Neurologia

Edição IX

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

CAPÍTULO 18

DESCRIÇÃO DOS ASPECTOS CLÍNICOS, MOLECULARES E DO PERFIL DE PACIENTES BRASILEIROS COM GLIOMA E CORRELAÇÃO DOS DADOS COM O GRAU DE MALIGNIDADE TUMORAL

NATÁLIA BARRETO[1,2]
MONIZE VALERIA DA SILVA RAMOS[1]
THAIS TUASCA JAREÑO[3]
GIOVANNA MARQUES ANTUNES[3]
LIANA VERINAUD[2]
JEAN GONÇALVES DE OLIVEIRA[3]
JOSÉ CARLOS ESTEVES VEIGA[3]
JOÃO LUIZ VITORINO-ARAUJO[3]
CATARINA RAPÔSO[1,2*]

[1]Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brasil.
[2]Departamento de Biologia Estrutural e Funcional, Instituto de Biologia, UNICAMP, Campinas- SP, Brasil.
[3]Disciplina de Neurocirurgia, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.
[*]Autor de correspondência: raposo@unicamp.br

Palavras-chave: *Glioma; Glioblastoma; Biomarcadores Tumorais.*

DOI 10.59290/978-65-6029-257-4.18

INTRODUÇÃO

EDITORA PASTEUR

Gliomas compreendem um grupo heterogêneo de tumores primários do Sistema Nervoso Central (SNC) e são originários de células da glia, ou células de linhagens precursoras gliais (HIGGINBOTTOM *et al.,* 2023; OSTROM *et al.,* 2019).

Aproximadamente 80% dos tumores malignos do SNC são gliomas (OSTROM *et al.,* 2022). O glioblastoma (GB) é o mais agressivo dentre os gliomas, com uma taxa de incidência de 3,19 a cada 100 mil pessoas nos Estados Unidos e uma idade média de 64 anos (TAMIMI & JUWEID, 2017).

No Brasil, segundo as Estimativas de Incidência de Câncer pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA/Ministério da Saúde), estima-se, a cada ano do triênio de 2023 a 2025, 5,80 novos casos de câncer do SNC a cada 100 mil homens e 4,85 a cada 100 mil mulheres (INCA, 2023).

Em relação à mortalidade, em 2020, foram registrados 4.787 óbitos (4,62 por 100 mil) entre os homens e 4.567 (4,22 por 100 mil) entre as mulheres. A terapia padrão contra os gliomas malignos, que inclui uma combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia com temozolomida (TMZ), é limitada, uma vez que a rápida progressão e elevados índices de recidiva desses tumores tornam o prognóstico devastador (RAPOSO *et al.,* 2021).

Avanços recentes no estudo dos fatores genéticos e moleculares que norteiam a patogênese e a resposta dos gliomas aos tratamentos, aprimoraram a classificação e os critérios de diagnóstico dessas neoplasias. Foi descrito, por exemplo, que a presença de mutações no códon 132 ou 172 dos genes da isocitrato desidrogenase 1 e 2 (IDH1 e IDH2), respectivamente, se relaciona a um prognóstico favorável em relação aos gliomas sem essas alterações. A mutação IDH1 R132H se tornou a mais comum associada aos gliomas. A ausência dessas e outras mutações IDH designam esses tumores como IDH-selvagem (mais agressivos) (WEN & HUSE, 2017).

Para pacientes com GB, o perfil de metilação do promotor O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) também constitui um importante marcador prognóstico e preditivo da resposta ao tratamento. Acredita-se que níveis elevados do promotor MGMT leve a uma melhor resposta do tumor à TMZ (CHEN *et al.*, 2017).

Com isso, a quinta edição da classificação de tumores do SNC da Organização Mundial de Saúde (OMS CNS5), publicada em 2021, enfatiza os parâmetros moleculares complementando as abordagens histopatológicas existentes, dividindo os gliomas difusos (com intenso crescimento infiltrativo pelo tecido circundante) de pacientes adultos em três tipos principais: (1) astrocitoma IDH mutante (graus 2, 3 e 4), (2) oligodendroglioma IDH mutante e com a codeleção 1p/19q (graus 2 e 3) e (3) glioblastoma IDH selvagem (grau 4) (MCNAMARA *et al.,* 2022).

Com base no grau de anaplasia, os graus de 1 a 4 refletem o estágio de malignidade tumoral: baixo grau: 1 e 2; alto grau: 3 e 4 (REIFENBERGER *et al.,* 2017).

Portanto, a caracterização molecular aliada à histopatológica facilita a conduta clínica e direciona a um melhor tratamento, melhorando a qualidade de vida dos pacientes, além de contribuir com estudos sobre a tumorigênese e a identificação de novos alvos terapêuticos contra esses tumores.

Nos últimos anos, a incidência de tumores do SNC tem aumentado gradativamente, o que também se relaciona com o aprimoramento das técnicas de diagnóstico, como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada (OLIVEIRA *et al.,* 2023; FISHER *et al.,* 2007).

Nos Estados Unidos, estudos que avaliam a incidência, os aspectos clínicos e o perfil dos pacientes reportam que os gliomas malignos ocorrem com maior frequência em homens do que em mulheres e maior frequência em indivíduos de raça branca em relação aos de raça preta.

