



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA
CURSO DE DOUTORADO EM PATOLOGIA

GUNTER GERSON

**ALTERAÇÕES MOLECULARES EM GLIOMAS: PERFIL IMUNO-HISTOQUÍ-
MICO, BIOMARCADORES TUMORAIS E POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS**

FORTALEZA

2026

GUNTER GERSON

ALTERAÇÕES MOLECULARES EM GLIOMAS: PERFIL IMUNO-HISTOQUÍMICO, BIOMARCADORES TUMORAIS E POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Patologia. Área de concentração: Neuropatologia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Jânia Teixeira

FORTALEZA

2026

GUNTER GERSON

ALTERAÇÕES MOLECULARES EM GLIOMAS: PERFIL IMUNO-HISTOQUÍMICO, BI-
OMARCADORES TUMORAIS E POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Gradua-
ção em Patologia da Universidade Federal do
Ceará como requisito parcial para obtenção do
Título de Doutor em Patologia.

Área de concentração: Neuropatologia.

Orientadora: Profª. Dra. Maria Jânia Teixeira.

Aprovado em: _____ / _____ / _____

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Maria Jânia Teixeira (Orientadora)

Departamento de Patologia e Medicina Legal - Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profª. Dra. Silvia Helena Barem Rabenhorst

Departamento de Patologia e Medicina Legal - Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Carlos Gustavo Hirth

Departamento de Patologia e Medicina Legal - Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Duílio Reis da Rocha Filho

Hospital Universitário Walter Cantídio – Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Lucas Alverne Freitas de Albuquerque

Hospital Geral de Fortaleza (HGF)

Profª. Dra. Adriana Pinheiro Bezerra Pires

Centro Universitário Christus (Unichristus)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de concluir essa etapa profissional de minha vida e pelos frutos gerados ao longo destes 4 anos.

Agradeço à minha família, em especial, à minha esposa, Érica de Castro Vieira, pelo apoio em todos os momentos, e aos meus filhos, Ivan Gunther Vieira Gerson e Maria Clara Vieira Gerson, pela motivação em seguir em frente.

Ao meu pai, Carlos Alberto Gerson, pela força em todos estes anos e à minha irmã, Giselle Cerise Gerson, por seu exemplo de superação nesse longo processo.

À minha mãe, Vilna Maria Araújo Matos (em memória) por ter me proporcionado estudar e ter uma ótima formação profissional, sempre estimulando e valorizando a vida acadêmica.

À minha irmã Rosana Virna Gerson (em memória) por sua alegria e entusiasmo com meu crescimento profissional.

À Professora Jânia por ter aceitado o desafio de orientar esta tese em uma área específica oncológica, sendo, ao longo destes anos, uma fonte de incentivo, amizade e orientação para continuar e concluir esta pesquisa.

Aos colegas médicos que marcaram minha trajetória profissional em todos estes anos e contribuíram para minha formação e êxito desta tese, em especial, aos patologistas do Laboratório Argos, Laboratório de Patologia do Hospital Universitário Walter Cantídio / DPML e Centro de apoio ao diagnóstico do Câncer – HIAS.

Aos alunos e ex-alunos da Faculdade de Medicina – FAMED/UFC que contribuíram ativamente em todas as etapas desta pesquisa, sendo inspiração para continuar.

Ao programa de Pós-graduação em Patologia por proporcionar um curso de doutorado de alto nível e promissor.

Aos colegas professores do Departamento de Patologia e Medicina Legal – DPML / FAMED / UFC que são exemplos de superação e de busca por excelência.

“Assim, permanecem agora estes três: a fé, a esperança e o amor. O maior deles, porém, é o amor”. (BÍBLIA, 2013, Coríntios 1, 13)

RESUMO

Os gliomas são os tumores cerebrais malignos primários mais comuns do sistema nervoso central, apresentando diversas alterações moleculares que respondem pelos mecanismos de gliomagenese. Este estudo é um corte transversal retrospectivo com análise de 241 pacientes adultos, diagnosticados com gliomas cerebrais, no período entre 2013 e 2023, em hospital de referência no Brasil. A pesquisa teve como objetivo avaliar os biomarcadores EGFR, Pan-TRK, IDH1, PD-L1, H3K27M, ATRX, P53, HER2 e Ki-67, em portadores de gliomas cerebrais e suas correlações com aspectos epidemiológicos, clínicos, radiológicos, histopatológicos, sobrevida global e livre de progressão de doença, além da relação entre estas vias gliomagênicas, com destaque para seus potenciais terapêuticos. Os casos selecionados foram submetidos à técnica de microarranjos de tecidos (TMA) e realização de estudo imuno-histoquímico. A imunodeteção de H3K27M, Pan-TRK, mutações ATRX, IDH1 e o padrão não mutado de p53 confirmaram ser marcadores de bom prognóstico. O biomarcador H3K27M exibiu menor grau tumoral, predomínio das características morfológicas de baixo grau, mutação IDH1 e padrão não mutado de p53, além de melhores curvas de sobrevida. A imunodeteção de Pan-TRK relacionou-se a menor infiltração de estruturas cerebrais, mutação IDH1, ausência de imunodeteção de PD-L1, menor índice de Ki-67 e padrão não mutado para p53, além de melhores curvas de sobrevida e redução do risco de recorrência tumoral. A mutação ATRX associou-se à ausência de proliferação microvascular. O IDH1 mostrou relação com população de até 50 anos, imunodeteção de H3K27M, Pan-TRK e PD-L1, além de menores índices de ki-67, ausência de imunodeteção de EGFR e melhores curvas de sobrevida. O padrão não mutado de p53 exibiu menor necessidade de terapia adjuvante. Os biomarcadores EGFR, PD-L1 e padrão mutado de p53 confirmaram ser marcadores de pior prognóstico. A imunodeteção de PD-L1 relacionou-se com atividade mitótica mais elevada e piores curvas de sobrevida. A positividade para EGFR mostrou maior detecção em GBMs e relação com tumores IDH tipo selvagem. O padrão mutado de p53 associou-se a maior detecção em pacientes com mais de 50 anos. A imunorreação para o marcador HER 2 foi detectada somente em um paciente, não havendo resultados significativamente estatísticos. A caracterização molecular na rotina de tumores cerebrais ganha cada vez mais importância, trazendo direcionamento terapêutico e prognóstico.

Palavras-chaves: gliomas; molecular; biomarcadores; prognóstico; terapia; inibidores.

ABSTRACT

Gliomas are the most common primary malignant tumours of the central nervous system, presenting several molecular alterations that account for the mechanisms of gliomagenesis. This study is a retrospective cross-sectional analysis of 241 adult patients with cerebral gliomas, presented between 2013 and 2023 at a reference hospital in Brazil. The research aimed to evaluate the biomarkers EGFR, Pan-TRK, IDH1, PD-L1, H3K27M, ATRX, P53, HER2, and Ki-67 in patients with specific gliomas and their correlations with epidemiological, clinical, radiological, histopathological aspects, overall and progression-free survival, as well as the relationship between these gliomagenic pathways, highlighting their therapeutic potential. The selected cases underwent tissue microarray (TMA) and immunohistochemical study. Immunological detection of H3K27M, Pan-TRK, ATRX mutations, IDH1, and the non-mutated p53 pattern confirmed them as good prognostic markers. The H3K27M biomarker exhibited lower tumour grade, predominance of low-grade morphological characteristics, IDH1 mutation, and a non-mutated p53 pattern, in addition to better survival curves. Pan-TRK immunodetection was related to less infiltration of structures, IDH1 mutation, absence of PD-L1 immunodetection, lower Ki-67 index, and a non-mutated p53 pattern, as well as better survival curves and a reduced risk of tumour recurrence. The ATRX mutation is associated with the absence of microvascularization. IDH1 showed a relationship with the population up to 50 years old, immunodetection of H3K27M, Pan-TRK, and PD-L1, in addition to lower Ki-67 indices, absence of EGFR immunodetection, and better survival curves. The non-mutated p53 pattern exhibits a lower need for adjuvant therapy. The biomarkers EGFR, PD-L1, and the mutated p53 pattern were confirmed as markers of worse prognosis. PD-L1 immunodetection was associated with higher mitotic activity and worse survival curves. EGFR positivity showed higher detection in GBMs and a relationship with wild-type IDH tumours. The mutated p53 pattern was associated with higher detection in patients over 50 years of age. The immunoreaction for the HER2 marker was excluded in only one patient, with no statistically significant results. Molecular characterization in routine tumour management is gaining increasing importance, providing therapeutic guidance and prognosis.

Keywords: gliomas; molecular; biomarkers; prognosis; therapy; inhibitors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura molecular IDH	27
Figura 2 – Via de sinalização NTRK e seu papel na tumorigênese	28
Figura 3 – Vias de sinalização do receptor EGFR (HER1) e sua variante mutada EGFRvIII	29
Figura 4 – Rede de sinalização mediada pelo receptor HER2	30
Figura 5 – Evasão imunológica via o checkpoint PD-1/PD-L1	32
Figura 6 – Glioma H3K27 mutados	33
Figura 7 – Gliomas com mutações ATRX	34
Figura 8 – Estrutura e funcionamento	34
Figura 9 – Estrutura e funcionamento	35
Figura 10 – Blocos de TMA	39
Figura 11 – Sinais e sintomas avaliados em pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	44
Figura 12 – Principais comorbidades avaliadas em pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	45
Figura 13 – Fotomicrografia de Astrocitoma grau 3, Coloração HE, aumento intermediário 200x	46
Figuras 14A e 14B – Fotomicrografia de Glioblastoma, Coloração HE, aumento intermediário 200x	46
Figura 15 – Fotomicrografia de Astrocitoma grau 4, Coloração HE, aumento intermediário 200x	47
Figuras 16A e 16B – Fotomicrografia de Glioblastoma, Coloração HE, aumento intermediário 200x	47
Figura 17 – Fotomicrografia de Glioblastoma, Coloração HE, aumento intermediário 200x	48
Figuras 18A e 18B – Fotomicrografia de Gliomas grau 2, Coloração HE, aumento intermediário 200x	49
Figuras 19A e 19B – Fotomicrografia de Gliomas de alto grau - grau 3 da OMS, Coloração HE, aumento intermediário 200x	50
Figuras 20A e 20B – Fotomicrografia de Gliomas de alto grau - grau 4 da OMS, Coloração HE, aumento intermediário 200x	50

Figura 21 – Tratamento realizado em pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	52
Figura 22 – Complicações de tratamento realizado nos pacientes portadores de glioma do estudo	53
Figura 23 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	54
Figura 24 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida livre de doença dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	54
Figura 25 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global relacionada à idade dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	55
Figura 26 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global relacionada ao tipo histológico tumoral dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	55
Figura 27 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global relacionada ao grau tumoral dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	56
Figura 28 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida livre de doença relacionada ao tipo histológico tumoral dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	58
Figura 29 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida livre de doença relacionada ao grau tumoral dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	58
Figura 30 – Técnica de imuno-histoquímica para H3K27M	62
Figura 31 – Técnica de imuno-histoquímica para Pan-TRK	66
Figura 32 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global dos pacientes relacionada a imunodeteção de Pan-TRK em portadores de glioma no período de 2013 a 2013	69
Figura 33 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida livre de doença relacionada a imunodeteção de Pan-TRK em portadores de glioma no período de 2013 a 2013	70
Figura 34 – Técnica de imuno-histoquímica para PD-L1	70
Figura 35 – Técnica de imuno-histoquímica para KI-67	74
Figura 36 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida livre de doença relacionada à imunodeteção de Ki-67 menor que 10% (baixo) ou maior ou igual a 10% (elevado) em portadores de glioma no período de 2013 a 2013 deste estudo	78
Figura 37 – Técnica de imuno-histoquímica para ATRX	78

Figura 38 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global dos pacientes relacionada à imunodeteção da mutação ATRX em portadores de glioma no período de 2013 a 2023	82
Figura 39 – Técnica de imuno-histoquímica para EGFR	82
Figura 40 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global dos pacientes relacionada à imunodeteção de EGFR em portadores de glioma no período de 2013 a 2023	85
Figura 41 – Técnica de imuno-histoquímica para HER2	86
Figura 42 – Técnica de imuno-histoquímica para IDH1	86
Figura 43 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global dos pacientes relacionada à imunodeteção da mutação IDH1 em portadores de glioma no período de 2013 a 2023	90
Figura 44 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida livre de doença relacionada à imunodeteção da mutação IDH1 em portadores de glioma no período de 2013 a 2023	90
Figura 45 – Técnica de imuno-histoquímica para p53	91
Figura 46 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global dos pacientes relacionada ao padrão mutado ou não mutado de p53 em portadores de glioma no período de 2013 a 2023 deste estudo	94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para astrocitoma IDH mutante aplicados na classificação dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	22
Tabela 2 – Critérios diagnósticos de oligodendroglioma IDH mutante aplicados na classificação dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	23
Tabela 3 – Critérios diagnósticos de Glioblastoma IDH tipo selvagem mutante aplicados na classificação dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	23
Tabela 4 – Critérios para a graduação de astrocitomas aplicados na classificação dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	24
Tabela 5 – Critérios para a graduação de oligodendrogliomas aplicados na classificação dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	25
Tabela 6 – Critérios para a graduação de glioblastomas aplicados na classificação dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	25
Tabela 7 – Lista de anticorpos e clones utilizados nas reações imuno-histoquímicas dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	39
Tabela 8 – Valores e pontos de corte para cada anticorpo utilizado nas reações imuno-histoquímicas dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	41
Tabela 9 – Dados epidemiológicos e clínicos avaliados em pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	43
Tabela 10 – Achados anatomopatológicos avaliados em pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	48
Tabela 11 – Relação entre o grau tumoral, características epidemiológicas, clínicas e anatomopatológicas em pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	51
Tabela 12 – Sobrevida global relacionada a características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	56
Tabela 13 – Sobrevida livre de doença relacionada a características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	59
Tabela 14 – Painel imuno-histoquímico realizado e resultados encontrados nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	60
Tabela 15 – Relação entre biomarcadores e o grau tumoral dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	61

Tabela 16 – Relação H3K27M com aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	63
Tabela 17 – Imunoexpressão de H3K27M relacionada aos biomarcadores Pan-TRK, PD-L1, Ki-67, ATRX, EGFR, HER2, IDH1 e p53 nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	65
Tabela 18 – Relação Pan-TRK com aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	67
Tabela 19 – Imunoexpressão de Pan-TRK relacionada aos biomarcadores PD-L1, Ki-67, ATRX, EGFR, HER2, IDH1 e p53 nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	68
Tabela 20 – Relação PD-L1 com aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	71
Tabela 21 – Imunoexpressão de PD-L1 relacionada aos biomarcadores H3K27M, Pan-TRK, Ki-67, ATRX, EGFR, HER2, IDH1 e p53 nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	72
Tabela 22 – Relação Ki-67 com aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	74
Tabela 23 – Imunoexpressão de Ki-67 menor que 10% (baixa) ou maior ou igual a 10% (elevada) relacionada aos biomarcadores H3K27M, Pan-TRK, PD-L1, ATRX, EGFR, HER2, IDH1 e p53 nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	77
Tabela 24 – Relação ATRX com aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	79
Tabela 25 – Imunodeteção de mutação em gene ATRX (silenciamento gênico) relacionada aos biomarcadores H3K27M, Pan-TRK, PD-L1, Ki-67, EGFR, HER2, IDH1 e p53 nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	81
Tabela 26 – Relação EGFR com aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	83
Tabela 27 – Imunoexpressão de EGFR relacionada aos biomarcadores H3K27M, Pan-TRK, PD-L1, Ki-67, ATRX, HER2, IDH1 e p53 nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	84
Tabela 28 – Relação IDH1 com aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	87

Tabela 29 – Imunodeteccção de mutação IDH1 relacionada aos biomarcadores H3K27M, Pan-TRK, PD-L1, Ki-67, ATRX, EGFR, HER2 e p53 nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	89
Tabela 30 – Relação p53 com aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	91
Tabela 31 – Imunodeteccção de p53 de padrão mutado ou não mutado relacionada aos biomarcadores H3K27M, Pan-TRK, PD-L1, Ki-67, ATRX, EGFR, HER2 e IDH1 nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	93
Tabela 32 – Análise multivariada de variáveis analisadas para o risco de morte nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	94
Tabela 33 – Análise multivariada de variáveis analisadas para o risco de recorrência nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023	95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α -KG	α -cetogluturato
APCs	Células Apresentadoras de Antígenos
AP1	Proteína ativadora 1
ATRX	Síndrome de Displasia Intelectual Ligada ao Cromossomo X da Alfa Talassemia
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutada
BCAA	Aminoácidos de Cadeia Ramificada
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serina/treonina quinase
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CDKN2A	Inibidor da Quinase Dependente de Ciclina 2A
CDKN2B	Inibidor da Quinase Dependente de Ciclina 2B
CGA	Campos de Grande Aumento
CHK1	Quinase do ponto de checagem 1
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DMG	Gliomas Difusos de Linha Média
DRD2	Receptor de dopamina D2
dsRNA	RNA de fita dupla
EGF	Fator de Crescimento Epidérmico
EGFR	Receptor do Fator de Crescimento Epitelial
EGFRvIII	Receptor do Fator de Crescimento Epitelial variante III
ELK1	Proteína contendo o domínio ETS Elk-1
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EORTC	Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer
ErbB	Receptor tirosina-proteína quinase erbB
ERK	Quinase Regulada por Sinal Extracelular
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA
FGFR	Receptor do Fator de Crescimento de Fibroblastos

FH	Fumarato Hidratase
FISH	Hibridização in situ por fluorescência
FKHR	Fator de transcrição forkhead box O1
FOS	Fos proto-oncogene
FOXO1	Forkhead box O1 Fator de transcrição
GBM	Glioblastoma
HER2	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico 2
H3	Histona 3
H3K27	Histona H3 Lisina 27
H3K27M	Mutações no gene da histona H3K27
H3F3A	Gene que codifica a variante da histona H3.3
HE	Hematoxilina-Eosina
HGAP	Astrocitoma de alto grau com características piloides
HIST1H3	Genes da Histona H3
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IDH	Isocitrato Desidrogenase
IDH1	Isocitrato Desidrogenase 1
IDH2	Isocitrato Desidrogenase 2
IFN- γ	Interferon gama
IFN β	Interferon beta
IRS1	Substrato do Receptor de Insulina 1
JAK/STAT 3	Via de Sinalização Janus Quinase/Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição 3
JUN	Jun proto-oncogene
K27M	Lisina 27 por Metionina
KI67	Marcador de proliferação celular do Antígeno Kiel 67
KPS	Escala de Desempenho de Karnofsky
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógenos
MDM2	Homólogo 2 do gene MDM

MDM4	Homólogo 4 do gene MDM
MEK	Proteína Extracelular Mitógena Quinase
MET	Proto-oncogene MET, receptor tirosina-quinase
MGMT	O6-metilguanina-DNA metiltransferase
MIB1	Clone do anticorpo KI-67
MS	Ministério da Saúde
mTOR	Alvo mecanístico da rapamicina
MYC	Proto-oncogene Mielocitomatose
NF- κ B/PKD2	Fator nuclear de cadeia leve intensificador de ativação de células B / Proteína quinase D2
NF1	Neurofibromatose tipo 1
NGS	Sequenciamento gênico de próxima geração
NTRK	Receptor neurotrópico de tirosina quinase
OMS	Organização Mundial da Saúde
p53	Proteína Supressora de Tumor P53
Pan-TRK	Pan-Tropomiosina Receptor Quinase
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PD-1	Receptor de Morte Programada 1
PD-L1/PD-L1	Ligante de Morte Programada 1
PHD2	Prolil Hidroxilase Domínio contendo protein 2
PI3K	Fosfoinosítideo-3-quinase
PIK3CA	Fosfoinosítideo-3-quinase unidade catalítica alfa
PIK3R1	Fosfoinosítideo-3-quinase reguladora subunidade 1
PLC	Fosfolipase C
PTEN	Fosfatase e Tensina Homóloga
PVSRIPO	Quimera recombinante não patogênica de poliomielite-rinovírus
p27KIP	Inibidor da quinase dependente de ciclina p27KIP
qPCR	PCR quantitativa em tempo real
RB	Retinoblastoma

RB1	Retinoblastoma 1
RNA	Ácido Ribonucleico
RTK	Receptor de Tirosina Quinase
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa
S6K1	Proteína ribossomal S6 Quinase B1
SEGA	Astrocitoma Subependimário de Células Gigantes
SG	Sobrevida Global
SHP-2	Proteína Tirosina Fosfatase SHP-2
SNC	Sistema Nervoso Central
STAT	Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição
TCGA	Atlas do genoma do câncer
TERT	Transcriptase Reversa da Telomerase
TERTp	Promotor TERT
TGF- α	Fator de Crescimento Transformador alpha
TILs	Linfócitos Infiltrantes Tumorais
TMA	Microarranjos de Tecido
TME	Microambiente Tumoral
TMZ	Temozolomida
TP53	gene supressor de tumor p53
TRK	Tropomiosina Receptor Quinase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	22
1.1 Gliomas	22
1.2 Critérios diagnósticos e classificação dos gliomas	22
1.2.1 <i>Astrocitoma IDH mutante</i>	22
1.2.2 <i>Oligodendroglioma IDH mutante</i>	23
1.2.3 <i>Glioblastoma IDH tipo selvagem</i>	23
1.3 Graduação dos gliomas	24
1.3.1 <i>A graduação dos Astrocitomas IDH mutantes</i>	24
1.3.2 <i>A graduação dos Oligodendrogliomas</i>	25
1.3.3 <i>A graduação dos Glioblastomas IDH tipo selvagem</i>	25
2 ALTERAÇÕES GENÔMICAS	27
2.1 IDH	27
2.2 Receptor neurotrópico de tirosina quinase (NTRK)	28
2.3 EGFR	29
2.4 Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico 2 (HER2)	30
2.5 Ligante de Morte Programada 1 (PD-L1)	31
2.6 H3K27M	33
2.7 Síndrome de Displasia Intelectual Ligada ao Cromossomo X da Alfa Talassemia(ATRX)	33
2.8 P53	34
2.9 Ki-67	35
3 OBJETIVOS	36
3.1 Geral	36
3.2 Específicos	36
4 MÉTODOLOGIA	37
4.1 Critérios de inclusão	37
4.2 Critérios de exclusão	37
4.3 Comitê de ética	38
4.4 Avaliação histopatológica	38
4.5 Técnica de microarranjo de tecidos (TMA)	38
4.6 Imuno-histoquímica (IHQ)	39
4.7 Análise de dados	42

5 RESULTADOS	42
5.1 Análise epidemiológica, clínica e radiológica	43
5.2 Classificação e grau tumoral	45
5.3 Aspectos anatomopatológicos	46
5.4 Grau tumoral e alterações morfológicas de maior agressividade	49
5.5 Relação entre grau tumoral e tipo histológico	49
5.6 Relação entre grau tumoral e idade	50
5.7 Tratamento	52
5.8 Sobrevida global e sobrevida livre de doença	53
5.9 Perfil imuno-histoquímico avaliado	60
5.10 H3K27M	62
5.10.1 <i>Imunodeteção</i>	62
5.10.2 <i>Relação de grau tumoral e os biomarcadores avaliados</i>	62
5.10.3 <i>Relação entre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos</i>	62
5.10.4 <i>Relação com biomarcadores</i>	64
5.10.5 <i>Sobrevida e biomarcadores</i>	65
5.11 Pan-TRK	65
5.11.1 <i>Imunodeteção</i>	65
5.11.2 <i>Relação de grau tumoral e os biomarcadores avaliados</i>	66
5.11.3 <i>Relação entre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos</i>	66
5.11.4 <i>Relação com biomarcadores</i>	68
5.11.5 <i>Sobrevida</i>	69
5.12 PD-L1	70
5.12.1 <i>Imunodeteção</i>	70
5.12.2 <i>Relação entre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos</i>	70
5.12.3 <i>Relação com outros biomarcadores</i>	72
5.12.4 <i>Sobrevida</i>	73
5.13 Ki67	73
5.13.1 <i>Imunodeteção</i>	73
5.13.2 <i>Relação de grau tumoral e os biomarcadores avaliados</i>	74
5.13.3 <i>Relação entre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos</i>	74
5.13.4 <i>Relação com outros biomarcadores</i>	76
5.13.5 <i>Sobrevida</i>	77
5.14 ATRX	77

5.14.1	Imunodeteção	78
5.14.2	Relação entre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos	78
5.14.3	Relação com outros biomarcadores	80
5.14.4	Sobrevida	81
5.15	EGFR	81
5.15.1	Imunodeteção	81
5.15.2	Relação entre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos	82
5.15.3	Relação com outros biomarcadores	84
5.15.4	Sobrevida	84
5.16	HER2	85
5.16.1	Imunodeteção	85
5.17	IDH1	86
5.17.1	Imunodeteção	86
5.17.2	Relação entre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos	86
5.17.3	Relação de grau tumoral e os biomarcadores avaliados	86
5.17.4	Relação com outros biomarcadores	88
5.17.5	Sobrevida	89
5.18	p53	90
5.18.1	Imunodeteção	90
5.18.2	Relação entre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos	90
5.18.3	Relação com outros biomarcadores	92
5.18.4	Sobrevida	93
5.19	Análise multivariada	94
6	DISCUSSÃO	96
6.1	Epidemiologia geral	96
6.2	Localização e gliomas	97
6.3	Apresentação clínica e radiológica	98
6.4	Comorbidades, síndromes e doenças prévias relevantes	98
6.5	Classificação e grau tumoral	99
6.5.1	Gliomas de baixo grau (grau 2 da OMS)	99
6.5.2	Diferenciação entre grau 2 e grau 3	100
6.5.3	Gliomas de alto grau (grau 3 da OMS)	100
6.5.4	Gliomas de alto grau (grau 4 da OMS)	101
6.5.4.1	Astrocitoma IDH mutante (grau 4 da OMS)	101

6.5.4.2 Glioblastoma IDH tipo selvagem (grau 4 da OMS).....	101
6.5.5 Diferenças entre Astrocitoma grau 4 e Glioblastoma grau 4.....	102
6.6 Aspectos histopatológicos analisados.....	102
6.7 Terapia e gliomas.....	103
6.8 Sobrevida e gliomas.....	105
6.9 H3k27M.....	107
5.9.1 Viés e desafios sobre o H3K27M.....	109
6.9.2 Terapias H3K27M.....	109
6.10 NTRK.....	110
6.10.1 Viés e desafios sobre o Pan-TRK.....	111
6.10.2 Inibidores de TRK.....	112
6.11 PD-L1.....	113
5.11.1 Viés e desafios sobre o PD-L1.....	115
6.11.2 Imunoterapia.....	116
6.12 KI67.....	116
6.13 ATRX.....	118
6.13.1 Viés e desafios sobre o ATRX.....	119
6.13.2 Terapias relacionadas ao ATRX.....	119
6.14 EGFR.....	120
6.14.1 Viés e desafios sobre o EGFR.....	121
6.14.1 Terapias anti-EGFR.....	121
6.15 HER2.....	122
6.15.1 Viés e desafios sobre o HER2.....	122
6.15.2 Terapias inibidoras combinadas anti EGFR e anti HER2 (inibidores duplos).....	122
6.16 IDH1.....	122
6.16.1 Viés e desafios sobre o IDH1.....	124
6.16.2 Armadilhas na interpretação do IDH.....	124
6.16.3 Impacto das mutações IDH e ATRX no microambiente tumoral.....	125
6.16.4 Terapias anti-IDH.....	125
6.17 P53.....	126
6.17.1 Viés e desafios sobre o p53.....	128
6.18 Considerações finais.....	128
6.18.1 Direções futuras.....	128
6.18.2 Refinamento das vias moleculares dos glioblastomas.....	128

<i>6.18.3 Alguns desafios para a análise molecular</i>	129
<i>6.18.4 Perfil de metilação como definidor de entidades</i>	130
<i>6.19.5 Novas abordagens em destaque</i>	130
7 CONCLUSÃO	131
APÊNDICE A	149
APÊNDICE B	156
APÊNDICE C	178
ANEXO A	184

1 INTRODUÇÃO

1.1 Gliomas

Os gliomas são os tumores cerebrais primários malignos mais comuns do sistema nervoso central (SNC) (Dolecek *et al.*, 2012). O glioblastoma (GBM) é a forma mais grave e agressiva, sendo o subtipo mais comum destes em adultos, com incidência estimada de 3 à 4 casos por 100.000 habitantes (Ostrom *et al.*, 2015). Conforme a Organização mundial de saúde (OMS), diversas alterações moleculares, em especial fusões gênicas, rearranjos cromossômicos, deleções, ampliações e mutações respondem pelos mecanismos de gliomagenese. Os gliomas, quando classificados como baixo grau, podem apresentar comportamento indolente ou mesmo assintomático, baixo potencial de morbidade e preservação da qualidade de vida, porém, quando classificados como de alto grau, cursam com comportamento agressivo e, por vezes, com alta letalidade (Cohen; Colman, 2015), tendo baixa sobrevida que varia de cerca de 6 a 10 meses, quando não tratados, até cerca de 14 a 21, quando tratados com terapia padrão (Malkki, 2016).

1.2 Critérios diagnósticos e classificação dos gliomas

Segundo a OMS, os gliomas em adultos foram classificados em três entidades: Astrocitoma, Isocitrato Desidrogenase (IDH)-mutante; Oligodendroglioma, IDH-mutante; e Glioblastoma, IDH – tipo selvagem (OMS, 2021).

1.2.1 Astrocitoma IDH mutante

Apresenta morfologia de glioma difuso de aspecto astrocitário associado a mutação IDH, mutações secundárias nos genes da Síndrome de Displasia Intelectual Ligada ao Cromossomo X da Alfa Talassemia (ATRX) e do gene supressor de tumor P53 (P53), e ausência alterações cromossomiais 1p e 19q (Tabela 1) (OMS, 2021).

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para astrocitoma IDH mutante aplicados na classificação dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

ESSENCIAL	DESEJÁVEL
Um glioma difusamente infiltrativo	Mutação no TP53 ou forte expressão nuclear de p53 em > 10% de células tumorais

Mutação missense no códon 132 do IDH1 ou no códon 172 do IDH2	Perfil de metilação de astrocitoma, IDH-mutante
Perda da expressão nuclear de ATRX ou mutação no ATRX ou Exclusão de codeleções combinadas do braço inteiro de 1p e 19q	Diferenciação astrocítica pela morfologia

Fonte: Adaptado de Livro da OMS Tumores do Sistema Nervoso Central (2021), 5ª ed., vol. 6.

1.2.2 Oligodendroglioma IDH mutante

Apresenta morfologia de glioma difuso de aspecto oligodendroglioma associado a confirmação de mutação IDH, presença de codeleções 1p e 19 q (Tabela 2) (OMS, 2021).

