

## FATORES PROGNÓSTICOS PARA GLIOBLASTOMAS E SUA RELAÇÃO COM A SOBREVIDA GLOBAL DE SEUS PORTADORES

Of prognostic factors for glioblastoma multiformes and its relation with the overall survival its carriers

André Pessoa Silva de Bastos<sup>1</sup>; Benedito Aguiar Silva Junior<sup>2</sup>; Francisca Gabrielly Area Goncalves<sup>3</sup>; Ayana Rocha Pôrto Mousinho<sup>4</sup>; Hendrix Marçal Carvalho Val<sup>5</sup>; Luma Neves Osterno Aguiar<sup>6</sup>; Hariel Bringel Fuentes<sup>7</sup>; Tasso Araújo Martins<sup>8</sup>; Renan de Carvalho Reis Batista<sup>9</sup>; Levi Amorim de Carvalho Rodrigues<sup>10</sup>; Lara Beatriz Pôrto Margotto<sup>11</sup>; Flávia Gorete Monte de Morais<sup>12</sup>; Eduardo Gustavo de Santana<sup>13</sup>; Ruanis Anastácio de Almeida<sup>14</sup>; Franciele Basso Fernandes Silva<sup>15</sup>

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | Nº. 2 | Ano 2024

### RESUMO

**OBJETIVOS:** Analisar e discutir acerca dos fatores prognósticos para glioblastomas multiformes, bem como, relacionar com a sobrevida dos pacientes. **INTRODUÇÃO:** O Glioblastoma (GB) consiste na neoplasia maligna cerebral mais frequente e agressiva. Apresenta uma sobrevida global mediana de, apenas, 15 meses e ainda é incurável. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão da literatura integrativa, no qual as buscas dos artigos foram feitas nas seguintes bases de dados: SciELO, Medline e LILACS, sendo selecionados 36 artigos publicados nos últimos 10 anos de estudos experimentais, relatos de caso e revisões bibliográficas que abordassem o tema. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A ressecção cirúrgica possui um papel fundamental no manejo do GBM, sendo o principal fator isolado associado ao aumento da sobrevida. A combinação desta a radioterapia e quimioterapia demonstrou um efeito sinérgico significativo, quase dobrando a sobrevida. Marcadores moleculares específicos também emergiram como indicadores de prognóstico, assim como níveis reduzidos de marcadores inflamatórios, sugerindo abordagens terapêuticas potenciais. **CONCLUSÃO:** Nota-se que existem preditores de prognóstico de sobrevida isolados bastante sensíveis como área de ressecção e terapias adjuvantes de quimio e radioterapia, além de marcadores moleculares, a idade, status de desempenho de Karnofsky, dose total de radiação, localização do tumor no cérebro.

**Palavras-chave:** Glioblastoma, Prognóstico, Neurocirurgia

### ABSTRACT

**OBJECTIVES:** To analyze and discuss the prognostic factors for glioblastoma multiforme, as well as relate it to patient survival. **INTRODUCTION:** Glioblastoma (GB) is the most common and aggressive brain malignancy. It has a median overall survival of just 15 months and is still incurable. **METHODOLOGY:** This is an integrative literature review, in which article searches were carried out in the following databases: SciELO, Medline and LILACS, selecting 36 articles published in the last 10 years of experimental studies, case reports and reviews bibliographical literature that addressed the topic. **RESULTS AND DISCUSSION:** Surgical resection plays a fundamental role in the management of GBM, being the main isolated factor associated with increased survival. The combination of radiotherapy and chemotherapy demonstrated a significant synergistic effect, almost doubling survival. Specific molecular markers have also emerged as prognostic indicators, as have reduced levels of inflammatory markers, suggesting potential therapeutic approaches. **CONCLUSION:** It is noted that there are very sensitive isolated predictors of survival prognosis, such as resection area and adjuvant chemotherapy and radiotherapy therapies, in addition to molecular markers, age, Karnofsky performance status, total radiation dose, location of the tumor in the brain.

**Keywords:** Glioblastoma , Prognosis , Neurosurgery

1 Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPAr

2 Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí / Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba - FAHESP/IESVAP

3 Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí / Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba - FAHESP/IESVAP

4 Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí / Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba - FAHESP/IESVAP

5 Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí / Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba - FAHESP/IESVAP

6 Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí / Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba - FAHESP/IESVAP

7 Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí / Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba - FAHESP/IESVAP

8 Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

9 Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

10 Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

11 Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

12 Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

13 Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

14 Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

15 Universidade Federal do Delta do Parnaíba -UFDPAr

### Autor de correspondência

André Pessoa Silva de Bastos · andrepsbastos@gmail.com

## INTRODUÇÃO

O Glioblastoma (GB) faz parte dos astrocitomas, que são tumores que se originam dos astrócitos, células que compõem o tecido cerebral. Os astrocitomas atualmente são classificados em quatro graus conforme sua agressividade, sendo o glioblastoma considerado grau 4, que significa um pior prognóstico. O GB consiste na neoplasia maligna cerebral mais frequente e agressiva encontrada no sistema nervoso central<sup>1</sup>. Logo, a patologia apresenta uma sobrevida global mediana (OS) de, apenas, 15 meses e ainda é incurável<sup>2</sup>. Outrossim, a incidência de GBM revela uma baixa variabilidade de localização, estando concentrada, principalmente, nos lobos frontal, parietal e temporal. Epidemiologicamente, observa-se uma maior prevalência de GBM em indivíduos com idade superior ou igual a 65 anos e do sexo masculino<sup>3</sup>.

O GB apresenta uma ampla variedade de alterações genéticas e epigenéticas, resultando em múltiplos subgrupos de mutação, alguns dos quais desempenham um papel importante na sobrevivência do paciente e na resposta ao tratamento. Esses componentes estão inter-relacionados e influenciam o comportamento biológico e o curso clínico do tumor, afetando sua patobiologia e resistência terapêutica<sup>4</sup>. Logo, a presença de diferentes mutações ativadoras em células-tronco específicas do GB (GBsc) destaca ainda mais a heterogeneidade da doença, distinguindo o GB primário, resultante

de mutações iniciais em células-tronco neurais precursoras do GBsc, do GB secundário, que surge por meio de mutações acumuladas<sup>5</sup>.