Os gliomas de alto grau de malignidade (como o GB) também são mais frequentes em pessoas de maior faixa etária. Além disso, os achados clínicos mais comuns em pacientes com gliomas incluem cefaleia, crises epilépticas, déficits neurológicos e alterações cognitivas (OSTROM *et al.,* 2019; CARVALHO *et al.,* 2019; CARRANO *et al.,* 2021).

Entretanto, há poucos estudos disponíveis sobre a caracterização do perfil dos pacientes com tumores malignos do SNC na população brasileira. Esses estudos são importantes, dada a gravidade e o prognóstico desfavorável desses tumores.

Portanto, o presente estudo teve como objetivo descrever e analisar dados clínicos e o perfil (incluindo idade, peso, sexo, profissão, hábitos, entre outros) de pacientes submetidos à ressecção cirúrgica no Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, no período entre dezembro de 2019 e agosto de 2022.

Fragmentos das amostras tumorais dos pacientes participantes também foram coletados para a identificação de marcadores relacionados aos gliomas (IDH1/2 e MGMT).

O índice KI-67, indicador de proliferação tumoral, também foi avaliado. Os principais dados obtidos foram correlacionados entre si e com o grau de malignidade do tumor. Espera-se, com o estudo, contribuir com o levantamento e a análise de dados clínicos, moleculares e do perfil de pacientes brasileiros com glioma, permitindo que o conhecimento dessas informações auxilie no aprimoramento de critérios de diagnóstico e tratamento, bem como no desenvolvimento de terapias mais efetivas contra esses tumores.

METODOLOGIA

Considerações Éticas

A pesquisa foi elaborada de acordo com a Resolução Nº 466/2012 e as resoluções do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi iniciado somente após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 15215219.5.0000.5404; 15215219.5.3001.547).

Os pacientes não sofreram nenhuma intervenção além do procedimento cirúrgico de rotina em decorrência do seu tratamento.

Os pacientes participantes foram previamente instruídos pelo nosso grupo de pesquisa e pela equipe de neurocirurgia sobre o funcionamento do estudo.

As amostras teciduais e os dados clínicos e epidemiológicos só foram obtidos após os pacientes estarem de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de assinatura obrigatória.

Os nomes dos pacientes não foram incluídos nas tabelas, a fim de presevar sua identidade. No entanto, foi definida uma sigla para cada paciente participante (por ex.: J01), para facilitar na compreensão dos resultados.

Avaliação dos aspectos clínicos e do perfil dos pacientes

Trata-se de um estudo transversal, realizado com 13 pacientes adultos (18 anos ou mais), de ambos os sexos, com diagnóstico presumido de glioma do SNC (realizado por exame de ressonância magnética pré-operatória), no período entre dezembro de 2019 e agosto de 2022.

A coleta de dados do perfil dos pacientes foi realizada no Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP) mediante entrevista. Foi elaborado um formulário próprio, sendo obtidas informações relacionadas

ao perfil do paciente (incluindo idade, peso, sexo, hábitos, entre outros).

O índice de massa corporal (IMC) foi definido considerando a altura e o peso do paciente, calculado e categorizado conforme normativas descritas pela Biblioteca Virtual da Saúde do Ministério da Saúde (acesso em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/dicas/215_obesidade.html).

A avaliação dos aspectos clínicos manifestados durante o decurso da doença foi realizada pela obtenção de dados dos prontuários, juntamente com o hospital e a equipe médica.

Critérios de inclusão

Pacientes adultos (maiores de 18 anos) com diagnóstico comprovado da doença através da análise clínica e por exames de imagem (ressonância magnética e tomografia computadorizada).

Critérios de exclusão

Pacientes com diagnóstico comprovado da doença através da análise clínica e de imagem, porém incapacitados de compreender as ins-truções sobre a coleta de dados da pesquisa, bem como consentir e assinar o TCLE, devido a condições avançadas da doença e outras condições que prejudiquem sua capacidade cognitiva.

Avaliação do perfil molecular dos tumores

O procedimento cirúrgico dos pacientes participantes foi realizado pela equipe de neurocirurgia, supervisionada pelo Prof. Dr. João Luiz Vitorino Araujo e Prof. Dr. José Carlos Esteves Veiga, na ISCMSP. Resumidamente, o método cirúrgico consistiu de craniotomia, orientada por exames de imagem prévios.

Na sequência, realizou-se a ressecção da amostra, na qual parte foi encaminhada para análise histopatológica do hospital para confirmação e garantia de representatividade da mesma.

Outras porções da amostra foram acondicionadas em tubos do tipo falcon (contendo formalina a 10%), devidamente identificados com o nome do paciente e a data da cirurgia.

Os tubos com as amostras foram destinados ao laboratório parceiro (grupo Fleury) para avaliação da presença/ausência dos biomarcadores: IDH1, IDH2 e MGMT, por sequenciamento de nova geração (NGS). O marcador molecular identificado pelo setor de patologia do hospital, o KI-67, constante nos exames histopatológicos dos pacientes, também foi considerado no presente estudo.

Análises Estatísticas

O Teste de Fisher foi realizado para testar as hipóteses correlacionadas durante as análises das informações clínicas e epidemiológicas dos pacientes com o grau do tumor.