Tabela 2 – Critérios diagnósticos de oligodendroglioma IDH mutante aplicados na classificação dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

ESSENCIAL	DESEJÁVEL
Um glioma difusamente infiltrativo	Perfil de metiloma de DNA de oligodendroglioma, IDH-mutante e 1p/19q codeletado
Mutação <i>missense</i> no códon 132 do IDH1 ou no códon 172 do IDH2	Expressão nuclear retida de ATRX
Codeleções combinadas do braço inteiro de 1p e 19q	Mutação no promotor TERT

Fonte: Adaptado de Livro da OMS Tumores do Sistema Nervoso Central (2021), 5ª ed., vol. 6.

1.2.3 Glioblastoma IDH tipo selvagem

Apresenta morfologia de glioma difuso sem haver imunodeteção de mutação IDH ou mutações no gene da histona H3K27 (H3K27M) com presença de pelo menos uma das seguintes características: necrose, proliferação microvascular, mutações em promotor da Transcriptase Reversa da Telomerase (TERT), amplificação do Receptor do Fator de Crescimento Epitelial (EGFR), ganhos no cromossomo 7 ou perdas no cromossomo 10 (Tabela 3) (OMS, 2021).

Tabela 3 – Critérios diagnósticos de Glioblastoma IDH tipo selvagem mutante aplicados na classificação dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

ESSENCIAL	DESEJÁVEL GRÁFICO 3
Um glioma astrocítico difuso IDH-selvagem, H3-selvagem	Perfil de metilação de DNA de glioblastoma, IDH-selvagem
Um ou mais dos seguintes: a) Proliferação microvascular; b) Necrose; c) Mutação no promotor TERT; d) Amplificação do gene EGFR;	

e) Alterações no número de cópias cromossômicas +7/-10.

Fonte: Adaptado de Livro da OMS Tumores do Sistema Nervoso Central (2021), 5ª ed., vol. 6.

1.3 Graduação dos gliomas

1.3.1 A graduação dos Astrocitomas IDH mutantes

Segundo a OMS, os astrocitomas IDH mutantes, seguem esta graduação:

- a) Grau 2: mitoses não detectadas ou raras, ausência de proliferação de vasos ou necrose, ausência de deleções nos genes Inibidor da Quinase Dependente de Ciclina 2A (CDKN2A) ou Inibidor da Quinase Dependente de Ciclina 2B (CDKN2B);
- b) Grau 3: presença de anaplasia ou pleomorfismo, atividade mitótica significativa, ausência de proliferação de vasos ou necrose, ausência de deleções nos genes CDKN2A ou CDKN2B;
- c) Grau 4: pelo menos 1 dos seguintes critérios: presença de proliferação de vasos, necrose ou deleções nos genes CDKN2A OU CDKN2B (Tabela 4) (OMS, 2021).

Tabela 4 – Critérios para a graduação de astrocitomas aplicados na classificação dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

GRAU	CRITÉRIOS
Grau 2	a) Um glioma astrocítico difusamente infiltrativo com mutação IDH1 ou IDH2 que é bem diferenciado e não apresenta características histológicas de anaplasia; b) Atividade mitótica não é detectada ou é muito baixa; c) Proliferação microvascular, necrose e deleções homozigóticas de CDKN2A e/ou CDKN2B estão ausentes.
Grau 3	a) Um glioma astrocítico difusamente infiltrativo com mutação IDH1 ou IDH2 que exibe atipia focal ou dispersa e apresenta atividade mitótica significativa; b) Proliferação microvascular, necrose e deleções homozigóticas de CDKN2A e/ou CDKN2B estão ausentes.
Grau 4	Um glioma astrocítico difusamente infiltrativo com mutação IDH1 ou IDH2 que exibe proliferação microvascular ou necrose ou deleção homozigótica de CDKN2A e/ou CDKN2B, ou qualquer combinação dessas características.

Fonte: Adaptado de Livro da OMS Tumores do Sistema Nervoso Central (2021), 5ª ed., vol. 6.

1.3.2 A graduação dos Oligodendrogliomas

Segundo a OMS, os oligodendrogliomas IDH mutantes, seguem esta graduação:

- a) Grau 2: não se observam critérios como alta celularidade, atipia citológica acentuada, atividade mitótica elevada, proliferação microvascular ou necrose;
- b) Grau 3: presença frequente de alta celularidade, atipia citológica acentuada, atividade mitótica elevada, proliferação microvascular ou necrose.

Destaca-se que os oligodendrogliomas são classificados apenas como grau 2 ou grau 3, não havendo classificação grau 4 para estes tumores. Além disso, a deleção homozigótica envolvendo o *locus* CDKN2A e/ou CDKN2B tem sido associada à redução da sobrevida, embora não esteja diretamente relacionada nos critérios da graduação da OMS (2021) (Tabela 5).

Tabela 5 – Critérios para a graduação de oligodendrogliomas aplicados na classificação dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

GRAU	CRITÉRIOS
Grau 2	Não se observam alta celularidade, atipia citológica acentuada, atividade mitótica elevada, proliferação microvascular ou necrose.
Grau 3	Presença de alta celularidade, atipia citológica acentuada, atividade mitótica elevada, proliferação microvascular ou necrose.

Fonte: Adaptado de Livro da OMS Tumores do Sistema Nervoso Central (2021), 5ª ed., vol. 6.

1.3.3 A graduação dos Glioblastomas IDH tipo selvagem

Segundo a OMS (2021), os GBMs são tumores de alto grau e são graduados como grau 4, sendo este o maior grau, o que está de acordo com seu potencial de gravidade e letalidade (Tabela 6).

Tabela 6 – Critérios para a graduação de glioblastomas aplicados na classificação dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

GRAU	CRITÉRIOS
Grau 4	Presença de alta celularidade, atipia citológica acentuada, atividade mitótica elevada, proliferação microvascular ou necrose; Glioma difuso sem haver imunodeteção de mutação IDH ou mutação em gene H3K27M com presença de

pelo menos uma das seguintes características:

- a) Necrose;
- b) Proliferação microvascular;
- c) Mutações em promotor TERT;''
- d) Amplificação EGFR;

Ganhos no cromossomo 7 e perdas no cromossomo 10.

Fonte: Adaptado de Livro da OMS Tumores do Sistema Nervoso Central (2021), 5ª ed., vol. 6.

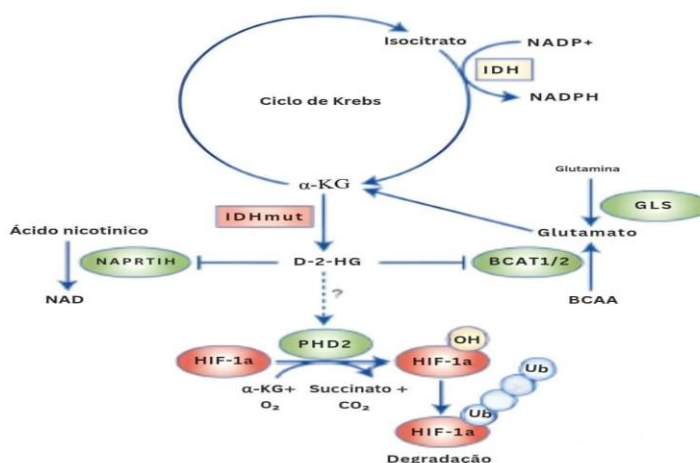
2 ALTERAÇÕES GENÔMICAS

2.1 IDH

Um dos biomarcadores mais importantes em gliomas é a mutação no gene da IDH que está localizado no cromossomo 2q33, que a codifica, tendo o papel de converter isocitrato em α -cetoglutarato (α -KG). A maioria das mutações no gene IDH, cerca de mais de 90% das vezes, acontece no códon 132 do gene (c.395G>A). Este, quando mutado, desencadeará uma reprogramação metabólica substancial, com paralisação do ciclo de Krebs, esgotando α -KG para a produção de D-2-HG. Alguns metabólitos como glutamina, glutamato e aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) servirão como fontes compensatórias para alimentar o metabolismo celular (Figura 1) (Agarwal, 2013; HAN *et al.*, 2020). A produção anormal de D-2-hidroxiglutarato (D-2HG), um oncometabólito que interfere em processos celulares cruciais promoverá tumorigênese por diversos mecanismos, como: hipermetilação do ácido desoxirribonucleico (DNA), ácido ribonucleico (RNA) ou histonas; alteração nas vias de sinalização; comprometimento da dinâmica mitocondrial; metabolismo celular ineficaz; além de alterações fenotípicas em células gliais (Agarwal, 2013; Han *et al.*, 2020).

A detecção da mutação IDH tem valor diagnóstico, prognóstico e preditivo. Quando esta alteração é detectada os tumores apresentam melhor prognóstico, com maiores taxas de sobrevida, melhor resposta ao tratamento e menores taxas de recidiva. Destaca-se que a sobrevivência global (SG) em tumores mutados é de até 31 meses, contra 15 meses quando a mutação não é detectada (Han *et al.*, 2020); a presença desta mutação prediz resposta ao quimioterápico Temozolomida (TMZ) (Fu *et al.*, 2010; Krell *et al.*, 2013).

Figura 1 – Estrutura molecular IDH



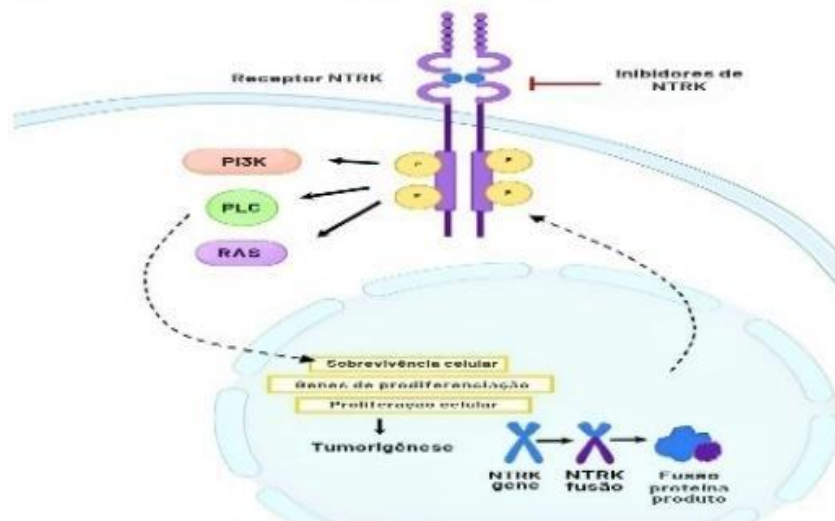
*A mutação do gene IDH resulta em reprogramação metabólica substancial, levando a um esgotamento do ciclo de Krebs, desencadeando queda nos níveis de α -KG para a produção de D-2-HG. Outros metabólitos como glutamina, glutamato e BCAA servem como fontes compensatórias. O D-2-HG afeta a função biológica do PHD2 e promoverá a tumorigênese por diversos mecanismos como hipermetilação do DNA, RNA ou histonas, vias de sinalização alteradas, dinâmica mitocondrial comprometida, metabolismo celular ineficaz, além de alterações fenotípicas em células gliais .

Fonte: Adaptado de Han *et al.* (2020)

2.2 Receptor neurotrópico de tirosina quinase (NTRK)

É uma família de três genes Receptor neurotrópico de tirosina quinase (NTRK), NTRK1, NTRK2 e NTRK3, presentes nos cromossomos 1q23.1, 9q21.33 e 15q25.3, que codificam três proteínas receptoras TrkA, TrkB e TrkC, respectivamente. Essas proteínas são normalmente expressas nos nervos centrais e periféricos e desempenham um papel fundamental no desenvolvimento, função e sobrevivência de neurônios (Vaishnavi; Le; Doebele, 2015). Alterações em NTRK apresentam baixa incidência em gliomas em adultos, sendo detectada em apenas 1,2% à 1,7% dos pacientes, porém, sendo mais frequentes em gliomas de alto grau em lactentes e crianças (Vaishnavi; Le; Doebele, 2015). Este gene apresenta 3 domínios: extracelular, transmembranar e via tirosina quinase intracelular. A ligação da neurotrofina a qualquer um dos pró-Trk causa dimerização e subsequente fosforilação da proteína neurotrofina, o que provoca ativação de vias intracelulares a jusante, incluindo a via da Proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK) por TrkA, o Ras-ERK, PIK3 e vias Fosfolipase C-gama (PLC-gama) por TrkB e PI3/Via AKT por TrkC (Figura 2) (Harbin *et al.*, 2022).

Figura 2 – Via de sinalização NTRK e seu papel na tumorigênese



* Os inibidores de NTRK bloqueiam a ação através do receptor NTRK, prevenindo a ativação subsequente das vias da fosfoinositídeo-3-quinase (PI3K), fosfolipase C (PLC) e RAS.

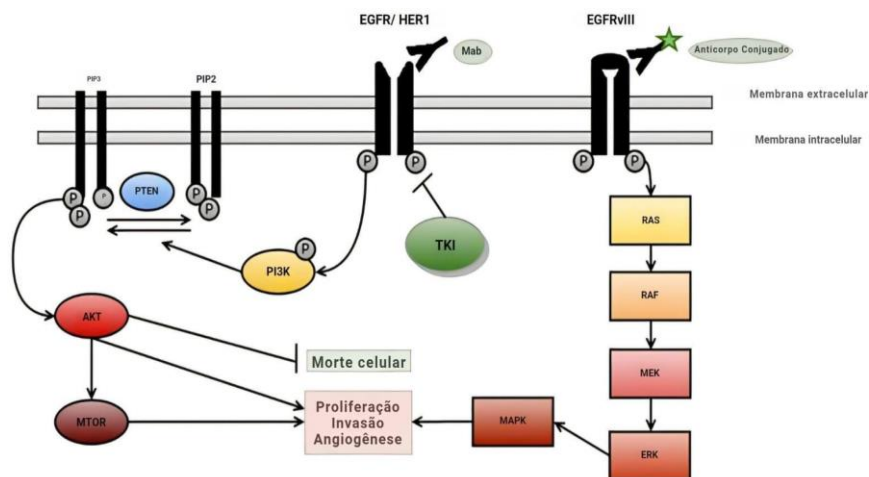
Fonte: Adaptado de Harbin *et al.* (2022).

Os rearranjos de NTRKs desempenham um importante papel oncogênico em muitos tipos de tumores, incluindo gliomas, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de cólon e câncer de tireoide, dentre outros (Xu *et al.*, 2018).

2.3 EGFR

O EGFR é expresso em uma variedade de tecidos epiteliais, mesenquimais e neuronais. As ligações de EGFR com diferentes ligantes como EGF e Fator de Crescimento Transformador alfa, ativam diferentes vias de transdução de sinal intracelular, incluindo vias Ras/MAPK e Fosfoinositídeo-3-quinase (PI3K)/Akt (Figura 3) (Ohgaki; Kleihues, 2007). Uma das principais e mais frequentes mutações do gene EGFR ocorre devido a deleção dos éxons 2-7 e fusão do éxon 1 com o éxon 8. Este gene está localizado no braço cromossômico 7p. Estima-se que cerca de 36% dos pacientes com diagnóstico de GBM podem apresentar esta alteração. A mutação acarretará receptores de EGF truncados e constitutivamente ativos, o que resulta em aumento dramático de agressividade de células de GBM (Louis, 2006). A combinação de terapia direcionada ao EGFR e tratamentos convencionais sinalizou uma promessa terapêutica, com alguns estudos demonstrando haver impacto de sobrevida (Padfield; Ellis; Kurian, 2015).

Figura 3 – Vias de sinalização do receptor EGFR (HER1) e sua variante mutada EGFRvIII



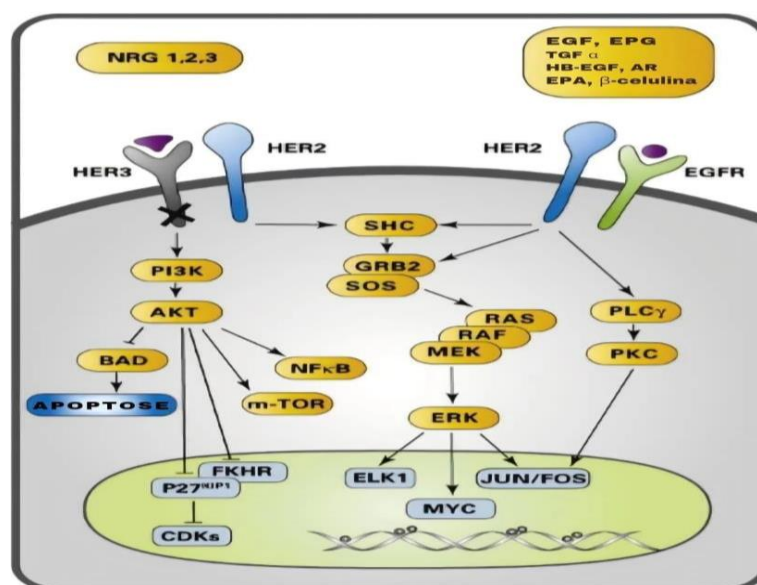
*As alterações EGFR levarão a ativação das vias enzimáticas desencadeando estímulo do crescimento celular, resistência à apoptose, invasão e migração neoplásica, além de proliferação e a sobrevivência celular.

Fonte: Adaptado de An *et al.* (2015).

2.4 Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico 2 (HER2)

O HER2 é o parceiro dímero do EGFR e demonstra promover o desenvolvimento e a progressão de neoplasias (Figura 4) (Yarden; Sliwkowski, 2001). O HER2, quando superexpresso, aumenta a transformação maligna de astrocitomas. Há evidências que as células do GBM primário expressam maior nível de HER2 que GBMs secundários, ou seja, casos que iniciaram como gliomas de menor grau e sofreram evolução maligna para alto grau secundariamente (Mineo *et al.*, 2006; WICHMANN *et al.*, 2014). A terapia alvo utilizando anticorpos específicos para HER2 foi aprovada como tratamento adjuvante do carcinoma de mama (Kulkarni; Hicks, 2008). O anticorpo cetuximab liga-se especificamente a região extracelular do EGFR e foi aprovado pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA) para tratamento de carcinomas, incluindo tratamento único para câncer de pulmão recorrente ou metastático (Mohan *et al.*, 2014). Porém, os ensaios envolvendo gliomas cerebrais até o momento não demonstraram impacto em sobrevida.

Figura 4 – Rede de sinalização mediada pelo receptor HER2



*O HER2 participa da sinalização por meio de sua própria fosforilação constitutiva, bem como pela transativação de seus parceiros de heterodimerização. Os receptores tirosina fosforilados são acoplados a várias cascatas bioquímicas, incluindo a via da fosfoinosítideo-3-quinase (PI3K) e a quinase regulada por sinal extracelular (ERK), que pertence à família MAPK. A ativação de ERK é mediada pela via RAS-RAF-MEK e leva à proliferação celular por meio da ativação de vários alvos nucleares, incluindo o complexo AP1 (FOS e JUN), MYC, que regula a progressão do ciclo celular, e proteína contendo o domínio ETS Elk-1, um membro da família ETS de fatores de transcrição. SHC e GRB2 são proteínas adaptativas que compartilham a capacidade de se ligarem entre si, bem como receptores tirosina fosforilados. O heterodímero EGFR/HER2 também se acopla à fosfolipase C (PLC) e à

proteína quinase C a jusante. Por outro lado, os heterodímeros contendo ErbB-3/HER3 ativam fortemente outra quinase, a AKT, por meio de uma quinase lipídica, a PI3K, levando à ativação de mTOR. A ativação da AKT bloqueia a sinalização via BAD, uma proteína exclusiva da BH3, que contribui para a homeostase tecidual ao regular o início da apoptose. A ativação da AKT inibe o FKHR e o inibidor da quinase dependente de ciclina p27KIP. O fator de transcrição *forkhead box O1* (FKHR, FOXO1) é um membro da família FOXO de fatores de transcrição, envolvido na supressão tumoral e na morte celular.

Fonte: Adaptado de Guleng (2013).

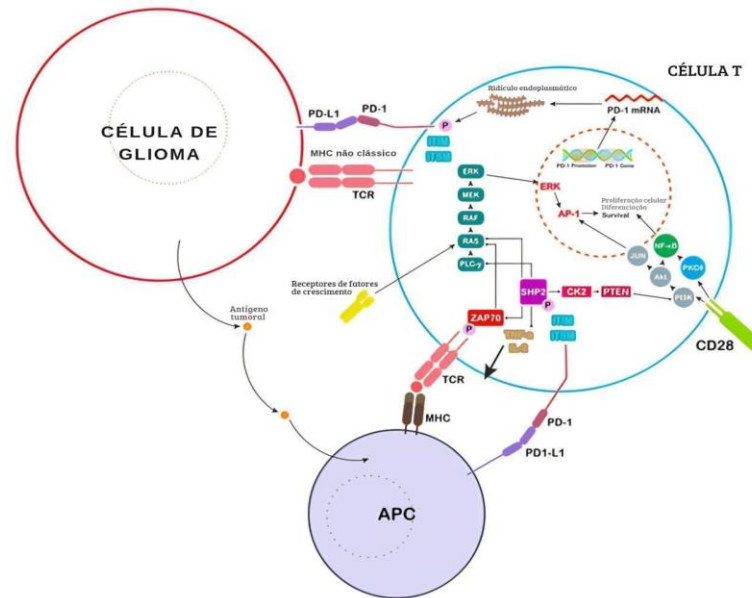
2.5 Ligante de Morte Programada 1 (PD-L1)

O microambiente em gliomas é uma rede complexa de neuroinflamação imunossupressora. Devido a barreira hematoencefálica, fisiologicamente há uma rarefação de células T (Jackson; Choi; Lim, 2019). Os mecanismos de escape da imunovigilância incluem a expressão tumoral de PD-L1, um regulador negativo de ativação de linfócitos que interage com Receptor de Morte Programada 1 (PD-1) expresso por linfócitos TCD4+ ativado ou linfócitos TCD8+ (Lim *et al.*, 2018).

A superexpressão de PD-L1 em células de GBM e microglia promove a ligação efetiva de PD-L1 a PD-1, anulando a resposta citotóxica relacionada às células TCD4+ e TH1 do tecido neoplásico. O PD-L1 é expresso e secretado por células neoplásicas, Células Presentadoras de Antígenos (APCs), linfócitos B e células parenquimatosas, culminando em indução da apoptose ou anergia de células T, e modulando a inflamação. A ligação do PD-1 ao receptor PD-1 correspondente ativa a proteína tirosina fosfatase SHP-2, que desfosforila Zap 70. Esse processo reduz a atividade citotóxica dos linfócitos (Figura 5) (Litak *et al.*, 2019).

O uso de anticorpos que bloqueiam os pontos de controle imunológico demonstra atividade em uma variedade de tumores sólidos. A maioria das séries publicadas sugerem que a expressão de PD-L1 em gliomas seja um marcador de pior prognóstico, respondendo por rápida progressão tumoral e menor sobrevida livre de doença (Nduom *et al.*, 2016; Zeng *et al.*, 2016). Vários ensaios apontam para o tratamento neoadjuvante com imunoterapia no GBM recorrente e demonstraram um efeito significativo na melhora da sobrevida global (Cloughesy *et al.*, 2019).

Figura 5 – Evasão imunológica via o checkpoint PD-1/PD-L1



*O PD-L1 é expresso e secretado por células neoplásicas, APCs, linfócitos B e células parenquimatosas, culminando em indução da apoptose ou anergia de células T e modulando a inflamação. A ligação do PD-1 ao receptor PD-1 correspondente ativa a proteína tirosina fosfatase SHP-2, que desfosforila Zap 70. Esse processo culminará na redução da atividade citotóxica dos linfócitos.

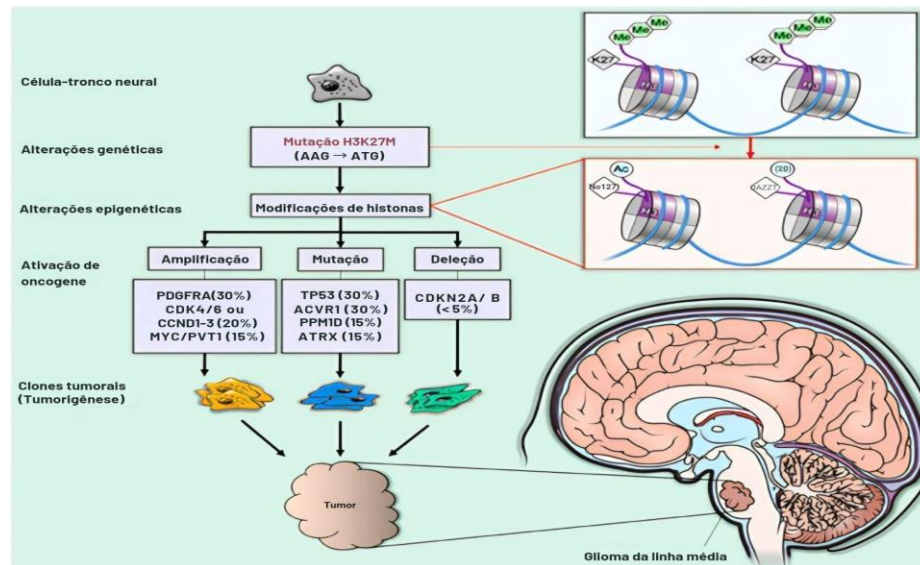
Fonte: Adaptado de Omsland *et al.* (2019).

2.6 H3K27M

As mutações nos genes da histona estão associadas a uma alteração molecular relacionada a tumores de localização preferencial em linha média que apresentam péssimo prognóstico, sendo mais comuns em população pediátrica (Louis *et al.*, 2016). Os pacientes com este diagnóstico tem uma baixa sobrevida com expectativa de 9 até 19 meses. Esses tumores abrigam, em geral, mutações somáticas no gene que codifica a variante da histona H3.3 (H3F3A) ou Genes HIST1H3B/C, como resultado da troca de uma metionina por uma lisina no resíduo de aminoácido 27 (K27M) (Wang *et al.*, 2018).

Ressalta-se que esta mutação pode ser localizada em outras topografias fora da linha média e em populações adultas (Wang *et al.*, 2018), e se associa a outras alterações moleculares: perda de ATRX, superexpressão de p53 e elevado marcador de proliferação celular do Antígeno Ki-67 (Ki-67); além de grandes volumes tumorais (Figura 6) (Wang *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2021).

Figura 6 – Glioma H3K27 mutados



*A mutação H3K27M é uma mutação somática recorrente com erro de sentido (AAG → ATG), resultando na substituição de lisina 27 por metionina (p. Lys27Met: K27M) em variantes de histona 3 (H3) (quadrante roxo). A linha azul representa o DNA de fita dupla enrolado em histonas (cilindros curtos e segmentados) regulando a expressão gênica normal. A mutação H3K27M leva à perda global da trimetilação de H3K27 (hexágonos verdes) e ao subsequente ganho de acetilação de H3K27 (círculos azuis), que está ligada à oncogênese (amplificação, mutação e deleção gênica) e, subsequentemente, à tumorigênese.

Fonte: Adaptado de Mackay *et al.* (2021).

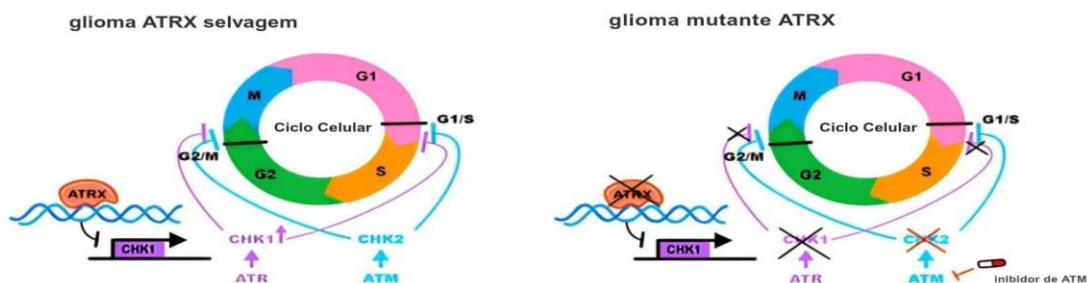
2.7 Síndrome de Displasia Intelectual Ligada ao Cromossomo X da Alfa Talassemia (ATRX)

O gene ATRX está associado a produção de uma proteína de remodelação da cromatina importante na replicação do DNA, estabilidade do telômero, transcrição genética e coesão dos cromossomos durante a divisão celular. Este gene é recrutado para o local do dano ao DNA, sendo ativado e envolvido no ponto de verificação e reinício fiel da replicação (Valle-García *et al.*, 2016). A mutação do gene ATRX em gliomas é observada, em geral, na população mais jovem. Em pacientes pediátricos, foi relatado que a mutação de ATRX ocorreu em 31% dos diagnósticos de gliomas de alto grau, frequentemente com mutação concomitante de gene TP53 e mutação pontual do H3F3A. Já em pacientes adultos, a mutação ocorreu com menos frequência no GBM, sendo mais frequentemente encontrada em gliomas de baixo grau (Killela *et al.*, 2014).

A mutação desencadeará uma perda da expressão gênica, portanto, silenciamento ou negativação. Alguns estudos mostram percentuais da mutação em 45% dos astrocitomas

grau 3 e 10% dos oligodendrogliomas grau 3 (Wiestler *et al.*, 2013). Destaca-se que o alongamento alternativo dos telômeros (ALT) é particularmente comum em tumores cerebrais astrocíticos, sendo este mecanismo decorrente das mutações em ATRX (Amorim *et al.*, 2016). Há forte associação entre mutações em TP53, Isocitrato Desidrogenase 1 (IDH1) e as mutações em gene ATRX (Figura 7) (Eckel-Passow *et al.*, 2015).

Figura 7 – Gliomas com mutações ATRX



*O ATRX se liga aos elementos reguladores do gene de transição de fase do ciclo celular da Quinase do ponto de checagem 1 no glioma. A deficiência de ATRX resulta em redução da Quinase do ponto de checagem 1, o que aumenta a dependência de quinase mutada ataxia telangetásica - ATM. A perda de ATRX prejudicou a capacidade de manter o ponto de verificação do ciclo celular G2/M após a radiação e melhorou a radiosensibilização com inibidores de ATM.

Fonte: Adaptado de Kaplun *et al.* (2023).

2.8 P53

O gene P53 atua nos mecanismos de reparo de DNA danificado antes da divisão celular, induzindo a parada do ciclo celular ou desencadeando a apoptose (Figura 8) (Ozaki; Nakagawara, 2011).

Figura 8 – Estrutura e funcionamento



*A p53 é ativada por uma série de sinais de estresse celular (estresse nutricional, condições hipóxicas, ativação de oncogenes, danos ao DNA e estresse oxidativo por espécies reativas de oxigênio). As respostas clássicas, ou canônicas da p53, incluem a parada do ciclo celular e o reparo de danos ao DNA, que colocam a célula em um estado

de senescência ou induzem apoptose. Funções não canônicas e controladas de morte celular programada incluem vias de autofagia, necrose, necroptose e ferroptose. Processos fisiológicos normais, como a ativação hormonal, também podem levar à parada do ciclo celular induzida pela p53.

