

Gliomas: Pilares Diagnósticos

*Vitor Richter de Almeida*¹

*Valentina Erthal van Hombeeck*²

*Prof^a Dra. Maria das Graças Fernandes Sales*³

Resumo: Os gliomas são o tipo mais frequente de tumores primários malignos do sistema nervoso central (SNC), sendo responsável por altas taxas de morbimortalidade. O diagnóstico compõe um desafio para o campo da neuro-oncologia e o conhecimento de seus pilares é indispensável para o diagnóstico, manejo terapêutico adequado e conseqüentemente, maior sobrevivência dos pacientes. A história clínica, os exames de imagem, a análise histopatológica e de biomarcadores, aliados aos constantes avanços tecnológicos e de pesquisa, são fundamentais para a classificação do tumor, conduta terapêutica e avaliação prognóstica mais precisa. **Palavras Chave:** Gliomas; Glioblastomas; Biomarcadores; Neuro-oncologia; Diagnóstico; Prognóstico.

Abstract: Gliomas are the most frequent type of primary malignant tumors of the central nervous system (CNS), being responsible for high rates of morbimortality. The diagnosis is a challenge for the field of neuro-oncology and the knowledge of its pillars is essential for the correct diagnosis, adequate therapeutic management and therefore greater patient survival. Clinical history, image testing, histopathological study and biomarker analysis, combined with constant technological and research advances, are essential for tumor grading, therapeutic approach and prognostic evaluation. **Key Words:** Gliomas; Glioblastomas; Biomarkers; Neuro-oncology; Diagnosis; Prognosis.

1 Graduando do 6º ano de Medicina da EMSM

2 Graduanda do 5º ano de Medicina da EMSM

3 Professora da Disciplina de Morfologia Funcional II da EMSM

Introdução

Em meio a fascinante organização e funcionamento harmônico das infinitas e ainda desconhecidas redes de tecidos formadores do sistema nervoso central (SNC), existem condições nosológicas causadoras de devastadores desequilíbrios.

Os tumores que acometem o SNC constituem um complexo e heterogêneo grupo de temidas neoplasias, não somente pelo prognóstico muitas vezes reservado, mas também pelas importantes repercussões na qualidade de vida e função cognitiva dos pacientes (PEREIRA, 2017). Para o Brasil, estimam-se 5.870 casos novos de câncer do SNC em homens e 5.220 em mulheres, para cada ano do triênio 2020-2022 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2020).

Os gliomas consistem no tipo histológico mais frequente das neoplasias primárias malignas do SNC, originando-se de células gliais localizadas, sobretudo em território cerebral, sendo apenas uma pequena proporção presente em território extra-cerebral (ALVAREZ-GUERRERO & LOPEZ-REVILLA, 2021). Os fatores de risco, métodos diagnósticos e manejos terapêuticos ainda são alvo de muitos estudos, entretanto, já existem informações sólidas relacionadas a esse específico grupo de neoplasias.

Diante de tal prevalência e importância no cenário dos tumores que envolvem o SNC, é fundamental que seja elaborada uma investigação acurada, aliada ao aparato tecnocientífico disponível, para uma detecção precoce e melhor avaliação prognóstica dos pacientes com gliomas.

Materiais e Métodos

Foi realizada uma revisão da literatura por meio dos seguintes descritores: "Gliomas", "Glioblastomas", "Astrocitomas", "Biomarcadores", "IDH", "Tumores SNC", utilizando as plataformas digitais SciELO e PubMed. As publicações selecionadas ocorreram entre 1999 e 2021.

Resultados

Na abordagem investigativa do paciente com glioma, faz-se fundamental a organização e análise de importantes pilares para a assertividade de um diagnóstico precoce, capaz de influenciar positivamente o desfecho dessa patologia. Na investigação diagnóstica dos gliomas, é indispensável o conhecimento da história clínica aliada ao exame neurológico detalhado, exames de neuroimagem, estudo histopatológico e de biomarcadores.