Dessa forma, o GB é considerado uma condição intransigente por uma diversidade de fatores. Dentre eles, a sua complexidade imunológica, uma vez que se desenvolvem no cérebro, um ambiente intracraniano imunologicamente isolado, e há produção limitada de neoantígenos quando comparados a outros tipos de neoplasias<sup>5</sup>. Além disso, apresentam alta heterogeneidade intra e intermural, dificultando esforços de uma terapêutica de uma única via e direcionada<sup>5</sup>.

Ademais, o diagnóstico padrão ouro de GB consiste em biópsia e na análise histológica, com intuito de realizar a diferenciação dos diferentes tipos de GB a partir da sua caracterização molecular<sup>6</sup>. Dessa forma, a terapêutica padrão compreende na ressecção cirúrgica máxima segura, radioterapia e quimioterapia, com administração, principalmente, do agente alquilante Temozolamida (TMZ)<sup>7</sup>. Além disso, também há a opção de imunoterapias que, majoritariamente, se centralizam em vacinas peptídicas, vacinas com células dendríticas, células T do receptor de antígeno quimérico, terapia com inibidores de ponto de verificação e viroterapia oncolítica<sup>1</sup>. No entanto, todas essas variedades de terapêutica são limitadas pela baixa eficácia terapêutica e associada a um mau prognóstico<sup>1</sup>.

Nesse cenário, um prognóstico assertivo de GB empreende uma atribuição imprescindível na planificação de cirurgias e terapêuticas correlacionadas<sup>8</sup>. Desse modo, a principal forma da previsão de sobrevivência e evolução da doença são dadas pelas características radiêmicas da ressonância magnética (RM) incurável<sup>2</sup>.

Outros fatores também podem ser determinantes prognósticos, como a idade, status de desempenho de Karnofsky (KPS), administração de quimioterapia, dose total de radiação, localização do tumor no cérebro e capacidade de ressecção completa do tumor<sup>9</sup>.

Atualmente, com o avanço dos estudos sobre GB, novos determinantes prognósticos podem estar relacionados a sobrevida dos portadores da patologia. Dessa maneira, entender esses fatores prognósticos do GB e suas atuações na evolução da doença e na taxa de sobrevida permitem a identificação de planos terapêuticos que promovam tratamentos precisos para esses pacientes<sup>10</sup>.

Nesse pensamento, o objetivo deste artigo é analisar e discutir os fatores prognósticos para Glioblastomas, bem como os relacionar com a sobrevida dos pacientes.

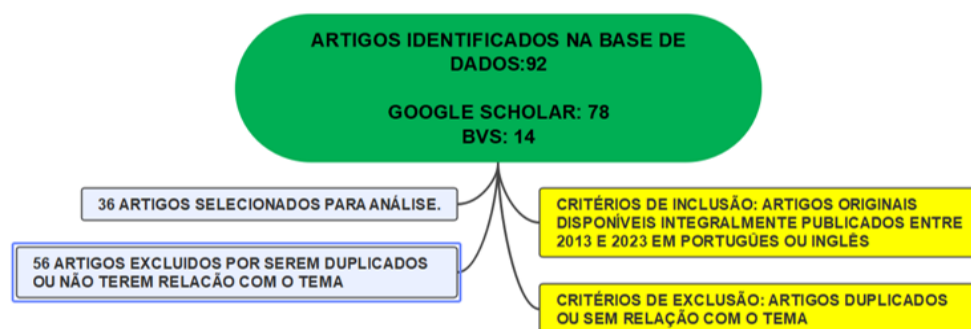
## MÉTODOS

Uma revisão bibliográfica tem como intuito realizar e análise de artigos e estudos sobre um determinado assunto, sendo uma importante peça para o desenvolvimentos de estudos e

pesquisas futuras<sup>11</sup>. Assim este estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, no qual as buscas dos artigos foram feita nas seguintes bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), a qual inclui Scientific Electronic Library Online(SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online(Medline) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde(LILACS), e Google Scholar. Foram determinados como critérios de inclusão artigos originais disponíveis na íntegra, que tenham sido publicados no período entre 2013 e 2023, nos idiomas inglês e português, como critérios de exclusão, artigos duplicados, sem relação com o tema, e textos completos indisponíveis. Os seguintes termos foram combinados entre si nas bases de dados: Glioblastoma; Prognóstico; Sobrevida; Neurocirurgia.

Após realizada a análise dos títulos dos artigos coletados nas bases de dados, foram selecionados 92 artigos, dentre os quais 14 na base Google Scholar 78 na base BVS. Desse total, foi realizada uma análise dos resumos dos artigos. Após realizado o processo de triagem, foram excluídos 56 artigos, restando 36 para avaliação de conteúdo, os quais compuseram essa pesquisa. O organograma abaixo sintetiza a seleção de artigos para o presente estudo.

Figura 1 – Organograma de seleção de artigos



Fonte: os autores.

## RESULTADOS

Foram selecionados estudos que analisaram o prognóstico final do paciente, com ênfase em sua sobrevida após as intervenções médicas tomadas ou achados diagnósticos. Os estudos foram organizados por descrição de algumas características, tais como: 1º autor, ano de publicação, título, periódico, fator estudado e tipo de estudo conforme o Quadro 1 abaixo. Dentre os fatores estudados, radioterapia e quimioterapia, Faixa etária acometida, escalas de acometimento funcional, marcadores genéticos e moleculares, e extensão da ressecção cirúrgica foram capazes de influenciar o prognóstico dos pacientes com GB, enquanto o uso de fármacos adjuvantes não demonstrou relação.