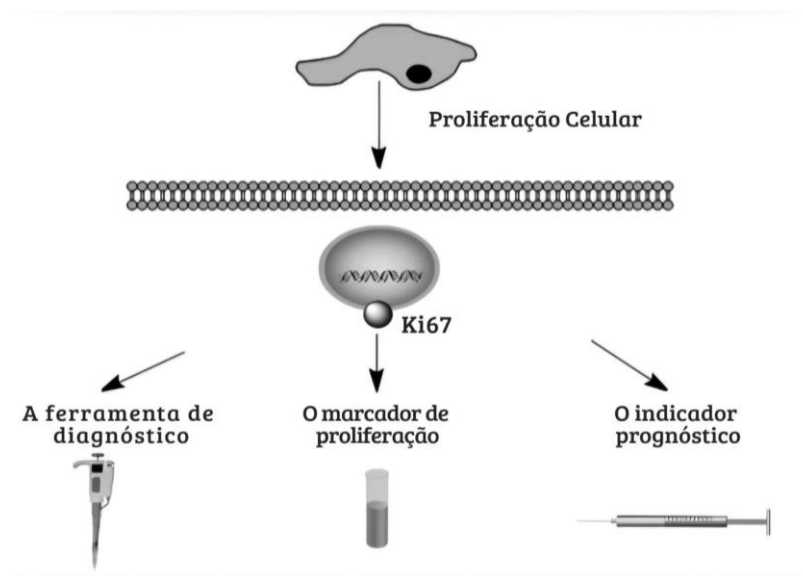
Fonte: Adaptado de Gerdes *et al.* (1983).

2.9 Ki-67

É um marcador de proliferação celular descrito pela primeira vez em 1983, sendo uma proteína nuclear expressa nas fases G1, S, G2 e M do ciclo celular, então rapidamente catabolizada no final da fase M e não detectável nas células G0 e G1 inicial.

Este marcador é usado para ajudar a diferenciar entre casos de alto e baixo grau, sendo fundamental para classificar vários tumores ou definir prognóstico (Figura 9) (Gerdes *et al.*, 1983; Scholzen *et al.*, 2000).

Figura 9 – Estrutura e funcionamento



*A proteína nuclear Ki-67 (pKi-67) é um indicador prognóstico e preditivo estabelecido para a avaliação da proliferação celular.

Fonte: Adaptado de Li *et al.* (2015).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar as alterações moleculares, através do perfil imuno-histoquímico, dos biomarcadores EGFR, NTRK, IDH1, PD-L1, H3K27M, ATRX, P53, Her2 e KI-67, em pacientes adultos portadores de gliomas cerebrais, correlacionando-as aos aspectos epidemiológicos, clínicos, radiológicos, patológicos e terapêuticos. Adicionalmente, investigar a interação entre vias gliomagênicas e seu impacto na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão, com foco em potenciais alvos para a medicina de precisão.

3.2 Específicos

- a) Identificar a prevalência das alterações moleculares selecionadas em pacientes adultos com glioma;
- b) Associar o perfil molecular aos tipos histológicos, graus tumorais e achados histopatológicos;
- c) Analisar a associação entre os marcadores moleculares e as características clínicas, epidemiológicas e radiológicas;
- d) Avaliar o impacto das alterações moleculares no desfecho clínico, especificamente na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão, considerando as diferentes abordagens terapêuticas realizadas;
- e) Investigar a relação biológica entre as vias gliomagênicas estudadas e suas possíveis interações gênicas no processo de gliomagenese;
- f) Discutir as alterações moleculares detectadas com os principais alvos terapêuticos descritos na literatura e sua implicação na medicina de precisão.

4 MÉTODOLOGIA

O estudo é um corte transversal retrospectivo com análise de 241 pacientes adultos, maiores de 18 anos, diagnosticados com gliomas cerebrais, no período entre 2013 e 2023, em hospital de referência no tratamento de tumores cerebrais do estado do Ceará, Brasil. Os pacientes foram selecionados no banco de dados do laboratório de patologia da instituição com base no diagnóstico de glioma cerebral realizado nesse período. Foram feitas coletas de dados clínicos, epidemiológicos e radiológicos por revisão de prontuários. Todos os diagnósticos patológicos foram confirmados por dois patologistas de acordo com os critérios da OMS em sua última edição de 2021 (Livro da OMS Tumores do Sistema Nervoso Central, 2021, 5ª ed., vol. 6) com ampla experiência e expertise em neuropatologia. Os casos selecionados foram submetidos à técnica de Microarranjos de Tecido (TMA) e realização de estudo imuno-histoquímico.

4.1 Critérios de inclusão

Os pacientes foram selecionados de banco de dados do Laboratório de Patologia do Hospital Geral de Fortaleza, Ceará, Brasil, com base no diagnóstico de glioma cerebral realizado no período entre 2013 e 2023, após confirmação diagnóstica e com base na disponibilidade de tecido suficiente para análise imuno-histoquímica. Somente foram incluídos casos que apresentavam informações clínicas, radiológicas e epidemiológicas relevantes reportadas em prontuários.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aplicado aos participantes do estudo e arquivado sob a responsabilidade dos pesquisadores autores sob o Termo do Fiel Depositário. Em caso de falecimento dos pacientes analisados ou não possibilidade de estabelecimento de contato, mesmo após mais de 3 tentativas, conforme informações de números de telefone, e-mail ou endereços fornecidos, foi aplicada a dispensa do TCLE.

4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que não apresentavam material suficiente para realização de estudo imuno-histoquímico, assim como os que não receberam tratamento padrão com cirurgia, quimioterapia convencional ou temozolomida, radioterapia, cuidados paliativos, abandonaram o tratamento ou perderam seguimento clínico.

4.3 Comitê de ética

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Geral de Fortaleza - HGF, Ceará, Brasil. Certificado de Apresentação para Apreciação Ética: 73630223.1.0000.5040, em 07 de outubro de 2023. O investigador principal e os demais colaboradores envolvidos no projeto utilizaram os dados provenientes dessa pesquisa apenas para os fins descritos e cumpriram todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados. Ressalta-se que a divulgação das informações coletadas ocorreu somente de forma anônima.

4.4 Avaliação histopatológica

Os aspectos histopatológicos avaliados foram baseados nos principais critérios morfológicos descritos no livro de tumores cerebrais da OMS (Tumores do Sistema Nervoso Central, 2021, 5ª ed., vol. 6.), a saber:

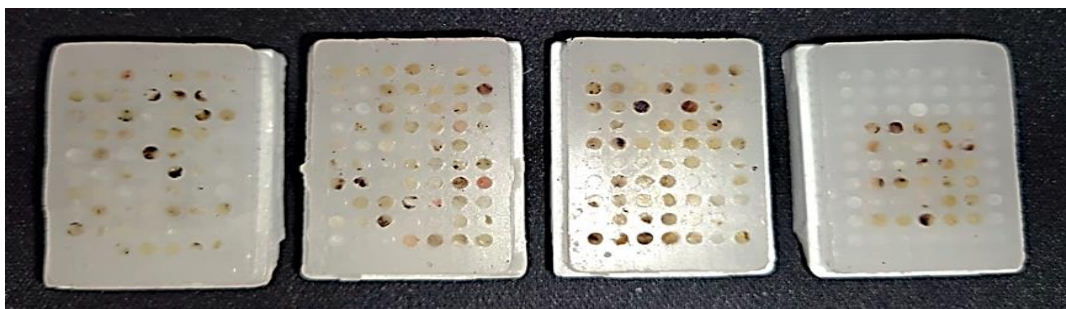
- a) Celularidade intratumoral: baixa, moderada e elevada;
- b) Contagem de figuras de mitoses:
 - i. 0, 01 a 05 e mais que 05 mitoses por mm² de área tumoral analisada em campo de grande aumento;
- c) Proliferação microvascular de vasos sanguíneos intratumorais: presente ou ausente;
- d) Necrose intratumoral: presente ou ausente;
- e) Pleomorfismo: leve, moderado e acentuado;
- f) Número de estruturas ou lobos cerebrais acometidos:
 - i. Identificados por exames de imagem.

4.5 Técnica de microarranjo de tecidos (TMA)

Blocos de parafina foram confeccionados contendo amostras de todos os tumores utilizando a técnica de TMA. Foram realizados *punchs* de 2,0 mm para coleta de material tumoral em áreas representativas, selecionadas em blocos de parafina de cada caso, utilizando-se o conjunto Quick-Ray® - Manual de microarranjo de tecidos (Unitma Co., Ltd. Seoul, Korea).

No total, 241 *punchs* foram realizados, sendo confeccionados 4 blocos de TMA. Adicionou-se em cada bloco de TMA 01 *punch* de 2,0 mm (no vértice) contendo tecido cerebral cortical benigno de adulto, com o objetivo de servirem de controle externo da reação imuno-histoquímica (Figura 10).

Figura 10 – Blocos de TMA



Fonte: Elaborada pelo autor.

4.6 Imuno-histoquímica (IHQ)

- a) Cortes de 4 micrômetros de espessura de cada bloco de TMA foram realizados e colocados em lâminas de silano adequadas para reação de imuno-histoquímica;
- b) Micrótomo da marca LEICA RM2125 RTS foi utilizado para confecção dos cortes de parafina;
- c) Foram realizadas reações de imuno-histoquímica em plataforma automatizada BenchMark ULTRA IHC/ISH Staining (Ventana Medical Systems, Inc., Tucson-AZ).
- d) Os seguintes anticorpos e seus respectivos clones foram utilizados (Tabela 7):

Tabela 7 – Lista de anticorpos e clones utilizados nas reações imuno-histoquímicas dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

ANTICORPO	CLONE	FABRICANTE
IDH1	R132H	Dako
ATRX	CL0537	Human Tagged ORF
Pan-TRK	EPR17341	Roche
EGFR	LA22	Abcam
H3K27M	RM192	Clinisciences
P53	DO7-1	Dako
KI-67	MIB1	Dako
PD-L1	SP142	Roche
HER2	4B5	Roche

Fonte: Elaborada pelo autor.

A marcação por imuno-histoquímica foi realizada com equipamento Ventana Benchmark GX, utilizando o *kit* de amplificação OptiView e *kit* de detecção OptiView DAB IHC. O contraste foi feito com hematoxilina-eosina (HE) e controles positivos também foram avaliados.

Para interpretação dos resultados, avaliou-se a imunexpressão destes marcadores em neurônios e células gliais normais, quando esperado expressão normal dos mesmos, e em células tumorais (Tabela 08).

Não há consenso na literatura atual sobre a forma apropriada de mensuração e interpretação de valores mínimos de positividade para os anticorpos H3K27M, Pan-TRK, PD-L1, HER2 e EGFR quando analisados em tumores gliais em adultos.

Para o H3K27M, o valor considerado como ponto de corte foi de pelo menos 10% de positividade de qualquer intensidade nuclear em células tumorais. Este valor foi determinado conforme recomendações de outros estudos que sinalizam a heterogeneidade de expressão intratumoral (Panwalkar *et al.*, 2017).

Para o Pan-TRK, o valor considerado como ponto de corte foi de pelo menos 10% de positividade de qualquer intensidade em membrana, citoplasma e/ou núcleo de células tumorais. Este valor foi determinado conforme recomendações de outros estudos que sinalizam possibilidade de marcações focais e brandas em células gliais, neuronais ou mesmo em parede muscular de vasos sanguíneos no parênquima cerebral, assim como possibilidade de marcações de secreções ou muco (Solomon *et al.*, 2020).

Para o PD-L1, o valor considerado como ponto de corte foi de pelo menos 1% de positividade de qualquer intensidade em membrana e/ou citoplasma de células tumorais. Este valor foi determinado conforme recomendações de outros estudos que sinalizam interferências de viés de amostragem, diversidade de anticorpos disponíveis, falta de padronização de leitura e diferentes escores para cada tecido analisado (Chen *et al.*, 2020).

Para o Ki-67, o valor considerado como ponto de corte foi de maior ou igual a 10% de positividade de qualquer intensidade em núcleo (Ki-67 elevado), ou menor que 10% de marcação de qualquer intensidade em núcleo de células (Ki-67 baixo). Estes valores estão de acordo com recomendações do livro de tumores cerebrais da OMS como associado a gliomas de alto ou baixo grau, respectivamente (OMS, 2021).

Para o ATRX, o valor considerado como ponto de corte foi de pelo menos 1% de silenciamento ou negatificação de marcação nuclear em células tumorais. A marcação nuclear positiva foi interpretada como funcionamento gênico preservado em células tumorais. Estes

valores estão de acordo com critérios de classificação de gliomas do livro de tumores cerebrais da OMS (OMS, 2021).

Para o EGFR, o valor considerado como ponto de corte foi de pelo menos 10% de positividade de qualquer intensidade em membrana e/ou citoplasma de células tumorais. Não há recomendações ou consenso na literatura atual sobre a forma apropriada de mensuração e interpretação de valores mínimos de positividade para esta reação em tumores cerebrais, sendo, portanto, utilizado as recomendações aplicadas para tumores de pulmão, por serem os sítios mais comumente relacionados e descritos na literatura (Wen *et al.*, 2013).

Para o HER2, o valor considerado como ponto de corte foi a imunorreatividade intensa e completa em membrana em mais do que 10% das células tumorais. Não há recomendações ou consenso na literatura atual sobre a forma apropriada de mensuração e interpretação de valores mínimos de positividade para esta reação em tumores cerebrais, sendo, portanto, utilizado as recomendações aplicadas para tumores de mama, sítios estes mais comumente relacionados e descritos na literatura (Che *et al.*, 2023).

Para o IDH1, o valor considerado como ponto de corte foi de pelo menos 1% de positividade forte em citoplasma de células tumorais (padrão mutado). Estes valores estão de acordo com recomendações do livro de tumores cerebrais da OMS (OMS, 2021).

Para o p53, o valor considerado como ponto de corte foi de maior ou igual a 10% de positividade de qualquer intensidade em núcleo (padrão mutado), ou menor que 10% de marcação de qualquer intensidade em núcleo de células (padrão não mutado). Estes valores estão de acordo com critérios de classificação de gliomas do livro de tumores cerebrais da OMS (OMS, 2021).

Tabela 8 – Valores e pontos de corte para cada anticorpo utilizado nas reações imuno-histoquímicas dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

ANTICORPO	VALORES E PONTO DE CORTE
H3K27M	Imunoexpressão nuclear de qualquer intensidade em mais de 10% das células neoplásicas
Pan-TRK	Imunoexpressão citoplasmática, membranas ou nuclear de qualquer intensidade em mais de 10% das células neoplásicas
PD-L1	Imunoexpressão citoplasmática e/ou membranas de qualquer intensidade em mais de 1% das células neoplásicas
Ki67	Imunoexpressão nuclear de qualquer intensidade maior ou igual a 10% em células tumorais (elevado) ou menor que 10% em células tumorais (baixo)
ATRX	Imunoexpressão nuclear negativa (silenciamento gênico) em mais de 1% das células neoplásicas. Para

EGFR	este anticorpo, estabeleceu-se que a marcação nuclear positiva foi considerada como atividade gênica preservada ou retida; e quando havia negatificação ou silenciamento foi considerado como padrão mutado
HER2	Imunoexpressão citoplasmática ou membranar de qualquer intensidade em pelo menos 10% das células neoplásicas.
IDH1	Imunoexpressão intensa e completa em membrana em mais do que 10% das células tumorais
p53	Imunoexpressão citoplasmática de qualquer intensidade em pelo menos 1% das células neoplásicas
	Imunoexpressão nuclear de qualquer intensidade em pelo menos 10% das células neoplásicas (padrão mutado)

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.7 Análise de dados

Os dados de imunoexpressão foram categorizados em baixa e alta expressão com base na mediana de imunomarcção, e esses dados foram associados com os dados clínico-patológicos por meio do teste qui-quadrado ou exato de Fisher. Curvas de Kaplan Meier de sobrevida global e livre de recorrência foram criadas por meio da diferença entre a data de início do tratamento e a data de recorrência ou morte para os desfechos positivos ou data da última consulta para as mensuras. As curvas foram comparadas por meio do teste Log-Rank Mantel Cox (análise bivariada) e modelo de regressão de Cox (análise multivariada). Todas as análises foram realizadas adotando uma confiança de 95% no *software* SPSS versão 20.0 para Windows.

5 RESULTADOS

5.1 Análise epidemiológica, clínica e radiológica

Dos 241 pacientes avaliados evidenciou-se que a maioria eram de cor parda (75,8%), seguido de negros (16,6%) e brancos (7,6%). A faixa etária encontrada foi que 54,1% dos pacientes tinham até 50 anos e 45,9% tinham mais de 50 anos, além disso, 44% eram do sexo feminino e 56% eram do sexo masculino. Quanto ao grau de escolaridade, a maior parte dos pacientes tinham baixo nível educacional, tendo a maioria concluído o ensino fundamental (32,6%) ou sendo apenas alfabetizados (24,4%), seguido de ensino médio (30,2%) e ensino superior (12,8%), além de um pequeno percentual com esta variável não registrada em prontuário (Tabela 9)

Outro importante fator avaliado foi a localização tumoral por descrição dos dados da ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC), sendo a indeterminada a mais comum e descrita apenas como cérebro (68,9%); seguida da localização frontal (9,1%), temporal (7,9%), frontoparietal (7,2%), parietal (2,2%), temporoparietal (1,9%) e corpo caloso (1,9%), além de outras localizações menos comuns (Tabela 9).

Quadro relacionado localização da lesão e grau tumoral, uma vez sendo sinalizada a localização exata da desta, observou-se que os tumores grau 4 localizavam-se mais frequentemente em lobos frontal (10,6%), temporal (7,3%), parietotemporal (4,1%), frontoparietal (3,3%), parietal ou insular (2,4%, cada), dentre outras localizações menos comuns. Os tumores grau 3 localizavam-se mais frequentemente em lobos frontoparietal, temporal e parietal ou intraventricular (7,4%, cada). Já os tumores grau 2 exibiram localização preferencial temporal (9,9%), frontal (8,8%) ou frontoparietal (7,7%) ($p=0,04$) (Tabela 11).

Tabela 9 – Dados epidemiológicos e clínicos avaliados em pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

Dados epidemiológicos e clínicos	N (%)
Cor	
Branco	16 (7.6)
Pardo	160 (75.8)
Negro	35 (16.6)
Idade	
Até 50	99 (54.1)
>50	84 (45.9)
Sexo	
Feminino	106 (44.0)
Masculino	135 (56.0)
Instrução	
Alfabetizado	21 (24.4)
EF	28 (32.6)

EM	26 (30.2)
ES	11 (12.8)
Localização	
Frontal	22 (9.1)
Cérebro	151 (68.9)
Frontal-parietal	13 (7.2)
Temporal	20 (7.9)
Parietal	6 (2.2)
Parietal-temporal	5 (1.9)
Corpo caloso	5 (1.9)
Fossa posterior	3 (0.9)
Insular	3 (0.8)
Intraventricular	3 (0.6)
Occipital	3 (0.6)
Tálamo	4 (0.8)
Tronco cerebral	3 (0.5)

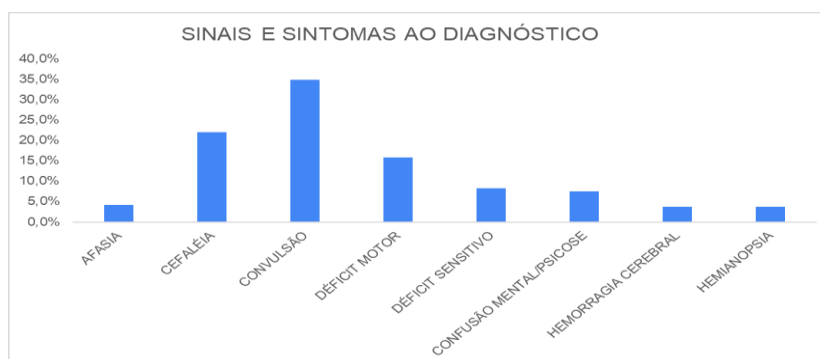
*Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

**EF: Ensino fundamental / EM: Ensino médio / ES: Ensino superior.

Fonte: Elaborada pelo autor.

As características clínicas de manifestação da doença também foram investigadas e agrupadas como principal queixa do paciente ao diagnóstico, tendo sido a crise convulsiva a mais comum (34,9%), seguida de cefaleia (22,0%), déficit motor (15,8%), déficits sensitivos (8,3%), confusão mental ou psicose (7,5%), afasia (4,1%), hemorragia cerebral (3,7%) e hemianopsia (3,7%) (Figura 11).

Figura 11 – Sinais e sintomas avaliados em pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023



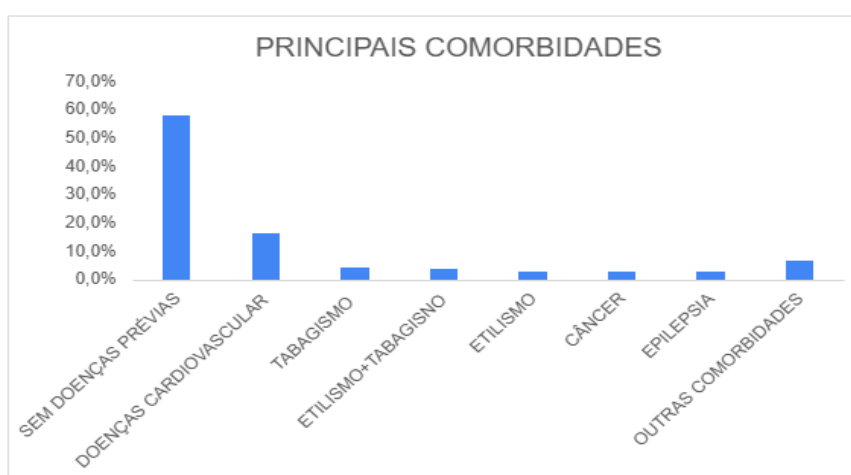
*Dados expressos em forma de percentual.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Estes estudo avaliou ainda comorbidades, síndromes e doenças prévias relevantes. Constatou-se que a maioria dos pacientes do estudo não reportaram nenhuma doença prévia, afirmando-se hígidos até o momento do diagnóstico do tumor cerebral (58,1%), seguido de

portadores de alguma doença cardiovascular, como hipertensão, doença aterosclerótica coronariana ou insuficiência cardíaca coronariana (16,2%), tabagismo isoladamente (4,1%), etilismo e tabagismo combinados (3,7%), etilismo isoladamente (2,5%), câncer (2,5%) e epilepsia (2,5%), além de outras doenças menos comuns (ansiedade, gestação, hipotireoidismo, depressão, doença de Alzheimer, hepatopatia crônica, hidrocefalia, hidronefrose bilateral, neurofibromatose tipo 1 (NF1), neurosífilis, surdez congênita, portadores do vírus da imunodeficiência humana e neurocisticercose) (Figura 12).

Figura 12 – Principais comorbidades avaliadas em pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023



*Dados expressos em forma de percentual.

Fonte: Autor (2026).

O número de estruturas ou lobos cerebrais acometidos identificados por exames de imagem segundo registros em prontuários e foram contabilizados a fim de verificar o potencial de infiltração e agressividade tumoral, sendo observado que 75,5% dos pacientes apresentavam infiltração de uma única estrutura cerebral e 24,5% mais que um estrutura acometida (Tabela 10)

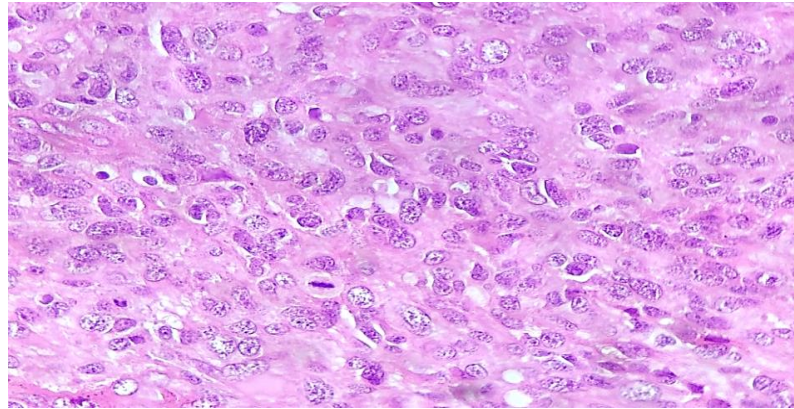
5.2 Classificação e grau tumoral

Os gliomas foram classificados quanto ao seu diagnóstico em Astrocitomas (46,9%), Oligodendrogliomas (17,8%) e GBMs (35,3%). Do total de gliomas analisados, a maioria foram classificados como tumores grau 4 (51,0%), seguido de tumores grau 2 (37,7%) e tumores grau 3 (11,2%) (Tabela 10).

5.3 Aspectos anatomopatológicos

Os aspectos avaliados revelaram que a maioria dos tumores exibiram características de elevada celularidade (48,13%) (Figura 13), presença de necrose (53,5%) (Figuras 14A e 14B), índice mitótico entre 01 e 05 mitoses (41,9%) (Figura 15), proliferação microvascular de vasos sanguíneos intratumorais (56,8%) (Figuras 16A e 16B) e acentuado pleomorfismo (52,3%) (Figura 17).

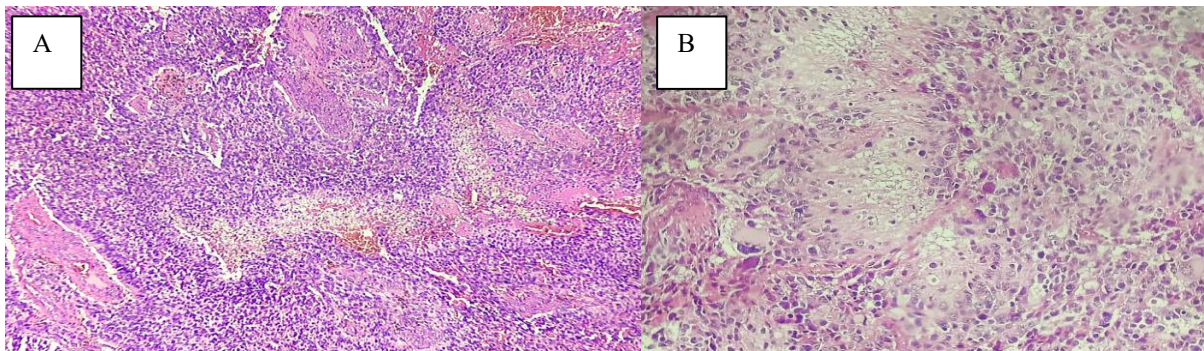
Figura 13 – Fotomicrografia de Astrocitoma grau 3, Coloração HE, aumento intermediário 200x



*Fotomicrografia revelando elevada celularidade, além de pleomorfismo e mitoses em Astrocitoma grau 3.

Fonte: Elaborada pelo autor.

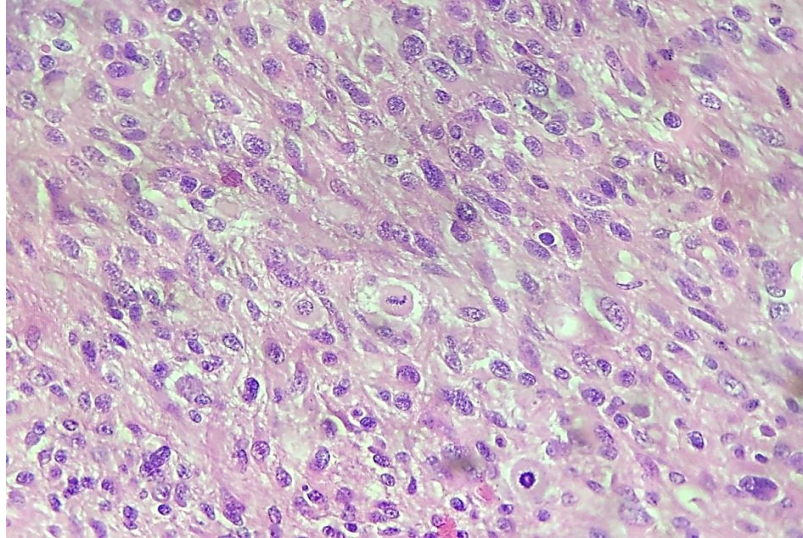
Figuras 14A e 14B – Fotomicrografia de Glioblastoma, Coloração HE, aumento intermediário 200x



*Fotomicrografia revelando áreas de necrose intratumoral. Destaque para o aspecto em paliçada (A e B), com disposição radial das células ao redor de área central necrótica em Glioblastoma.

Fonte: Elaboradas pelo autor.

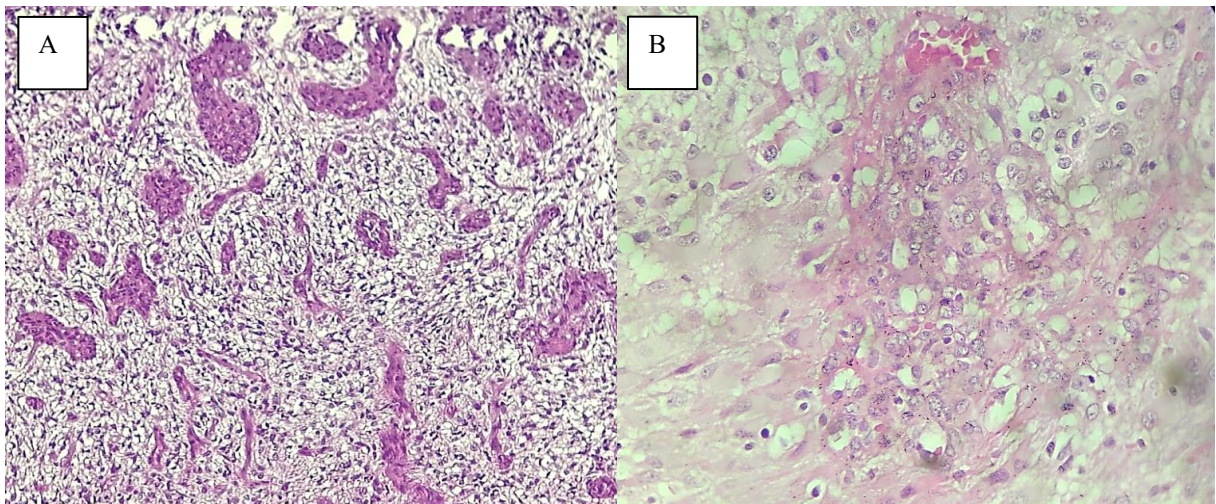
Figura 15 – Fotomicrografia de Astrocitoma grau 4, Coloração HE, aumento intermediário 200x



*Fotomicrografia revelando frequentes mitoses em Astrocitoma grau 4.

Fonte: Elaborada pelo autor.