Os marcadores moleculares identificados nas amostras dos pacientes também foram correlacionados com o grau de malignidade tumoral. As correlações e as análises dos dados foram realizadas com auxílio do software GraphPad Prism (v.8.0.1 GraphPad, San Diego, CA). $P<0.05\%$ indicou significância estatística.

RESULTADOS

Descrição e correlação entre os aspectos clínicos, o perfil dos pacientes e os achados moleculares dos tumores

Os dados provenientes das entrevistas e dos prontuários para avaliação dos aspectos clínicos e do perfil foram obtidos dos 13 pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico na ISCMSP. Do total de 13 participantes, constatou-se que a maioria é do sexo masculino 8 (62%), enquanto 5 (38%) são do sexo feminino. As faixas etárias com o maior número de casos compreendem as de 31-40 e 51-60 anos (**Tabela 18.1**). Dados relacionados à raça/cor da pele, estado civil e grau de instrução também seguem detalhados na tabela.

Tabela 18.1 Distribuição quanto ao perfil do paciente

Variáveis		n = 13	%
Idade em anos	21 - 30	2	15%
	31 - 40	4	31%
	41 - 50	1	8%
	51 - 60	4	31%
	61 - 70	2	15%
Sexo	Masculino	8	62%
	Feminino	5	38%
Raça/ cor da pele	Parda	4	31%
	Preta	3	23%
	Branca	6	46%
Estado Civil	Solteiro (a)	3	23%
	Casado (a)	10	77%
Grau de instrução	Fundamental I (primário) incompleto	3	23%
	Fundamental II (ginásio, 1º grau) incompleto	1	8%
	Fundamental II (ginásio, 1º grau) completo	1	8%
	Médio (colegial, 2º grau) completo	4	31%
	Superior completo	4	31%

Os hábitos e as características individuais dos pacientes também foram obtidos. O uso de celular foi avaliado, e a maioria relatou utilizá-lo mais para aplicativos: 10 (77%) do que para chamadas: 1 (8%), sendo que 2 (15%) disseram utilizar para ambas as finalidades.

Quanto aos hábitos de qualidade de vida, mais da metade relatou não fumar 7 (54%), enquanto 1 (8%) relatou já ter fumado em algum momento e 5 (38%) dizem ser fumantes. Em relação ao IMC, do total de 13 pacientes, 6 (46%) se enquadram na categoria de peso normal, 4 (31%) se caracterizam com sobrepeso e 3 (23%) com obesidade. Quase todos os pacientes informaram não consumir álcool: 12 (92%), e somente um (8%) informou consumir álcool regularmente.

Quanto à prática de atividades físicas, a maioria relatou praticar atividades físicas regularmente: 9 (69%), e 4 (31%) relataram não praticar nenhuma atividade. Os dados seguem detalhados na **Tabela 18.2**.

Os marcadores moleculares: IDH1 e 2 e o índice de metilação do promotor MGMT foram detectados através da análise por sequenciamento de nova geração (NGS). Dos 13 pacientes, foi possível identificar a presença/ausência dos marcadores moleculares de 7 pacientes, descritos na **Tabela 18.3**.

Não foi possível realizar NGS nas amostras dos outros 6 pacientes devido à quantidade insuficiente e à qualidade das amostras após o seu processamento para a realização da técnica.

Tabela 18.2 Distribuição quanto aos hábitos e características do paciente

Variáveis	n = 13	%
Uso diário de celular		
Aplicativos	10	77%
Chamadas	1	8%
Ambos	2	15%
Fumo/ cigarro		
Não	7	54%
Sim	5	38%
Ex-fumante	1	8%
Consumo de bebida alcóolica		
Não	12	92%
Sim	1	8%
Prática de atividades físicas		
Não	4	31%
Sim	9	69%
Índice de massa corporal (IMC)		
Peso normal (18,5 - 24,9)	6	46%
Sobrepeso (25 - 29,9)	4	31%
Obesidade (acima de 30)	3	23%

Portanto, com a avaliação do perfil molecular por NGS, foi possível identificar a presença da mutação R132H no códon 132 do gene IDH1 (IDH mutante) em 3 casos (C03, V05 e L09).

Os 4 demais casos (N07, T08, M11 e J14) não apresentavam a mutação, sendo caracterizados com o IDH-selvagem. Em relação ao MGMT, um dos casos (J14), apresentou níveis elevados de metilação: 85%, em relação aos demais, cujos índices foram abaixo de 15%.

A partir dessas análises moleculares, em conjunto com os exames histopatológicos dos pacientes e discussão com a equipe médica, foi possível determinar que dos 13 pacientes, 4 (31%) possuem diagnóstico pós-cirúrgico de astrocitoma (grau 2); 1 (8%) possui oligodendroglioma (grau 2); 2 (15%) astrocitoma (grau 3); 1 (8%) oligodendroglioma (grau 3) e 5 (38%) glioblastoma (grau 4) (**Tabela 18.4**). É importante destacar que o diagnóstico pós-cirúrgico apresentado neste estudo é preliminar, sendo sugerido com base na avaliação dos prontuários, na análise do perfil molecular e em discussões com a equipe médica. No entanto, o diagnóstico definitivo dos pacientes será determinado posteriormente e exclusivamente pela equipe médica, considerando uma avaliação mais abrangente, que inclui a integração de novos exames e outros parâmetros clínicos.