História Clínica

A história clínica do paciente é evidentemente o cerne do raciocínio médico em qualquer condição nosológica, dentro da medicina. Portanto, a necessidade de obtenção de informações assertivas, que sejam capazes de identificar fatores sugestivos na história da doença, assim como achados do exame físico, faz-se fundamental.

Os gliomas, assim como inúmeras neoplasias primárias do SNC, compartilham de fatores de risco comuns, que mesmo ainda sendo alvo de inúmeros estudos, são bem definidos para o desenvolvimento dessa neoplasia, destacando-se sobretudo a exposição à radiação ionizante e síndromes hereditárias incluindo as síndromes de Owden, Turcot, Li-Fraumeni, neurofibromatose e esclerose tuberosa (PEREIRA, 2017). São descritos também como fatores de risco para o desenvolvimento de gliomas a deficiência imune associada à infecção pelo vírus HIV e por uso de imunossupressores, além de exposições ocupacionais a arsênico, chumbo, mercúrio, óleo mineral, agrotóxicos, solventes, diesel, poeiras (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2021).

As manifestações clínicas associadas à presença dessa neoplasia são pouco específicas, e, apesar de existir um extenso catálogo de diagnósticos diferenciais, jamais devem ser ignoradas, principalmente caso se estendam por tempo significativo. Entre elas, destaca-se a perda de funções neurológicas, sinais focais, cefaleias com sinais de alar-

mes, náuseas e vômitos em jato, crises convulsivas, dificuldades de equilíbrio, visão turva e perda de consciência (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2021).

Não existem evidências científicas de que o rastreamento do câncer do sistema nervoso central traga mais benefícios do que riscos, não sendo, portanto, recomendado até o momento (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2021).

Diagnóstico Radiológico

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) desempenham um importante papel no diagnóstico complementar de tumores do SNC. A TC é comumente mais utilizada, tanto pela sua maior disponibilidade, mas também pois se mostra um método de imagem superior na detecção de calcificações, lesões craniais e hemorragias hiperagudas, ajudando a direcionar o diagnóstico diferencial e o manejo inicial. Além disso, possui também um importante papel no seguimento do paciente já abordado terapêuticamente, uma vez que tanto a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) quanto a tomografia por emissão de pósitrons (PET) podem ser úteis diferenciação do tumor recorrente e da necrose por radiação (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2021).

A RM, por sua vez, possui melhor resolução na captação de partes moles, sendo o exame preconizado para diagnóstico e monitoramento de gliomas recém-diagnosticados e recorrentes. Possuem os seus benefícios fundamentados na conferência de uma visão anatômica geral e estrutural, auxiliando na definição do pré-tratamento e no acompanhamento da resposta terapêutica. Além do diagnóstico e do acompanhamento, é utilizada também para detecção de lesões isodensas, realces do tumor e achados associados, como edema perilesional, estados hemorrágicos e áreas isquêmicas (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2021). Apesar do

importante papel desempenhado pela RM, não é considerada suficiente para firmar o diagnóstico, determinar a classificação, o prognóstico e a escolha do tratamento. Existem importantes desafios na capacidade da RM convencional em permitir a avaliação de distinções entre tumores primários ou metástases e massas do SNC, além de progressões verdadeiras ou pseudoprogredões (KAN *et al.*, 2020).

Estudo Histopatológico

Segundo dados da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), o diagnóstico definitivo dos gliomas é firmado pelo estudo histopatológico. Nos pacientes submetidos a cirurgia, é recomendado que o diagnóstico seja realizado pelo procedimento cirúrgico definitivo, enquanto que nos pacientes que não são candidatos à cirurgia primária, o diagnóstico poderá ser obtido por intermédio de biópsia estereotáxica ou a céu aberto.

Os tumores do SNC podem ser classificados de acordo com o tecido de origem em neuroectodérmicos, mesodérmicos ou metastáticos (KUMAR, 2016). Os gliomas são neoplasias originárias de células gliais progenitoras e células tronco que adquirem características gliais frente à transformação neoplásica. São diversas as tipagens e graduações histológicas tangendo a descrição desses tumores, sobretudo pois frequentemente apresentam características diversas e sobrepostas entre mais de um tipo de célula glial (ZONG *et al.*, 2015).

