutica e segurança clínica. Nesse cenário, este capítulo aborda os principais fundamentos farmacológicos envolvidos no tratamento das neoplasias do sistema nervoso central, com ênfase nos desafios terapêuticos atuais e nas perspectivas emergentes para o aprimoramento do cuidado on-

cológico (LOUIS *et al.*, 2021; WELLER *et al.*, 2021).

NEOPLASIAS DO SNC

As neoplasias do sistema nervoso central constituem um grupo heterogêneo de tumores que diferem amplamente quanto à origem celular, comportamento biológico, potencial de malignidade e resposta ao tratamento. A classificação atualmente adotada baseia-se no sistema proposto pela Organização Mundial da Saúde, que integra critérios histopatológicos e alterações moleculares, permitindo estratificação prognóstica mais precisa e orientação terapêutica individualizada. Esse modelo classificatório é amplamente incorporado pelas diretrizes da National Comprehensive Cancer Network e da European Association of Neuro-Oncology, que atualmente norteiam a prática clínica em neuro-oncologia.

De acordo com a OMS, os tumores do sistema nervoso central são graduados de I a IV, refletindo aumento progressivo da agressividade biológica, da taxa proliferativa, do caráter infiltrativo e do risco de recorrência. Essa graduação tem impacto direto na escolha das estratégias terapêuticas, incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapias-alvo.

Gliomas

Os gliomas representam aproximadamente 30 % dos tumores primários do sistema nervoso central e são responsáveis por cerca de 80 % das neoplasias cerebrais malignas. Caracterizam-se por crescimento infiltrativo, heterogeneidade molecular e elevada taxa de recorrência. Os sintomas clínicos variam conforme a localização tumoral e incluem cefaleia persistente, crises epiléticas de início recente, déficits neurológicos focais, alterações cognitivas e comportamentais, além de sinais de hipertensão intracraniana, como náuseas e vômitos.

Embora tradicionalmente classificados conforme a semelhança com células gliais maduras, evidências atuais indicam que muitos gliomas se originam de células-tronco neurais ou progenitoras. Entre os marcadores moleculares de maior relevância destaca-se a mutação do gene IDH1, especialmente a substituição R132-H, associada a um crescimento mais lento, melhor prognóstico e maior sensibilidade terapêutica.

Gliomas Grau IV – Glioblastoma

O glioblastoma é o tipo mais comum e agressivo de glioma, correspondendo a cerca de 50 % dos casos. Pode surgir como tumor primário de alto grau ou por progressão de gliomas de baixo grau. Os pacientes frequentemente apresentam cefaleia progressiva, crises convulsivas, déficits motores, afasia e alterações de personalidade, refletindo o caráter altamente infiltrativo da doença.

O tratamento padrão recomendado pelas diretrizes NCCN e EANO consiste em ressecção cirúrgica máxima segura, seguida de radioterapia fracionada associada à Temozolomida. Esse esquema promove ganho modesto, porém clinicamente relevante, de sobrevida global. A Temozolomida é administrada de forma concomitante à radioterapia e, posteriormente, em ciclos adjuvantes, com necessidade de monitoramento hematológico rigoroso devido ao risco de mielossupressão. O Bevacizumabe é utilizado principalmente em tumores recorrentes, com benefício no controle do edema e do tempo livre de progressão, sem impacto consistente na sobrevida global em doença recém-diagnosticada.

Gliomas Grau III

Os gliomas de grau III incluem astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas anaplásicos e tumores mistos, correspondendo a aproximadamente 15 a 20 % dos gliomas. Clinicamente, apresentam sintomas semelhantes aos glioblastomas, porém com curso geralmente

mais indolente. O manejo envolve cirurgia seguida de radioterapia e quimioterapia. Tumores com codeleção cromossômica 1p/19q apresentam benefício significativo com o esquema Procarbazina, Lomustina e Vincristina (PCV), enquanto pacientes sem essa alteração molecular não demonstram ganho consistente, sendo a Temozolomida a opção mais utilizada.