Os aspectos clínicos também foram descritos na tabela, sendo possível identificar os sintomas apresentados pelos pacientes previamente ao procedimento cirúrgico, com predominância para cefaleia e crise epiléptica. Outras características também foram obtidas e detalhadas na tabela.

Tabela 18.3 Identificação dos marcadores moleculares

Caso	Idade	Diag. PC	Marcadores moleculares identificados	Diagnóstico pós-cirúrgico*
C03	55	A (grau 3)	IDH 1 mutante; IDH 2 selvagem	Astrocitoma, IDH-mutante
V05	32	A (grau 2)	IDH 1 mutante; IDH 2 selvagem	Astrocitoma, IDH-mutante
N07	56	GB (grau 4)	IDH1 e 2 selvagem; metilação 7%	Glioblastoma, IDH-selvagem
T08	26	A (grau 3)	IDH1 e 2 selvagem; metilação 5%	Glioblastoma, IDH-selvagem
L09	36	A (grau 3)	IDH 1 mutante; IDH 2 selvagem	Astrocitoma, IDH-mutante
M11	53	GB (grau 4)	IDH1 e 2 selvagem; metilação 13%	Glioblastoma, IDH-selvagem
J14	65	GB (grau 4)	IDH1 e 2 selvagem; metilação 85%	Glioblastoma, IDH-selvagem

Diag. PC = diagnóstico pós-cirúrgico; **A** = astrocitoma; **GB** = glioblastoma. ***Diagnóstico pós-cirúrgico**: classificação sugerida no momento da realização do estudo, não considerada como diagnóstico definitivo (para o diagnóstico definitivo leva-se em conta, além dos dados moleculares identificados, diversos outros parâmetros).

Tabela 18.4 Distribuição quanto aos aspectos clínicos dos pacientes.

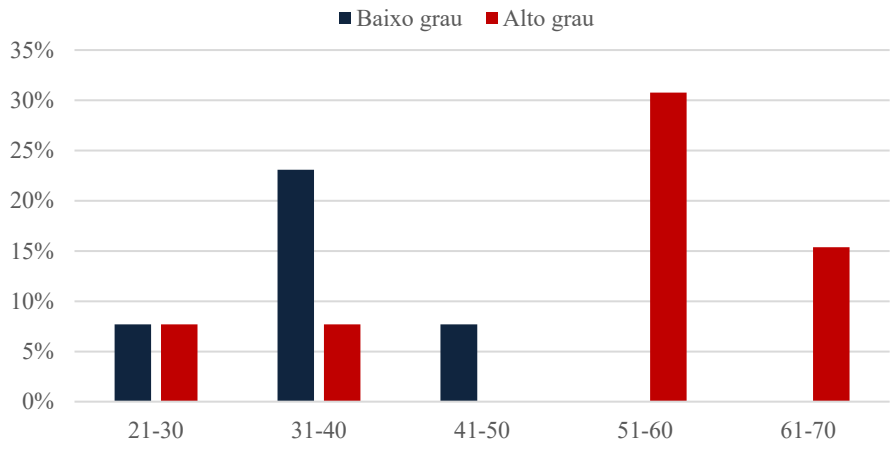
Variáveis	**n = 13**	**%**
Diagnóstico presumido (pré-cirúrgico)		
Glioblastoma	4	31%
Glioma alto grau	3	23%
Glioma baixo grau	5	38%
Astrocitoma (grau 2)	1	8%
Manifestações clínicas pré-cirúrgicas		
Cefaleia e desorientação espacial	2	15%
Cefaleia e crise epiléptica	7	54%
Cefaleia	2	15%
Déficit cognitivo e crise epiléptica	1	8%
Crise epiléptica	1	8%
Antecedente de exposição à radiação ionizante		
Não	10	77%
Sim	3	23%
Antecedente pessoal de neoplasia malígna		
Não	8	62%
Sim - astrocitoma (grau 3) - **RT***	1	8%
Sim - oligodendroglioma (grau 2)	1	8%
Sim - glioblastoma (grau 4) **- RT**	1	8%
Sim - carcinoma basocelular	1	8%

Sim - leucemia	1	8%
Antecedente familiar de neoplasia malígna		
Não	4	31%
Sim - tia (câncer de mama)	1	8%
Sim - sobrinho (leucemia)	1	8%
Sim - tio (câncer cerebral)	1	8%
Sim - mãe (câncer de mama)	1	8%
Sim - mãe (câncer cerebral)	1	8%
Sim - avó materna (câncer uterino)	1	8%
Sim - prima (câncer de mama)	1	8%
Sim - irmão (melanoma)	1	8%
Sim - avô (câncer de próstata)	1	8%
Diagnóstico pós-cirúrgico		
Astrocitoma (grau 2)	4	31%
Oligodendroglioma (grau 2)	1	8%
Astrocitoma (grau 3)	2	15%
Oligodendroglioma (grau 3)	1	8%
Glioblastoma (grau 4)	5	38%

***RT =** paciente com antecedente de neoplasia malígna que foi tratado na época com radioterapia.

A distribuição entre os subtipos histopatológicos diagnosticados (diagnóstico preliminar) após a cirurgia e após a avaliação molecular, em relação ao grau de malignidade do tumor com a idade do paciente, seguem detalhados na **Figura 18.5**. É possível observar um predomínio de pacientes mais jovens com a classificação de gliomas de baixo grau em relação aos pacientes acima dos 50 anos, com predomínio para classificação de gliomas de alto grau (todos os pacientes com mais de 50 anos tiveram diagnóstico de glioma de alto grau).