A classificação dos gliomas foi estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) consistindo em uma escala de graus, variando de I a IV. No que tange os achados de microscopia, suas características variam quanto à celularidade, pleomorfismo celular, atividade mitótica, proliferação microvascular e necrose. Os principais grupos de gliomas são classificados em difusos e não difusos (WESSELING & CAPPER *et al.*, 2018).

Os gliomas difusos são tradicionalmente classificados como

grau II da OMS (baixo grau), III (anaplásico) ou IV (glioblastoma) e constituem um dos tumores gliais mais prevalentes nos adultos, sendo caracterizados pelo crescimento difuso e infiltrativo no parênquima cerebral. A avaliação do subtipo é baseada na semelhança das células tumorais com células gliais não neoplásicas. A maioria dos gliomas difusos podem ser designados como astrocíticos, oligodendrogliais ou oligodendrogliais e astrocíticos mistos. Aqueles com núcleos uniformemente arredondados são geralmente considerados oligodendrogliomas, enquanto aqueles com irregularidades nucleares e hiper cromasia são diagnosticados como astrocitomas (PERRY *et al.*, 2020). O crescimento das células neoplásicas pode ocorrer de forma focal ou em grupos celulares que formam uma rede através de neurópilos. O crescimento difuso do glioma é frequentemente acompanhado por achados característicos gerados pela agregação de células neoplásicas ao redor dos neurônios (satelitose perineuronal), vasos sanguíneos (no espaço de Virchow-Robin) e sob a membrana pial, conhecidos como as estruturas secundárias de Scherer (PEIFFER & KLEIHUES, 1999).

A surpreendente capacidade infiltrativa desses tumores também podem promover um padrão radiológico característico de “glioma em borboleta”, assegurado pela invasão de grandes distâncias ao longo das fibras mielinizadas, gerando acometimento inclusive do corpo caloso em direção ao hemisfério oposto. A matriz do glioma pode consistir em substância cinzenta e branca idêntica ou em alteração microcística e gliose. Ocasionalmente, um glioma multifocal ou multicêntrico, com focos de hiper celularidade, proliferação microvascular e necrose também pode radiologicamente se assemelhar a metástases cerebrais ou lesões inflamatórias (PERRY *et al.*, 2020).

No ano de 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) atualizou a classificação dos gliomas, incorporando critérios baseados não apenas em achados histopatológicos e de imagem, mas também com a pesquisa de marcadores moleculares. Sabe-se que no campo da

neuro-oncologia a associação dos métodos de imagem convencionais e de biomarcadores ajudam a melhorar a classificação, o prognóstico e a escolha do tratamento do glioma (ALVAREZ-GUERRERO & LOPEZ-REVILLA, 2021). Atualmente as ferramentas moleculares são de grande importância para o diagnóstico de gliomas, além do estudo histológico e métodos radiológicos.

Marcadores Moleculares

A pesquisa de biomarcadores é alvo de múltiplos estudos na atualidade, sendo o seu conhecimento de fundamental importância para a investigação diagnóstica e avaliação prognóstica, capazes de fornecer auxílio na definição da classificação histológica dos gliomas (SANTOS, 2021).

Os principais marcadores genético moleculares relacionados ao diagnóstico de gliomas são: a codeleção 1p19q, mutações no gene da isocitrato desidrogenase (IDH) 1 e 2 - proteínas que atuam no metabolismo oxidativo do organismo e a metilação da O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) - proteína catalisadora promotora de reparo ao DNA (TRINDADE *et al.*, 2012).