Gliomas Grau II e Grau I

Os gliomas de baixo grau caracterizam-se por crescimento lento e sintomas frequentemente insidiosos, como crises epilépticas isoladas ou alterações cognitivas discretas. A ressecção cirúrgica é a principal estratégia terapêutica. A radioterapia é indicada apenas em situações selecionadas, uma vez que seu uso precoce não aumenta a sobrevida global e pode estar associado a toxicidade neurocognitiva, especialmente em pacientes jovens.

Os gliomas grau I, como os astrocitomas pilocíticos, são geralmente bem delimitados e potencialmente curáveis com cirurgia isolada. Nesses casos, a quimioterapia é reservada a situações específicas, como tumores não ressecáveis ou progressão tumoral, sobretudo em pacientes pediátricos, com o objetivo de postergar a radioterapia.

Ependimomas

Os ependimomas correspondem a 5 a 8 % dos tumores do sistema nervoso central e ocorrem predominantemente na infância. Os sintomas mais comuns incluem cefaleia, vômitos e sinais de hidrocefalia, especialmente em tumores infratentoriais. A extensão da ressecção cirúrgica é o principal fator prognóstico. A radioterapia focal é recomendada na maioria dos casos, enquanto a quimioterapia não constitui tratamento padrão.

Metástases Cerebrais

As metástases cerebrais representam as neoplasias malignas intracranianas mais frequen-

tes em adultos, originando-se principalmente de tumores de pulmão, mama e melanoma. Os sintomas incluem cefaleia, crises convulsivas, déficits neurológicos focais e deterioração cognitiva. O tratamento baseia-se em corticosteroides, cirurgia e radioterapia, com papel limitado da quimioterapia sistêmica devido à barreira hematoencefálica. Em tumores altamente quimiossensíveis ou com terapias-alvo capazes de penetrar o sistema nervoso central, o tratamento medicamentoso pode assumir papel complementar.

Metástases Leptomeníngeas

A metástase leptomeníngea caracteriza-se pela disseminação tumoral para o espaço subaracnoide, manifestando-se clinicamente por cefaleia persistente, déficits de nervos cranianos, radiculopatias e alterações do nível de consciência. O tratamento envolve radioterapia focal e quimioterapia sistêmica ou intratecal, conforme o padrão de acometimento e o estado clínico do paciente.

Outras Neoplasias do SNC

Meningiomas, linfoma primário do sistema nervoso central, tumores embrionários, tumores neuronais, schwannomas vestibulares, tumores de células germinais e neoplasias da região pineal apresentam características clínicas e terapêuticas próprias. Na maioria dessas entidades, a cirurgia e a radioterapia constituem os pilares do tratamento, enquanto a quimioterapia desempenha papel central apenas em tumores selecionados, como linfomas primários do sistema nervoso central e tumores embrionários.

FARMACOLOGIA E ESTRATÉGIAS SISTÊMICAS NO TRATAMENTO DAS NEOPLASIAS DO SNC

A classificação histomolecular dos tumores do sistema nervoso central estabelece a base para a tomada de decisão terapêutica, mas é a farmacologia clínica que traduz esse conhecimen-

to em impacto real sobre sobrevida e qualidade de vida. Diferentemente de outros tumores sólidos, o tratamento sistêmico no sistema nervoso central é condicionado pela barreira hematoencefálica, pela heterogeneidade da permeabilidade tumoral e pelo microambiente imunológico cerebral. Por essa razão, os protocolos contemporâneos adotam uma abordagem multimodal, integrando cirurgia, radioterapia e terapias sistêmicas de forma sequencial ou concomitante, conforme evidência clínica consolidada (STUPP *et al.*, 2005; WELLER *et al.*, 2021).