## EM ANEXO

## DISCUSSÃO

### Extensão da ressecção cirúrgica

A ressecção cirúrgica é fundamental no manejo de GB, sendo essencial para o diagnóstico, alívio sintomático, aumento de sobrevida, entretanto não deve causar dano neurológico ao paciente<sup>12</sup>. A extensão da ressecção inicial apresenta correlação prognóstica bem estabelecida, sendo que, para se alcançar uma melhora da sobrevida deve ser 78 a 89%<sup>13</sup>. A ressecção total – ou seja, ressecção de toda área que realça ao contraste em imagem ponderada em T1 da RM - com preservação da função neurológica deve ser objetivada inicialmente, uma vez a ressecção parcial para a biópsia seguida de ressecção total piora a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes, A neoplasia também possui maior sobrevida se limitação atinge apenas um lobo do encéfalo<sup>13</sup>.

Para atingir esse objetivo, novas técnicas e adjuntos cirúrgicos (por exemplo, cirurgia guiada por fluorescência, ressonância magnética

intraoperatória, estratégias de mapeamento cerebral, ultrassom intra-operatório, microscópio intra-operatório confocal e espectrometria de massa intra-operatória foram investigados e empregados nos últimos anos<sup>14</sup>. Em contrapartida, ressalta-se que a infiltração neoplásica em certas regiões, como o corpo caloso, permite apenas a ressecção parcial, o que corresponde a cerca de 25% dos casos<sup>15</sup>. Ademais, esses resultados ainda precisam ser analisados considerando diversas oportunidades fundamentais. É importante observar, que as coortes apresentaram disparidades em relação a variáveis prognósticas significativas, incluindo, mas não se limitando a, idade, status de desempenho, dimensões e localização do tumor, áreas eloquentes, condições médicas coexistentes e abordagens terapêuticas pós-operatórias<sup>16</sup>.

Em um hospital universitário na Cidade de São Francisco nos Estados Unidos da América, Bloch et al.<sup>17</sup> analisaram 107 prontuários de pacientes portadores de glioblastomas foram analisados para analisar para definir se a abordagem de uma segunda cirurgia de ressecção se caracteriza como fator de melhor prognóstico na sobrevida global dos pacientes. Concluiu-se que se o Ressecção total do tumor for alcançado na recorrência, em uma segunda craniotomia, a sobrevida geral é maior independentemente da ressecção inicial.

A utilização de imagens intra-operatórias é uma ferramenta crucial no repertório do neurocirurgião, sendo especialmente benéfica

em procedimentos cirúrgicos voltados para tumores<sup>18</sup>. A experiência acumulada destaca a eficácia dessa abordagem para ampliar a extensão da ressecção em tumores de baixo e alto grau, enquanto contribui para prevenir lesões em estruturas vitais, através da aplicação de técnicas como o monitoramento intra-operatório<sup>18</sup>.

A ressonância magnética intra-operatória (iMRI) desempenha um papel crucial ao fornecer informações em tempo real sobre a extensão da ressecção durante procedimentos cirúrgicos, direcionando a necessidade de ressecção adicional<sup>19</sup>. Entretanto, é imperativo ponderar a utilidade da iMRI diante dos desafios associados, como o alto custo de instalação de uma sala de cirurgia dedicada, potencial aumento da duração da cirurgia e inconvenientes técnicos, incluindo o posicionamento imobilizado do paciente<sup>19</sup>. A viabilidade clínica dos benefícios de sobrevivência relacionados ao uso da iMRI em comparação com técnicas convencionais de ressecção permanece ambígua, requerendo investigação adicional<sup>19</sup>. Nesse contexto, Picherri et al.<sup>20</sup> afirmam que o uso da iMRI demonstra eficácia no manejo de gliomas “complexos”, considerando fatores como localização, eloquência, forma e características de contraste, resultando em maior acessibilidade. Isso possibilita uma ressecção mais abrangente e segura em comparação ao grupo de controle.

Por outro lado, a utilização do ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) é uma ferramenta de extrema relevância para a remoção cirúrgica de glioblastoma multiforme (GBM). Esta técnica

possibilita ao cirurgião atingir a ressecção completa do tumor, removendo a fluorescência intensa, e realizar a ressecção supra-marginal ao remover a fluorescência fraca, conforme apontado por Muscas et al.<sup>21</sup> em sua meta-análise. O 5-ALA desempenha um papel fundamental na orientação da amostragem tecidual, garantindo uma avaliação precisa do verdadeiro grau da lesão, evitando subestimações. Além disso, destaca-se que o 5-ALA pode funcionar como um marcador prognóstico, contribuindo para avaliações prognósticas mais precisas, conforme indicado por Mütter e Stummer<sup>22</sup>.

### **Marcadores Genéticos e Moleculares**

De maneira isolada, segundo Sasmita et al.<sup>23</sup>, os marcadores moleculares não podem ser utilizados para classificar o prognóstico dos pacientes portadores de glioblastomas, entretanto, um estudo promovido por Rao, Naqvi e Shafqat<sup>8</sup> concluiu que novas descobertas nesse contexto apresentam relação importante com o prolongamento da sobrevida, sendo: metilação do promotor O6-Metilguanina-Metil-transferase (MGMT), aumento da expressão do N-mycDownstream-Regulated Gene-1 (NDRG1), a ausência de expressão do Single-StrandedDeoxyribonucleic Acid-BindingProtein-2 (SSBP2) e a mutação do Isocitrate Dehydro-genase-1 (IDH1), tal descoberta propõe os genes reguladores como futuros alvos terapêuticos.