As mutações que envolvem o gene da IDH 1 e 2 são biomarcadores tradicionais de gliomas, apresentando correlação positiva a prognósticos favoráveis e denotando tendência a melhores respostas terapêuticas (ALVES, 2014). A explicação estaria fundamentada na maior susceptibilidade da célula neoplásica a efeitos oxidativos, impostos principalmente pela diminuição da NADPH. A mutação também promove aumento do fator indutor de hipóxia e acúmulo da enzima 2-hidroxi-glutarico desidrogenase, o que a torna responsável pelos efeitos pró-oncogênicos (FREZZA *et al.*, 2010). Em gliomas de baixo grau e em alguns casos de glioblastomas secundários, têm sido identificados um único polimorfismo no códon 132 (R132H), que determina a alteração do aminoácido arginina para histidina na isoforma IDH1, assim como no códon 172 análogo a isoforma IDH2 (AL-

VAREZ-GUERRERO & LOPEZ-REVILLA, 2021).

A metilação da MGMT, por sua vez, é uma das moléculas mais estudadas em neuro-oncologia, principalmente por sua relação com prognóstico tumoral. O gene MGMT que codifica uma proteína de reparo ao dano molecular do DNA, possui sua expressão afetada por alterações epigenéticas tais como a metilação, que induz o seu silenciamento (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS, 2019). O gene promotor da metilação do MGMT é um biomarcador de prognóstico favorável em pacientes com tumores astrocíticos de alto grau, além de serem preditores de uma resposta favorável à quimioterapia de gliomas anaplásicos e glioblastomas IDH tipo selvagem (ALVAREZ-GUERRERO & LOPEZ-REVILLA, 2021).

A codeleção do cromossomo 1p19q é mais uma alteração cromossômica também relacionada com o melhor prognóstico do tratamento tumoral (ALVAREZ-GUERRERO & LOPEZ-REVILLA, 2021). São alterações presentes principalmente em tumores com início em oligodendroglíocitos, possuindo papel inicial na tumorigênese, revelando-se como um excelente marcador tumoral para diagnóstico. A alteração também está relacionada com melhor prognóstico em relação aos tumores sem a codeleção (HOFER *et al.*, 2014).

Existem outros biomarcadores que são estudados e associados com o desenvolvimento e prognóstico de diferentes tipos morfológicos de gliomas. A pesquisa por novos marcadores moleculares é relevante não apenas para tornar o diagnóstico mais acurado, mas também para auxiliar no desenvolvimento de novos alvos terapêuticos no tratamento instituído.

Discussão

Os gliomas representam um importante desafio para a neuro-oncologia, sendo responsável por altas taxas de morbimortalidade. Assim como as demais neoplasias do SNC, geralmente manifestam

clínica em uma fase avançada da doença, sendo fundamental, portanto, a realização de uma investigação bem consolidada, favorecendo o encontro de fatores de detecção precoce e de bom prognóstico, antecipando o tratamento e adequando as estratégias para cada tipo de tumor.

Na última década, a classificação dos tumores segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), baseou-se em critérios subjetivos, contribuindo para diagnósticos e preditivos imprecisos acerca dos desfechos clínicos. Por vezes, diferentes tipos tumorais podem se assemelhar do ponto de vista histológico, mas não representarem de fato o que aparentam. O desenvolvimento progressivo recente de novas técnicas de pesquisa molecular permitiu a identificação de inúmeros biomarcadores, perfis genéticos e mutações que auxiliam na caracterização precisa dos gliomas. Três marcadores moleculares foram considerados fundamentalmente úteis no diagnóstico e manejo dos diferentes gliomas, a codeleção do cromossomo 1p/19q, a metilação da MGMT e a mutação dos genes das IDH 1 e 2 (TRINDADE *et al.*, 2012).

Dessa forma, história natural da doença, aliada ao conhecimento sobre os fatores de risco de cada paciente, a indicação de exames de imagem e pesquisa de biomarcadores sensíveis, com suas particularidades acerca da morfologia de cada glioma, são, sem dúvidas um importante caminho a ser seguido para um diagnóstico assertivo.

Conclusão

Os gliomas fazem parte de um grupo de neoplasias graves com baixas taxas de cura. No entanto, o conhecimento dos pilares da investigação diagnóstica auxilia na tomada de decisões, sendo fundamental não apenas para o diagnóstico preciso, como para determinação da conduta terapêutica com maior acurácia, favorecendo assim melhores prognósticos e impactando diretamente na sobrevivência dos pacientes.