Glioblastoma e gliomas difusos de alto grau

O glioblastoma representa o paradigma da neuro-oncologia moderna, no qual a quimioterapia sistêmica demonstrou benefício inequívoco apenas quando integrada à radioterapia. O tratamento padrão consiste em ressecção cirúrgica máxima segura, seguida de radioterapia fracionada associada à Temozolomida concomitante e, posteriormente, Temozolomida em monoterapia na fase adjuvante. Esse esquema, descrito no estudo pivotal de Stupp, elevou a sobrevida global mediana de 12,1 para 14,6 meses em comparação com radioterapia isolada, estabelecendo-se como referência terapêutica internacional (STUPP *et al.*, 2005).

Atemozolomida é um agente alquilante com boa penetração no sistema nervoso central. Seus efeitos adversos mais relevantes incluem mielossupressão, particularmente linfopenia, além de náuseas, fadiga e, menos frequentemente, hepatotoxicidade. A linfopenia induzida pode predispor a infecções oportunistas, especialmente quando associada a corticosteroides e radioterapia, justificando monitorização hematológica rigorosa (STUPP *et al.*, 2005).

Em pacientes idosos ou com pior performance status, esquemas de radioterapia hipofracionada associados à temozolomida demonstraram ganho de sobrevida em relação à radiote-

rapia isolada, com perfil de toxicidade aceitável quando há seleção criteriosa dos pacientes (PERRY *et al.*, 2017).

Como estratégia complementar, o uso de tumor treating fields associado à temozolomida de manutenção resultou em aumento significativo da sobrevida global, com mediana superior a 20 meses, representando uma das poucas inovações recentes com impacto consistente em desfechos de longo prazo. A toxicidade é predominantemente dermatológica no local de aplicação, sem sobreposição relevante com toxicidades sistêmicas da quimioterapia (STUPP *et al.*, 2017).

A terapia antiangiogênica com bevacizumabe foi amplamente investigada no glioblastoma. Em estudos de fase III, sua adição ao tratamento inicial aumentou a sobrevida livre de progressão, mas não demonstrou ganho de sobrevida global, limitando seu papel como terapia *up-front*. Em doença recorrente, o bevacizumabe pode melhorar sintomas relacionados a edema vasogênico e reduzir a dependência de corticosteroides, embora sem impacto comprovado em sobrevida global (CHINOT *et al.*, 2014; GILBERT *et al.*, 2014; WICK *et al.*, 2017). Seus principais riscos incluem hipertensão arterial, proteinúria, eventos tromboembólicos, sangramentos e prejuízo da cicatrização.

A imunoterapia com bloqueadores de PD-1 foi avaliada no glioblastoma recorrente. No estudo CheckMate 143, o nivolumabe não demonstrou superioridade em sobrevida global quando comparado ao bevacizumabe, evidenciando que o microambiente imunológico do glioblastoma impõe barreiras significativas à eficácia desse tipo de abordagem (REARDON *et al.*, 2020). Eventos adversos imunomediados, como colite, pneumonite, hepatite e endocrinopatias, permanecem relevantes quando esses fármacos são utilizados.

Gliomas grau III e grau II de alto risco

Nos gliomas anaplásicos com codeleção cromossômica 1p/19q, a quimioterapia clássica demonstrou um dos maiores ganhos de sobrevida já observados em tumores do sistema nervoso central. A associação de radioterapia com o esquema PCV duplicou a sobrevida global mediana em seguimentos de longo prazo nos estudos RTOG 9402 e EORTC 26951, consolidando esse regime como padrão terapêutico nesse subgrupo molecular (CAIRNCROSS *et al.*, 2013; VAN DEN BENT *et al.*, 2013; LASSMAN *et al.*, 2022). O PCV associa-se a mielosupressão cumulativa, neuropatia periférica relacionada à vincristina e risco tardio, embora baixo, de neoplasias hematológicas secundárias.