Um estudo molecular feito por Wang et al.<sup>23</sup> foi realizado com 24 pacientes portadores de glioblastomas divididos e comparados em recentes e recorrentes. O estudo demonstrou que este último grupo tem significativamente mais linfócitos infiltrantes de tumor e macrófagos, bem como maior expressão de receptores Programmed Cell Death (PD-L1) e (Programmed-Death Ligand (PD-1) em células áreas intratumoral e perivascular, em comparação aos tumores no diagnóstico primário e amostras cerebrais benignas de cirurgia de epilepsia, enquanto os receptores CD4 e CD8 permaneceram em níveis equivalentes. Portanto, tal achado é compatível como preditor de pior prognóstico<sup>23</sup>.

Um trabalho realizado por SHI et al.<sup>24</sup> em hospital de grande porte na China contou com 232 pacientes portadores de glioblastomas e tiveram sua taxa de sobrevida comparada com o nível dos marcadores inflamatórios. Os seguintes marcadores foram dosados: índice de imuno-inflamação sistêmica (IIS), índice de resposta imune sistêmica (IRIS), relação neutrófilo-linfócito (NLR), relação plaqueta-linfócito (PLR), relação monócito-linfócito (MLR) e albumina/globulina razão (AGR). Os resultados foram ilustrados graficamente através do método Kapla-Meyer, concluiu-se que dentre tais exames, o único que pode ser utilizado como fator de prognóstico independente é o SII, sendo os demais, pouco preditores.

O estudo das mudanças epigenéticas na metilação do DNA tem fornecido informações

clínicas importantes sobre glioblastomas. O status de metilação do gene MGMT é um biomarcador válido para prever o prognóstico e a resposta à terapia com drogas alquilantes em glioblastomas<sup>25</sup>. No entanto, os métodos de detecção variam entre os laboratórios e ainda faltam definições ideais para determinar o status do MGMT. A análise de metilação do genoma inteiro permitiu uma classificação mais precisa dos subtipos tumorais. Essa classificação tem valor prognóstico independente de outros preditores conhecidos de sobrevida, como idade e grau, embora mais estudos sejam necessários devido à heterogeneidade intratumoral dos glioblastomas<sup>25</sup>.

Por meio da aplicação de técnicas de bioinformática, buscou-se identificar potenciais alvos prognósticos em pacientes com glioblastoma, realizou uma análise de microarranjos em dois conjuntos de dados, para identificar DEGs (Differentially Expressed Genes) entre tecidos cerebrais normais e GBM (Glioblastoma Multiforme), tendo identificado quatro genes significativos (IFI30, HLA-DMA, P4HB e RCN1). A identificação de novos biomarcadores pode ser benéfica para melhorar o prognóstico clínico e desenvolver uma abordagem combinada para pacientes com GBM<sup>26</sup>. Esses quatro genes são potenciais biomarcadores para o prognóstico do GBM, contribuindo para identificar pacientes e fornecer um monitoramento mais efetivo dos resultados. É importante destacar que este estudo apresenta algumas limitações, como o

tamanho limitado da amostra obtida a partir dos microarranjos e a falta de análise de sobrevivência em amostras clínicas apropriadas. Portanto, pesquisas futuras prospectivas são necessárias para incluir um tamanho de amostra maior e avaliar o valor clínico dos quatro biomarcadores GBM identificados<sup>26</sup>.

Por meio de uma análise genética abrangente dos códigos de proteínas, mutações recorrentes no gene da isocitrato desidrogenase 1 (IDH1) foram identificadas em 12% dos casos de GBM. O IDH1 é responsável pela descarboxilação oxidativa. Uma revisão de evidências aponta o significado prognóstico da mutação IDH1 no GBM, com vários estudos relatando essa mutação como um fator significativo e independente na previsão de uma maior sobrevida global e livre de progressão em pacientes com GBM<sup>27</sup>. O mapeamento óptico de DNA pode ser uma alternativa atraente para estudar as assinaturas de metilação do DNA. Uma assinatura de hipermetilação de DNA caracteriza glioblastomas que abrigam mutação nos genes IDH. Vários estudos pré-clínicos mostraram que os glioblastomas mutados por IDH podem ser especificamente direcionados por drogas hipometilantes, como a 5-azacitadina<sup>25</sup>.

### **Escalas**

Barz et al.<sup>28</sup> aponta que o valor pré-operatório de Status de Performance de Karnofsky (KPS) é a melhor e mais utilizada escala para a sobrevida de portadores de GBM.

Esta, por sua vez, considera a habilidade de promover atividades diárias sem restrições, e é um indicativo independente da sobrevida, sendo que os melhores prognósticos são de pacientes com scores acima de 70%<sup>29,30</sup>.

### **Faixa etária acometida**

A maioria dos glioblastomas desenvolvem-se após os 65 anos<sup>31</sup>, entretanto, quando ocorre abaixo dos 60 anos, a sobrevida em geral é maior e é reduzido o risco de morte e reincidência, ainda assim não deve ser levado em consideração para definir um prognóstico e tratamento de maneira isolada. Ladomerski et al.<sup>33</sup> aborda que tal epidemiologia é explicada pela associação significativa entre o envelhecimento humano normal e o aumento da imunossupressão na circulação e no SNC, sendo capaz de prejudicar a imunovigilância normal e, assim, contribuir para a iniciação e/ou crescimento de células GBM, além de paralelamente diminuir a eficácia imunoterapêutica.

### **Uso de fármacos coadjuvantes no tratamento**

O uso de corticosteroides também tem sido estudado contra neoplasias malignas no SNC, e principalmente os GBM, pois possui o efeito esperado de reduzir a proliferação celular na massa e diminuir o desenvolvimento do edema peritumoral, o qual é capaz de amplificar o seu efeito deletério, levando a aumento do efeito de massa e da pressão intracraniana e, conseqüentemente,

sendo capaz do aumento da morbidade associada a este tumor<sup>34</sup>. Entretanto, segundo Swildens et al.<sup>35</sup> e Car et al.<sup>36</sup> sua eficácia para o aumento da sobrevida permanece inconclusiva, podendo até mesmo prejudicar a sobrevida dos pacientes, principalmente ao considerar seus efeitos secundários de hiperglicemia e leucocitose, embora Petrelli, Ghidini e Barni<sup>37</sup> destaquem sua eficácia no sucesso pré-operatório e redução da sintomatologia.