Figura 18.5 Distribuição quanto ao grau de malignidade do tumor em relação a idade em anos



Correlações dos dados obtidos com o grau de malignidade tumoral

Os principais parâmetros obtidos das tabelas descritas anteriormente foram correlacionados com o grau de malignidade do tumor. Das análises, a relação entre a idade dos pacientes com o grau de malignidade do tumor se mostrou significativa (**Tabela 18.5**). Não foi encontrada nenhuma relação significativa entre as demais variáveis avaliadas em relação ao grau de malignidade tumoral. No entanto, é possível notar uma tendência entre os pacientes com sobrepeso/obesidade possuírem um tumor de maior grau em relação aos de peso normal.

Tabela 18.5 Correlação entre as variáveis apresentadas pelo paciente com o grau de malignidade do tumor

Variáveis	Grau de malignidade						
	Baixo grau		Alto grau		Total		Valor de p
	n	%	n	%	N (13)	%	
Idade							
≥50 anos	0	0%	6	100%	6	46%	**0.0210***
<50 anos	5	71%	2	29%	7	54%	
Sexo							
Feminino	1	20%	4	80%	5	38%	0.5649
Masculino	4	50%	4	50%	8	62%	
IMC							
Normal	3	50%	3	50%	6	46%	0.5921
Sobrepeso/ obesidade	2	29%	5	71%	7	54%	
Fumo							
Sim/ ex-fumante	2	33%	4	67%	6	46%	>0.9999
Não	3	43%	4	57%	7	54%	
Atividades Físicas							
Sim	3	33%	6	67%	9	69%	>0.9999
Não	2	50%	2	50%	4	31%	
Exposição previa à RI							
Sim	1	20%	4	80%	5	38%	0.5649
Não	4	50%	4	50%	8	62%	

RI = radiação ionizante

Os marcadores IDH1/2 (obtido após o NGS de 7 pacientes) e também o KI-67 (obtido do exame histopatológico de 12 pacientes, não sendo possível obtê-lo de todos os 13) também foram correlacionados com o grau de malignidade do tumor. Foi possível observar uma rela-

ção significativa entre o o KI-67 e o grau do tumor (**Tabela 18.6**). O MGMT não foi considerado nas análises seguintes, uma vez que sua importância (presença/ausência da metilação e o seu índice) se relaciona somente aos casos de glioblastoma.

Tabela 18.6 Correlação entre os marcadores moleculares com o grau de malignidade do tumor

Variáveis	Grau de malignidade						
	Baixo grau		Alto grau		Total		Valor de p
	n	%	n	%	N (7)	%	
IDH1							
Gene mutado	1	33%	2	67%	3	43%	0.4286
Gene selvagem	0	0%	4	100%	4	57%	
IDH2							
Gene mutado	0	0%	0	0%	0	0%	>0.9999
Gene selvagem	1	14%	6	86%	7	100%	
	n	**%**	**n**	**%**	**N (12)**	**%**	
KI-67							
≥20%	0	0	6	100%	6	50%	**0.0152***
<20%	5	83%	1	17%	6	50%	

DISCUSSÃO

Gliomas de alto grau, em especial os GBs, são tumores extremamente agressivos que frequentemente se tornam fatais (KEU *et al.,* 2017). Os tratamentos atuais, que consistem de ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia, pouco podem contribuir nos casos em que o GB se desenvolve em áreas eloquentes (áreas importantes, relacionadas à fala, movimento, memória, visão e audição, por exemplo).

Nesses casos, a extensão da ressecção cirúrgica é limitada e pode comprometer de modo significativo a qualidade de vida do paciente. Até o momento, não se pode falar em cura e sim, controle, para esse subtipo de glioma. Nesse sentido, há grande urgência na busca por novas opções terapêuticas que possam combater ou controlar a doença, assegurando também a qualidade de vida do paciente.

Ademais, há poucos dados e estudos que foquem em aspectos clínicos e do perfil de pacientes portadores de glioma no país, principalmente em relação aos pacientes do SUS. Esse conhecimento é de grande importância para o aprimoramento dos critérios de diagnóstico e tratamento desses pacientes, visto que, embora o câncer seja uma doença multifatorial, o desenvolvimento de alguns tumores se relaciona fortemente a determinadas regiões, populações e hábitos dos pacientes portadores.

As correlações que avaliam os subtipos tumorais apresentados pelos pacientes com relação ao sexo são as mais descritas na literatura.

Um dos objetivos do presente estudo foi avaliar os dados clínicos e o perfil dos pacientes brasileiros, operados em hospital do Sistema Único de Saúde (SUS), com diagnóstico presumido de glioma, avaliando também o perfil e os hábitos desses pacientes.

Dados de 13 pacientes foram obtidos mediante entrevista e análise de seus prontuários. Esses dados foram correlacionados entre si e com o grau de malignidade dos tumores. Es-

udos recentes reportam que os homens têm mais chance de serem diagnosticados com gliomas malignos do que as mulheres (LV *et al.,* 2022; OSTROM *et al.,* 2019).