Em gliomas grau II considerados de alto risco, a radioterapia seguida de PCV prolongou significativamente a sobrevida global em comparação com radioterapia isolada, demonstrando que a quimioterapia pode ter papel relevante mesmo em tumores de crescimento lento quando fatores prognósticos desfavoráveis estão presentes (BUCKNER *et al.*, 2016).

Nos astrocitomas anaplásicos sem codeleção 1p/19q, o estudo CATNON demonstrou que a temozolomida administrada na fase adjuvante após radioterapia melhora a sobrevida global, enquanto a administração concomitante não apresentou benefício independente significativo, reforçando a importância do cronograma terapêutico (VAN DEN BENT *et al.*, 2017; VAN DEN BENT *et al.*, 2021).

Metástases cerebrais e terapias sistêmicas com atividade intracraniana

Nas metástases cerebrais, a quimioterapia citotóxica tradicional tem papel limitado, mas avanços em terapias alvo e imunoterapia modificaram substancialmente o manejo de tumores selecionados. Em câncer de mama HER2 positivo, a combinação de tucatinibe, trastuzumabe

e capecitabina demonstrou atividade intracraniana significativa e melhora de desfechos clínicos em pacientes com metástases cerebrais, incluindo benefício de sobrevida em subanálises dedicadas (MURTHY *et al.*, 2020; LIN *et al.*, 2020).

Em melanoma com mutação BRAF V600, a associação de dabrafenibe e trametinibe apresentou respostas intracranianas clinicamente relevantes, com toxicidades típicas como febre, eventos cutâneos e alterações laboratoriais (DAVIES *et al.*, 2017). Em pacientes com melanoma e metástases cerebrais não tratadas, a combinação de nivolumabe e ipilimumabe demonstrou eficácia intracraniana sustentada, estabelecendo a imunoterapia combinada como opção sistêmica válida nesse cenário (TAWBI *et al.*, 2018).

Em câncer de pulmão de células não pequenas, a escolha da terapia sistêmica é fortemente guiada por alterações moleculares. O alectinibe demonstrou controle superior de doença intracraniana em pacientes com tumores ALK positivos, enquanto o osimertinibe mostrou eficácia superior e melhor penetração no sistema nervoso central em tumores EGFR mutados, influenciando diretamente o manejo de pacientes com metástases cerebrais (PETERS *et al.*, 2017; SORIA *et al.*, 2018).

Linfoma primário do SNC

O linfoma primário do sistema nervoso central é uma das poucas neoplasias do SNC em que a quimioterapia constitui o eixo central do tratamento. Regimes baseados em metotrexato em altas doses, associados a citarabina, tiotepa e rituximabe, demonstraram superioridade em ensaios clínicos randomizados. O regime MATRix apresentou melhora significativa de desfechos clínicos, ao custo de toxicidade hematológica relevante, nefrotoxicidade e risco infec-

cioso, exigindo suporte intensivo e monitorização especializada (FERRERI *et al.*, 2016).

Toxicidades agudas, tardias e retardadas

Os efeitos adversos dos tratamentos sistêmicos e combinados em neuro-oncologia podem ser classificados em agudos, tardios e retardados. Durante o tratamento, predominam mielossupressão, infecções, náuseas, fadiga, toxicidades vasculares e eventos imunomediados. Meses a anos após o tratamento, podem surgir déficits neurocognitivos, radionecrose, neuropatia periférica e disfunções endócrinas. Em sobreviventes de longo prazo, há risco cumulativo de neoplasias secundárias, infertilidade e comprometimento neurocognitivo persistente, justificando seguimento prolongado e abordagem multidisciplinar (BROWN *et al.*, 2013; BROWN *et al.*, 2020; BUCKNER *et al.*, 2016).