Uma revisão sistemática analisou o combate da radiorresistência decorrente da hipóxia tumoral, a qual gerando espécies reativas de oxigênio ou interferindo no reparo de danos ao DNA induzidos por radiação, uma série de agentes foi avaliada em ensaios clínicos a esse respeito como estratégia associada a radioterapia para melhora do prognóstico dos glioblastomas. Os agentes estudados foram nitroimidazóis e nicotinamida, pirimidinas halogenadas. Embora os resultados iniciais tenham sido muitas vezes promissores, este tratamento não foi bem sucedido na sobrevida global dos pacientes com GBM, e foram capazes de gerar grandes efeitos adversos. Tal falha foi associada a má penetração da barreira hematoencefálica e a seletividade tumoral<sup>38</sup>.

### **Radioterapia e Quimioterapia**

A combinação da ressecção cirúrgica e radioterapia de 60 Gy administrada em 30 frações praticamente dobra a sobrevida do paciente, levando a 5% a sobrevivência em 5 anos,



devendo haver um foco na região tumoral com margens de 1 a 2cm considerando a imagem da Ressonância Magnética, buscando a preservação das estruturas adjacentes<sup>40</sup>. Entretanto, a associação da radioterapia com quimioterapia alquilante com temozolomida na posologia de 75 mg/m<sup>2</sup> diárias, durante seis semanas adicionado seis ciclos adjuvantes é significativamente mais eficaz no aumento da sobrevida<sup>41</sup> sendo estimado 14% em 5 anos, desta forma é recomendada como tratamento majoritário após a ressecção<sup>42,43</sup>. Porém, fatores de toxicidade comuns aos dois procedimentos justificam a redução de doses ou sua descontinuação<sup>44</sup>.

Um estudo retrospectivo realizado com dados de um hospital oncológico de grande porte na capital da Itália selecionou pacientes com GBM recorrentes e analisou seus fatores prognósticos de forma isolada. A conclusão foi que neste grupo, a cirurgia ou a radioterapia com temozolomide isoladamente não tiveram qualquer efeito na sobrevida em comparação com os cuidados paliativos, em contrapartida, aqueles que receberam quimioterapia em combinação com outros tratamentos (cirurgia e/ou radioterapia) na recorrência do GBM tiveram uma sobrevida maior. Nesse contexto, ressalta-se a eficácia da abordagem multidisciplinar na sobrevida global dos pacientes portadores de GMB recorrentes<sup>44</sup>.

## CONCLUSÃO

Devido à escassez de novos estudos, a terapêutica e o prognóstico de vida acerca do Glioblastoma são restritos e reservados. Nota-se a falta de um consenso na literatura com relação ao melhor manejo ao paciente com glioblastoma devido à falta de dados a respeito desse tumor. É preciso somar os achados diagnósticos na histopatologia, na análise molecular, como os marcadores genéticos e na ressonância magnética para possuir uma melhor resposta terapêutica.

Dessa maneira, como procedimento padrão de intervenção predominante, estabelece a vinculação neurocirúrgica com ressecção total tumoral com o seguimento oncológico, radioterapia e quimioterapia com agente alquilante, e o prognóstico de sobrevida é maior se utilizado a aplicação do 5-ALA, porém, com benefício adicional se utilizado a iMRI. A aplicação de Lomustina após radioterapia e quimioterapia com temozolamida, assim como a associação radioquimioterápica mostrou-se eficaz para influenciar na sobrevida global do paciente. Observa-se, portanto, que é necessário para o melhor prognóstico o seguimento oncológico e neurocirúrgico adequado, ampliando o segmento profissional e acompanhamento entre esses, embora a maioria dos pacientes possua uma sobrevida menor que 15 meses e invariavelmente fatal. O uso dos fármacos coadjuvantes nitroimidazóis, nicotinamida, pirimidinas halogenadas e corticosteroides não

demonstraram eficácia. A repetição cirúrgica pode ser benéfica se possuir sintomas alarmantes associados, entretanto os casos devem ser individualizados uma vez que idade e extensão do tumor são fatores determinantes para priorizar sua qualidade de vida, sendo recomendada a conduta expectante para pacientes mais idosos. Utilização de marcadores genéticos tendo um maior conhecimento das características do tumor pode direcionar o melhor tratamento e prognóstico, servido futuramente como pesquisas, já que a maior expressão do genes NDRG1, IFI30, HLA-DMA, P4HB e RCN1 e IDH1 é associada com a diminuição da mortalidade geral, porém, com pouca evidência científica acerca de sua real relação.