Dos 13 pacientes avaliados, 8 (62%) são do sexo masculino, enquanto 5 (38%) são do sexo feminino, corroborando a literatura. Fatores hormonais e/ou genéticos podem estar envolvidos nessa prevalência entre gêneros (MCKINLEY *et al.,* 2000).

O GB, além de ser o mais agressivo dentre os gliomas, também corresponde a um dos tumores primários malignos cerebrais mais comuns em pacientes adultos (CHEN & SU, 2019). Pacientes diagnosticados com GBs possuem uma média de sobrevida inferior a 2 anos (TAN *et al.,* 2020).

No entanto, notou-se na pratica clínica que alguns pacientes com o diagnóstico inicial de GB possuíam sobrevida superior a essa média. Com o advento da identificação dos marcadores moleculares aliada à avaliação histopatológica dos gliomas, foi possível esclarecer que, casos como esses, podem se tratar de astrocitoma IDH-mutante de grau 4 (descrito pela OMS CNS5).

Ou seja, possuem características histopatológicas semelhantes ao GB, porém possuem um melhor prognóstico devido à presença da mutação IDH (ALVAREZ-TORRES *et al.,* 2023). Outro objetivo do presente estudo foi identificar a presença/ausência dos marcadores relacionados aos gliomas (IDH 1/2 e MGMT) nas amostras dos pacientes participantes para incorporá-los nas análises.

De 13, foi possível realizar as análises moleculares, por NGS, nas amostras de 7 pacientes. A avaliação do perfil molecular dos tumores coletados corrobora a literatura ao demonstrar um predomínio do IDH1 (selvagem), expresso em GBs, em relação ao IDH1 R132H (mutante), expresso em tumores de menor grau.

Um dos casos avaliados, (J14), apresentou níveis elevados de metilação do promotor MGMT: 85%, enquanto os demais foram abaixo de 15%: 7%, 5% e 13% (N07, T08 e M11, respectivamente). Altos níveis de metilação do promotor MGMT prevêem maior sobrevida, especialmente quando a TMZ faz parte da tratamento (CHEN *et al.,* 2017).

Esses achados ressaltam a importância da análise molecular aliada à histopatológica nesses tumores visando o direcionamento do tratamento mais adequado para o paciente.

As correlações que avaliam a faixa etária também são comuns em estudos disponíveis. Estudos apontam um aumento da incidência de gliomas de alto grau em pessoas de maior faixa etária.

Os de baixo grau, como os oligodendrogliomas (grau 2), por exemplo, geralmente são comuns em pacientes mais jovens, pertencentes à faixa etária inferior a 40 anos (BLAKELEY & GROSSMAN, 2014). Os resultados do presente estudo também demonstraram que a maioria dos pacientes diagnosticados com glioblastoma (grau 4) pertencia à faixa etária acima dos 50 anos. Foi possível notar, portanto, que todos os pacientes com mais de 50 anos do estudo possuíam diagnóstico de glioma de alto grau.

É interessante considerar que, com a avaliação do perfil molecular, o caso T08, com diagnóstico pós-cirúrgico de astrocitoma (grau 3), após avaliação do perfil molecular, identificou-se a ausência da mutação IDH, caracterizando o tumor como glioblastoma IDH-selvagem (grau 4). Esse caso refere-se a um paciente com 26 anos no momento do diagnóstico (único caso de GB do presente estudo em um paciente com menos de 50 anos).

É importante enfatizar, entretanto, que diversos critérios, além da análise molecular, são necessários para caracterizar um diagnóstico definitivo, principalmente em casos como esse.

Uma vez que a identificação do perfil molecular aliada à avaliação histopatológica dos gliomas vem sendo cada vez mais utilizada, novos estudos epidemiológicos são necessários para reavaliar e atualizar essas estatísticas.

Em relação à etnia, nos Estados Unidos, por exemplo, os gliomas são mais comuns em pessoas brancas do que em pretas (OSTROM *et al.,* 2013; DUBROW & DAREFSKY, 2011).

No entanto, os achados deste estudo demonstraram que, dos 13 pacientes, 6 (46%) correspondia a pessoas brancas e 7 (54%) correspondia a pessoas pardas e pretas. É importante ressaltar a característica específica da população brasileira, que é majoritariamente miscigenada. Isso pode explicar a divergência dos achados em relação aos dados dos Estados Unidos.

Esses resultados ressaltam a importância do presente estudo e de outros estudos mais abrangentes que caracterizem o perfil dos pacientes brasileiros.

Os fatores de risco para o desenvolvimento dos gliomas são cada vez mais estudados, e alguns desses fatores já seguem bem estabelecidos na literatura, sendo também comuns ao desenvolvimento de outras neoplasias.

Para os gliomas, os fatores de risco envolvem: exposição à radiação ionizante, deficiência do sistema imunológico, algumas síndromes hereditárias, exposições ambientais (por ex.: chumbo), ocupacionais (ex.: trabalhadores de indútria petroquímica) e a obesidade (INCA, 2020) e outros, comuns a outros canceres como o sedentarismo, aumento de peso, dentre outros.

Em relação ao peso, os dados descritivos apontaram que a maioria 7 (54%) dos pacientes apresentava, no momento do estudo, IMC na categoria sobrepeso/obesidade, enquanto que os demais se enquadrava na categoria peso normal 6 (46%).