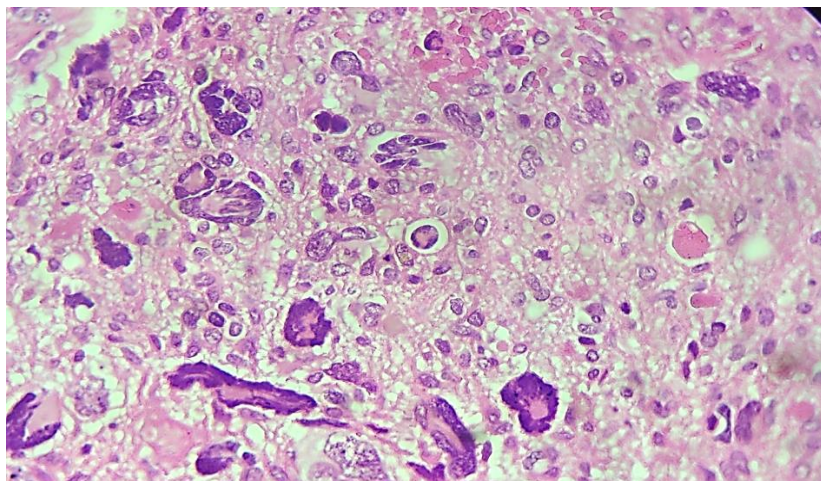
Figuras 16A e 16B – Fotomicrografia de Glioblastoma, Coloração HE, aumento intermediário 200x



*Fotomicrografia revelando proliferação microvascular em Astrocitoma grau 4. Destaque em figura B para o aspecto glomerulóide.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 17 – Fotomicrografia de Glioblastoma, Coloração HE, aumento intermediário 200x



*Fotomicrografia revelando pleomorfismo acentuado em Glioblastoma.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 10 – Achados anatomopatológicos avaliados em pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

Achados anatomopatológicos	N (%)
Astrocitoma	113 (46.9)
Glioblastoma	85 (35.3)
Oligodendroglioma	43 (17.8)
Grau	
2	91 (37.8)
3	27 (11.2)
4	123 (51.0)
Celularidade	
Baixo	72 (29.8)
Moderado	53 (22.0)
Alto	116 (48.1)
Necrose	
Não	112 (46.5)
Sim	129 (53.5)
Mitoses	
0 mitoses	84 (34.9)
1-5 mitoses	101 (41.9)
>5 mitoses	56 (23.2)
Proliferação microvascular	
Não	104 (43.2)
Sim	137 (56.8)
Pleomorfismo	
Baixo	81 (33.6)
Moderado	34 (14.1)
Acentuado	126 (52.3)
Número estruturas acometidas	
Até 1	182 (75.5)
>1	59 (24.5)

*Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

Fonte: Elaborada pelo autor.

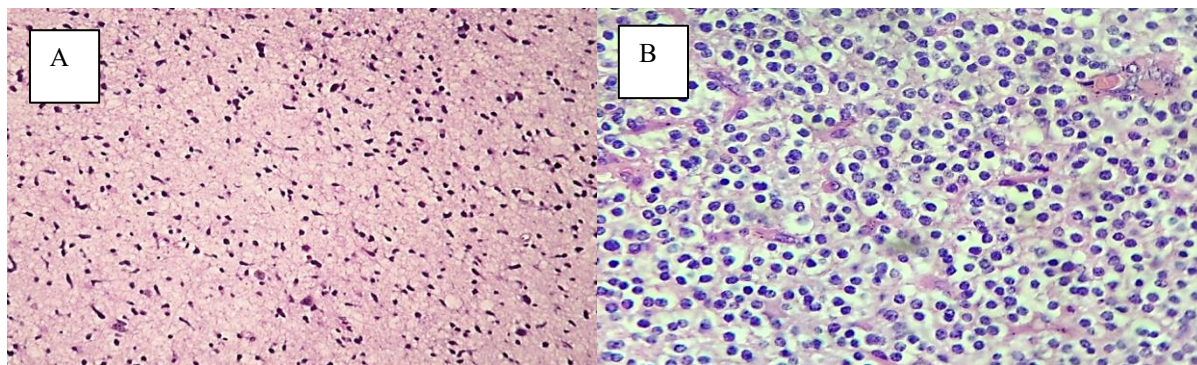
5.4 Grau tumoral e alterações morfológicas de maior agressividade

- a) Celularidade: elevada celularidade em tumores grau 4 (88,6%) e em tumores grau 3 (22,2%) ($p= 0,000$);
- b) Necrose: presente na maioria dos tumores grau 4 (96,7%) ($p= 0,000$);
- c) Mitoses: presença de mais de 5 mitoses /mm² em tumores grau 4 (41,5%) e tumores grau 3 (18,5%) ($p\leq 0,001$);
- d) Proliferação vascular: destaca-se que a maioria dos pacientes com tumores grau 4 exibiam este marcador (96,7%) ($p\leq 0,001$);
- e) Pleomorfismo: acentuado nos tumores grau 4 (88,6%) e em tumores grau 3 (51,9%) ($p= 0,000$) (Tabela 11).

5.5 Relação entre grau tumoral e tipo histológico

Do total de tumores grau 4, observou-se que a maioria era representada por glioblastomas (69,1%), seguida de astrocitomas (30,9%) (Figuras 18A e 18B). Para os tumores grau 3, a maioria foram de astrocitomas (59,3%), seguido de oligodendrogliomas (40,7%) (Figuras 19A e 19B), assim como para os tumores grau 2, sendo a maior parte de astrocitomas (64,8%), seguido de oligodendrogliomas (35,2%) (Figuras 20A e 20B) ($p\leq 0,001$).

Figuras 18A e 18B – Fotomicrografia de Gliomas grau 2, Coloração HE, aumento intermediário 200x

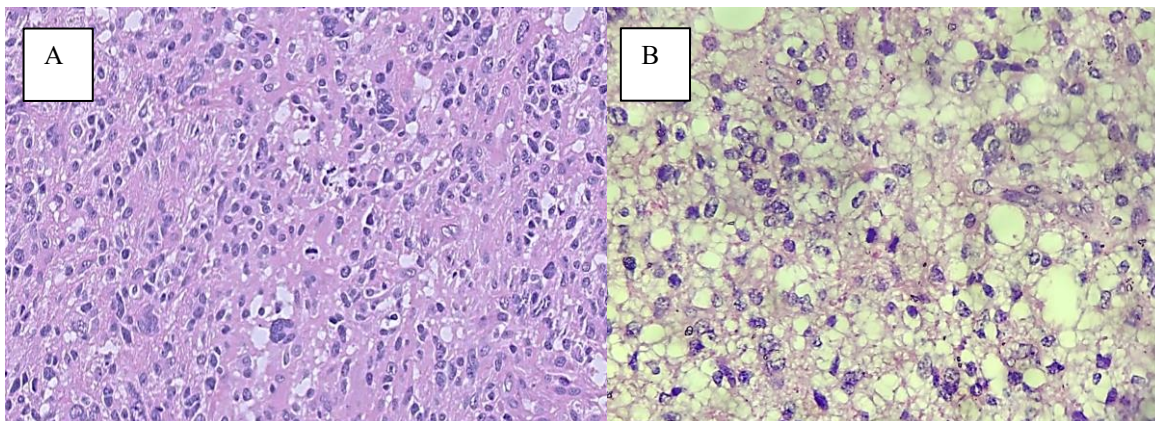


*Fotomicrografia revelando gliomas de baixo grau, astrocitoma grau 2 da OMS (A) e oligodendroglioma grau 2 da OMS (B).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Figuras 19A e 19B – Fotomicrografia de Gliomas de alto grau - grau 3 da OMS, Coloração HE,

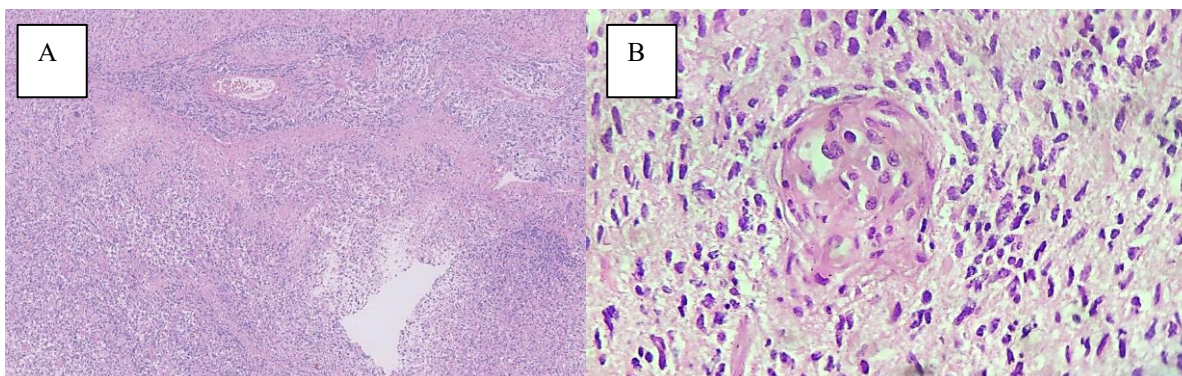
aumento intermediário 200x



*Fotomicrografia revelando gliomas de alto grau com destaque para o pleomorfismo e eventuais figuras de mitose, astrocitoma grau 3 da OMS (A) e oligodendroglioma grau 3 da OMS (B).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Figuras 20A e 20B – Fotomicrografia de Gliomas de alto grau - grau 4 da OMS, Coloração HE, aumento intermediário 200x



*Fotomicrografia revelando gliomas de alto grau com destaque para a necrose em paliçada em um Glioblastoma grau 4 da OMS (A) e proliferação microvascular em um Astrocitoma grau 4.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.6 Relação entre grau tumoral e idade

Os tumores grau 2 foram mais frequentes em pacientes com menos de 50 anos (69,1%), enquanto os de grau 3 também foram mais frequentes na faixa etária mais jovem (72,7%). Por sua vez, os tumores grau 4 foram mais frequentes em pacientes com mais de 50 anos (61,3%) ($p \leq 0,001$) (Tabela 11).

Tabela 11 – Relação entre o grau tumoral, características epidemiológicas, clínicas e anatomo-patológicas em pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

	Grau 2 N(%)	Grau 3 N(%)	Grau 4 N(%)	Valor de p
Cor				
Branco	6 (7,4)	3 (12,0)	7 (6,7)	0,793
Pardo	63 (77,8)	19 (76,0)	78 (74,3)	
Negro	12 (14,8)	3 (12,0)	20 (19,0)	
Idade				
Até 50	47 (69,1)	16 (72,7)	36 (38,7)	≤0,001
>50	21 (30,9)	6 (27,3)	57 (61,3)	
Sexo				
Feminino	47 (51,6)	9 (33,3)	50 (40,7)	0,138
Masculino	44 (48,4)	18 (66,7)	73 (59,3)	
Instrução				
Alfabetizado	4 (12,9)	2 (18,2)	15 (34,1)	0,177
EF	11 (35,5)	6 (54,5)	11 (25,0)	
EM	12 (38,7)	3 (27,3)	11 (25,0)	
ES	4 (12,9)	0 (0,0)	7 (15,9)	
Complicações adjuvantes				
Não	61 (89,7)	21 (95,5)	83 (89,2)	0,671
Sim	7 (10,3)	1 (4,5)	10 (10,8)	
RT				
Não	80 (87,9)	23 (85,2)	93 (75,6)	0,064
Sim	11 (12,1)	4 (14,8)	30 (24,4)	
QT				
Não	70 (76,9)	21 (77,8)	87 (70,7)	0,527
Sim	21 (23,1)	6 (22,2)	36 (29,3)	
Localizações				
Frontal	8 (8,8)	1 (3,7)	13 (10,6)	0,043
Cérebro	55 (60,4)	15 (55,6)	81 (65,9)	
Frontal-parietal	7 (7,7)	2 (7,4)	4 (3,3)	
Temporal	9 (9,9)	2 (7,4)	9 (7,3)	
Parietal	1 (1,1)	2 (7,4)	3 (2,4)	
Parietal-temporal	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,1)	
Corpo caloso	3 (3,3)	1 (3,7)	1 (0,8)	
Fossa posterior	1 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,6)	
Insular	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,4)	
Intraventricular	0 (0,0)	2 (7,4)	1 (0,8)	
Occipital	2 (2,2)	1 (3,7)	0 (0,0)	
Tálamo	2 (2,2)	1 (3,7)	1 (0,8)	
Tronco cerebral	3 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Histopatológico				
Astrocitoma	59 (64,8)	16 (59,3)	38 (30,9)	≤0,001
Glioblastoma	0 (0,0)	0 (0,0)	85 (69,1)	
Oligodendroglioma	32 (35,2)	11 (40,7)	0 (0,0)	
Celularidade				
Baixo	67 (73,6)	2 (7,4)	3 (2,4)	≤0,001
Moderado	23 (25,3)	19 (70,4)	11 (8,9)	
Alto	1 (1,1)	6 (22,2)	109 (88,6)	
Necrose				
Não	91 (100)	27 (100)	4 (3,3)	≤0,001
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)	119 (96,7)	
Mitoses				
0 mitoses	78 (85,7)	2 (7,4)	4 (3,3)	≤0,001
1-5 mitoses	13 (14,3)	20 (74,1)	68 (55,3)	
>5 mitoses	0 (0,0)	5 (18,5)	51 (41,5)	

Proliferação vascular

Não	91 (100)	27 (100)	4 (3,3)	≤0,001
Sim	0 (0,0)	0 (0,0)	119 (96,7)	

Pleomorfismo

Ausente	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	≤0,001
Baixo	70 (76,9)	6 (12,2)	5 (4,1)	
Moderado	18 (19,8)	7 (25,9)	9 (7,3)	
Alto	3 (3,3)	14 (51,9)	109 (88,6)	

Número de estruturas acometidas

Até 1	62 (68,1)	21 (77,8)	99 (80,5)	0,111
>1	29 (31,9)	6 (22,2)	24 (19,5)	

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

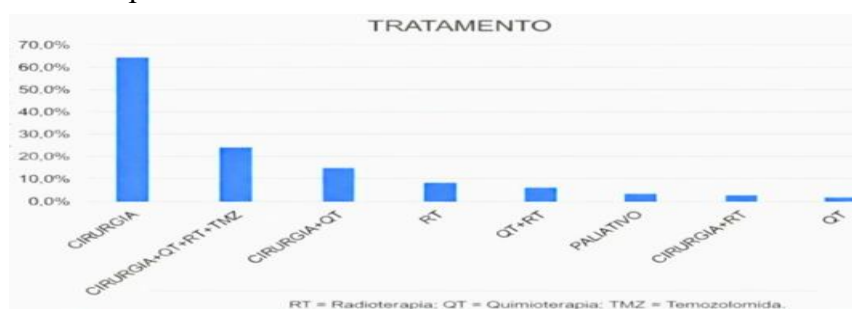
**EF: Ensino fundamental / EM: Ensino médio / ES: Ensino superior/ RT: radioterapia / QT: quimioterapia

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.7 Tratamento

Esta pesquisa avaliou os tratamentos realizados, observando que a maioria dos pacientes realizou exclusivamente tratamento cirúrgico (62,7%), seguido por pacientes que associaram a combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia com temozolomida (TMZ) (14,5%). Alguns pacientes foram submetidos ao tratamento com cirurgia, radioterapia e quimioterapia convencional (7,1%). O tratamento cirúrgico associado a radioterapia foi outra abordagem encontrada (2,5%). Por fim, destacam-se que em uma minoria de casos não foi possível a abordagem cirúrgica, tendo sido realizada quimioterapia e radioterapia combinadas (3,3%), radioterapia exclusiva (5,0%) ou quimioterapia convencional exclusiva (2,1%). Destaca-se que 2,9% dos pacientes não tinham condições clínicas de tratamento, sendo submetidos ao tratamento paliativo para controle de sintomas (Figura 21).

Figura 21 – Tratamento realizado em pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023



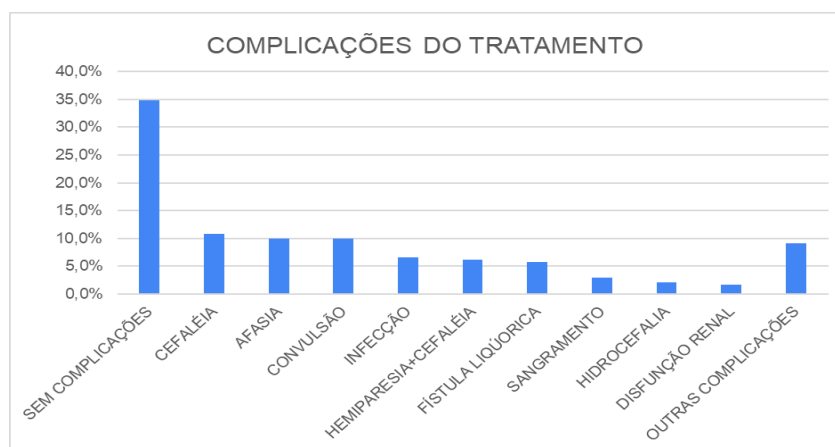
*Dados expressos em forma de percentual.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Foi analisado ainda as complicações relacionadas ao tratamento, sendo que a maioria dos pacientes não reportaram nenhuma complicação (34,9%), seguido de queixa de cefaleia

(10,8%), sinais de afasia (10,0%), convulsão (10,0%), infecções (6,6%), hemiparesia associada a cefaleia (6,2%), fistula liquórica (5,8%), sangramentos (2,9%), hidrocefalia (2,1%), disfunção renal (1,7%). Demais complicações foram agrupadas como outras e representaram 9,1% dos casos (embolia pulmonar, trombose venosa profunda, surtos psicóticos, disfunção cardíaca, hipertensão, meningite, paralisia facial, toxicidade medular, perda de memória, parkinsonismo, dentre outras manifestações não especificadas) (Figura 22).

Figura 22 – Complicações de tratamento realizado nos pacientes portadores de glioma do estudo



*Dados expressos em forma de percentual.

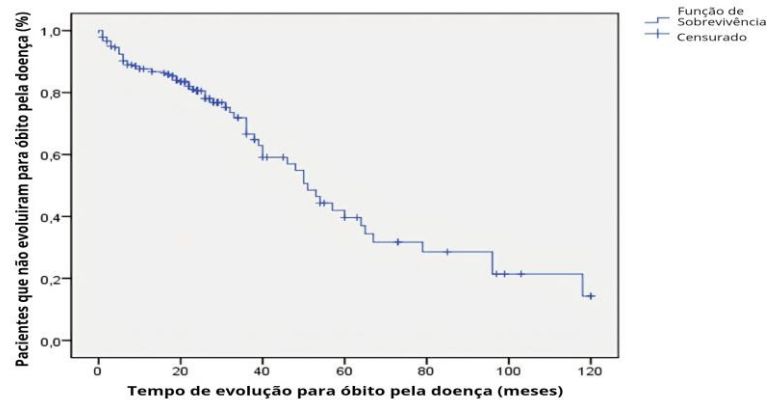
Fonte: Elaborado pelo autor.

5.8 Sobrevida global e sobrevida livre de doença

A sobrevida global foi definida como o tempo entre o diagnóstico inicial e o óbito do paciente, sendo calculada em meses, já a sobrevida livre de doença foi definida como o tempo entre o diagnóstico inicial e a recidiva da doença, também calculada em meses

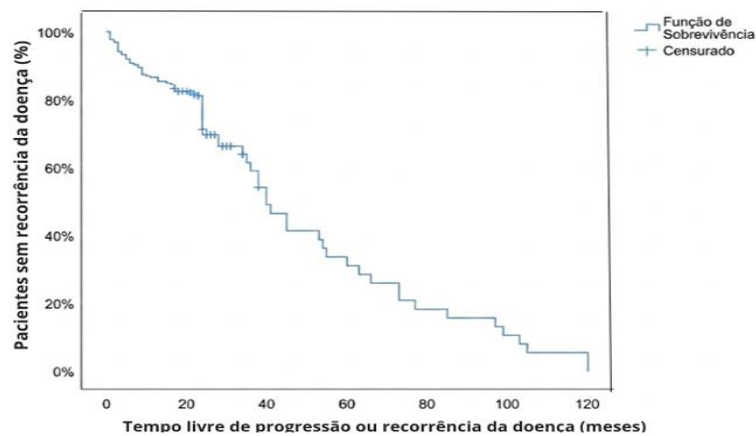
A sobrevida global deste estudo foi uma mediana de 51 meses (Figura 23). A sobrevida livre de doença da população geral analisada foi estimada em 40 meses (Figura 24).

Figura 23 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023



Fonte: Elaborado pelo autor.

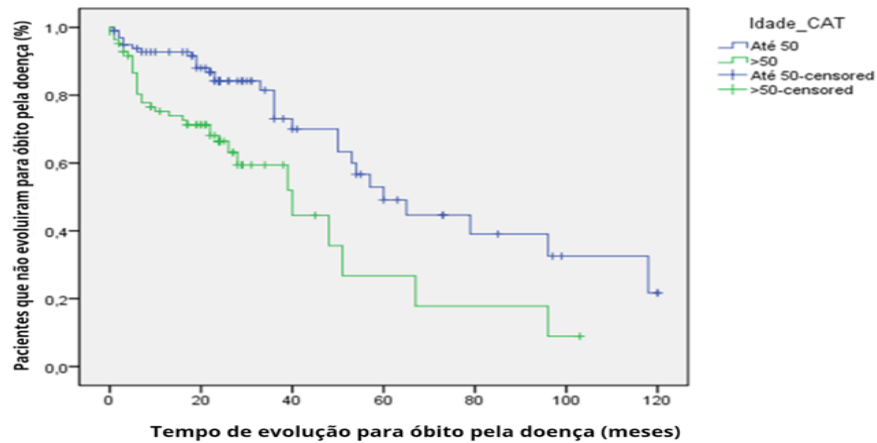
Figura 24 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida livre de doença dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023



Fonte: Elaborado pelo autor.

Destaca-se haver significância estatística em relação a cor da população analisada, sendo a branca a de melhor sobrevida global (96 meses), seguida de parda (50 meses) e negra (38 meses) ($p=0,026$) (Tabela 12). Em relação a idade, a população menor de 50 anos teve melhor sobrevida (60 meses), já na população com mais de 50 anos houve piora deste índice (40 meses) ($p= 0,001$) (Figura 25) (Tabela 12).

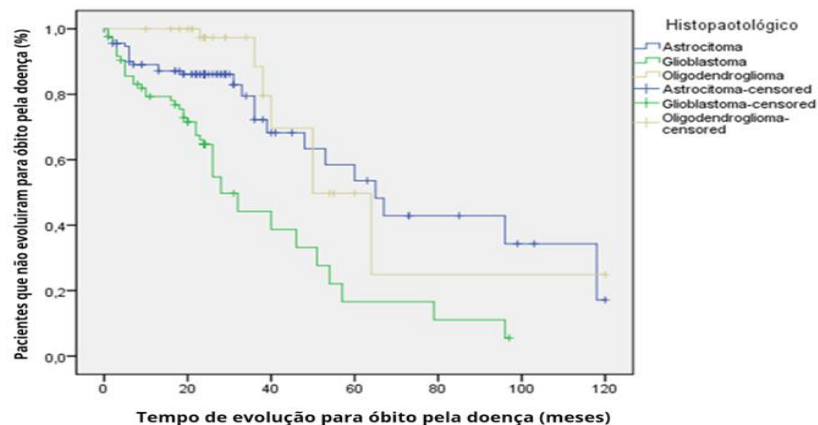
Figura 25 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global relacionada à idade dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023



Fonte: Elaborado pelo autor.

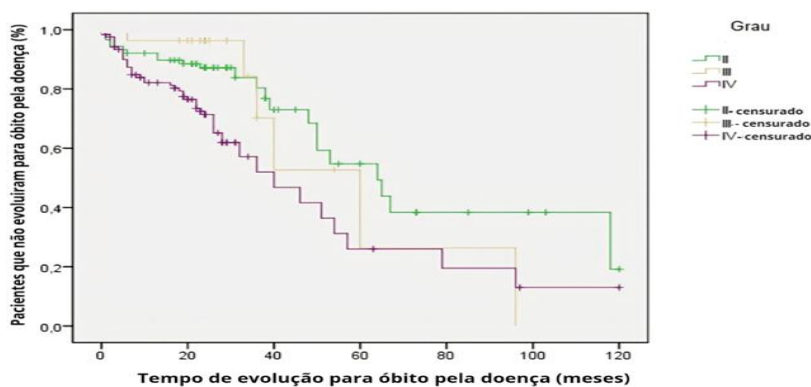
Quanto à classificação tumoral e sobrevida global, os glioblastomas tiveram piores índices (28 meses), seguido de oligodendrogliomas (50 meses) e astrocitomas (65 meses) (Figura 26). Quanto ao grau tumoral, os tumores grau 4 tiveram piores medianas (40 meses), seguido dos tumores grau 3 (60 meses) e os tumores grau 2 (64 meses) ($p= 0,003$) (Figura 27) (Tabela 12).

Figura 26 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global relacionada ao tipo histológico tumoral dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 27 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global relacionada ao grau tumoral dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023



Fonte: Elaborado pelo autor.

Em relação às características morfológicas e à sobrevida global, aquelas de alto grau confirmaram relação com pior sobrevida global. A detecção de alta celularidade e de necrose conferiram péssima sobrevida (40 meses, cada) ($p= 0,003$). Quando mais de 5 mitoses/mm² eram detectadas conferiram pior mediana (32 meses) ($p= 0,002$). A proliferação microvascular foi outro marcador de pior prognóstico (46 meses) ($p= 0,006$) e pleomorfismo elevado (40 meses) ($p=0,004$) (Tabela 12).

Tabela 12 – Sobrevida global relacionada a características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

Sobrevida global	n/N (%)	Mediana (IC95%)	Média±DP (IC95%)	p-Valor
Cor				
Branco	15/16 (93,8)	96,00	108,00±8,49 (91,37 - 124,63)	0,026
Pardo	106/160 (66,3)	50,00 (37,49 - 62,51)	54,83±5,44 (44,17 - 65,48)	
Negro	26/35 (74,3)	38,00 (19,83 - 56,17)	49,15±8,95 (31,60 - 66,70)	
Idade				
Até 50	70/99 (70,7)	60,00 (44,62 - 75,38)	70,87±6,40 (58,32 - 83,42)	0,001
>50	50/84 (59,5)	40,00 (23,50 - 56,50)	43,20±6,39 (30,68 - 55,73)	
Histopatológico				
Astrocitoma	86/113 (76,1)	65,00 (47,37 - 82,63)	71,18±7,25 (56,96 - 85,39)	≤0,001
Glioblastoma	46/85 (54,1)	28,00 (21,38 - 34,62)	38,46±5,10 (28,47 - 48,46)	
Oligodendroglioma	36/43 (83,7)	50,00 (33,81 - 66,19)	66,87±12,48 (42,41 - 91,34)	
Grau				
I/II	68/91 (74,7)	64,00 (44,96 - 83,04)	71,86±7,40 (57,36 - 86,36)	0,003
III	21/27 (77,8)	60,00 (37,49 - 82,51)	57,35±11,54 (34,74 - 79,96)	
IV	79/123 (64,2)	40,00 (24,16 - 55,84)	48,86±6,56 (36,00 - 61,72)	
Celularidade				
Ausente/Baixo	54/70 (77,1)	53,00 (26,15 - 79,85)	71,19±9,38 (52,80 - 89,58)	0,003
Moderado	40/53 (75,5)	64,00 (53,65 - 74,35)	68,42±9,60 (49,61 - 87,24)	
Alto	74/116 (63,8)	40,00 (24,13 - 55,87)	47,84±5,56 (36,94 - 58,73)	
Necrose				
Não	83/112 (74,1)	64,00 (48,09 - 79,91)	69,32±6,51 (56,56 - 82,07)	0,003
Sim	85/129 (65,9)	40,00 (27,99 - 52,01)	48,94±6,43 (36,34 - 61,54)	

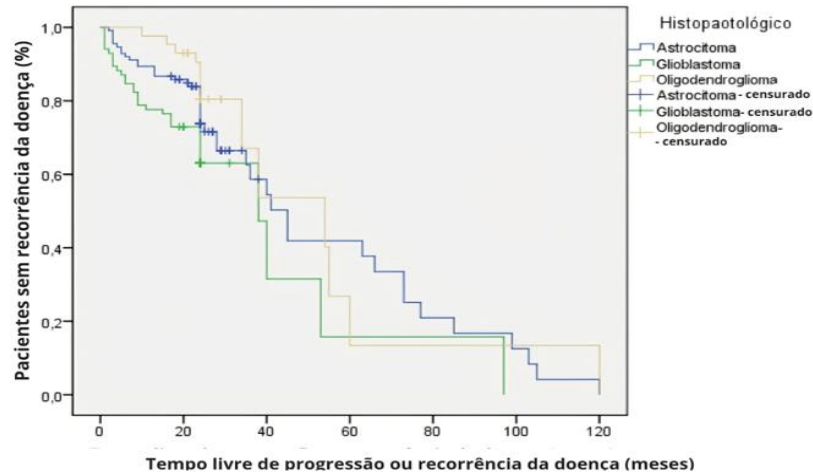
Mitoses				
0 mitoses	63/84 (75,0)	64,00 (38,16 - 89,84)	70,96±7,94 (55,41 - 86,52)	0,002
1 - 5 mitoses	73/101 (72,3)	54,00 (30,15 - 77,85)	59,51±7,30 (45,20 - 73,82)	
>5 mitoses	32/56 (57,1)	32,00 (20,46 - 43,54)	38,61±6,91 (25,08 - 52,15)	
Proliferação vascular				
Não	77/104 (74,0)	60,00 (39,81 - 80,19)	69,67±6,83 (56,28 - 83,06)	0,006
Sim	91/137 (66,4)	46,00 (30,89 - 61,11)	50,33±6,06 (38,44 - 62,21)	
Pleomorfismo				
Ausente	4/5 (80,0)	.	93,33±21,77 (50,66 - 136,01)	0,004
Baixo	60/76 (78,9)	65,00 (47,19 - 82,81)	74,09±8,78 (56,89 - 91,29)	
Moderado	22/34 (64,7)	48,00 (28,01 - 67,99)	53,75±10,85 (32,47 - 75,02)	
Alto	82/126 (65,1)	40,00 (24,61 - 55,39)	46,04±5,22 (35,81 - 56,28)	
Pan-TRK				
Negativo	100/154 (64,9)	50,00 (31,92 - 68,08)	53,79±5,41 (43,20 - 64,39)	0,031
Positivo	68/87 (78,2)	64,00 (37,72 - 90,28)	71,04±8,59 (54,22 - 87,87)	
ATRX				
Preservado	112/145 (77,2)	51,00 (42,33 - 59,67)	63,76±7,03 (49,99 - 77,54)	0,020
Silenciado	56/96 (58,3)	48,00 (29,51 - 66,49)	50,44±5,15 (40,35 - 60,53)	
EGFR				
Negativo	147/203 (72,4)	60,00 (39,47 - 80,53)	66,16±5,52 (55,35 - 76,98)	0,028
Positivo	21/38 (55,3)	50,00 (38,06 - 61,94)	39,33±3,87 (31,74 - 46,93)	
HER2				
Negativo	168/240 (70,0)	51,00 (44,04 - 57,96)	59,87±4,68 (50,71 - 69,03)	≤0,001
Positivo	0/1 (0,0)	0,00	0,00±0,00 (0,00 - 0,00)	
IDH1				
Negativo	46/85 (54,1)	28,00 (21,38 - 34,62)	38,46±5,10 (28,47 - 48,46)	≤0,001
Positivo	122/156 (78,2)	64,00 (47,48 - 80,52)	70,40±6,23 (58,18 - 82,62)	
P53				
Não mutado	88/112 (78,6)	64,00 (49,25 - 78,75)	65,49±7,51 (50,78 - 80,20)	0,011
Mutado	80/129 (62,0)	46,00 (29,03 - 62,97)	53,86±5,85 (42,40 - 65,33)	

Fonte: Elaborada pelo autor.