## REFERÊNCIAS

- Huang B, Zhang H, Gu L, Ye B, Jian Z, Sary CM. Current Immunotherapies for Glioblastoma Multiforme. *Front Immunol.* 2021;11:603911.
- Lopes-Ramos CM, Gonçalves GL, Martins AJ, et al. Regulatory Network of PD1 Signaling Is Associated with Prognosis in Glioblastoma Multiforme. *Cancer Res.* 2021;81(21): doi:10.1158/0008-5472.CAN-21-0730.
- Grochans S, Machaliński B, Bigaj I. Epidemiology of Multiform Glioblastoma - Literature Review. *Cancers.* 2022;14:.
- Sasmita AO, Wong YP, Ling APK, Khan S. Biomarkers and therapeutic advances in glioblastoma multiforme. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018;14(1). doi:10.1111/ajco.12756
- Rao AM, Naqvi S, Shafqat G. The significance of MGMT methylation in glioblastoma multiforme prognosis. *J Pak Med Assoc.* 2018;68(7).
- Witthayanuwat S, Pesee M, Suwanwela N, Sathornsumetee S, Muangsiri S, Tanasavimon S. Survival analysis of glioblastoma multiforme. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(9). doi:10.22034/APJCP.2018.19.9.261
- Islam M, Rasmussen IA, Sørensen L, Pai S. Glioblastoma multiforme prognosis: MRI missing modality generation, segmentation and radiogenomic survival prediction. *Comput Med Imaging Graph.* 2021;91:101906. doi:10.1016/j.compmedimag.2021.101906
- Luo C, Wang L, Sun C, Li D, Zhang Y. The prognosis of glioblastoma: a large, multifactorial study. *Br J Neurosurg.* 2021;35(5). doi:10.1080/02688697.2021.1907306
- Wirsching HG, Weller M. Glioblastoma. In: *Malignant Brain Tumors: State-of-the-Art Treatment.* Springer; 2017:265-288.
- GONÇALVES, Jonas Rodrigo. Como escrever um artigo de revisão de literatura. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, v. 2, n. 5, p. 29-55, 2019.
- Netto JB, Silva TF, do Nascimento GVF. Glioblastoma: patogênese e tratamento. Revisão da literatura. *JBNC-JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA.* 2019;30(3):233-243.
- Jafri SK, Bukhari SS, Shamim MS. Role of surgery in multifocal glioblastoma. *J Pak Med Assoc.* 2022;72(3):576.
- Bonosi L, Pieri M, Innocenti A, Buccoliero AM, Bacci A, Fambrini M, Pugliese NR. Maximal Safe Resection in Glioblastoma Surgery: A Systematic Review of Advanced Intraoperative Image-Guided Techniques. *Brain Sci.* 2023;13(2):216.
- Hazaymeh M, Mandel JJ, Mahmood A. Prognostic differences and implications on treatment strategies between butterfly glioblastoma and glioblastoma with unilateral corpus callosum infiltration. *Scientific Reports.* 2022;12(1):19208.
- Berger TR, Wen PY, Lang-Orsini M, Chukwueke UN. World Health Organization 2021 Classification of Central Nervous System Tumors and Implications for Therapy for Adult-Type Gliomas: A Review. *JAMA Oncol.* 2022;8(10):1493-1501.
- Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, Berger MS. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival. *J Neurosurg.* 2013;117(6):1032-1038.
- Rogers CM, et al. Intraoperative MRI for Brain Tumors. *J Neurooncol.* 2021;151(3):479-490.
- Lo YT, et al. Intraoperative Magnetic Resonance Imaging for Low-Grade and High-Grade Gliomas: What Is the Evidence? A Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2021 May;149:232-243.e3.
- Pichierri A, et al. Intraoperative Magnetic Resonance Imaging-Guided Glioma Resections in Awake or Asleep Settings and Feasibility in the Context of a Public Health System. *World Neurosurg.* X. 2019 Feb 20;3:100022.
- Muscas G, et al. Functional outcomes, extent of resection, and bright/vague fluorescence interface in resection of glioblastomas involving the motor pathways assisted by 5-ALA. *Acta Neurochir.* 2022;164(12):3267-3274.
- Muther M, Stummer W. 5-ALA fluorescence in indeterminate grade gliomas. *Neurosurg Focus: Video.* 2022 Jan 1;6(1):V6.

22. Wang F, Yang Y, Tu M, et al. Comparison of tumor immune environment between newly diagnosed and recurrent glioblastoma including matched patients. *J Neurooncol.* 2022;159(1):163-175.
23. Shi X, Li Z, Zhang H, Zhang Q, Li J, Li S. The prognostic value of the preoperative inflammatory index on the survival of glioblastoma patients. *Neurol Sci.* 2022;43(9):5523-5531.
24. Della Monica R, Visconti R, Cangelosi D, Valletta M, Lamorte G. MGMT and Whole-Genome DNA Methylation Impacts on Diagnosis, Prognosis and Therapy of Glioblastoma Multiforme. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7148.
25. Yin X, He W, Li Y, Zhou X, Jiang Q, Yang Y. Identification of novel prognostic targets in glioblastoma using bioinformatics analysis. *Biomed Eng Online.* 2022;21(1):26.
26. Khan I, Mali RS, Ningaraj NS. Prognostic significance of IDH1 mutation in patients with glioblastoma multiforme. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(5):816-817.
27. Barz M, Müller K, Stuplich M, Kuchelmeister K, Heß K, Schackert G. Prognostic value of tumour volume in patients with a poor Karnofsky performance status scale—a bicentric retrospective study. *BMC Neurol.* 2021;21(1):1-10.
28. Nunna RS, Hettige S, Veeravagu A, Boatey J. Outcomes and patterns of care in elderly patients with glioblastoma multiforme. *World Neurosurg.* 2021;149:e1026-e1037.
29. Çeltek NY, Seren S. Karnofsky Performance Scale validity and reliability of Turkish palliative cancer patients. *Turk J Med Sci.* 2019;49(3):894-898.
30. Minniti G, Lombardi G, Paolini S. Glioblastoma in elderly patients: current management and future perspectives. *Cancers.* 2019;11(3):336.
31. Lin Z, Zhang W, Jiang H, et al. Establishment of age group classification for risk stratification in glioma patients. *BMC Neurol.* 2020;20(1):11.
32. Ladomersky E, Scholtens DM, Kocherginsky M, et al. The coincidence between increasing age, immunosuppression, and the incidence of patients with glioblastoma. *Front Pharmacol.* 2019;10:200.
33. Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):9949-9975.
34. Swildens KX, Navarro-Sarabia F, Verschuere T. The effect of dexamethasone on the microenvironment and efficacy of checkpoint inhibitors in glioblastoma: a systematic review. *Neuro Oncol Adv.* 2022;4(1):vdac087.
35. Car M, Saade C, Schwartzbaum J, Zagzag D, Cohen ML, Hattab EM. Corticosteroid-induced immunodeficiency in a patient with gliomatosis cerebri: Are corticosteroids indicated in all brain tumors? *Clin Neuropathol.* 2019;38(4):189.
36. Petrelli F, Ghidini M, Barni S. Steroids use and survival in patients with glioblastoma multiforme: a pooled analysis. *J Neurol.* 2021;268:440-447.
37. Pepper NB, Stummer W, Eich HT. The use of radiosensitizing agents in the therapy of glioblastoma multiforme—a comprehensive review. *Strahlenther Onkol.* 2022;198(6):507-526.
38. Miller RC, Marcus LP, Cannon GM, Karlovits SM, Flickinger JC, Rock JP. Tumor Treating Fields With Radiation for Glioblastoma: A Narrative Review.
39. Wu W, He X, Yang L, Wang L, Li X, He M. Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. *Pharmacol Res.* 2021;171:105780.
40. Gherardini L, Bascetta L, Ferraro D, Oliveri G, Cattel F, Chiavazza G, et al. Loco-regional treatment with temozolomide-loaded thermogels prevents glioblastoma recurrences in orthotopic human xenograft models. *Sci Rep.* 2023;13(1):4630.
41. Herrlinger U, Schafer N, Steinbach JP, Weyerbrock A, Hau P, Goldbrunner R, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet.* 2019;393(10172):678-688.
42. Uysal B, Aksoy ŞŞ, Türkmen I, Tiryaki M. Comparative outcomes of short-term and long-term fractionation with temozolomide in older glioblastoma patients: Single-center experience. *J Cancer Res Ther.* 2022;18(6):1610-1615.
43. Michels LR. Desenvolvimento de nanoemulsões termorresponsivas contendo temozolomida para administração nasal: estudos analíticos, farmacotécnicos e biológicos visando a avaliação da atividade antitumoral sobre
44. Villani V, Mazzone P, Giannarelli D, et al. Recurrent glioblastoma: which treatment? A real-world study from the Neuro-oncology Unit “Regina Elena” National Cancer Institute. *Neurol Sci.* 2022;43(9):5533-5541.