Os hábitos dos pacientes, como fumo, consumo de bebida alcóolica e a prática de atividades físicas, também foram avaliados. No entanto, de modo geral, os pacientes relataram, mediante entrevista, serem adeptos à prática de atividades físicas regulares e não terem o costume de consumir bebidas alcóolicas.

A maioria também informou não fumar. Portanto, não foi possível relacionar, no presente estudo, nenhum dos hábitos avaliados com o desenvolvimento do tumor.

A tecnologia do celular se popularizou por volta dos anos 90 em todo o mundo. Devido às preocupações de saúde pública quanto aos possíveis riscos em relação ao desenvolvimento de tumor cerebral, diversos estudos relacionados foram realizados, no entanto, nenhum suporta de fato a real associação entre o uso frequente de celular com um aumento no risco para o desenvolvimento de tumores cerebrais (BAAN *et al.,* 2011).

Apesar da inconsistência apresentada pela literatura, o uso de celular pelos pacientes participantes foi avaliado, tendo a maioria reportado utilizá-lo diariamente, entretanto, utilizam mais os aplicativos (77%) do que para a realização de chamadas (8%); enquanto 2 (15%) relataram uso para ambas as finalidades. Esse é um aspecto difícil de ser avaliado nos dias atuais, considerando a presença constante do celular na vida da maioria das pessoas.

A exposição a moderadas ou altas doses de radiação ionizante é um dos únicos fatores de risco bem estabelecidos na literatura para o desenvolvimento de tumores cerebrais, confirmado por estudos com sobreviventes de bomba atômica e a exposição à radiação para tratamento de tumores primários ou outras condições na infância (MCNEILL, 2016; INCA, 2023).

No presente estudo, dos 13 pacientes, 3 (23%) relataram antecedentes de exposição à radiação ionizante, sendo que dois deles já haviam realizado tratamento radioterápico contra gliomas (astrocitoma grau 3) e glioblastoma anos antes, portanto não é possível estabelecer uma relação com o desenvolvimento de novos

tumores nesses pacientes, uma vez que pode se tratar de recidiva do tumor anterior.

De acordo com a instituição Mayo Clinic (atualizado em 2024), os sintomas mais comuns apresentados pelos pacientes com gliomas compreendem cefaleia, crises epilépticas, náuseas e vômitos frequentes, problemas na fala, visão ou audição, mudanças comportamentais, alterações cognitivas, problemas motores, desequilibrio e fraqueza.

Esses sintomas também foram os principais sintomas (previamente à cirúrgia) registrados nos prontuários médicos dos pacientes do estudo, tais como: cefaleia, crises epilépticas, desorientação espacial e alterações cognitivas.

Os principais parâmetros foram considerados para correlações com o grau de malignidade do tumor. A relação entre a idade dos pacientes com o grau de malignidade do tumor demonstrou ser estatisticamente significativa.

Pacientes com idade superior a 50 anos possuíam um tumor de maior grau de malignidade em relação aos de idade inferior a 50 anos, cujo diagnóstico foi de um tumor de menor grau. Essa relação corrobora a literatura sobre o aumento da incidência de gliomas de alto grau em pacientes de maior faixa etária.

No entanto, embora as correlações estatísticas não tenham sido significativas para os outros parâmetros, nota-se uma tendência entre os pacientes com algum grau de obesidade possuirem um tumor de maior grau em relação aos de peso normal.

Em relação às correlações dos marcadores moleculares avaliados com o grau de malignidade do tumor, a relação entre o KI-67 com o grau do tumor também foi estatisticamente significativa: todas as amostras tumorais com mais de 20% de KI-67 corresponderam aos pacientes com glioma de alto grau. 83% das análises cujo índice era menor que 20% corresponderam aos pacientes com glioma de baixo grau.

Esse resultado já é esperado, uma vez que a literatura descreve que quanto maior o grau, maior o índice KI-67 encontrado (CHEN *et al.*, 2015).

CONCLUSÃO

Os principais dados avaliados no presente estudo corroboram a literatura estudada, como a prevalência de gliomas malignos em pacientes do sexo masculino e maior frequência de glio-mas de alto grau em pacientes com idade avan-çada.

É importante ressaltar que no presente estudo os pacientes foram 46% autodeclarados brancos e 54% autodeclarados pretos ou pardos. Esse dado difere da literatura, que relata uma maioria branca de pacientes acometidos com gliomas; essa diferença poderia ocorrer devido ao fato de que a população brasileira é majoritariamente miscigenada, o que ressalta a necessidade de estudos em populações específicas.

Em relação às análises moleculares, os dados corroboram a literatura, uma vez que houve predomínio do IDH1-selvagem, expresso em GB, em relação ao IDH1 R132H (mutante), expresso em gliomas de baixo grau.

O nível de MGMT variou, com destaque para um caso com 85% e o menor com 5%, o que aponta para a necessidade de avaliar cuidadosamente esse marcador, uma vez que o mesmo é preditivo de resposta ao tratamento com TMZ.

Com a correlação dos dados, foi possível observar uma relação significativa entre a idade dos pacientes, bem como o índice KI-67, com o grau de malignidade do tumor.