Ependimomas

Os ependimomas representam um grupo distinto de tumores do sistema nervoso central, com maior incidência na população pediátrica, nos quais o tratamento é predominantemente local. A ressecção cirúrgica máxima segura constitui o principal fator prognóstico, e a radioterapia focal adjuvante é recomendada na maioria dos casos, particularmente em tumores grau II e III, conforme diretrizes internacionais. Diferentemente dos gliomas difusos, a quimioterapia não é considerada tratamento padrão para ependimomas em adultos, sendo seu papel limitado e dependente do contexto clínico (WELLER *et al.*, 2021).

Na população pediátrica, a quimioterapia pode ser utilizada com o objetivo de postergar a radioterapia, especialmente em crianças menores de três anos, devido ao risco elevado de toxicidade neurocognitiva tardia associada à irradiação precoce. Os esquemas quimioterápicos empregados incluem combinações basea-

das em vincristina, cisplatina, ciclofosfamida, etoposídeo e carboplatina, derivados de protocolos cooperativos pediátricos. Apesar de respostas radiográficas transitórias, não há evidência consistente de ganho de sobrevida global com quimioterapia isolada, e sua utilização deve ser individualizada (MERCHANT *et al.*, 2009; GRILL *et al.*, 2001).

Os principais efeitos adversos da quimioterapia em ependimomas refletem os fármacos utilizados e incluem mielossupressão, nefrotoxicidade e ototoxicidade associadas à cisplatina, além de neuropatia periférica relacionada à vincristina. Em longo prazo, a principal fonte de morbidade permanece associada à radioterapia, com risco de déficits neurocognitivos, alterações endócrinas e vasculopatia cerebral, particularmente relevantes em pacientes pediátricos (MERCHANT *et al.*, 2009).

Metástases leptomenígeas

A metástase leptomenígea, também denominada carcinomatose leptomenígea, constitui uma das complicações mais graves das neoplasias malignas sistêmicas e está associada a prognóstico reservado. O tratamento é paliativo na maioria dos casos e requer abordagem multimodal individualizada, considerando estado funcional, controle da doença sistêmica e padrão de disseminação no neuroeixo (LE RHUN *et al.*, 2021).

A farmacologia desempenha papel central nesse cenário quando há possibilidade de controle sintomático ou prolongamento modesto de sobrevida. A quimioterapia pode ser administrada por via sistêmica ou intratecal. Entre os agentes intratecais mais utilizados estão o metotrexato, a citarabina e a tiotepa, administrados por punção lombar seriada ou por reservatório de Ommaya. O objetivo é alcançar concentrações terapêuticas no líquido, contornando parci-

almente a barreira hematoencefálica (LE RHUN *et al.*, 2021).

O metotrexato intratecal pode causar meningite química, mielossupressão sistêmica e neurotoxicidade cumulativa, incluindo leucoencefalopatia, especialmente quando associado à radioterapia. A citarabina lipossomal prolonga o tempo de exposição no líquido, mas está associada a maior risco de toxicidade neurológica. A quimioterapia sistêmica é preferível quando existe agente ativo contra o tumor primário com penetração no SNC, permitindo controle simultâneo da doença leptomenígea e sistêmica.

A radioterapia é empregada de forma focal, direcionada a áreas sintomáticas ou de obstrução líquórica. A irradiação de todo o neuroeixo é raramente utilizada em tumores sólidos, devido à toxicidade elevada, sendo mais comum em neoplasias hematológicas selecionadas. Corticosteroides são fundamentais no manejo sintomático do edema e da hipertensão intracraniana, mas devem ser usados na menor dose eficaz e pelo menor tempo possível. Mesmo com tratamento, a sobrevida mediana permanece limitada, variando de poucas semanas a alguns meses, dependendo do tumor primário e da resposta terapêutica. As principais complicações tardias incluem declínio cognitivo acelerado, déficits neurológicos progressivos e toxicidade cumulativa do tratamento, reforçando a necessidade de discussão clara de objetivos terapêuticos com o paciente e a família (LE RHUN *et al.*, 2021).

PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

O avanço mais consistente e imediatamente translacional na terapêutica sistêmica de tumores primários do sistema nervoso central, nos últimos anos, ocorreu no subgrupo de gliomas com mutação de IDH. No ensaio fase 3 INDIGO, o vorasidenibe, inibidor oral de IDH1 e

IDH2 com penetração no sistema nervoso central, prolongou significativamente a sobrevida livre de progressão e retardou o tempo até a próxima intervenção em pacientes com glioma grau 2 mutante para IDH. Trata-se de um marco porque desloca o eixo terapêutico para uma estratégia dirigida ao motor metabólico do tumor, antes do emprego precoce de radioterapia ou quimioterapia em parte dos pacientes, com potencial impacto na preservação neurocognitiva ao postergar tratamentos mais tóxicos (MELLINGHOFF *et al.*, 2023). Ainda assim, a incorporação clínica exige cautela na seleção de candidatos, na definição do momento ideal de iniciar tratamento e no seguimento de longo prazo, pois a história natural dos gliomas IDH mutantes é prolongada e requer desfechos duráveis.

Em glioblastoma, a experiência com imunoterapia de checkpoint reforça que a plausibilidade biológica não é suficiente para adoção como padrão. No estudo fase 3 CheckMate 143, o nivolumabe não superou o bevacizumabe em sobrevida global em glioblastoma recorrente, consolidando o entendimento de que o microambiente imunossupressor, a heterogeneidade tumoral e a baixa carga mutacional média limitam a eficácia de monoterapia anti PD 1 nesse contexto (REARDON *et al.*, 2020). Estudos acadêmicos sugeriram que a administração neoadjuvante de pembrolizumabe pode induzir efeitos farmacodinâmicos intratumorais e respostas imunes mensuráveis, com sinais clínicos em coortes pequenas, mas esses dados devem ser interpretados como geradores de hipótese, não como validação definitiva de benefício em sobrevida, especialmente diante de resultados posteriores que não confirmaram claramente ganho clínico robusto em populações semelhantes (CLOUGHESY *et al.*, 2019; MCFA-LINE FIGUEROA *et al.*, 2024). A implicação prática é que a imunoterapia em glioblastoma permanece, predominantemente, no domínio de

ensaios clínicos e estratégias combinatórias mais sofisticadas.

Nesse cenário, terapias virais oncolíticas e abordagens intratumorais emergem como uma das linhas de investigação mais promissoras, justamente por buscarem remodelar o microambiente tumoral e contornar limitações de acesso ao parênquima cerebral. No ensaio fase 1 com o poliovírus recombinante PVSRIPO, administrado por via intratumoral em glioblastoma recorrente, observou-se uma fração de pacientes com sobrevida prolongada, com taxa de sobrevida em 24 e 36 meses superior à de controles históricos, embora em desenho não randomizado, o que exige prudência na interpretação causal (DESJARDINS *et al.*, 2018). Em paralelo, a combinação do adenovírus oncolítico DNX 2401 com pembrolizumabe no estudo CAPTIVE mostrou viabilidade e perfil de segurança aceitável; entretanto, o desfecho primário de eficácia não foi atingido, apesar de respostas em subgrupos e sinal de atividade biológica, reforçando que o futuro provável dessas estratégias depende de melhor seleção de pacientes, otimização de dose, momento terapêutico e marcadores de resposta (NASSIRI *et al.*, 2023).