Em relação à sobrevida livre de doença, destaca-se que os pacientes que necessitaram de radioterapia tiveram piores índice (24 meses), comparando-se com os que não necessitam desta abordagem (40 meses) ($p= 0,000$). Da mesma forma, os pacientes que necessitaram de quimioterapia, tiveram piores índices (34 meses), comparando-se com os que não necessitam desta abordagem (40 meses) ($p= 0,0035$) (Tabela 13).

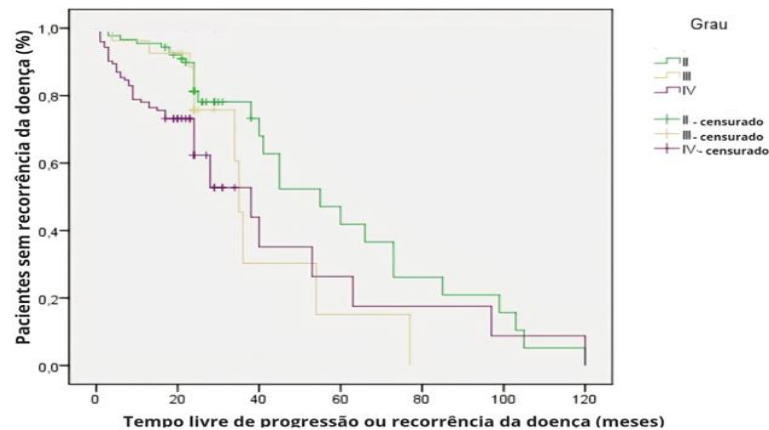
Quando observado a sobrevida livre de doença, da mesma forma, os glioblastomas tiveram as piores medianas (38 meses), seguido de oligodendrogliomas (54 meses) e astrocitomas (45 meses) ($p= 0,039$) (Figura 28). Para os tumores grau 4, a sobrevida livre de doença foi menor (38 meses), seguida de tumores grau 3 (35 meses) e tumores grau 2 (55 meses) ($p= 0,005$) (Figura 29).

Figura 28 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida livre de doença relacionada ao tipo histológico tumoral dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 29 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida livre de doença relacionada ao grau tumoral dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023



Fonte: Elaborada pelo autor.

Em relação às características morfológicas e à sobrevida livre de doença, as características de alto grau também confirmaram relação com piores medianas: alta celularidade (38 meses) ($p= 0,034$), presença de necrose (38 meses) ($p= 0,005$), mais de 5 mitoses/mm² (38 meses) ($p=0,02$), proliferação microvascular (38 meses) ($p= 0,008$) e elevado pleomorfismo (38 meses) ($p= 0,01$) (Tabela 13).

Tabela 13 – Sobrevida livre de doença relacionada a características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

Sobrevida livre de doença	n/N (%)	Mediana (IC95%)	Média±DP (IC95%)	p-Valor
RT				
Não	134/196 (68,4)	40,00 (32,80 - 47,20)	50,73±5,10 (40,73 - 60,73)	≤0,001
Sim	11/45 (24,4)	24,00 (22,74 - 25,26)	35,67±5,76 (24,37 - 46,96)	
QT				
Não	127/178 (71,3)	40,00 (34,24 - 45,76)	49,03±6,63 (36,03 - 62,03)	0,035
Sim	18/63 (28,6)	34,00 (20,57 - 47,43)	42,09±5,03 (32,23 - 51,95)	
Histopatológico				
Astrocitoma	66/113 (58,4)	45,00 (35,81 - 54,19)	51,99±5,26 (41,68 - 62,30)	0,039
Glioblastoma	50/85 (58,8)	38,00 (23,86 - 52,14)	40,16±8,01 (24,45 - 55,87)	
Oligodendroglioma	29/43 (67,4)	54,00 (29,57 - 78,43)	52,42±10,00 (32,83 - 72,01)	
Grau				
I/II	59/91 (64,8)	55,00 (36,65 - 73,35)	59,09±5,95 (47,42 - 70,76)	0,005
III	16/27 (59,3)	35,00 (32,75 - 37,25)	40,39±6,47 (27,71 - 53,06)	
IV	70/123 (56,9)	38,00 (22,97 - 53,03)	43,25±7,41 (28,72 - 57,78)	
Celularidade				
Ausente/Baixo	46/72 (63,9)	45,00 (29,45 - 60,55)	54,73±6,02 (42,93 - 66,52)	0,034
Moderado	31/53 (58,5)	36,00 (31,57 - 40,43)	56,29±9,99 (36,71 - 75,86)	
Alto	68/116 (58,6)	38,00 (23,80 - 52,20)	40,37±5,04 (30,49 - 50,26)	
Necrose				
Não	70/112 (62,5)	45,00 (25,83 - 64,17)	54,24±5,02 (44,39 - 64,08)	0,005
Sim	75/129 (58,1)	38,00 (26,31 - 49,69)	44,20±7,50 (29,51 - 58,89)	
Mitoses				
0 mitoses	54/84 (64,3)	55,00 (37,35 - 72,65)	58,56±6,33 (46,14 - 70,98)	0,020
1 - 5 mitoses	56/101 (55,4)	36,00 (2,429 - 47,71)	46,58±6,36 (34,12 - 59,04)	
>5 mitoses	35/56 (62,5)	38,00 (24,05 - 51,95)	32,35±3,32 (25,84 - 38,86)	
Proliferação vascular				
Não	65/104 (62,5)	45,00 (24,99 - 65,01)	56,38±5,46 (45,67 - 67,09)	0,008
Sim	80/137 (58,4)	38,00 (26,3 - 49,67)	41,22±5,92 (29,62 - 52,82)	
Pleomorfismo				
Ausente	1/5 (20,0)	73,00 (0,00 - 149,43)	63,30±24,19 (15,89 - 110,71)	0,011
Baixo	53/76 (69,7)	55,00 (32,84 - 77,16)	58,28±6,55 (45,43 - 71,12)	

Moderado	15/34 (44,1)	35,00 (18,90 - 51,10)	40,22±8,83 (22,93 - 57,52)	
Alto	76/126 (60,3)	38,00 (25,24 - 50,76)	40,61±5,47 (29,89 - 51,33)	
Negativo	88/154 (57,1)	38,00 (34,01 - 41,99)	42,87±4,49 (34,08 - 51,67)	0,050
Positivo	57/87 (65,5)	55,00 (40,07 - 69,93)	59,02±7,22 (44,86 - 73,18)	
PD-L1				
Negativo	119/196 (60,7)	40,00 (32,27 - 47,73)	49,50±4,25 (41,17 - 57,83)	0,649
Positivo	26/45 (57,8)	36,00 (19,57 - 52,43)	45,71±11,16 (23,84 - 67,58)	
ki67				
Baixo	49/80 (61,3)	45,00 (21,16 - 68,84)	58,74±6,15 (46,68 - 70,80)	0,013
Elevado	96/161 (59,6)	36,00 (32,64 - 39,36)	42,22±5,15 (32,12 - 52,32)	
HER2				
Negativo	145/240 (60,4)	40,00 (33,72 - 46,28)	48,96±3,99 (41,14 - 56,78)	≤0,001
Positivo	0/1 (0,0)	1,00	1,00±0,00 (1,00 - 1,00)	
IDH1				
Negativo	50/85 (58,8)	38,00 (23,86 - 52,14)	40,16±8,01 (24,45 - 55,87)	0,014
Positivo	95/156 (60,9)	45,00 (36,78 - 53,22)	52,26±4,64 (43,18 - 61,35)	

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.9 Perfil imuno-histoquímico avaliado

Os percentuais de imunopositividade foram avaliados conforme descrição metodológica reportada. Segue abaixo resultados gerais observados (Tabela 14).

Tabela 14 – Painel imuno-histoquímico realizado e resultados encontrados nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

Painel imuno-histoquímico	N (%)
H3K27M	
Negativo	215 (89)
Positivo	26 (11)
Pan-TRK	
Negativo	154 (63,9)
Positivo	87 (36,1)
PD-L1	
Negativo	196 (81,3)
Positivo	45 (18,7)
ki67	
Baixo (até 10%)	80 (33,2)
Elevado (= ou > 10%)	161 (66,8)
ATRX	

Preservado	145 (60,2)
Silenciado	96 (39,8)
EGFR	
Negativo	203 (84,2)
Positivo	38 (15,8)
HER2	
Negativo	240 (99,6)
Positivo	1 (0,4)
IDH1	
Não mutado ou tipo selvagem	85 (35,3)
Mutado	156 (64,7)
P53	
Não mutado	112 (46,5)
Mutado	129 (53,5)

*Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A relação entre os biomarcadores e o grau dos gliomas foi um importante resultado avaliado. Segue abaixo resultados gerais observados (Tabela 15).

Tabela 15 – Relação entre biomarcadores e o grau tumoral dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

Perfil imuno-histoquímico	Grau 2 N (%)	Grau 3 N (%)	Grau 4 N (%)	Valor de p
H3K27M				
Negativo	78 (85,7)	21 (77,8)	116 (94,3)	0,017
Positivo	13 (14,3)	6 (22,2)	7 (5,7)	
Pan-TRK				
Negativo	47 (51,6)	17 (63,0)	90 (73,2)	0,005
Positivo	44 (48,4)	10 (37,0)	33 (26,8)	
PD-L1				
Negativo	73 (80,2)	24 (88,9)	99 (80,5)	0,563
Positivo	18 (19,8)	3 (11,1)	24 (19,5)	
ki67				
Baixo (até 10%)	73 (80,2)	4 (14,8)	3 (2,4)	≤0,001
Elevado (= ou > 10%)	18 (19,8)	23 (85,2)	120 (97,6)	
ATRX				
Preservado	50 (54,9)	17 (63,0)	78 (63,4)	0,435
Silenciado	41 (45,1)	10 (37,0)	45 (36,6)	
EGFR				
Negativo	80 (87,9)	22 (81,5)	101 (82,1)	0,473
Positivo	11 (12,1)	5 (18,5)	22 (17,9)	
HER2				
Negativo	91 (100,0)	27 (100,0)	122 (99,2)	0,618
Positivo	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	
IDH1				
Não mutado ou tipo selvagem	0 (0,0)	0 (0,0)	85 (69,1)	≤0,001
Mutado	91 (100,0)	27 (100,0)	38 (30,9)	
P53				
Não mutado	49 (53,8)	14 (51,9)	49 (39,8)	0,106
Mutado	42 (46,2)	13 (48,1)	74 (60,2)	

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

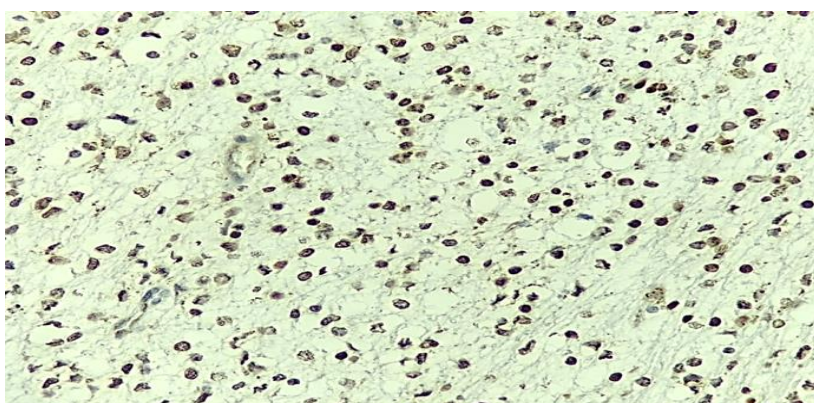
Fonte: Elaborada pelo auto.

5.10 H3K27M

5.10.1 Imunodeteccção

Houve imunodeteccção da mutação em 11.0% dos pacientes (Tabela 14) (Figura 30).

Figura 30 – Técnica de imuno-histoquímica para H3K27M



*Fotomicrografia de astrocitoma mostrando imunopositividade nuclear difusa para anticorpo anti-H3K27M, clone RM192.

Fonte: Autor (2026).

5.10.2 Relação de grau tumoral e os biomarcadores avaliados

Observou-se correlação com o grau tumoral, sendo que a maioria dos tumores positivos eram de grau 2 (50%) ($p=0,035$) (Tabela 15).

Já a maioria dos tumores de alto grau não exibiram esta mutação. Quando analisado o total de tumores grau 4, a maior parte não apresentou imunodeteccção deste marcador (94,3%), assim como a maioria dos tumores grau 3 também foram negativos (77,8%) ($p=0,017$) (Tabela 15).

5.10.3 Relação entre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos

Um achado epidemiológico relevante, é que a maioria dos pacientes com esta mutação (96,2%) não necessitam de tratamento adjuvante com radioterapia ($p=0,04$). Dos casos

considerados positivos, o maior percentual de detecção foi em Astrocitomas (65.4%), seguidos de Oligodendrogliomas (34,6%), sem imunodeteção em GBMs ($p \leq 0,001$). Em relação a parâmetros morfológicos avaliados, observou-se um predomínio das características de baixo grau: ausência de necrose (65,4 %) ($p = 0,04$); baixa atividade mitótica, representada por ausência de mitoses (46,2%) ou até 5 mitoses (50% dos casos) ($p=0,04$); e ausência de proliferação microvascular de vasos (69,2%) ($p = 0,004$). Não houve relação com significância estatística para os demais parâmetros avaliados (Tabela 16).

Tabela 16 – Relação H3K27M com aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos dos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

H3K27M	Negativo N (%)	Positivo N (%)	Valor de p
Cor			
Branco	13 (6,9)	3 (13,0)	0,367
Pardo	142 (75,5)	18 (78,3)	
Negro	33 (17,6)	2 (8,7)	
Idade			
Até 50	90 (54,9)	9 (47,4)	0,534
>50	74 (45,1)	10 (52,6)	
Sexo			
Feminino	92 (42,8)	14 (53,8)	0,283
Masculino	123 (57,2)	12 (46,2)	
Instrução			
Alfabetizado	16 (20,8)	5 (55,6)	0,121
EF	26 (33,8)	2 (22,2)	
EM	24 (31,2)	2 (22,2)	
ES	11 (14,3)	0 (0,0)	
Complicações adjuvantes			
Não	147 (89,6)	18 (94,7)	0,480
Sim	17 (10,4)	1 (5,3)	
RT			
Não	171 (79,5)	25 (96,2)	0,040
Sim	44 (20,5)	1 (3,8)	
QT			
Não	155 (72,1)	23 (88,5)	0,073
Sim	60 (27,9)	3 (11,5)	
Localizações			
Frontal	19 (8,8)	3 (11,5)	0,780
Cérebro	135 (62,8)	16 (61,5)	
Frontal-parietal	12 (5,6)	1 (3,8)	
Temporal	18 (8,4)	2 (7,7)	
Parietal	6 (2,8)	0 (0,0)	
Parietal-temporal	5 (2,3)	0 (0,0)	
Corpo caloso	4 (1,9)	1 (3,8)	
Fossa posterior	3 (1,4)	0 (0,0)	
Insular	2 (0,9)	1 (3,8)	
Intraventricular	2 (0,9)	1 (3,8)	
Occipital	3 (1,4)	0 (0,0)	
Tálamo	4 (1,9)	0 (0,0)	

Tronco cerebral	2 (0,9)	1 (3,8)	
Histopatológico			
Astrocitoma	96 (44,7)	17 (65,4)	≤0,001
Glioblastoma	85 (39,5)	0 (0,0)	
Oligodendroglioma	34 (15,8)	9 (34,6)	
Grau			
2	78 (36,2)	13 (50,0)	0,035
3	21 (9,8)	6 (23,1)	
4	116 (54,0)	7 (26,9)	
Celularidade			
Baixo	62 (28,8)	10 (38,5)	0,465
Moderado	46 (21,4)	7 (26,9)	
Alto	107 (49,8)	9 (34,6)	
Necrose			
Não	95 (44,2)	17 (65,4)	0,041
Sim	120 (55,8)	9 (34,6)	
Mitoses			
0 mitoses	72 (33,5)	12 (46,2)	0,044
1-5 mitoses	88 (40,9)	13 (50,0)	
>5 mitoses	55 (25,6)	1 (3,8)	
Proliferação vascular			
Não	86 (40,0)	18 (69,2)	0,004
Sim	129 (60,0)	8 (30,8)	
Pleomorfismo			
Baixo	70 (32,5)	11 (42,3)	0,350
Moderado	29 (13,5)	5 (19,2)	
Alto	116 (54,0)	10 (38,5)	
Número estruturas acometidas			
Até 1	162 (75,3)	20 (76,9)	0,860
>1	53 (24,7)	6 (23,1)	

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

** EF: Ensino fundamental / EM: Ensino médio / ES: Ensino superior/ RT: radioterapia / QT: quimioterapia

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.10.4 Relação com biomarcadores

Observa-se que os casos positivos apresentaram detecção da mutação IDH1 (100%) ($p = 0,000$). Outro fato observado foi que a maioria dos casos positivos apresentava p53 de padrão não mutado (65.4%) ($p = 0,04$) (Tabela 17).

Tabela 17 – Imunoexpressão de H3K27M relacionada aos biomarcadores Pan-TRK, PD-L1, Ki-67, ATRX, EGFR, HER2, IDH1 e p53 nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

H3K27M	Negativo N (%)	Positivo N (%)	Valor p
Pan-TRK			
Negativo	140 (65,1)	14 (53,8)	0,258

Positivo	75 (34,9)	12 (46,2)	
PD-L1			
Negativo	177 (82,3)	19 (73,1)	0,253
Positivo	38 (17,7)	7 (26,9)	
ki67			
Baixo	68 (31,6)	12 (46,2)	0,137
Elevado	147 (68,4)	14 (53,8)	
ATRX			
Preservado	129 (60,0)	16 (61,5)	0,880
Silenciado	86 (40,0)	10 (38,5)	
EGFR			
Negativo	182 (84,7)	21 (80,8)	0,608
Positivo	33 (15,3)	5 (19,2)	
HER2			
Negativo	214 (99,5)	26 (100,0)	0,727
Positivo	1 (0,5)	0 (0,0)	
IDH1			
Negativo	85 (39,5)	0 (0,0)	≤0,001
Positivo	130 (60,5)	26 (100,0)	
P53			
Não mutado	95 (44,2)	17 (65,4)	0,041
Mutado	120 (55,8)	9 (34,6)	

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.10.5 Sobrevida e biomarcadores

Apesar de não haver significância estatística, observou-se que os pacientes considerados negativos para este marcador tiveram sobrevida global com mediana de 51 meses ($p=0,19$). Em relação à sobrevida livre de doença, observou-se que os casos positivos tiveram mediana de 38 meses, e os negativos mediana de 40 meses ($p=0,2$) (Tabelas 12 e 13).

5.11 Pan-TRK

5.11.1 Imunodeteção

Houve imunodeteção de Pan-quinase do receptor de tropomiosina (Pan-TRK) em 36,10% dos pacientes (Tabela 14) (Figura 20).

Figura 31 – Técnica de imuno-histoquímica para Pan-TRK



*Fotomicrografia de oligodendroglioma mostrando imunoposição membranar difusa para anticorpo anti-Pan-TRK, clone EPR17341.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.11.2 Relação de grau tumoral e os biomarcadores avaliados

A imunodeteção do Pan-TRK relacionou-se com menor grau tumoral, sendo que, do total de tumores positivos, a maioria eram grau 2 (50,6%) ($p=0,006$) (Tabela 15).

Por outro lado, a maior parte dos tumores grau 4 não apresentaram imunodeteção deste marcador (73,2%), assim como a maioria dos tumores grau 3 também foram negativos (63,0%) ($p=0,005$) (Tabela 15).

5.11.3 Relação entre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos

O maior percentual de detecção foi em Astrocitomas (49,4%), seguido de Oligodendrogliomas (28,7%) e GBMs (21,8%) ($p\leq 0,001$). Em relação a parâmetros morfológicos avaliados, observou-se que os tumores positivos apresentavam características de baixo grau como baixa celularidade (41,4%) ($p=0,005$), ausência de necrose (57,5%) ($p=0,01$), ausência de mitoses (48,3%) ($p=0,002$), ausência de proliferação microvascular (52,9%) ($p=0,02$), baixo pleomorfismo (49,4%) ($p=0,000$) e menor infiltração de estruturas cerebrais, sendo que a maioria dos casos positivos infiltravam somente 1 estrutura cerebral (60,9%) ($p\leq 0,001$) (Tabela 18).

Tabela 18 – Relação Pan-TRK com aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

Pan-TRK	Negativo N (%)	Positivo N (%)	Valor de p
Cor			
Branco	9 (6,9)	7 (8,8)	0,287

Pardo	104 (79,4)	56 (70,0)	
Negro	18 (13,7)	17 (21,3)	
Idade			
Até 50	60 (51,3)	39 (59,1)	0,309
>50	57 (48,7)	27 (40,9)	
Sexo			
Feminino	67 (43,5)	39 (44,8)	0,843
Masculino	87 (56,5)	48 (55,2)	
Instrução			
Alfabetizado	11 (20,4)	10 (31,3)	0,520
EF	20 (37,0)	8 (25,0)	
EM	17 (31,5)	9 (28,1)	
ES	6 (11,1)	5 (15,6)	
Complicações adjuvantes			
Não	104 (88,9)	61 (92,4)	0,441
Sim	13 (11,1)	5 (7,6)	
RT			
Não	123 (79,9)	73 (83,9)	0,440
Sim	31 (20,1)	14 (16,1)	
QT			
Não	111 (72,1)	67 (77,0)	0,403
Sim	43 (27,9)	20 (23,0)	
Localizações			
Frontal	13 (8,4)	9 (10,3)	0,090
Cérebro	104 (67,5)	47 (54,0)	
Frontal-parietal	4 (2,6)	9 (10,3)	
Temporal	11 (7,1)	9 (10,3)	
Parietal	4 (2,6)	2 (2,3)	
Parietal-temporal	3 (1,9)	2 (2,3)	
Corpo caloso	2 (1,3)	3 (3,4)	
Fossa posterior	3 (1,9)	0 (0,0)	
Insular	2 (1,3)	1 (1,1)	
Intraventricular	1 (0,6)	2 (2,3)	
Occipital	3 (1,9)	0 (0,0)	
Tálamo	1 (0,6)	3 (3,4)	
Tronco cerebral	3 (1,9)	0 (0,0)	
Histopatológico			
Astrocitoma	70 (45,5)	43 (49,4)	≤0,001
Glioblastoma	66 (42,9)	19 (21,8)	
Oligodendroglioma	18 (11,7)	25 (28,7)	
Grau			
II	47 (30,5)	44 (50,6)	0,006
III	17 (11,0)	10 (11,5)	
IV	90 (58,4)	33 (37,9)	
Celularidade			
Baixo	36 (23,4)	36 (41,4)	0,005
Moderado	33 (21,4)	20 (23,0)	

Alto	85 (55,2)	31 (35,6)	
Necrose			
Não	62 (40,3)	50 (57,5)	0,010
Sim	92 (59,7)	37 (42,5)	
Mitoses			
0 mitoses	42 (27,3)	42 (48,3)	0,002
1-5 mitoses	68 (44,2)	33 (37,9)	
>5 mitoses	44 (28,6)	12 (13,8)	
Proliferação vascular			
Não	58 (37,7)	46 (52,9)	0,022
Sim	96 (62,3)	41 (47,1)	
Pleomorfismo			
Baixo	38 (24,7)	43 (49,4)	≤0,001
Moderado	23 (14,9)	11 (12,6)	
Alto	93 (60,4)	33 (37,9)	
Número estruturas acometidas			
Até 1	129 (83,8)	53 (60,9)	≤0,001
>1	25 (16,2)	34 (39,1)	

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

**EF: Ensino fundamental / EM: Ensino médio / ES: Ensino superior / RT: radioterapia / QT: quimioterapia.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.11.4 Relação com biomarcadores

Observa-se que a maioria dos casos positivos (71,3%) se relacionam com a ausência de imunodeteção de PD-L1 (p= 0,003). Quando este marcador era negativo, a maioria dos pacientes (71,4%) apresentavam-se com Ki-67 mais elevado (p=0,004). Destaca-se ainda que a maioria dos pacientes positivos para este marcador (78,2%) apresentaram deteção da mutação IDH1 (p= 0,001). Por fim, a deteção desse marcador estava diretamente relacionada a uma maior associação com p53 de padrão não mutado (57,5%) (p=0,01) (Tabela 19).

Tabela 19 – Imunoexpressão de Pan-TRK relacionada aos biomarcadores H3K27M, PD-L1, Ki-67, ATRX, EGFR, HER2, IDH1 e p53 nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

Pan-TRK	Negativo N (%)	Positivo N (%)	Valor de p
H3K27M			
Negativo	140 (65,1)	75 (34,9)	0,258
Positivo	14 (53,8)	12 (46,2)	
PD-L1			
Negativo	134 (87,0)	62 (71,3)	0,003
Positivo	20 (13,0)	25 (28,7)	
ki67			
Baixo	44 (28,6)	36 (41,4)	0,043

Elevado	110 (71,4)	51 (58,6)	
ATRX			
Preservado	92 (59,7)	53 (60,9)	0,857
Silenciado	62 (40,3)	34 (39,1)	
EGFR			
Negativo	128 (83,1)	75 (86,2)	0,527
Positivo	26 (16,9)	12 (13,8)	
HER2			
Negativo	154 (100,0)	86 (98,9)	0,182
Positivo	0 (0,0)	1 (1,1)	
IDH1			
Negativo	66 (42,9)	19 (21,8)	0,001
Positivo	88 (57,1)	68 (78,2)	
P53			
Não mutado	62 (40,3)	50 (57,5)	0,010
Mutado	92 (59,7)	37 (42,5)	

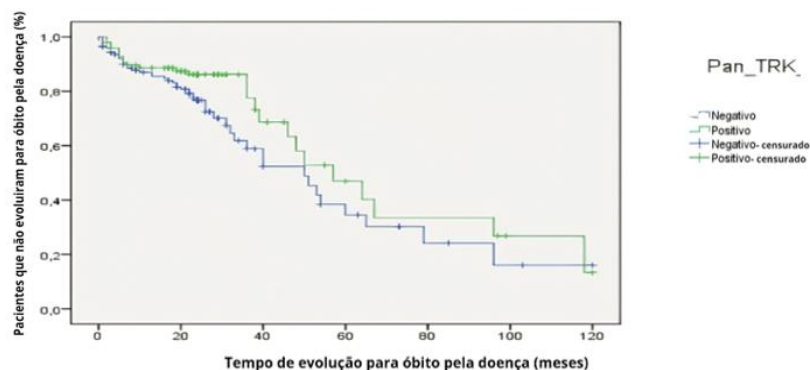
* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.11.5 Sobrevida

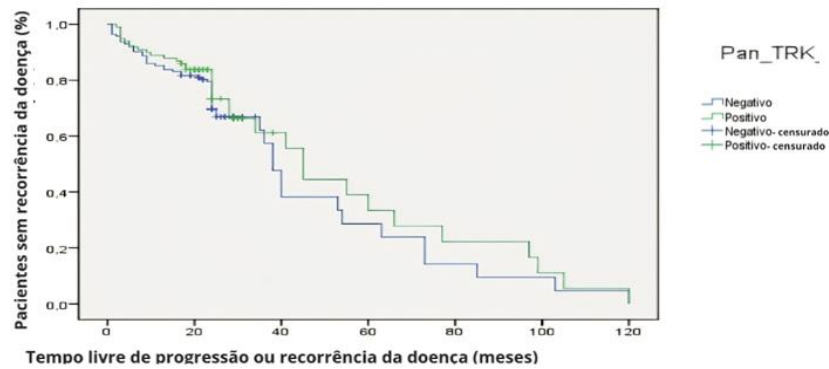
Observou-se que os pacientes positivos para este marcador tiveram melhor sobrevida global com estimativa de 64 meses, contra 50 meses para os casos com marcação negativa ($p=0,03$) (Figura 32). Já a sobrevida livre de doença nos casos positivos foi de 55 meses, contra 38 meses para os casos negativos ($p=0,05$) (Figura 33) (Tabelas de 12 e 13).

Figura 32 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global dos pacientes relacionada a imunodeteção de Pan-TRK em portadores de glioma no período de 2013 a 2013



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 33 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida livre de doença relacionada a imunodeteção de Pan-TRK em portadores de glioma no período de 2013 a 2013



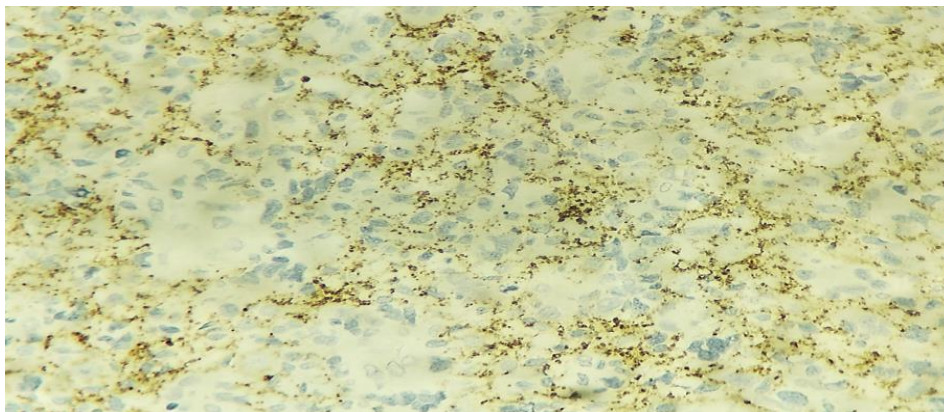
Fonte: Elaborado pelo autor.

5.12 PD-L1

5.12.1 Imunodeteccção

Houve imunodeteccção de PD-L1 em 18,7% dos pacientes analisados (Tabela 14) (Figura 34).