Embora seja necessário ampliar a amostragem, os resultados do presente trabalho demonstram que estudos em populações específicas são imprescindíveis para melhorar a compreensão da doença e condução de cada caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ÁLVAREZ-TORRES, M. D. M. *et al.* Vascular differences between IDH-wildtype glioblastoma and astrocytoma IDH-mutant grade 4 at imaging and transcriptomic levels. NMR in biomedicine, v. 36, n. 11, p. e5004, 2023.

BAAN, R. *et al.* Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. The Lancet. Oncology, v. 12, n. 7, p. 624–626, 2011.

BLAKELEY, J. & GROSSMAN, S. Anaplastic Oligodendroglioma. Current Treatment Options in Neurology, 295-307, 2014.

CÂNCER, I. N. DE. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer, 2020.

CÂNCER, I. N. DE. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer, 2023.

CARRANO, A. *et al.* Sex-Specific Differences in Glioblastoma. Cells, v. 10, n. 7, p. 1783, 2021.

CHEN, L. & SU, G. Identification of CTRP1 as a Prognostic Biomarker and Oncogene in Human Glioblastoma. BioMed Research International, v. 2019, p. 2582416, 2019.

CHEN, R. *et al.* Glioma Subclassifications and Their Clinical Significance. Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, v. 14, n. 2, p. 284–297, 2017.

CHEN, W.-J. *et al.* Ki-67 is a valuable prognostic factor in gliomas: evidence from a systematic review and meta-analysis. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, v. 16, n. 2, p. 411–420, 2015.

DE CARVALHO, L. A. D. C. A. Avaliação Epidemiológica dos Gliomas operados, Unidade de Neurocirurgia, no Hospital de Base do Distrito Federal. Comunicação em Ciências da Saúde, v. 29, n. 01, p. 7–14, 2019.

DUBROW, R. & DAREFSKY, A. S. Demographic variation in incidence of adult glioma by subtype, United States, 1992-2007. BMC cancer, v. 11, p. 325, 2011.

FISHER, J. L. *et al.* Epidemiology of Brain Tumors. Neurologic Clinics, v. 25, n. 4, p. 867–890, 2007.

HIGGINBOTTOM, S. L. *et al.* Considerations for modelling diffuse high-grade gliomas and developing clinically relevant therapies. Cancer and Metastasis Reviews, v. 42, n. 2, p. 507–541, 2023.

KEU, K. V. *et al.* Reporter gene imaging of targeted T cell immunotherapy in recurrent glioma. Science Translational Medicine, v. 9, n. 373, p. eaag2196, 2017.

LV, K. *et al.* Neuroplasticity of Glioma Patients: Brain Structure and Topological Network. Frontiers in Neurology, v. 13, p. 871613, 2022.

MCKINLEY, B. P. *et al.* The impact of age and sex on the incidence of glial tumors in New York state from 1976 to 1995. Journal of Neurosurgery, v. 93, n. 6, p. 932–939, 2000.

MCNAMARA, C. *et al.* 2021 WHO classification of tumours of the central nervous system: a review for the neuroradiologist. Neuroradiology, v. 64, n. 10, p. 1919–1950, 2022.

MCNEILL, K. A. Epidemiology of Brain Tumors. Neurologic Clinics, v. 34, n. 4, p. 981–998, 2016.

MORAWA, E. & ERIM, Y. Depressive complaints and utilization of mental health services: Comparison of adult cancer survivors of different ethnic origin. Journal of Psychosomatic Research, v. 130, p. 109915, 020.

MAYO CLINIC. Glioma. 2024. Disponível em: < https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/glioma/symptoms-causes/syc-20350251 > Acesso em: 18 mar. 2025.

OLIVEIRA, J. D. *et al.* Caracterização epidemiológica das neoplasias do sistema nervoso central em pacientes da região Norte do Brasil. Clinical & Biomedical Research, 2023.

OSTROM, Q. T. *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. Neuro-Oncology, v. 21, n. Supplement_5, p. v1–v100, 2019.

OSTROM, Q. T. *et al.* CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. Neuro-Oncology, v. 15 Suppl 2, n. Suppl 2, p. ii1-56, 2013.

OSTROM, Q. T. *et al.* Sex-specific gene and pathway modeling of inherited glioma risk. Neuro-Oncology, v. 21, n. 1, p. 71–82, 2019.

OSTROM, Q. T. *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. Neuro-Oncology, v. 23, n. 12 Suppl 2, p. iii1–iii105, 2021.

RAPOSO, C. *et al.* Molecular markers of glioma to predict treatment and prognosis: current state and future directions. Exon Publications, p.171-185, 2021.

REIFENBERGER, G. *et al.* Advances in the molecular genetics of gliomas — implications for classification and therapy. Nature Reviews Clinical Oncology, v. 14, n. 7, p. 434–452, 2017.

TAMINI, A. F. & JUWEID, M. Epidemiology and outcome of glioblastoma. Department of Neurosurgery, University Hospitals Leuven, 2017.

TAN, A. C. *et al.* Management of glioblastoma: State of the art and future directions. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 70, n. 4, p. 299–312, 2020.

WEN, P. Y. & HUSE, J. T. 2016 World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors. Continuum (Minneapolis, Minn.), v. 23, n. 6, Neuro- oncology, p. 1531–1547, 2017.