**Observação:** os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.

**Quadro 1** - Distribuição dos dados da pesquisa.

<b>1º Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Periódico</b>	<b>Fator Estudado</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	
1	Jairo Batista Netto	2019	Glioblastoma: patogênese e tratamento. Revisão da literatura.	Jornal Brasileiro de Neurocirurgia	Tratamento geral de GB	Revisão de literatura
2	Syeda Kubra Kishwar Jafri	2022	Role of surgery in multifocal glioblastoma	Journal of Pakistan Medical Association	Tratamento Cirurgico de GB e sua relação com sobrevida dos pacientes	Revisão de literatura
3	Lapo Bonosi	2023	Maximal Safe Resection in Glioblastoma Surgery: A Systematic Review of Advanced Intraoperative Image-Guided Techniques	Brain Sciences	Tratamento Cirurgico de GB e sua relação com sobrevida dos pacientes	Revisão sistemática de literatura
4	Mohammad Hazaymeh	2022	Prognostic differences and implications on treatment strategies between butterfly glioblastoma and glioblastoma with unilateral corpus callosum infiltration	Scientific Reports	Fatores prognósticos de sobrevida de pacientes com GB no Corpo Caloso	Descritivo e quantitativo
5	Orin Bloch	2013	Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival	Journal of neurosurgery	Relação entre ressecção total de GB e sobrevida global dos pacientes	Descritivo e quantitativo
6	Andrew Octavian Sasmitta	2018	Biomarkers and therapeutic advances in glioblastoma multiforme	Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology	Novos biomarcadores prognósticos para pacientes com GB	Revisão de literatura

7	Fei Wang	2022	Comparison of tumor immune environment between newly diagnosed and recurrent glioblastoma including matched patients	Journal of Neuro-Oncology	Relação entre biomarcadores peritumorais e a chance de recorrência de GB	Descritivo e quantitativo
8	Xiaohan Shi	2022	The prognostic value of the preoperative inflammatory index on the survival of glioblastoma patients.	Neurological Sciences	Relação nível dos marcadores inflamatórios no pré-operatório da ressecção de GB e a sobrevida dos pacientes	Descritivo e quantitativo
9	Melanie Barz	2021	Prognostic value of tumour volume in patients with a poor Karnofsky performance status scale – a bicentric retrospective study	BMC neurology	Relacionar o volume do GB com a Escala KPS	Descritivo e quantitativo
10	Ravi S. Nunna	2021	Outcomes and Patterns of Care in Elderly Patients with Glioblastoma Multiforme	World neurosurgery	Analisar os fatores prognósticos de maior sobrevida em idosos portadores de GB	Descritivo e quantitativo
11	Nagihan Yildiz Çeltek	2019	Karnofsky Performance Scale validity and reliability of Turkish palliative cancer patients	Turkish journal of medical sciences	Determinar a validade e confiabilidade do KPS em pacientes com câncer recebendo cuidados paliativos na Turquia	Descritivo e quantitativo

12	Giuseppe Minniti	2019	Glioblastoma in Elderly Patients: Current Management and Future Perspectives	Cancers	Relacionar as melhores estratégias de tratamento para GB com a maior sobrevida de seus portadores idosos	Revisão de Literatura
13	Zhiying Lin	2020	Establishment of age group classification for risk stratification in glioma patients	BMC neurology	Relacionar a idade como fator prognóstico de sobrevida isolado em portadores de gliomas	Descritivo e quantitativo
14	Erik Ladomersky	2019	The Coincidence Between Increasing Age, Immunosuppression, and the Incidence of Patients With Glioblastoma	Frontiers in pharmacology	Relacionar a idade como fator prognóstico de sobrevida isolado em portadores de GB	Descritivo e quantitativo
15	Shotaro Michinaga	2015	Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs	International journal of molecular sciences	Abordar os mecanismos que induzem a formação de edema cerebral e a possibilidade de drogas anti-edema direcionadas a eles.	Revisão de literatura
16	Kyra X Swildens	2022	The effect of dexamethasone on the microenvironment and efficacy of checkpoint inhibitors in glioblastoma: a systematic review	Neuro-Oncology Advances	Avaliar a eficácia e mecanismos da Dexametasona como terapia adjuvante para portadores de GB	Revisão sistemática de literatura