Figura 34 – Técnica de imuno-histoquímica para PD-L1



*Fotomicrografia de glioblastoma mostrando imunoexpressão membranar e citoplasmática difusa para anticorpo anti-PD-L1, clone SP142.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.12.2 Relação entre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos

Em relação aos parâmetros epidemiológicos avaliados, observou-se que a maioria dos casos positivos apresentavam cor parda (65,9%), seguido de brancos (17,1%) e negros (17,1%) ($p=0,03$).

O maior percentual de detecção foi em Astrocitomas (64,4%), seguido de GBMs (17,8%) e Oligodendrogliomas (17,8%) ($p=0,015$). Apenas a variável índice mitótico mostrou

significância, sendo que a maioria dos casos positivos exibiram entre 1 e 5 mitoses/mm² (57,8%). Não houve significância estatística em relação a outros parâmetros morfológicos, grau tumoral ou demais variáveis (Tabela 20)

Tabela 20 – Relação PD-L1 com aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

PD-L1	Negativo N (%)	Positivo N (%)	Valor de p
Cor			
Branco	9 (5,3)	7 (17,1)	0,035
Pardo	133 (78,2)	27 (65,9)	
Negro	28 (16,5)	7 (17,1)	
Idade			
Até 50	82 (54,7)	17 (51,5)	0,742
>50	68 (45,3)	16 (48,5)	
Sexo			
Feminino	91 (46,4)	15 (33,3)	0,110
Masculino	105 (53,6)	30 (66,7)	
Instrução			
Alfabetizado	18 (25,7)	3 (18,8)	0,754
EF	21 (30,0)	7 (43,8)	
EM	22 (31,4)	4 (25,0)	
ES	9 (12,9)	2 (12,5)	
Complicações adjuvantes			
Não	135 (90,0)	30 (90,9)	0,874
Sim	15 (10,0)	3 (9,1)	
RT			
Não	158 (80,6)	38 (84,4)	0,552
Sim	38 (19,4)	7 (15,6)	
QT			
Não	141 (71,9)	37 (82,2)	0,157
Sim	55 (28,1)	8 (17,8)	
Localizações			
Frontal	15 (7,7)	7 (15,6)	0,092
Cérebro	129 (65,8)	22 (48,9)	
Frontal-parietal	7 (3,6)	6 (13,3)	
Temporal	17 (8,7)	3 (6,7)	
Parietal	3 (1,5)	3 (6,7)	
Parietal-temporal	5 (2,6)	0 (0,0)	
Corpo caloso	4 (2,0)	1 (2,2)	
Fossa posterior	3 (1,5)	0 (0,0)	
Insular	3 (1,5)	0 (0,0)	
Intraventricular	2 (1,0)	1 (2,2)	
Occipital	3 (1,5)	0 (0,0)	
Tálamo	3 (1,5)	1 (2,2)	
Tronco cerebral	2 (1,0)	1 (2,2)	
Histopatológico			
Astrocitoma	84 (42,9)	29 (64,4)	0,015
Glioblastoma	77 (39,3)	8 (17,8)	
Oligodendroglioma	35 (17,9)	8 (17,8)	
Grau			
II	73 (37,2)	18 (40,0)	0,643

III	24 (12,2)	3 (6,7)	
IV	99 (50,5)	24 (53,3)	
Celularidade			
Baixo	57 (29,1)	15 (33,3)	0,683
Moderado	44 (22,4)	9 (20,0)	
Alto	95 (48,5)	21 (46,7)	
Necrose			
Não	92 (46,9)	20 (44,4)	0,762
Sim	104 (53,1)	25 (55,6)	
Mitoses			
0 mitoses	68 (34,7)	16 (35,6)	0,007
1-5 mitoses	75 (38,3)	26 (57,8)	
>5 mitoses	53 (27,0)	3 (6,7)	
Proliferação vascular			
Não	85 (43,4)	19 (42,2)	0,889
Sim	111 (56,6)	26 (57,8)	
Pleomorfismo			
Baixo	66 (33,6)	15 (33,3)	0,991
Moderado	27 (13,8)	7 (15,6)	
Alto	103 (52,6)	23 (51,1)	
Número estruturas acometidas			
Até 1	151 (77,0)	31 (68,9)	0,251
>1	45 (23,0)	14 (31,1)	

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

**EF: Ensino fundamental / EM: Ensino médio / ES: Ensino superior / RT: radioterapia / QT: quimioterapia.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.12.3 Relação com outros biomarcadores

Observa-se que a maioria dos casos positivos (82,2%) apresentaram detecção da mutação IDH1 ($p = 0,006$). Além disso, conforme reportado acima, este marcador guarda relação oposta ao Pan-TRK ($p = 0,003$) (Tabela 21)

Tabela 21 – Imunoexpressão de PD-L1 relacionada aos biomarcadores H3K27M, Pan-TRK, Ki-67, ATRX, EGFR, HER2, IDH1 e p53 nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

PD-L1	Negativo N (%)	Positivo N (%)	Valor de p
H3K27M			
Negativo	177 (82,3)	38 (17,7)	0,253
Positivo	19 (73,1)	7 (26,9)	
Pan-TRK			
Negativo	134 (87,0)	20 (13,0)	0,003
Positivo	62 (71,3)	25 (28,7)	
ki67			
Baixo	64 (32,7)	16 (35,6)	0,709
Elevado	132 (67,3)	29 (64,4)	
ATRX			

Preservado	115 (58,7)	30 (66,7)	0,323
Silenciado	81 (41,3)	15 (33,3)	
EGFR			
Negativo	165 (84,2)	38 (84,4)	0,965
Positivo	31 (15,8)	7 (15,6)	
HER2			
Negativo	196 (100,0)	44 (97,8)	0,036
Positivo	0 (0,0)	1 (2,2)	
IDH1			
Negativo	77 (39,3)	8 (17,8)	0,006
Positivo	119 (60,7)	37 (82,2)	
P53			
Não mutado	89 (45,4)	23 (51,1)	0,489
Mutado	107 (54,6)	22 (48,9)	

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.12.4 Sobrevida

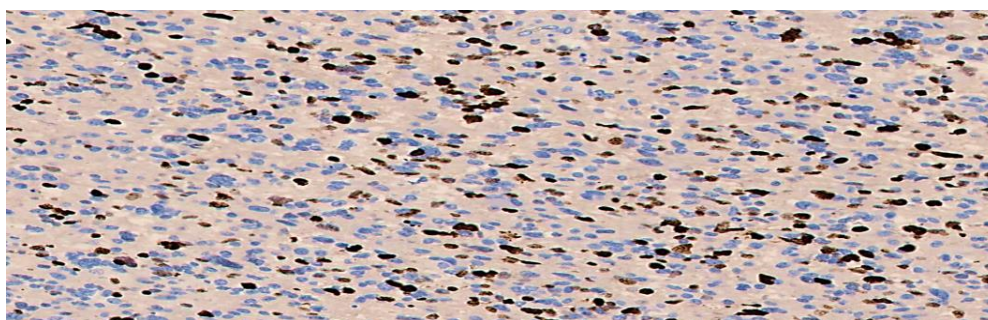
Apesar de não haver significância estatística, destaca-se que os pacientes com imunodeteção positiva tiveram pior sobrevida global com estimativa de 48 meses, contra 51 meses para os casos com marcação negativa ($p=0,3$). Já a sobrevida livre de doença foi de 36 meses para os casos positivos, contra 40 meses para os casos negativos ($p= 0,6$) (Tabelas 12 e 13).

5.13 Ki67

5.13.1 Imunodeteção

Houve imunodeteção de Ki-67 menor que 10% (baixo) em 33,2% dos pacientes e maior ou igual a 10% (elevado) em 66,8% dos casos (Tabela 14) (Figura 35).

Figura 35 – Técnica de imuno-histoquímica para KI-67



*Fotomicrografia de glioblastoma mostrando imunoexpressão nuclear difusa para anticorpo anti-KI-67, clone MIB 1. Fonte: Elaborada pelo autor.

5.13.2 Relação de grau tumoral e os biomarcadores avaliados

O índice elevado correlacionou-se com maior grau tumoral, constatando-se que a maioria destes apresentavam grau tumoral 4 (74,5%) ou grau 3 (14,3%) ($p=0,000$) (Tabela 15).

Destaca-se ainda que quando analisado o total de tumores grau 4, a maioria tiveram índice elevado (97,6%), seguido dos tumores grau 3 (85,2%) ($p\leq 0,001$) (Tabela 15).

5.13.3 Relação entre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos

Dos casos considerados com índice elevado, o maior percentual de detecção foi em GBMs (50,9%), seguido de Astrocitomas (39,8%) e Oligodendrogliomas (9,3%) ($p\leq 0,001$). Em relação a parâmetros morfológicos avaliados, observou-se predomínio de características de alto grau quando índice era elevado: elevada celularidade (69,6%) ($p\leq 0,001$), presença de necrose (76,4%) ($p\leq 0,001$), índice mitótico de 1 até 5 mitoses por mm^2 (55,9%), presença de proliferação de vasos (77,6%) ($p\leq 0,001$) e acentuado pleomorfismo (74,5%) ($p\leq 0,001$) (Tabela 22).

Tabela 22 – Relação Ki-67 com aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

Ki-67	Baixo N (%)	Elevado N (%)	Valor de p
Cor			
Branco	3 (4,2)	13 (9,4)	0,259
Pardo	59 (81,9)	101 (72,7)	
Negro	10 (13,9)	25 (18,0)	
Idade			
Até 50	37 (63,8)	62 (49,6)	0,073
>50	21 (36,2)	63 (50,4)	
Sexo			
Feminino	40 (50,0)	66 (41,0)	0,185
Masculino	40 (50,0)	95 (59,0)	
Instrução			
Alfabetizado	4 (14,3)	17 (29,3)	0,214
EF	11 (39,3)	17 (29,3)	
EM	11 (39,3)	15 (25,9)	
ES	2 (7,1)	9 (15,5)	
Complicações adjuvantes			
Não	51 (87,9)	114 (91,2)	0,490

Sim	7 (12,1)	11 (8,8)	
RT			
Não	69 (86,3)	127 (78,9)	0,167
Sim	11 (13,8)	34 (21,1)	
QT			
Não	60 (75,0)	118 (73,3)	0,776
Sim	20 (25,0)	43 (26,7)	
Localizações			
Frontal	8 (10,0)	14 (8,7)	0,102
Cérebro	48 (60,0)	103 (64,0)	
Frontal-parietal	7 (8,8)	6 (3,7)	
Temporal	6 (7,5)	14 (8,7)	
Parietal	2 (2,5)	4 (2,5)	
Parietal-temporal	0 (0,0)	5 (3,1)	
Corpo caloso	0 (0,0)	5 (3,1)	
Fossa posterior	1 (1,3)	2 (1,2)	
Insular	0 (0,0)	3 (1,9)	
Intraventricular	1 (1,3)	2 (1,2)	
Occipital	1 (1,3)	2 (1,2)	
Tálamo	3 (3,8)	1 (0,6)	
Tronco cerebral	3 (3,8)	0 (0,0)	
Histopatológico			
Astrocitoma	49 (61,3)	64 (39,8)	≤0,001
Glioblastoma	3 (3,8)	82 (50,9)	
Oligodendroglioma	28 (35,0)	15 (9,3)	
Grau			
II	73 (91,3)	18 (11,2)	≤0,001
III	4 (5,0)	23 (14,3)	
IV	3 (3,8)	120 (74,5)	
Celularidade			
Baixo	54 (66,5)	18 (11,2)	≤0,001
Moderado	22 (27,5)	31 (19,3)	
Alto	4 (5,0)	112 (69,6)	
Necrose			
Não	74 (92,5)	38 (23,6)	≤0,001
Sim	6 (7,5)	123 (76,4)	
Mitoses			
0 mitoses	65 (81,3)	19 (11,8)	≤0,001
1-5 mitoses	11 (13,8)	90 (55,9)	
>5 mitoses	4 (5,0)	52 (32,3)	

Proliferação vascular

Não	68 (85,0)	36 (22,4)	≤0,001
Sim	12 (15,0)	125 (77,6)	

Pleomorfismo

Baixo	57 (71,3)	24 (14,9)	≤0,001
Moderado	17 (21,3)	17 (10,6)	
Alto	6 (7,5)	120 (74,5)	

Número estruturas acometidas

Até 1	57 (71,3)	125 (77,6)	0,277
>1	23 (28,8)	36 (22,4)	

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

**EF: Ensino fundamental / EM: Ensino médio / ES: Ensino superior / RT: radioterapia / QT: quimioterapia.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.13.4 Relação com outros biomarcadores

O baixo índice foi observado na maior parte dos pacientes com mutação IDH1 (96,3%) ($p \leq 0,001$), assim como a maior parte dos pacientes com índice elevado se associaram a negatividade para Pan-TRK (71,4%) ($p = 0,04$) (Tabela 23).

Tabela 23 – Imunoexpressão de Ki-67 menor que 10% (baixa) ou maior ou igual a 10% (elevada) relacionada aos biomarcadores H3K27M, Pan-TRK, PD-L1, ATRX, EGFR, HER2, IDH1 e p53 nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

BIOMARCADOR	Baixo N (%)	Elevado N (%)	Valor de p
KI67			
Negativo	68 (31,6)	147 (68,4)	0,137
Positivo	12 (46,2)	14 (53,8)	
Pan-TRK			
Negativo	44 (28,6)	110 (71,4)	0,043
Positivo	36 (41,4)	51 (58,6)	
PD-L1			
Negativo	64 (32,7)	16 (35,6)	0,709
Positivo	132 (67,3)	29 (64,4)	
ATRX			
Preservado	45 (56,3)	100 (62,1)	0,381
Silenciado	35 (43,8)	61 (37,9)	
EGFR			
Negativo	67 (83,8)	136 (84,5)	0,885
Positivo	13 (16,3)	25 (15,5)	
HER2			

Negativo	80 (100,0)	160 (99,4)	0,480
Positivo	0 (0,0)	1 (0,6)	
IDH1			
Negativo	3 (3,8)	82 (50,9)	≤0,001
Positivo	77 (96,3)	79 (49,1)	
P53			
Não mutado	43 (53,8)	69 (42,9)	0,110
Mutado	37 (46,3)	92 (57,1)	

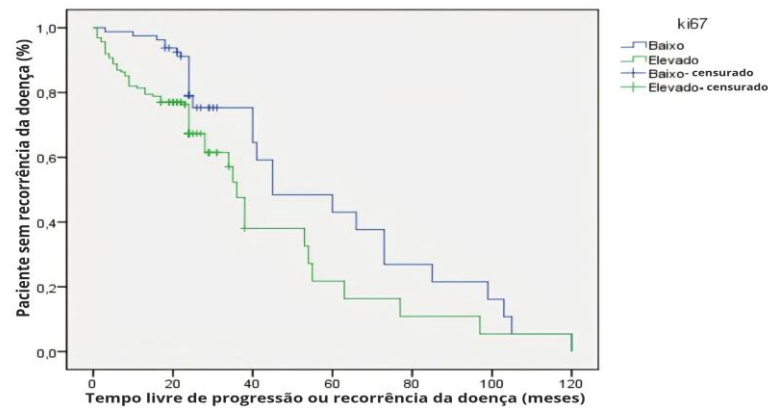
*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.13.5 Sobrevida

Observou-se que os pacientes com índice elevado tiveram pior sobrevida global com estimativa de 46 meses, contra 64 meses para os casos com marcação menor que 10% ($p=0,06$). Já a sobrevida livre de doença, nos casos com marcador mais elevado, foi de 36 meses contra 45 meses nos casos com marcação inferior ($p=0,01$) (Figura 36).

Figura 36 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida livre de doença relacionada à imunodeteção de Ki-67 menor que 10% (baixo) ou maior ou igual a 10% (elevado) em portadores de glioma no período de 2013 a 2013 deste estudo



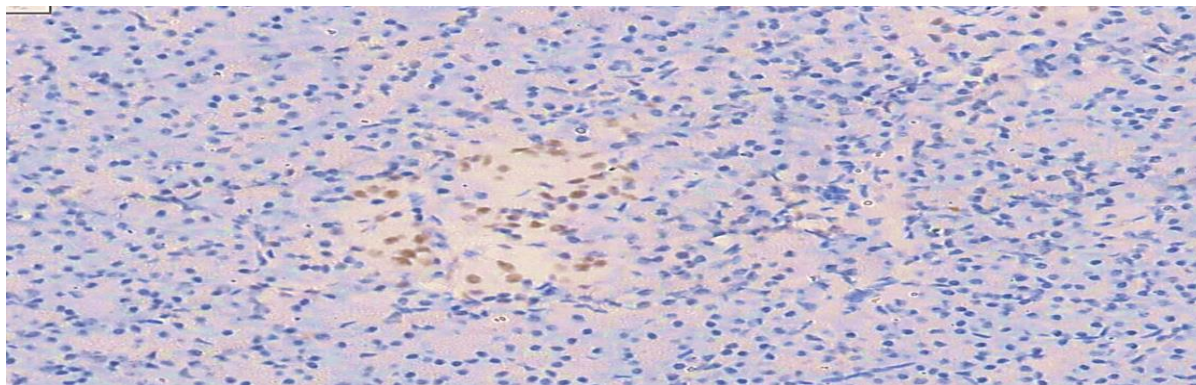
Fonte: Elaborado pelo autor.

5.14 ATRX

5.14.1 Imunodeteccção

O gene ATRX encontrava-se preservado em 60,2% dos pacientes e silenciado ou negativado em 39,8% dos casos (tabela 14) (figura 37).

Figura 37 – Técnica de imuno-histoquímica para ATRX



*Fotomicrografia de astrocitoma mostrando negatização ou silenciamento para anticorpo anti-ATRX, clone CL0537. Destaca-se haver preservação de imunorreacção nuclear apenas em células endoteliais de vasos sanguíneos localizados em região central da imagem.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.14.2 Relação entre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos

Em relação aos parâmetros epidemiológicos avaliados, observou-se que a maioria dos casos mutados incidiu sobre pacientes de cor parda (82,9%), seguido de brancos (9,8%) e de negros (7,3%) ($p= 0,01$).

Um achado epidemiológico relevante é que a maioria dos pacientes com esta mutação (72,9%) não necessitaram de tratamento adjuvante com radioterapia ($p= 0,006$).

O maior percentual de detecção da mutação foi em Astrocitomas (65,6%), seguido pelos GBMs (34,3%) ($p\leq 0,001$). Nenhum oligodendroglioma apresentou silenciamento ou negatização deste marcador.

Apenas o critério morfológico proliferação de vasos obteve significância estatística, sendo que a maioria dos casos mutados (53,1%), não apresentaram este achado ($p= 0,01$) (Tabela 24).

Tabela 24 – Relação ATRX com aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

ATRX	Preservado N (%)	Silenciado N (%)	Valor de p
Cor			
Branco	8 (6,2)	8 (9,8)	0,013
Pardo	92 (71,3)	68 (82,9)	
Negro	29 (22,5)	6 (7,3)	
Idade			
Até 50	61 (58,7)	38 (48,1)	0,156
>50	43 (41,3)	41 (51,9)	
Sexo			
Feminino	59 (40,7)	47 (49,0)	0,206
Masculino	86 (59,3)	49 (51,0)	
Instrução			
Alfabetizado	15 (29,4)	6 (17,1)	0,295
EF	13 (25,5)	15 (42,9)	
EM	17 (33,3)	9 (25,7)	
ES	6 (11,8)	5 (14,3)	
Complicações adjuvantes			
Não	97 (93,3)	68 (86,1)	0,106
Sim	7 (6,7)	11 (13,9)	
RT			
Não	126 (86,9)	70 (72,9)	0,006
Sim	19 (13,1)	26 (27,1)	
QT			
Não	110 (75,9)	68 (70,8)	0,384
Sim	35 (24,1)	28 (29,2)	
Localizações			
Frontal	19 (13,1)	3 (3,1)	0,389
Cérebro	86 (59,3)	65 (67,7)	
Frontal-parietal	6 (4,1)	7 (7,3)	
Temporal	13 (9,0)	7 (7,3)	
Parietal	5 (3,4)	1 (1,0)	
Parietal-temporal	3 (2,1)	2 (2,1)	
Corpo caloso	3 (2,1)	2 (2,1)	
Fossa posterior	1 (0,7)	2 (2,1)	
Insular	2 (1,4)	1 (1,0)	
Intraventricular	1 (0,7)	2 (2,1)	
Occipital	2 (1,4)	1 (1,0)	
Tálamo	3 (2,1)	1 (1,0)	
Tronco cerebral	1 (0,7)	2 (2,1)	
Histopatológico			
Astrocitoma	50 (34,5)	63 (65,6)	≤0,001
Glioblastoma	52 (35,9)	33 (34,4)	
Oligodendroglioma	43 (29,7)	0 (0,0)	
Grau			
II	50 (34,5)	41 (42,7)	0,334
III	17 (11,7)	10 (10,4)	
IV	78 (53,8)	45 (46,9)	
Celularidade			
Baixo	38 (26,2)	34 (35,4)	0,284
Moderado	30 (20,7)	23 (24,0)	
Alto	77 (53,1)	39 (40,6)	

Necrose			
Não	62 (42,8)	50 (52,1)	0,155
Sim	83 (57,2)	46 (47,9)	
Mitoses			
0 mitoses	48 (33,1)	36 (37,5)	0,560
1-5 mitoses	60 (41,4)	41 (42,7)	
>5 mitoses	37 (25,5)	19 (19,8)	
Proliferação vascular			
Não	53 (36,6)	51 (53,1)	0,011
Sim	92 (63,4)	45 (46,9)	
Pleomorfismo			
Baixo	45 (31,1)	36 (37,5)	0,590
Moderado	19 (13,1)	15 (15,6)	
Alto	81 (55,9)	45 (46,9)	
Número estruturas acometidas			
Até 1	110 (75,9)	72 (75,0)	0,879
>1	35 (24,1)	24 (25,0)	

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

EF: Ensino Fundamental / EM: Ensino Médio / ES: Ensino Superior / RT: radioterapia / QT: quimioterapia.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.14.3 Relação com outros biomarcadores

A maioria dos casos mutados (86,5%) apresentaram padrão mutado para p53 ($p \leq 0,001$) (Tabela 25).

Tabela 25 – Imunodeteção de mutação em gene ATRX (silenciamento gênico) relacionada aos biomarcadores H3K27M, Pan-TRK, PD-L1, Ki-67, EGFR, HER2, IDH1 e p53 nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

ATRK	Preservado N (%)	Silenciado N (%)	Valor de p
H3K27M			
Negativo	129 (60,0)	86 (40,0)	0,880
Positivo	16 (61,5)	10 (38,5)	
Pan-TRK			
Negativo	92 (59,7)	62 (40,3)	0,857
Positivo	53 (60,9)	34 (39,1)	
PD-L1			
Negativo	115 (58,7)	81 (41,3)	0,323
Positivo	30 (66,7)	15 (33,3)	
ki67			
Baixo	45 (56,3)	35 (43,8)	0,381
Elevado	100 (62,1)	61 (37,9)	
EGFR			
Negativo	122 (84,1)	81 (84,4)	0,961
Positivo	23 (15,9)	15 (15,6)	
HER2			
Negativo	145 (100,0)	95 (99,0)	0,218
Positivo	0 (0,0)	1 (1,0)	

IDH1			
Negativo	52 (35,9)	33 (34,4)	0,813
Positivo	93 (64,1)	63 (65,6)	
P53			
Não mutado	99 (68,3)	13 (13,5)	≤0,001
Mutado	46 (31,7)	83 (86,5)	

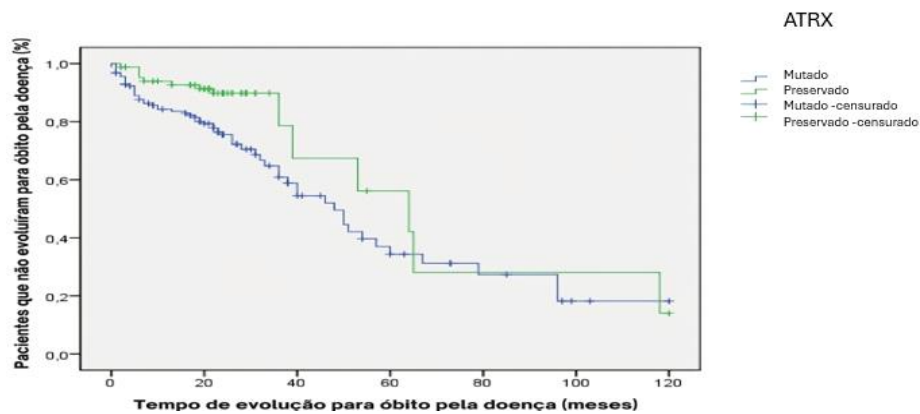
*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.14.4 Sobrevida

Os pacientes com esta mutação tiveram pior sobrevida global com estimativa de 48 meses, contra 51 meses para os casos com marcação preservada ($p=0,02$) (Figura 38). Já para sobrevida livre de doença, os casos com a mutação ATRX tiveram mediana de 41 meses, contra 38 meses para pacientes sem a mutação ($p=0,37$).

Figura 38 - Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global dos pacientes relacionada à imunodeteção da mutação ATRX em portadores de glioma no período de 2013 a 2023



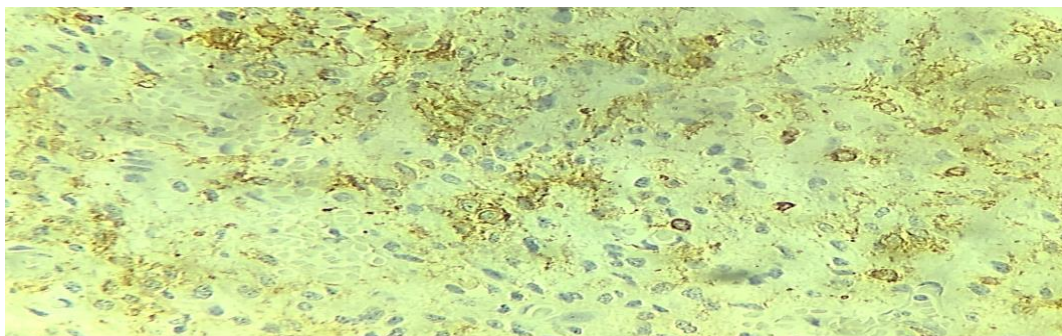
Fonte: Elaborado pelo autor.

5.15 EGFR

5.15.1 Imunodeteção

Houve imunodeteção das alterações neste gene em 15,8% dos pacientes (tabela 14) (Figura 39).

Figura 39 – Técnica de imuno-histoquímica para EGFR



*Fotomicrografia de glioblastoma mostrando imunoexpressão membranar para anticorpo anti-EGFR, clone LA22.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.15.2 Relação entre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos

O maior percentual de detecção foi em GBMs (55,3%), seguido pelos oligodendrogliomas (23,7%) e astrocitomas (21,1%) ($p=0,002$) (Tabela 26)

Sobre a localização, os tumores com imunodeteção para este marcador, quando havia definição específica de localização, situavam-se preferencialmente em lobos parieto-temporais (7,9%), seguido de frontoparietal, temporal e intraventricular (5,3% cada) ($p= 0,04$).

Tabela 26 – Relação EGFR com aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

EGFR	Negativo N (%)	Positivo N (%)	Valor de p
Cor			
Branco	16 (9,0)	0 (0,0)	0,123
Pardo	131 (73,6)	29 (87,9)	
Negro	31 (17,4)	4 (12,1)	
Idade			
Até 50	85 (55,9)	14 (45,2)	0,273
>50	67 (44,1)	17 (54,8)	
Sexo			
Feminino	92 (45,3)	14 (36,8)	0,334
Masculino	111 (54,7)	24 (63,2)	
Instrução			
Alfabetizado	16 (22,5)	5 (33,3)	0,076
EF	20 (28,2)	8 (53,3)	
EM	25 (35,2)	1 (6,7)	
ES	10 (14,1)	1 (6,7)	
Complicações adjuvantes			
Não	139 (91,4)	26 (83,9)	0,197
Sim	13 (8,6)	5 (16,1)	
RT			
Não	166 (81,8)	30 (78,9)	0,682

Sim	37 (18,2)	8 (21,1)	
QT			
Não	154 (75,9)	24 (63,2)	0,102
Sim	49 (24,1)	14 (36,8)	
Localização			
Frontal	21 (10,3)	1 (2,6)	0,041
Cérebro	123 (60,6)	28 (73,7)	
Frontal-parietal	11 (5,4)	2 (5,3)	
Temporal	18 (8,9)	2 (5,3)	
Parietal	6 (3,0)	0 (0,0)	
Parietal-temporal	2 (1,0)	3 (7,9)	
Corpo caloso	5 (2,5)	0 (0,0)	
Fossa posterior	3 (1,5)	0 (0,0)	
Insular	3 (1,5)	0 (0,0)	
Intraventricular	1 (0,5)	2 (5,3)	
Occipital	3 (1,5)	0 (0,0)	
Tálamo	4 (2,0)	0 (0,0)	
Tronco cerebral	3 (1,5)	0 (0,0)	
Histopatológico			
Astrocitoma	105 (51,7)	8 (21,1)	0,002
Glioblastoma	64 (31,5)	21 (55,3)	
Oligodendroglioma	34 (16,7)	9 (23,7)	
Grau			
II	80 (39,4)	11 (28,9)	0,632
III	22 (10,8)	5 (13,2)	
IV	101 (49,8)	22 (57,9)	
Celularidade			
Baixo	63 (31,0)	9 (23,7)	0,366
Moderado	43 (21,2)	10 (26,3)	
Alto	97 (47,8)	19 (50,0)	
Necrose			
Não	99 (48,8)	13 (34,2)	0,099
Sim	104 (51,2)	25 (65,8)	
Mitoses			
0 mitoses	72 (35,5)	12 (31,6)	0,658
1-5 mitoses	86 (42,4)	15 (39,5)	
>5 mitoses	45 (22,2)	11 (28,9)	
Proliferação vascular			
Não	91 (44,8)	13 (34,2)	0,225
Sim	112 (55,2)	25 (65,8)	
Pleomorfismo			
Baixo	66 (32,5)	15 (39,4)	0,175
Moderado	33 (16,3)	1 (2,6)	
Alto	104 (51,2)	22 (57,9)	
Número de estruturas acometidas			
Até 1	151 (74,4)	31 (81,6)	0,344
>1	52 (25,6)	7 (18,4)	

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

**EF: Ensino Fundamental / EM: Ensino Médio / ES: Ensino Superior / RT: radioterapia / QT: quimioterapia

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.15.3 Relação com outros biomarcadores

Observa-se que a maioria dos casos positivos (55,3%) apresentaram ausência de imunodeteção de mutação IDH1, gene IDH1 não mutado ($p= 0,005$) (tabela 27).