Não há dúvidas de que ainda há uma vasta área a ser descoberta no campo da neuro-oncologia. Entretanto, o avanço tecnológico permite que sejam desenvolvidos métodos cada vez mais precisos, auxiliando no manejo correto das condições clínicas e permitindo que a medicina esteja em evolução constante.

Referências Bibliográficas

ALVAREZ-GUERRERO, A.F.; LOPEZ-REVILLA, R. **Biomarkers of gliomas and their impact on diagnosis, prognosis, and treatment.** Rev. Mex. Neurocienc., Ciudad de México, v. 22, n. 1, p. 22-29, 2021.

ALVES, P.M.G. **Abordagem Terapêutica de Gliomas Cerebrais de Alto Grau.** Dissertação apresentada à Universidade da Beira Interior para obtenção do Grau de Mestre em Medicina. Covilhã, 2014.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. **Diretrizes Diagnóstico Terapêuticas (DDT) Tumor Cerebral no Adulto.** Brasília, DF, 2019.

FREZZA, C.; TENNANT, D.A.; GOTTLIEB, E. **IDH1 mutations in gliomas: when an enzyme loses its grip.** Cancer Cell. 17(1):7-9. 2010.

HOFER, S.; RUSHING, E.; PREUSSER, M.; MAROSI, C. **Molecular biology of high-grade gliomas: what should the clinician know?** Chin J Cancer. 2014 Jan;33(1):4-7.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Câncer do sistema nervoso central - Versão para Profissionais de Saúde.** Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-sistema-nervoso-central/profissional-de-saude>. Acesso em: 18 Dez 2021.

KAN, L.K.; DRUMMOND, K.; HUNN, M.; WILLIAMS, D.; O'BRIEN, T.J.; MONIF, M. **Potential biomarkers and challenges in glioma diagnosis, therapy and prognosis.** BMJ Neurology, 2020.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; ASTER, J.C. **Bases Patológicas das Doenças.** Rio de Janeiro: Elsevier, 9ª Edição. 2016.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Adult Central Nervous System Tumors Treatment – Health Professional Version.** Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/brain/hp/adult-brain-treatment-pdq>. Acesso em: 13 Dez 2021.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **NICE Guideline Suspected cancer: recognition and referral.** Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>. Acesso em: 11 Dez 2021.

PEIFFER, J.; KLEIHUES, P. **Hans-Joachim Scherer (1906-1945), pioneer in glioma research.** Brain Pathology 9:241-5, 1999.

PEREIRA, M.S.L. **Busca por potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos em tumores cerebrais: papel dos receptores metabotrópicos de glutamato.** Tese de Doutorado apresentada à

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, Porto Alegre, 2017.

PERRY, A.; LOUIS, D.N.; WESSELING P.; BRAT, D.J.; CREE, I.A.; FIGARELLA-BRANGER, D.; HAWKINS, C.; H K N.G.; PFISTER, S.M.; REIFENBERGER, G.; SOFFIETTI, R.; VON DEIMLING, A.; ELLISON, D.W. **The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary.** *Neuro-Oncology*, 2020, 23(8), 1215–1217.

SANTOS, A.L. **Gliomas, tumores malignos que surgem no sistema nervoso.** *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação.* São Paulo, v.7.n.2, fev. 2021.

TRINDADE, V.; PICARELLI, H.; FIGUEIREDO, E.; TEIXEIRA, M. **Gliomas: marcadores tumorais e prognóstico.** *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery.* (2012) 31. 91-94.

WESSELING, P.; CAPPER, D. **WHO 2016 Classification of gliomas.** *Neuropathology and Applied Neurobiology*, v. 44, p. 139 – 150, 2018.

ZONG, H.; PARADA, L.F.; BAKER, S.J. **Cell of origin for malignant gliomas and its implication in therapeutic development.** *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(5):a020610.