17	Fausto Petrelli	2021	Steroids use and survival in patients with glioblastoma multiforme: a pooled analysis	Journal of neurology	Avaliar a eficácia e mecanismos de Esteroides como terapia adjuvante para portadores de GB	Revisão de literatura com meta-análise
18	Milan Car	2019	Corticosteroid-induced immunodeficiency in a patient with gliomatosis cerebri: Are corticosteroids indicated in all brain tumors?	Clinical Neuropathology	Relatar o caso de um portador de GB que utilizou corticoides como terapia adjuvante	Relato de Caso e revisão de literatura
19	Niklas Benedikt Pepper	2022	The use of radiosensitizing agents in the therapy of glioblastoma multiforme—a comprehensive review.	Strahlentherapie und Onkologie	Abordar a eficácia da radioterapia em combinação com agentes radiosensibilizantes em portadores de GB	Revisão sistemática de literatura
20	Ryan C. Miller	2022	Tumor Treating Fields With Radiation for Glioblastoma	Jefferson's Library	Abordar o manejo do glioblastoma em relação à quimiorradiação	Revisão de literatura
21	Wei_Wu	2021	Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance	Pharmacological Research	Abordar novos alvos biológicos e moleculares para a terapia de GB e sua relação com o atual da terapia farmacológica e seus mecanismos resistência	Revisão de literatura

22	Lisa Gherardini	2023	Loco-regional treatment with temozolomide-loaded thermogels prevents glioblastoma recurrences in orthotopic human xenograft models	Scientific Reports	Abordar a eficácia de novas formulações de gel capazes de liberar localmente TMZ em GB	Descritivo in vitro
23	Aaida Mumtaz Rao	2018	The significance of MGMT methylation in Glioblastoma Multiforme prognosis.	Journal of the Pakistan Medical Association	Abordar os marcadores MGMT como fature prognóstico isolado para a sobrevida de portadores de GB	Revisão de literatura
24	Ulrich Herrlinger	2019	Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter	The lancet	Relacionar se a quimioterapia com lomustina-temozolomida pode melhorar a sobrevida em comparação com a terapia padrão de temozolomida em pacientes com GB	Descritivo e quantitativo
25	Bora Uysal	2022	Comparative outcomes of short-term and long-term fractionation with temozolomide in older glioblastoma patients: Single-center experience	Journal of Cancer Research and Therapeutics	Comparar os resultados de hipofracionamento e fracionamento de longo prazo com temozolomida em pacientes idosos portadores de GB	Descritivo e quantitativo



26	Luana Roberta Michels	2021	Desenvolvimento de nanoemulsões termorresponsivas contendo temozolomida para administração nasal: estudos analíticos, farmacotécnicos e biológicos visando a avaliação da atividade antitumoral sobre o glioblastoma	Repositório UFRGS	Abordar o sistema NTMZ-P10 como alternativa mais eficaz para o tratamento de GB	Revisão de literatura
27	Veronica Villani	2022	Recurrent glioblastoma: which treatment? A real-world study from the Neuro-oncology Unit "Regina Elena" National Cancer Institute	Neurological Sciences	Descrever a importância do manejo multidisciplinar na recorrência do GB em uma grande amostra de um hospital de grande porte	Descritivo e quantitativo
28	Rosa Della Monica	2022	MGMT and Whole-Genome DNA Methylation Impacts on Diagnosis, Prognosis and Therapy of Glioblastoma Multiforme.	International journal of molecular sciences	Gene MGMT e metilação do DNA	Revisão de literatura
29	Xiaofeng Yin	2022	Identification of novel prognostic targets in glioblastoma using bioinformatics analysis	Biomedical engeneering online	Análise bioinformática de novos altos prognósticos	Descritivo e Quantitativo
30	Inamullah Khan	2017	Prognostic significance of IDH 1 mutation in patients with glioblastoma multiforme	The journal oh the Parkinson medical association	Mutação do gene IDH 1	Revisão de literatura
31	Timothy J. Brown	2016	Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis.	JAMA Oncol.	Determinar se uma maior extensão da ressecção tumoral está associada à melhora da sobrevida global	Revisão de literatura

<b>32</b>	Lo YT	2021	Intraoperative Magnetic Resonance Imaging for Low-Grade and High-Grade Gliomas: What Is the Evidence? A Meta-Analysis	World Neurosurg	Ressonância Magnética Intra-Operatória na remoção de tumores	Revisão de literatura
<b>33</b>	Rogers CM	2021	Intraoperative MRI for Brain Tumors.	Journal of Neuro-oncology	Ressonância Magnética Intra-Operatória na remoção de tumores	Revisão de literatura
<b>34</b>	Picherri A	2019	Intraoperative Magnetic Resonance Imaging-Guided Glioma Resections in Awake or Asleep Settings and Feasibility in the Context of a Public Health System.	World Neurosurg	Ressonância Magnética Intra-Operatória na remoção de tumores	Revisão de literatura
<b>35</b>	Muscas G	2022	Functional outcomes, extent of resection, and bright/vague fluorescence interface in resection of glioblastomas involving the motor pathways assisted by 5-ALA.	Acta Neurochir	Papel do 5-ALA na remoção cirúrgica de glioblastomas	Revisão de literature com meta-analise
<b>36</b>	Mutcher M	2022	5-ALA fluorescence in indeterminate grade gliomas.	Neurosurgery Focus	Papel do 5-ALA na remoção cirúrgica de glioblastomas	Relato de Caso

**Fonte:** Os autores.