Tabela 27 – Imunoexpressão de EGFR relacionada aos biomarcadores H3K27M, Pan-TRK, PD-L1, Ki-67, ATRX, HER2, IDH1 e p53 nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

EGFR	Negativo N (%)	Positivo N (%)	Valor de p
H3K27M			
Negativo	182 (84,7)	33 (15,3)	0,608
Positivo	21 (80,8)	5 (19,2)	
Pan-TRK			
Negativo	128 (83,1)	26 (16,9)	0,527
Positivo	75 (86,2)	12 (13,8)	
PD-L1			
Negativo	165 (84,2)	31 (15,8)	0,965
Positivo	38 (84,4)	7 (15,6)	
ki67			
Baixo	67 (83,8)	13 (16,3)	0,885
Elevado	136 (84,5)	25 (15,5)	
ATRX			
Preservado	122 (84,1)	23 (15,9)	0,961
Silenciado	81 (84,4)	15 (15,6)	
HER2			
Negativo	202 (99,5)	38 (100,0)	0,665
Positivo	1 (0,5)	0 (0,0)	
IDH1			
Negativo	64 (31,5)	21 (55,3)	0,005
Positivo	139 (68,5)	17 (44,7)	
P53			
Não mutado	96 (47,3)	16 (42,1)	0,556
Mutado	107 (52,7)	22 (57,9)	

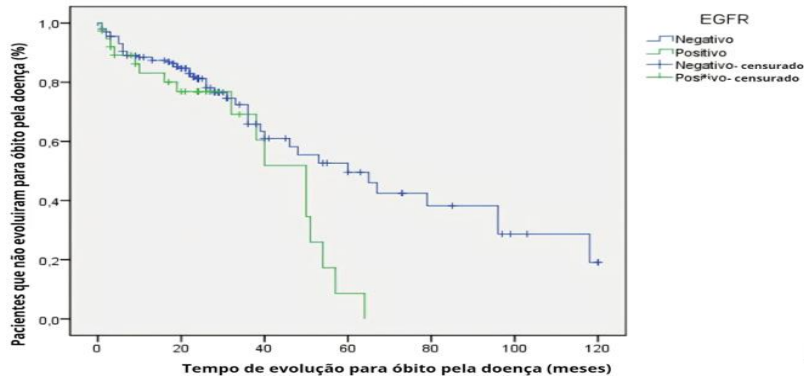
* $p<0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.15.4 Sobrevida

Observou-se que os pacientes com imunodeteção deste marcador tiveram pior sobrevida global com estimativa de 50 meses, contra 60 meses para os casos negativos ($p= 0,028$) (Figura 40). Para a sobrevida livre de doença, os casos negativos para esta alteração tiveram mediana de 41 meses (Tabela 13).

Figura 40 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global dos pacientes relacionada à imunodeteção de EGFR em portadores de glioma no período de 2013 a 2023



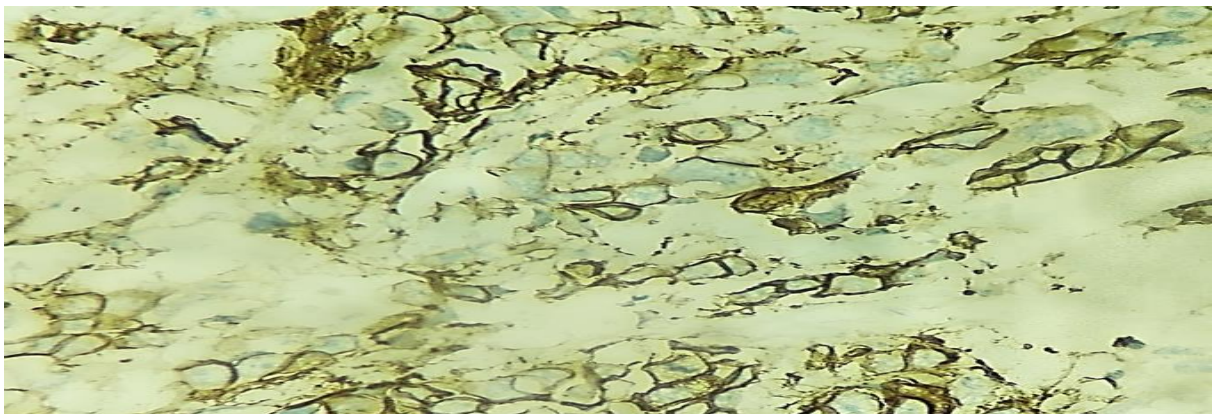
Fonte: : Elaborado pelo autor.

5.16 HER2

5.16.1 Imunodeteção

A imunodeteção para o marcador HER 2 só foi detectada em um único paciente (0,4% do total de casos avaliados), sendo todos os demais negativos. O único resultado com significância estatística foi a relação com o PD-L1, tendo em vista que o único paciente positivo também foi positivo para este outro marcador ($p=0,036$) (Tabela 14) (Figura 41).

Figura 41 – Técnica de imuno-histoquímica para HER2



*Fotomicrografia de glioblastoma mostrando imunoexpressão membranar para anticorpo anti-HER2, clone 4B5.

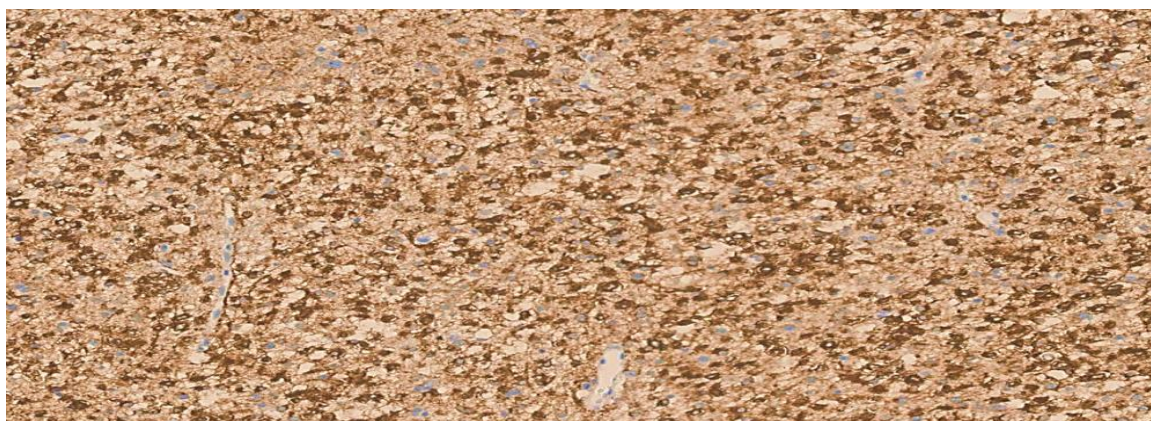
Fonte: : Elaborada pelo autor.

5.17 IDH1

5.17.1 Imunodeteccção

Houve imunodeteccção da mutação IDH1 em 64,7% dos pacientes (Tabela 14) (Figura 42).

Figura 42 – Técnica de imuno-histoquímica para IDH1



*Fotomicrografia de astrocitoma mostrando imunoexpressão citoplasmática para anticorpo anti-IDH1, clone R132H.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.17.2 Relação entre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos

Em relação aos parâmetros epidemiológicos avaliados, observou-se que a maioria dos casos positivos (61,2%) ocorreu em pacientes mais jovens, até 50 anos ($p=0,007$). Outro achado foi que o sexo masculino estava mais relacionada à detecção desta mutação (51,3%) ($p=0,045$).

Sobre aspectos morfológicos, destaca-se que a maioria dos casos positivos apresentavam características de baixo grau: baixa celularidade (44,2%) ($p\leq 0,001$), ausência de necrose (69,2%) ($p\leq 0,001$), ausência de mitoses (51,3%) ($p\leq 0,001$), ausência de proliferação de vasos (64,1%) ($p\leq 0,001$) e baixo pleomorfismo (50,0%) ($p\leq 0,001$) (Tabela 28).

5.17.3 Relação de grau tumoral e os biomarcadores avaliados

O maior percentual de detecção foi em Astrocitomas (72,4%), seguido de Oligodendrogliomas (27,6%) ($p\leq 0,001$). Nenhum caso de GBM foi positivo para esta mutação.

Destaca-se ainda que, do total de tumores grau 4, a maioria (69,1%) foram negativos para este marcador ($p \leq 0,001$) (Tabela 15).

Tabela 28 – Relação IDH1 com aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

IDH1	Negativo N (%)	Positivo N (%)	Valor de p
Cor			
Branco	2 (2,9)	14 (9,9)	0,168
Pardo	57 (81,4)	103 (73,0)	
Negro	11 (15,7)	24 (17,0)	
Idade			
Até 50	25 (40,3)	74 (61,2)	0,007
>50	37 (59,7)	47 (38,8)	
Sexo			
Feminino	30 (35,3)	76 (48,7)	0,045
Masculino	55 (64,7)	80 (51,3)	
Instrução			
Alfabetizado	7 (31,8)	14 (21,9)	0,526
EF	8 (36,4)	20 (31,3)	
EM	4 (18,2)	22 (34,4)	
ES	3 (13,6)	8 (12,5)	
Complicações adjuvantes			
Não	54 (87,1)	111 (91,7)	0,319
Sim	8 (12,9)	10 (8,3)	
RT			
Não	64 (75,3)	132 (84,6)	0,076
Sim	21 (24,7)	24 (15,4)	
QT			
Não	61 (71,8)	117 (75,0)	0,585
Sim	24 (28,2)	39 (25,0)	
Localização novo			
Frontal	4 (4,7)	18 (11,5)	0,093
Cérebro	64 (75,3)	87 (55,8)	
Frontal-parietal	3 (3,5)	10 (6,4)	
Temporal	5 (5,9)	15 (9,6)	
Parietal	1 (1,2)	5 (3,2)	
Parietal-temporal	4 (4,7)	1 (0,6)	
Corpo caloso	1 (1,2)	4 (2,6)	
Fossa posterior	0 (0,0)	3 (1,9)	
Insular	1 (1,2)	2 (1,3)	
Intraventricular	1 (1,2)	2 (1,3)	
Occipital	0 (0,0)	3 (1,9)	
Tálamo	1 (1,2)	3 (1,9)	
Tronco cerebral	0 (0,0)	3 (1,9)	
Histopatológico			
Astrocitoma	0 (0,0)	113 (72,4)	$\leq 0,001$
Glioblastoma	85 (100,0)	0 (0,0)	
Oligodendroglioma	0 (0,0)	43 (27,6)	
Grau			
II	0 (0,0)	91 (58,4)	$\leq 0,001$
III	0 (0,0)	27 (17,3)	

IV	85 (100,0)	38 (24,4)	
Celularidade			
Baixo	3 (3,5)	69 (44,2)	≤0,001
Moderado	6 (7,1)	47 (30,1)	
Alto	76 (89,4)	40 (25,6)	
Necrose			
Não	4 (4,7)	108 (69,2)	≤0,001
Sim	81 (95,3)	48 (30,8)	
Mitoses			
0 mitoses	4 (4,7)	80 (51,3)	≤0,001
1-5 mitoses	40 (47,1)	61 (39,1)	
>5 mitoses	41 (48,2)	15 (9,6)	
Proliferação vascular			
Não	4 (4,7)	100 (64,1)	≤0,001
Sim	81 (95,3)	56 (35,9)	
Pleomorfismo			
Baixo	3 (3,5)	78 (50,0)	≤0,001
Moderado	5 (5,9)	29 (18,6)	
Alto	77 (90,6)	49 (31,4)	
Número de estruturas acometidas			
Até 1	69 (81,2)	113 (72,4)	0,132
>1	16 (18,8)	43 (27,6)	

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

**EF: Ensino Fundamental / EM: Ensino Médio / ES: Ensino Superior / RT: radioterapia / QT: quimioterapia.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.17.4 Relação com outros biomarcadores

Os casos positivos se relacionaram com a detecção das mutações H3K27M (p= 0,000), Pan-TRK (p= 0,001) e PD-L1 (p= 0,006). Ressalta-se ainda que os casos com esta mutação apresentaram baixo índice de ki-67 (p≤0,001) e relação negativa com imunodeteção de EGFR (p= 0,005) (tabela 29).

Tabela 29 – Imunodeteção de mutação IDH1 relacionada aos biomarcadores H3K27M, Pan-TRK, PD-L1, Ki-67, ATRX, EGFR, HER2 e p53 nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

IDH1	Negativo N (%)	Positivo N (%)	Valor de p
H3K27M			
Negativo	85 (39,5)	130 (60,5)	≤0,001
Positivo	0 (0,0)	26 (100,0)	
Pan-TRK			
Negativo	66 (42,9)	88 (57,1)	0,001
Positivo	19 (21,8)	68 (78,2)	
PD-L1			
Negativo	77 (39,3)	119 (60,7)	0,006

Positivo	8 (17,8)	37 (82,2)	
ki67			
Baixo	3 (3,8)	77 (96,3)	≤0,001
Elevado	82 (50,9)	79 (49,1)	
ATRX			
Preservado	52 (35,9)	93 (64,1)	0,813
Silenciado	33 (34,4)	63 (65,6)	
EGFR			
Negativo	64 (31,5)	139 (68,5)	0,005
Positivo	21 (55,3)	17 (44,7)	
HER2			
Negativo	84 (35,0)	156 (65,0)	0,175
Positivo	1 (100,0)	0 (0,0)	
P53			
Não mutado	33 (38,8)	79 (50,6)	0,079
Mutado	52 (61,2)	77 (49,4)	

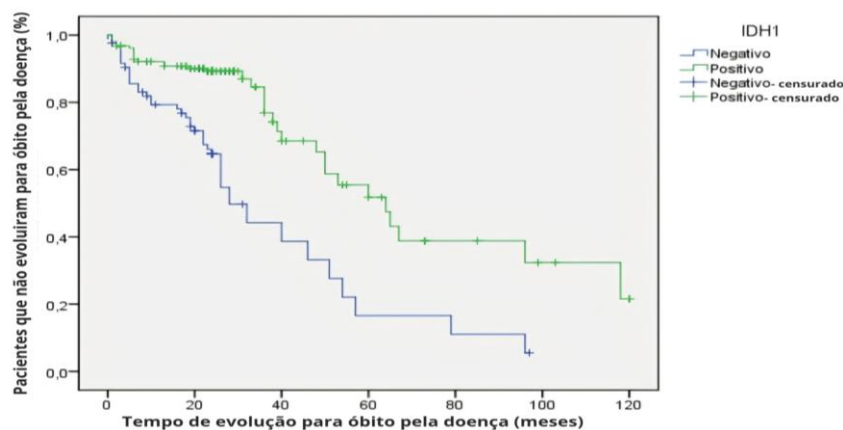
* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.17.5 Sobrevida

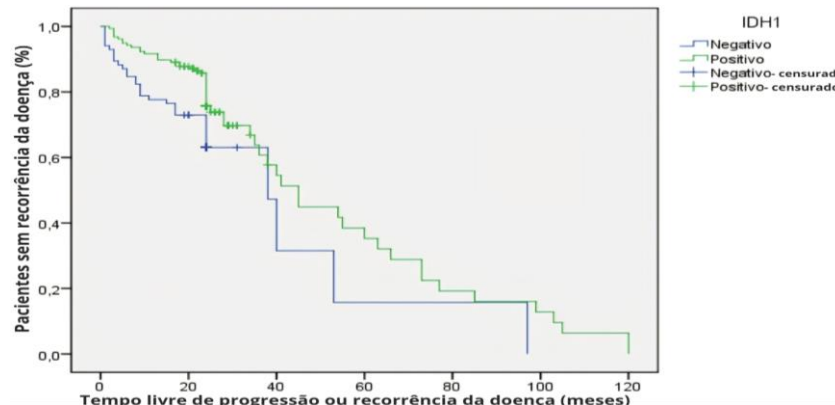
Observou-se que os pacientes considerados positivos tiveram melhor sobrevida global com estimativa de 64 meses, contra 28 meses para os casos com marcação negativa ($p \leq 0,001$) (Figura 43). A sobrevida livre de doença foi de 45 meses, contra 38 meses nos casos sem a mutação ($p = 0,01$) (Figura 44).

Figura 43 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global dos pacientes relacionada à imunodeteção da mutação IDH1 em portadores de glioma no período de 2013 a 2023



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 44 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida livre de doença relacionada à imunodeteccção da mutação IDH1 em portadores de glioma no período de 2013 a 2023



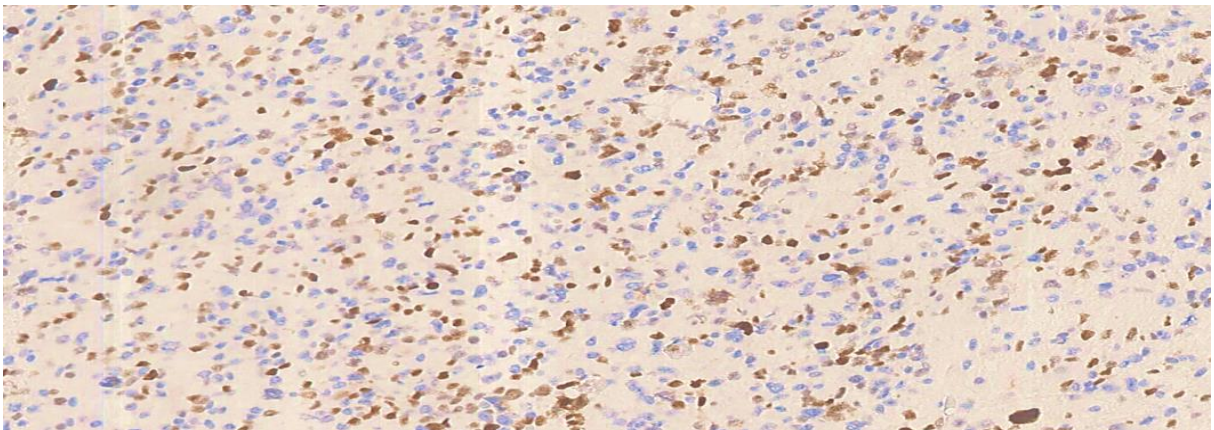
Fonte: Elaborado pelo autor.

5.18 p53

5.18.1 Imunodeteccção

Houve deteccção de padrão mutado em 53,5% dos pacientes (Tabela 14) (Figura 45).

Figura 45 – Técnica de imuno-histoquímica para p53



*Fotomicrografia de astrocitoma mostrando imunoexpressão citoplasmática para anticorpo anti-p53, clone DO7-1.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.18.2 Relação entre aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos

Em relação aos parâmetros epidemiológicos avaliados, observou-se que a maioria dos casos mutados (52,5%) ocorreu em pacientes com mais de 50 anos ($p= 0,04$). Um achado

epidemiológico relevante, é que a maioria dos pacientes com esta mutação (74,4%) não necessitaram de tratamento adjuvante com radioterapia ($p= 0,003$).

O maior percentual de detecção foi em Astrocitomas (59,7%), seguido de GBMs (40,3%). Os casos de oligodendroglioma não apresentaram esta mutação ($p\leq 0,001$) (Tabela 30).

Tabela 30 – Relação p53 com aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

	P53	Não mutado	Mutado	Valor de p
Cor				
Branco		8 (8,1)	8 (7,1)	0,589
Pardo		72 (72,7)	88 (78,6)	
Negro		19 (19,2)	16 (14,3)	
Idade				
Até 50		51 (62,2)	48 (47,5)	0,048
>50		31 (37,8)	53 (52,5)	
Sexo				
Feminino		48 (42,9)	58 (45,0)	0,743
Masculino		64 (57,1)	71 (55,0)	
Instrução				
Alfabetizado		11 (26,8)	10 (22,2)	0,844
EF		13 (31,7)	15 (33,3)	
EM		13 (31,7)	13 (28,9)	
ES		4 (9,8)	7 (15,6)	
Complicações adjuvantes				
Não		77 (93,9)	88 (87,1)	0,126
Sim		5 (6,1)	13 (12,9)	
RT				
Não		100 (89,3)	96 (74,4)	0,003
Sim		12 (10,7)	33 (25,6)	
QT				
Não		85 (75,9)	93 (72,1)	0,503
Sim		27 (24,1)	36 (27,9)	
Localização novo				
Frontal		13 (11,6)	9 (7,0)	0,801
Cérebro		71 (63,4)	80 (62,0)	
Frontal-parietal		5 (4,5)	8 (6,2)	
Temporal		10 (8,9)	10 (7,8)	
Parietal		2 (1,8)	4 (3,1)	
Parietal-temporal		1 (0,9)	4 (3,1)	
Corpo caloso		2 (1,8)	3 (2,3)	
Fossa posterior		2 (1,8)	1 (0,8)	
Insular		2 (1,8)	1 (0,8)	
Intraventricular		0 (0,0)	3 (2,3)	
Occipital		1 (0,9)	2 (1,6)	
Tálamo		2 (1,8)	2 (1,6)	
Tronco cerebral		1 (0,9)	2 (1,6)	
Histopatológico				
Astrocitoma		38 (33,9)	75 (59,7)	$\leq 0,001$
Glioblastoma		33 (29,5)	52 (40,3)	
Oligodendroglioma		41 (36,6)	0 (0,0)	

Grau			
II	49 (43,8)	42 (32,6)	0,101
III	14 (12,5)	13 (10,1)	
IV	49 (43,8)	74 (57,4)	
Celularidade			
Baixo	38 (33,9)	34 (26,4)	0,633
Moderado	24 (21,4)	29 (22,5)	
Alto	50 (44,6)	66 (51,2)	
Necrose			
Não	58 (51,8)	54 (41,9)	0,123
Sim	54 (48,2)	75 (58,1)	
Mitoses			
0 mitoses	47 (42,0)	37 (28,7)	0,094
1-5 mitoses	41 (36,6)	60 (46,5)	
>5 mitoses	24 (21,4)	32 (24,8)	
Proliferação vascular			
Não	49 (43,8)	55 (42,6)	0,862
Sim	63 (56,3)	74 (57,4)	
Pleomorfismo			
Baixo	45 (40,2)	36 (28,0)	0,207
Moderado	16 (14,3)	18 (14,0)	
Alto	51 (45,5)	75 (58,1)	
Número de estruturas acometidas			
Até 1	85 (75,9)	97 (75,2)	0,900
>1	27 (24,1)	32 (24,8)	

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

**EF: Ensino Fundamental / EM: Ensino Médio / ES: Ensino Superior / RT: radioterapia / QT: quimioterapia.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.18.3 Relação com outros biomarcadores

Quando observado padrão não mutado, houve relação positiva com H3K27M ($p = 0,04$) e Pan-TRK ($p = 0,01$). Destaca-se a relação da mutação do gene ATRX com o padrão mutado de p53 ($p \leq 0,001$) (Tabela 31).

Tabela 31 – Imunodeteção de p53 de padrão mutado ou não mutado relacionada aos biomarcadores H3K27M, Pan-TRK, PD-L1, Ki-67, ATRX, EGFR, HER2 e IDH1 nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

P53	Não mutado	Mutado	Valor de p
H3K27M			
Negativo	95 (44,2)	120 (55,8)	0,041
Positivo	17 (65,4)	9 (34,6)	
Pan-TRK			
Negativo	62 (40,3)	92 (59,7)	0,010
Positivo	50 (57,5)	37 (42,5)	
PD-L1			

Negativo	89 (45,4)	107 (54,6)	0,489
Positivo	23 (51,1)	22 (48,9)	
ki67			
Baixo	43 (53,8)	37 (46,3)	0,110
Elevado	69 (42,9)	92 (57,1)	
ATRX			
Preservado	99 (68,3)	46 (31,7)	≤0,001
Silenciado	13 (13,5)	83 (86,5)	
EGFR			
Negativo	96 (47,3)	107 (52,7)	0,556
Positivo	16 (42,1)	22 (57,9)	
HER2			
Negativo	112 (46,7)	128 (53,3)	0,350
Positivo	0 (0,0)	1 (100,0)	
IDH1			
Negativo	33 (38,8)	52 (61,2)	0,079
Positivo	79 (50,6)	77 (49,4)	

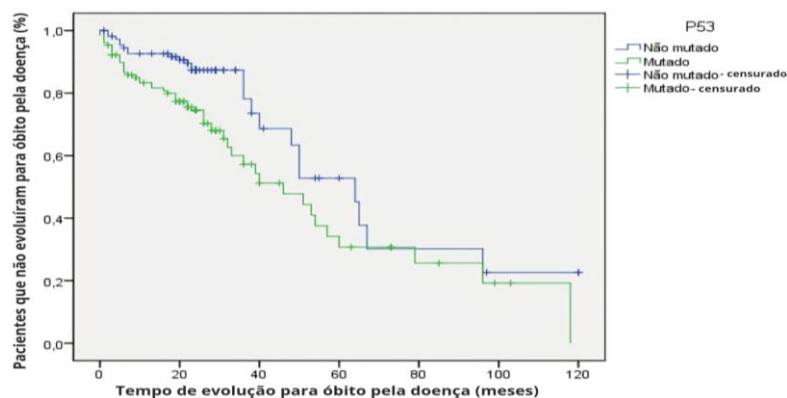
* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.18.4 Sobrevida

Observou-se que os pacientes com imunodeteção para esta mutação tiveram pior sobrevida global com estimativa de 46 meses, contra 64 meses para os casos com padrão não mutado ($p = 0,01$) (Figura 46). A sobrevida livre de doença não demonstrou significância estatística, sendo de 40 meses, contra 45 meses nos pacientes de padrão não mutado ($p = 0,26$).

Figura 46 – Curva de Kaplan-Meier mostrando a sobrevida global dos pacientes relacionada ao padrão mutado ou não mutado de p53 em portadores de glioma no período de 2013 a 2023 deste estudo



Fonte: Elaborado pelo autor.

5.19 Análise multivariada

Com relação a análise multivariada, algumas variáveis mostraram significância estatística, independentemente das demais, estando associadas à diminuição ou aumento do risco de morte ou recorrência.

Para o risco de morte, observou-se que o grau de instrução reduziu em 0,23 vezes o risco de morte ($p= 0,03$), a elevada celularidade aumentou em 26,6 vezes ($p=0,04$), assim como Ki-67 elevado que aumentou em 43,16 vezes ($p= 0,04$). Para o risco de recorrência da doença, a cor parda aumentou em 5,23 vezes ($p= 0,006$) o grau tumoral elevado, aumentando esse risco em 32,58 vezes ($p= 0,006$).

Alguns biomarcadores mostraram nesta análise redução do risco de recorrência. O Pan-TRK reduziu o risco em 0,25 vezes ($p=0,01$) e o PD-L1 em 0,26 vezes ($p= 0,02$) (Tabelas 32 e 33),

Tabela 32 – Análise multivariada de variáveis analisadas para o risco de morte nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

	aHR	CI95%	p-Valor
Risco de morte			
Cor	1,31	0,10 - 17,54	0,84
Idade	4,16	0,58 - 29,58	0,15
Sexo	0,06	0,00 - 1,01	0,05
Instrução	0,23	0,06 - 0,87	0,03
Complicações adjuvantes	3,36	0,07 - 170,66	0,55
RT	1,31	0,10 - 16,76	0,83
QT	0,32	0,05 - 1,99	0,22
Localização novo cérebro	0,22	0,03 - 1,38	0,11
Histopatológico	3,17	0,58 - 17,26	0,18
Grau	0,01	0,00 - 1,26	0,06
Cellularidade	26,61	1,14 - 622,67	0,04
Necrose	1,46	0,05 - 39,00	0,82
Mitoses	2,04	0,20 - 20,47	0,55
Proliferação vascular	0,51	0,05 - 5,55	0,58
Pleomorfismo	3,40	0,89 - 13,02	0,07
Número de estruturas acometidas	1,62	0,18 - 14,81	0,67
H3K27M	0,00	0,00 - 10,21	0,97
Pan-TRK	0,14	0,01 - 1,33	0,09
PD-L1	0,37	0,02 - 7,74	0,52
ki67	43,16	1,00 - 1856,16	0,05
ATRX	12,15	0,81 - 181,02	0,07
EGFR	3,25	0,30 - 35,26	0,33
HER2	1,00	0,50 - 3,25	1,00
IDH1	2,64	0,27 - 26,15	0,41
P53	0,17	0,01 - 2,54	0,20

* $p<0,05$, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 33 – Análise multivariada de variáveis analisadas para o risco de recorrência nos pacientes portadores de glioma no período de 2013 a 2023

	aHR	CI95%	p-Valor
Risco de recorrência			
Cor	5,23	1,62 - 16,91	0,01
Idade	1,14	0,38 - 3,40	0,82
Sexo	0,69	0,28 - 1,71	0,42
Instrução	1,39	0,81 - 2,39	0,23
Complicações adjuvantes	2,53	0,47 - 13,59	0,28
RT	0,36	0,11 - 1,22	0,10
QT	0,61	0,26 - 1,42	0,25
Localização novo cérebro	1,37	0,49 - 3,82	0,54
Histopatológico	0,75	0,28 - 1,98	0,56
Grau	32,58	2,76 - 384,90	0,01
Celularidade	0,41	0,11 - 1,60	0,20
Necrose	0,08	0,00 - 1,47	0,09
Mitoses	1,26	0,47 - 3,38	0,64
Proliferação vascular	1,08	0,15 - 7,62	0,94
Pleomorfismo	1,27	0,55 - 2,93	0,58
Número de estruturas acometidas	0,47	0,16 - 1,44	0,19
H3K27M	0,00	0,00 - 11,23	0,97
Pan-TRK	0,25	0,09 - 0,73	0,01
PD-L1	0,26	0,08 - 0,87	0,03
ki67	0,37	0,09 - 1,62	0,19
ATRX	0,97	0,30 - 3,13	0,96
EGFR	1,71	0,37 - 7,99	0,49
HER2	1,02	0,65 - 4,75	1,00
IDH1	1,64	0,42 - 6,38	0,47
P53	1,24	0,40 - 3,81	0,71

*p<0,05, teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson.

Fonte: Elaborada pelo autor.

6 DISCUSSÃO

6.1 Epidemiologia geral

No SNC, os gliomas são as neoplasias primárias malignas mais comuns, correspondendo a cerca de 90% do total dos casos, com sobrevida global de 10% em 6 meses. (Lau; Rahman; Chang, 2023). No Brasil, dados do Ministério da Saúde, indicam uma incidência do total de câncer no SNC de 2,6% em homens e 2,3% nas mulheres (Brasil, 2022). Quando analisados os GBMs, especificamente nos Estados Unidos, foi relatada uma taxa de incidência de 4,40/100.000 habitantes, com apenas 5% de sobrevida de 5 anos (Ostrom *et al.*, 2015).