Por fim, terapias celulares e vacinas antitumorais representam uma fronteira de alta complexidade, com resultados clínicos pontuais, porém relevantes como prova de conceito. Em um relato clínico publicado no *New England Journal of Medicine*, células CAR T direcionadas ao antígeno IL13R α 2, administradas por via intracraniana, foram associadas à regressão de doença intracraniana e espinhal em um paciente com glioblastoma, com duração de resposta de meses, demonstrando que imunoterapia celular pode ser biologicamente ativa no sistema nervoso central, embora ainda dependa de validação em séries maiores e superação de escape antigênico e imunossupressão local (BROWN *et al.*, 2016). Em contraste, a experiência com

vacinas contra alvos específicos ilustra o risco de extrapolação prematura: no ensaio fase 3 ACT IV, o rindopepimut, vacina dirigida ao EGFRvIII, não melhorou sobrevida em glioblastoma recém diagnosticado após quimiorradoterapia, sinalizando a necessidade de biomarcadores mais robustos e alvos menos sujeitos a perda antigênica (WELLER *et al.*, 2017). Já estratégias de vacina com lisado tumoral autólogo, como DCVax L, foram reportadas com possíveis sinais de benefício em análises controladas não randomizadas e suscitaram debate

metodológico; portanto, devem ser citadas como evidência em evolução, ainda carecendo de confirmação com desenho que elimine vieses de seleção e cruzamento (LIAU *et al.*, 2023). Em síntese, a direção mais segura do campo, à luz dos dados publicados, aponta para terapias dirigidas por biomarcadores em gliomas IDH mutantes e para plataformas combinatórias e locais, como viroterapia, imunomodulação e terapias celulares, preferencialmente dentro de protocolos prospectivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, R. D. *et al.* Principles of neurology. The New England Journal of Medicine, v. 343, p. 216, 2000. DOI: 10.1056/NEJM200007203430311.

BROWN, C. E. *et al.* Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T cell therapy. The New England Journal of Medicine, v. 375, p. 2561, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1610497.

BROWN, P. D. *et al.* Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with brain tumors. Journal of Clinical Oncology, v. 21, p. 2519, 2003. DOI: 10.1200/JCO.2003.07.150.

BROWN, P. D. *et al.* Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neuro-Oncology, v. 15, p. 1429, 2013. DOI: 10.1093/neuonc/not114.

BROWN, P. D. *et al.* Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG Oncology CC001. Journal of Clinical Oncology, v. 38, p. 1019, 2020. DOI: 10.1200/JCO.19.02767.

BUCKNER, J. C. *et al.* Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. The New England Journal of Medicine, v. 374, p. 1344, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1500925.

CAIRNCROSS, G. *et al.* Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. Journal of Clinical Oncology, v. 31, p. 337, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.2674.

CHINOT, O. L. *et al.* Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. The New England Journal of Medicine, v. 370, p. 709, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1308345.

CLOUGHESY, T. F. *et al.* Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. Nature Medicine, v. 25, p. 477, 2019. DOI: 10.1038/s41591-019-0347-5.

DAVIES, M. A. *et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600-mutant melanoma brain metastases. The Lancet Oncology, v. 18, p. 863, 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30429-1.

DE ANGELIS, L. M. Brain tumors. The New England Journal of Medicine, v. 344, p. 114, 2001. DOI: 10.1056/NEJM200101113440207.

DESJARDINS, A. *et al.* Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. The New England Journal of Medicine, v. 379, p. 150, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1716435.

FERRERI, A. J. M. *et al.* Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab in primary CNS lymphoma. The Lancet Haematology, v. 3, p. e217, 2016. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30030-5.

FURNARI, F. B. *et al.* Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. Genes & Development, v. 21, p. 2683, 2007. DOI: 10.1101/gad.1596707.

GAVRILOVIC, I. T.; POSNER, J. B. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. Journal of Neuro-Oncology, v. 75, p. 5, 2005. DOI: 10.1007/s11060-005-0531-5.

GILBERT, M. R. *et al.* A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. The New England Journal of Medicine, v. 370, p. 699, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1308573.

GRILL, J. *et al.* Chemotherapy for ependymomas in children. Journal of Neurosurgery, v. 95, p. 1, 2001. DOI: 10.3171/jns.2001.95.1.0001.

HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell, v. 144, p. 646, 2011. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

- LASSMAN, A. B. *et al.* Joint final report of EORTC 26951 and RTOG 9402. *Journal of Clinical Oncology*, v. 40, p. 2539, 2022. DOI: 10.1200/JCO.21.02711.
- LE RHUN, E. *et al.* EANO–ESMO clinical practice guidelines for leptomeningeal metastasis from solid tumours. *Annals of Oncology*, v. 32, p. 1332, 2021. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1999.
- LIAU, L. M. *et al.* Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with survival in glioblastoma. *JAMA Oncology*, v. 9, p. 112, 2023. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.6552.
- LIN, N. U. *et al.* Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine. *Journal of Clinical Oncology*, v. 38, p. 2610, 2020. DOI: 10.1200/JCO.20.00369.
- LOUIS, D. N. *et al.* The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Neuro-Oncology*, v. 23, p. 1231, 2021. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- MCFALINE FIGUEROA, J. R. *et al.* Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy for recurrent glioblastoma. *Nature Communications*, v. 15, p. 1123, 2024. DOI: 10.1038/s41467-024-1123.
- MELLINGHOFF, I. K. *et al.* Vorasidenib in IDH1 or IDH2 mutant low-grade glioma. *The New England Journal of Medicine*, v. 389, p. 589, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2304194.
- MERCHANT, T. E. *et al.* Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma. *The Lancet Oncology*, v. 10, p. 258, 2009. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70028-3.
- MURTHY, R. K. *et al.* Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 597, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609.
- NASSIRI, F. *et al.* Oncolytic DNX 2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma. *Nature Medicine*, v. 29, p. 1225, 2023. DOI: 10.1038/s41591-023-02345-9.
- NICHOLSON, R. I. *et al.* Mechanisms of resistance to chemotherapy in cancer. *The Lancet Oncology*, v. 6, p. 851, 2005. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70316-7.
- PARDRIDGE, W. M. The blood–brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx*, v. 2, p. 3, 2005. DOI: 10.1602/neurorx.2.1.3.
- PERRY, J. R. *et al.* Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, v. 376, p. 1027, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1611977.
- PETERS, S. *et al.* Alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 377, p. 829, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1704795.
- REARDON, D. A. *et al.* Effect of nivolumab vs bevacizumab in recurrent glioblastoma. *JAMA Oncology*, v. 6, p. 1003, 2020. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.1024.
- SIEGEL, R. L. *et al.* Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 72, p. 7, 2022. DOI: 10.3322/caac.21708.
- SORIA, J. C. *et al.* Osimertinib in untreated EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 378, p. 113, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137.
- STUPP, R. *et al.* Primary brain tumours in adults. *The Lancet*, v. 359, p. 987, 2002. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08091-4.
- STUPP, R. *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, v. 352, p. 987, 2005. DOI: 10.1056/NEJMoa043330.
- STUPP, R. *et al.* Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide. *JAMA*, v. 318, p. 2306, 2017. DOI: 10.1001/jama.2017.18718.

TAWBI, H. A. *et al.* Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *The New England Journal of Medicine*, v. 379, p. 722, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1805453.

VAN DEN BENT, M. J. *et al.* Long-term follow-up of EORTC 26951. *Journal of Clinical Oncology*, v. 31, p. 344, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.2229.

VAN DEN BENT, M. J. *et al.* Interim results from the CATNON trial. *The Lancet*, v. 390, p. 1645, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31442-3.

VAN DEN BENT, M. J. *et al.* Adjuvant and concurrent temozolomide for anaplastic glioma. *The Lancet Oncology*, v. 22, p. 813, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00174-7.

WELLER, M. *et al.* EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 18, p. 170, 2021. DOI: 10.1038/s41571-020-00447-z.

WELLER, M. *et al.* Rindopepimut with temozolomide for EGFRvIII-expressing glioblastoma. *The Lancet Oncology*, v. 18, p. 1373, 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30517-X.

WICK, W. *et al.* Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, v. 377, p. 1954, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1707358.