Este estudo constatou que, do total de 241 pacientes avaliados, 54,3% destes tinham até 50 anos e 45,7% tinham mais de 50 anos. Além disso, 44% eram do sexo feminino e 56% eram do sexo masculino. Este resultado está de acordo com a literatura que reporta a idade média dos pacientes na quinta década de vida (Valadares *et al.*, 2021). Quando discriminada a faixa etária acima de 50 anos, alguns estudos observam ainda a seguinte distribuição por idade acometida: 16,2% entre 50 e 59 anos; 15,8% de 60 a 64 anos e 12,9% de 65 a 69 anos (Silva *et al.*, 2024). Ressalta-se que houve o predomínio de diagnósticos na população masculina, fato este que corrobora o observado em vários estudos populacionais (Cury *et al.*, 2015; Valadares *et al.*, 2021). Segundo artigo de caráter epidemiológico sobre GBMs diagnosticados no Brasil no período entre 2012 e 2021, os homens foram mais afetados do que as mulheres, com uma proporção média no período de 1,37:1 (Song *et al.*, 2010; Silva *et al.*, 2024).

Em artigo recente, Carrano *et al.* (2021) apontaram diferentes razões que podem estar relacionadas à maior incidência observada em homens, entre elas o efeito estimulante do crescimento de GBMs pelo receptor de andrógeno através da testosterona, bem como o papel protetor do estrogênio em mulheres com níveis mais elevados desse hormônio. Além disso, diferenças genéticas e moleculares dimórficas também podem contribuir para diferenças na incidência e no desfecho (Carrano *et al.*, 2021).

Este estudo analisou que o maior percentual de pacientes portadores de gliomas eram de cor parda (75,8%). Além disso, observou-se ainda que a maior parte dos pacientes apresentavam baixo nível de escolaridade, tendo apenas 12,8% concluído o ensino superior.

Na análise multivariada, o grau de instrução reduziu em 0,23 vezes o risco de morte ($p= 0,03$). Este dado pode refletir que o maior nível de escolaridade, levaria os pacientes a procurar auxílio médico de forma mais precoce e apropriada, permitindo, portanto, uma melhor terapêutica e maiores chances de êxito clínico.

A cor parda aumentou o risco de recorrência da doença em 5,23 vezes ($p= 0,006$), podendo estar este dado relacionado ao maior número de indivíduos pardos, não refletindo uma realidade, sendo possível interpretar como viés de população representada.

Sinaliza-se, contudo, haver falta de dados e registros epidemiológicos completos, o que dificulta esta análise em território nacional. Em grande estudo nacional recente, houve apenas 65,9% de notificações apresentando discriminação por raça e cor, destacando-se a maior predominância de brancos, seguidos de pardos (Silva *et al.*, 2024). Essa distribuição segue estudos realizados nos Estados Unidos que indicaram que brancos são mais afetados por GBMs (Thakkar *et al.*, 2014).

6.2 Localização e gliomas

Na avaliação pré-operatória dos pacientes com tumores cerebrais primários, a RNM é o exame de escolha em que se observa heterogeneidade na substância branca, edema vasogênico em torno do tumor, paredes grossas, irregulares e necrose no centro da lesão, além de captação do contraste devido a neovascularização e ruptura da barreira hematoencefálica (Almeida *et al.*, 2016). Este estudo não detalhou características radiológicas em virtude da quantidade de descrições detalhadas, características imagiológicas distintas e não agrupáveis.

Foi analisada a localização tumoral com base na descrição radiológica, porém, na maioria dos casos, não houve uma informação específica deste dado, sendo, portanto, a localização indeterminada a mais comum, descrita apenas como cérebro (62,7%), seguida da localização frontal esquerda (5,8%), temporal esquerda (5,4%), frontal direita (3,3%), temporal direita (2,9%), frontoparietal direita (2,5%), corpo caloso (2,1%), tálamo (1,7%) e frontotemporal esquerda (1,7%), dentre outros sítios menos frequentes.

Segundo Almeida *et al.* (2016), os locais primários de aparecimento dos gliomas de alto grau incluem o cerebelo, os ventrículos laterais, o quiasma óptico e a medula espinhal, entretanto, alguns subtipos como o GBM de células gigantes tem predileção por hemisférios cerebrais, especialmente nos lobos temporal e parietal (Almeida *et al.*, 2016). Em relação à localização primária dos GBMs, alguns estudos encontraram a seguinte ordem: lobo frontal, lobo temporal, lobo parietal, lobo occipital, cerebelo e tronco encefálico, além de outras localizações menos comuns, como ventrículos, medula espinhal e cauda equina (Silva *et al.*, 2021).

Este estudo evidenciou haver relação entre algumas localizações e o grau tumoral. Quando havia identificação do sítio específico, observou-se que os tumores grau 4 localizavam-se mais frequentemente em lobos frontal (10,6%), temporal (7,3%), parietotemporal (4,1%),

frontoparietal (3,3%) e parietal ou insular (2,4%, cada). Os tumores grau 3 localizavam-se mais frequentemente em lobos frontoparietal, temporal e parietal ou intraventricular (7,4% cada). Já os tumores grau 2 exibiram localização preferencial temporal (9,9%), frontal (8,8%) ou frontoparietal (7,7%).

Outros achados na literatura corroboram os resultados encontrados para estas localizações em GBM, indicando que as localizações mais acometidas são o lobo frontal, temporal e parietal, respectivamente. Ressalta-se, portanto, que, conforme o relatado em estudos epidemiológicos anteriores, a maioria dos tumores nesta pesquisa estava localizada na região hemisférica cerebral com uma menor incidência de tumores na fossa posterior (Das *et al.*, 2012).

6.3 Apresentação clínica e radiológica

Diversos sinais e sintomas estão relacionados à localização dos tumores, sendo os mais comumente descritos: déficits neurológicos focais, hipertensão intracraniana, epilepsia e disfunção cognitiva. Há descrições ainda de fadiga, alterações de humor, depressão e ansiedade. Todos esses fatores afetam negativamente a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares (Sizoo *et al.*, 2010).

As características clínicas de manifestação da doença também foram investigadas e agrupadas como principal queixa do paciente ao diagnóstico, tendo sido constatado que a maioria dos casos referiram cefaleia como principal sintoma (56,0%), seguido de déficit motor (34,9%), déficits sensitivos (15,8%), confusão mental (8,3%), crises convulsivas (7,5%), afasia (4,1%), hemorragia cerebral e hemianopsia (3,7% cada), dentre outros sintomas menos frequentes.

Estes dados corroboram que a apresentação clínica é variada e heterogênea, estando relacionada diretamente à localização tumoral, podendo apresentar-se desde uma síndrome de hipertensão intracraniana ou, quando em áreas cognatas, cursar com crises convulsivas, alterações cognitivas, déficits motores ou sensitivos, alterações em campo visual ou déficits neurológicos focais (Almeida *et al.*, 2016).

6.4 Comorbidades, síndromes e doenças prévias relevantes

Este estudo avaliou ainda comorbidades, síndromes e doenças prévias relevantes. Constatou-se que a maioria dos pacientes do estudo não reportaram nenhuma doença prévia afirmando-se hígidos até o momento do diagnóstico do tumor cerebral (58,1%), seguido de

portadores de alguma doença cardiovascular como hipertensão, doença aterosclerótica coronariana ou insuficiência cardíaca coronariana, tabagismo e etilismo.

Destaca-se neste estudo que um paciente era portador de NF1, não sendo encontradas outras síndromes relevantes. Sabe-se que pacientes com NF1 apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de gliomas de baixo grau intrínseco e extrínseco à via óptica. Quando localizados em vias ópticas, costumam demonstrar comportamento indolente, sem necessidade de terapia, tendo inclusive casos de regressão espontânea. Destaca-se que, quando estes mesmos tumores de vias ópticas são esporádicos e fora de contexto síndrômico, costumam ser mais agressivos e requerem abordagem cirúrgica (Carrion; Shan; Kotck, 2023).

Várias síndromes congênitas podem ser tidas como predisposição ao desenvolvimento de tumores gliais. As síndromes mais comuns são as neurofibromatoses (tipo 1 e tipo 2) e o complexo da esclerose tuberosa. Diversos mecanismos moleculares foram desvendados, sendo a desregulação das vias Ras ou a jusante de Ras, incluindo Proteína Extracelular Mitógena Quinase/ERK e AKT/Alvo mecanístico da rapamicina (mTOR), chaves no contexto de gliomagênese. Outras síndromes raras incluem Li-Fraumeni e síndrome de Turcot, envolvendo reguladores do ciclo celular e genes de reparo do DNA (Joaquim *et al.*, 2014; Reuss; Deimling, 2009).

6.5 Classificação e grau tumoral

6.5.1 Gliomas de baixo grau (grau 2 da OMS)

Conforme as orientações do livro de tumores cerebrais da OMS, as características de gliomas de baixo grau consistem em tumores bem diferenciados, baixa densidade celular e crescimento lento (Velázquez Vega; Brat, 2018). Os tumores do SNC grau 2 da OMS são compostos por células gliais fibrilares bem diferenciadas que se infiltram difusamente no parênquima do SNC, gerando uma matriz frouxamente estruturada, frequentemente microcística (Ichimura; Narita; Hawkins, 2015). A celularidade é de leve a moderadamente, porém aumentada em comparação com a do cérebro normal, e atipia nuclear leve é característica. A densidade celular tumoral e a morfologia celular podem variar, esta última em relação ao tamanho da célula, abundância citoplasmática e proeminência dos processos celulares. Os núcleos das células neoplásicas em gliomas de baixo grau estão aumentados e apresentam contornos nucleares irregulares, um padrão de cromatina irregular e hipercromasia. Em geral, núcleos monomórficos e contornos nucleares arredondados podem ser observados, ocasionalmente apresentando

sobreposição morfológica com tumores oligodendrogliais. Os nucléolos são tipicamente indistintos e, na maioria das vezes, não visíveis. A atividade mitótica está ausente ou é incomum em tumores de grau 2 da OMS para o SNC; uma única mitose em uma amostra de ressecção é compatível com a designação de grau 2 da OMS para o SNC (Brat *et al*, 2020; Ichimura; Narita; Hawkins, 2015).

Neste estudo, os Astrocitomas foram classificados através de critérios morfológicos (glioma infiltrante difuso com padrão astrocítico de diferenciação), associados a critérios imunofenotípicos: presença de mutação IDH1, padrão mutado de p53 e perda da expressão nuclear de ATRX. Os casos de oligodendrogliomas foram classificados também através de critérios morfológicos (glioma infiltrante difuso com padrão oligodendroglial de diferenciação), associados a critérios imunofenotípicos: presença de mutação IDH1, expressão nuclear mantida de ATRX e padrão não mutado de p53. Destaca-se não ter sido possível executar a pesquisa da co-deleção 1p19q por técnicas como FISH, nem a pesquisa da mutação no promotor do gene TERT, sendo, portanto, este um ponto de crítica na classificação das lesões. Este fato é explicado pela dificuldade de acesso a técnicas moleculares mais avançadas.

6.5.2 Diferenciação entre grau 2 e grau 3

A principal característica que distingue os astrocitomas de grau 3 para astrocitomas de grau 2 da OMS para o SNC é o aumento da atividade mitótica e a anaplasia histológica. No entanto, o limiar para a designação de grau 3 da OMS para o SNC não foi estabelecido em coortes de astrocitoma com mutação IDH. Uma figura mitótica pode ser suficiente para atribuir grau 3 em uma biópsia muito pequena, enquanto mais mitoses são necessárias em espécimes de ressecção maiores (Brat *et al*, 2020).

6.5.3 Gliomas de alto grau (grau 3 da OMS)

Os gliomas de alto grau apresentam aumento da densidade celular, maior atipia nuclear – incluindo variação no tamanho e formato nuclear –, espessura e dispersão da cromatina e, além disso, já foram observadas células tumorais multinucleadas e mitoses atípicas. Em sua última edição do livro de tumores cerebrais da OMS, edição 2021, a presença de proliferação microvascular (endotélio multicamadas dentro dos vasos) e/ou necrose, já autorizam classificar estes tumores como grau 4 e, portanto, devem estar ausentes para manter o grau 3.

6.5.4 Gliomas de alto grau (grau 4 da OMS)

6.5.4.1 Astrocitoma IDH mutante (grau 4 da OMS)

Por definição, astrocitomas de IDH mutante devem apresentar necrose e/ou proliferação microvascular, além das características de lesões de grau 3 da OMS para o SNC. Para esta designação, além da confirmação da mutação IDH, pode-se considerar a detecção da deleção homozigótica de CDKN2A e/ou CDKN2B, mesmo na ausência de necrose ou proliferação microvascular (Brat *et al*, 2020).

Este estudo não realizou a pesquisa da deleção homozigótica de CDKN2A e/ou CDKN2B, por ser necessário técnicas moleculares avançadas, como NGS. Destaca-se ainda que a investigação da mutação IDH deu-se, exclusivamente, por técnica de imuno-histoquímica, também não sendo possível haver validação deste dado por outras técnicas mais específicas. Dessa forma, é possível haver casos falsos positivos ou falsos negativos por IHQ e necessidade de confirmação desses dados, principalmente quando o paciente portador de glioma apresentava idade menor que 50 anos, pois nesse cenário se esperaria encontrar a mutação mais frequentemente (Brat *et al.*, 2020).

6.5.4.2 Glioblastoma IDH tipo selvagem (grau 4 da OMS)

Para a designação de GBM IDH tipo selvagem não se deve encontrar a mutação IDH, nem a mutação no gene da histona H3K27. Além disso, pelo menos um desses critérios deve estar presente: proliferação microvascular, necrose, mutação no promotor do gene TERT, amplificação do gene EGFR ou ainda alterações cromossômicas como ganhos no cromossomo 7 e perdas no cromossomo 10.

Este estudo classificou os tumores como Glioblastomas utilizando os aspectos morfológicos (presença de proliferação microvascular ou necrose tumoral), ausência da imunodeteção da mutação IDH1 e ausência da imunodeteção da mutação H3K27.

Esta pesquisa não contou com recursos moleculares avançados, tendo em vista não estarem disponíveis no sistema de saúde pública brasileiro, terem alto custo, difícil execução técnica e dificuldade de análise de resultados, sendo, portanto, um viés a esta pesquisa que teve limitação de financiamento e restrição ao acesso a tecnologias mais avançadas.

6.5.5 Diferenças entre Astrocitoma grau 4 e Glioblastoma grau 4

Destaca-se que algumas características diferem entre estes dois tumores grau 4. A presença de áreas de necrose zonal isquêmica e/ou em paliçada foram observadas em 50% dos astrocitomas IDH mutantes grau 4 da OMS, sendo mais frequente nos GBMs, nos quais são encontrados em até 90% dos casos. Componentes focais semelhantes a oligodendrogliomas são mais comuns nos astrocitomas do que nos GBMs. A diferenciação gemistocítica (corpos celulares roliços, vítreos e eosinofílicos e processos robustos e aleatoriamente orientados que formam uma rede fibrilar grosseira com núcleos excêntricos, nucléolos pequenos e distintos e cromatina densamente aglomerada) pode ser observada focalmente, regionalmente ou quase uniformemente em astrocitomas IDH-mutante e menos frequente nos GBMs (Lai *et al.*, 2011; Tihan *et al.*, 2006).

Na população analisada, constatou-se que a maioria dos casos foi composta por Astrocitomas, 46,9%, GBMs, 35,3%, e Oligodendrogliomas, 17,8%. Quanto ao grau tumoral, 51% dos casos foram classificados como tumores grau 4, 37,8% como tumores grau 2 e 11,2% como tumores grau 3.

Na análise geral dos gliomas, entretanto, vários estudos mostram ser o GBM o mais prevalente e corresponder em alguns estudos a incidências de até 60-70% dos casos, seguido por astrocitomas e oligodendrogliomas (Arshad; Ahmad; Hasan, 2010).

6.6 Aspectos histopatológicos analisados

Constatou-se que a maioria dos casos exibiam critérios para alto grau, o que se justifica pelo maior número de tumores grau 4 em comparação com os tumores de baixo grau na análise geral: elevada celularidade (48,13%), presença de necrose (53,53%), contagem de mitoses entre 01 e 05 mitoses por mm² (41,9%), proliferação microvascular de vasos sanguíneos intratumorais (56,8%), além de pleomorfismo acentuado (52,3%).

Na análise multivariada realizada neste estudo, a elevada celularidade isoladamente aumentou em 26,6 vezes o risco de morte (p=0,04). Este é um marcador morfológico encontrado nos tumores de alto grau.

Este estudo seguiu a orientação da classificação da OMS e constatou que os critérios morfológicos determinados na graduação dos gliomas estavam em concordância com os resultados encontrados. Observou-se que os tumores grau 4, apresentaram elevada celularidade

(88,6%), presença de necrose (96,7%), proliferação microvascular (96,7%) e acentuado pleomorfismo (88,6%) ($p=0,000$). O elevado índice mitótico também foi presente nos tumores de alto grau com contagem de mais de 5 mitoses por mm^2 em 41,5% dos tumores grau 4 e 18,5% dos tumores grau 3 ($p=0,000$).

Os tumores grau 2 e grau 3 foram mais frequentes em pacientes com menos de 50 anos (69,1% e 72,7%, respectivamente). Já os tumores grau 4 foram mais frequentes em pacientes com mais de 50 anos (61,3%) ($p=0,000$).

Quando avaliado o total de pacientes com diagnóstico de tumor de baixo grau, ou seja grau 2, observou-se que a maioria eram astrocitomas (64,8%), e um menor número de oligodendrogliomas (35,2%); para os gliomas grau 3, observou-se que a maioria também era de astrocitomas (59,3%), seguidos de oligodendrogliomas (40,7%). Já os gliomas grau 4, a maior parte correspondeu a GBMs (69,1%), seguido de astrocitomas (30,9%) ($p\leq 0,001$).

O número de estruturas ou lobos cerebrais acometidos também foram contabilizados a fim de verificar o potencial de infiltração e agressividade tumoral, sendo observado que 75,5% dos pacientes apresentavam infiltração de uma única estrutura cerebral e 24,5% mais de uma estrutura acometida.

O número de estruturas cerebrais acometidas se correlacionou com o alto grau tumoral, destacando-se que os tumores grau 4 e grau 3 apresentaram pelo menos uma estrutura cerebral infiltrada pelo tumor (80,5% e 77,8%, respectivamente) ($p=0,03$).

Estes achados concordam com a vasta literatura que sinaliza como principais características de alto grau: pleomorfismo, presença de necrose, atividade mitótica e proliferação microvascular (Kowalczyk *et al.*, 1997; Meel *et al.*, 2024)

Quando observada a análise multivariada, o grau tumoral 4 isoladamente aumentou o risco de recorrência em 32,58 vezes ($p=0,006$), também destacando seu impacto prognóstico.

6.7 Terapia e gliomas

O tratamento para gliomas envolve uma abordagem ampla, sendo a terapia padrão representada por ressecção cirúrgica completa, radioterapia, temozolomida (TMZ) e quimioterapia adjuvante. Destaca-se que a ressecção cirúrgica é o tratamento padrão vigente para gliomas de baixo grau, seguido de conduta expectante e acompanhamento, porém, em muitas situações, a retirada tumoral completa não é possível, seja pela localização do tumor, dificuldade de acesso ou risco de lesão em áreas essenciais do cérebro (Davis, M.E *et al.*, 2016).

A radioterapia de todo o cérebro (RTTC) era utilizada inicialmente no tratamento

de GBM, mas existem múltiplas complicações potenciais, incluindo endocrinopatia, toxicidade neurocognitiva e leucoencefalopatia induzida por radioterapia. Essas complicações graves levaram a pesquisas para explorar o uso da radioterapia de campo envolvido (RCE) para minimizar a toxicidade. A radioterapia (RT) pós-operatória isolada era o tratamento padrão até 2005, quando novos estudos confirmaram haver melhores resultados na associação com TMZ. Outras técnicas consistem em braquiterapia com iodo-125, radioimunoterapia, radiocirurgia estereotáxica e hiperfracionamento, contudo, sem haver modificação significativa na sobrevida dos pacientes (Barani e Larson, 2015).

Esta pesquisa avaliou os tratamentos realizados observando que a maioria dos pacientes realizou exclusivamente tratamento cirúrgico (62,7%), seguido por pacientes que associaram a combinação de cirurgia, radioterapia e TMZ (14,5%). Alguns pacientes não fizeram uso da TMZ e foram submetidos ao tratamento com cirurgia, radioterapia e quimioterapia convencional (7,1%). O tratamento cirúrgico associado à radioterapia foi realizado em 2,5% dos casos. Por fim, destaca-se que, em uma minoria de casos, não foi possível a abordagem cirúrgica, sendo realizada quimioterapia e radioterapia combinadas (3,3%), radioterapia exclusiva (5,0%) ou quimioterapia convencional exclusiva (2,1%).

No Brasil, um estudo anterior revelou que a radioterapia isoladamente é a abordagem mais comum em gliomas em geral, seguida de cirurgia isoladamente e quimioterapia associada à radioterapia. Em menor frequência, destacam-se ainda a combinação entre cirurgia e radioterapia; combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia; quimioterapia isoladamente ou cirurgia associada à quimioterapia. Este grupo revelou ainda que a cirurgia combinada com quimioterapia e a cirurgia combinada com radioterapia foram as principais abordagens relacionadas ao controle e estabilidade da doença e a cirurgia em monoterapia obteve o melhor desfecho de sobrevida global, seguida pela quimioterapia em monoterapia, cirurgia associada à radioterapia e radioterapia em monoterapia (Silva *et al.*, 2024).

Foram analisadas ainda as complicações relacionadas ao tratamento nesta pesquisa, ressaltando-se que a maioria dos pacientes não reportaram nenhuma complicação (34,9%), seguidos de cefaleia (10,8%), sinais de afasia (10,0%), convulsão (10,0%), infecções (6,6%), hemiparesia associada à cefaleia (6,2%), fístula liquórica (5,8%), sangramentos (2,9%), hidrocefalia (2,1%), disfunção renal (1,7%), dentre outras complicações menos relevantes. Diversas complicações são citadas na literatura, destacando-se que as complicações cirúrgicas são as mais comuns como acidente vascular cerebral iatrogênico, hemorragia ou hematoma e meningite pós-operatória (Garza-Ramos *et al.*, 2016). Reporta-se neste estudo haver registros de informações incompletas em prontuários, dificultando o refinamento e detalhe das análises.

6.8 Sobrevida e gliomas

Destacam-se alguns aspectos que influenciam a sobrevida do paciente com gliomas: classificação histológica, idade no momento do diagnóstico, presença de crises convulsivas, escala de desempenho de Karnofsky (KPS), localização da lesão, eficácia da quimioterapia e radioterapia, extensão da exérese cirúrgica e recorrência após a neurocirurgia (Almukhtar *et al.*, 2019).

Para GBMs, os fatores para bom prognóstico são idade inferior a 45 anos, KPS maior que 80% e grau de ressecção maior que 78%. Liang *et al.* mostraram que KPS baixo (<85%) é um fator de risco independente para morte no primeiro ano de tratamento de pacientes, independentemente do grau histológico (LIANG *et al.*, 2020).

A sobrevida global deste estudo foi uma mediana de 51 meses. A sobrevida livre de doença da população geral analisada foi estimada em 40 meses.

A cor branca evidenciou melhor sobrevida global com mediana de 96 meses, seguida da cor parda de 50 meses e cor negra de 38 meses ($p=0,026$). Este achado pode ser justificado pelo menor número de indivíduos brancos, salientando ainda diferenças de acesso a tratamento e necessidade de maior homogeneidade em relação a políticas públicas locais.

Em relação à idade, a população com menos de 50 anos teve mediana de 60 meses, já a população com mais de 50 anos ficou com mediana de 40 meses ($p= 0,001$). Em vários estudos entre as variáveis clínicas, a idade mais jovem foi associada a uma sobrevida prolongada (Song *et al.*, 2010).

Em relação à sobrevida livre de doença, destaca-se que os pacientes que necessitavam de radioterapia tiveram mediana de apenas 24 meses, contra 40 meses para os que não necessitavam desta abordagem ($p= 0,000$). Da mesma forma, os pacientes que necessitavam de quimioterapia, tiveram mediana de apenas 34 meses, contra 40 meses para os que não necessitavam desta abordagem ($p= 0,0035$). Reporta-se que as piores curvas de sobrevida relacionadas aos pacientes que necessitam de terapia adjuvante é condizente com o comportamento biológico mais agressivo e maior grau tumoral destes gliomas.

O grau de ressecção cirúrgica, utilização de rádio e quimioterapia adjuvantes, assim como terapia com TMZ estão associados ao aumento da sobrevida global e ao atraso na progressão do tumor, apesar da alta recorrência de gliomas. A terapia combinada demonstrou em vários estudos um aumento marginal na sobrevida livre de doença, porém, sem qualquer melhora na sobrevida global (Stupp *et al.*, 2017; Wick *et al.*, 2017). A ressecção quase total ou

total ainda é a principal variável clínica associada à melhor sobrevida em pacientes com GBM, sendo esta determinante no desfecho clínico do paciente (Song *et al.*, 2010).

Em relação às características histopatológicas e à sobrevida global, as características de alto grau confirmaram relação com pior prognóstico. A detecção de alta celularidade conferiu mediana de 40 meses contra 53 meses na baixa celularidade ($p=0,003$). A presença de necrose conferiu sobrevida de 40 meses, contra 64 meses quando ausente ($p=0,003$). Quando mais de 5 mitoses/mm² eram detectadas conferiu-se mediana de 32 meses, contra 64 meses quando não havia detecção de mitoses ($p=0,002$). A proliferação microvascular conferiu mediana de 46 meses, contra 60 meses quando não detectada ($p=0,006$). Por fim, o pleomorfismo elevado conferiu 40 meses de sobrevida, contra 65 meses quando baixo.

Em relação às características histopatológicas e à sobrevida livre de doença, as características de alto grau também confirmaram relação com pior prognóstico. A detecção de alta celularidade conferiu mediana de 38 meses, contra 45 meses na baixa celularidade ($p=0,034$). A presença de necrose conferiu sobrevida de 38 meses, contra 45 meses quando ausente ($p=0,005$). Quando mais de 5 mitoses/mm² eram detectadas conferiu-se mediana de 38 meses, contra 55 meses quando não havia detecção de mitoses ($p=0,020$). A proliferação microvascular conferiu mediana de 38 meses, contra 45 meses quando não detectada ($p=0,008$). Por fim o pleomorfismo elevado conferiu 38 meses de sobrevida, contra até 73 meses quando baixo ou ausente ($p=0,01$).

A literatura mostra que a maioria dos gliomas de baixo grau apresentam mutações IDH, e a codeleção 1p/19q é característica dos oligodendrogliomas. Estas alterações são mais prevalentes em adultos jovens e seu prognóstico é favorável, incluindo melhores respostas à radioterapia e maior sobrevida (Rapôso *et al.*, 2021; Miller *et al.*, 2017).

No presente estudo, quanto a classificação tumoral e sobrevida global, os glioblastomas tiveram mediana de 28 meses, oligodendrogliomas de 50 meses e astrocitomas de 65 meses. Os tumores grau 4 tiveram mediana de 40 meses, os tumores grau 3 de 60 meses e os tumores grau 2 de 64 meses ($p=0,003$). Quando observada a sobrevida livre de doença, da mesma forma, os glioblastomas tiveram mediana de 38 meses, oligodendrogliomas de 54 meses e astrocitomas de 45 meses ($p=0,039$). Os tumores grau 4 tiveram mediana de 38 meses, os tumores grau 3 de 35 meses e os tumores grau 2 de 55 meses ($p=0,005$). Todos esses resultados estão em concordância com a literatura que aponta desfecho sombrio para GBMs e piores curvas de sobrevida para tumores de alto grau, grau 3 ou 4 (Tang *et al.*, 2019).

É possível observar uma predileção pela localização supratentorial, tendo algumas características persistentes, como necrose extensa, mutações no gene TP53, metilação do promotor TERT, amplificação do gene EGFR e mutações no gene Homólogo da fosfatase e da tensina (PTEN). Ressalta-se que os Astrocitomas grau 4 IDH mutante, podem ser interpretados como tumores secundários, ou seja, que evoluíram de um tumor prévio de grau mais baixo e podem ter localização mais frequente em lobo frontal, exibindo em geral necrose tumoral limitada, presença de mutações no gene TP53 e ATRX (Ghosh; Nandi; Bhattacharjee, 2018).

A metilação do promotor da O6-metilguanina-DNA metiltransferase (*MGMT*) em regiões CpG do DNA correlaciona-se com uma resposta favorável a agentes alquilantes e resulta em um silenciamento epigenético (expressão diminuída) da proteína MGMT, reduzindo a atividade de reparo dessa proteína. Essa metilação é observada em aproximadamente 40% de todos os GBMs. Níveis mais elevados de metilação do promotor predizem maior sobrevida para pacientes com GBM (22 meses *versus* 13 para pacientes com tumores não metilados) (Esteller *et al.*, 2000).

O estado de metilação do MGMT continua sendo o biomarcador tumoral mais confiável, pois pode ser usado para prever a resposta do tumor à terapia com TMZ. Além disso, a codeleção 1p/19q é um marcador consistente, prevendo a resposta à quimioterapia com vincristina (Tang *et al.*, 2019).

Conforme a última classificação da OMS, na atualidade, o diagnóstico de GBM exige não haver mutação de IDH, classificados como IDH-tipo selvagem, assim como exige não haver mutação no gene da histona H3K27M. Neste trabalho os casos de GBM foram classificados com base em características morfológicas e nas reações negativas para estes marcadores.

Este estudo não realizou testes moleculares para confirmação de mutações relacionadas, estado de metilação do MGMT ou pesquisa da co-deleção 1p/19q, limitando-se exclusivamente a técnica imuno-histoquímica. Este fato representa um importante viés e limita a interpretação dos dados apresentados. Ao mesmo tempo representa uma realidade da limitação de recursos e acessos a tecnologias avançadas do serviço de saúde no qual o trabalho foi realizado.

6.9 H3k27M

As mutações no gene Histona H3 Lisina 27 (H3K27) são frequentes nos Gliomas difusos de linha média (DMG) e costumam apresentar um prognóstico sombrio, com uma taxa de sobrevida global média de aproximadamente 12 meses (Mackay *et al.*, 2017). A maioria dos tumores mutantes H3K27M estão localizados na ponte, medula espinhal ou tálamo e são diagnosticados principalmente em crianças e adultos jovens, também podendo ocorrer em outras faixas etárias (Louis *et al.*, 2016).

Meyronet *et al.* (2017) analisaram 21 pacientes adultos com DMG mutantes H3K27M. Do total de casos analisados, 11,0% dos pacientes foram positivos. Em contradição ao que a literatura mostra, a imunodeteção deste marcador correlacionou-se com menor grau tumoral ($p=0,035$). Um outro achado epidemiológico relevante, é que a maioria dos pacientes com esta mutação não necessitam de tratamento adjuvante com radioterapia, sendo realizado cirurgia como monoterapia ($p=0,04$). Dos casos considerados positivos, o maior percentual de detecção foi em Astrocitomas (Karremann *et al.*, 2018; Meyronet *et al.*, 2017).

Em relação a parâmetros morfológicos avaliados, observou-se um predomínio das características de baixo grau: ausência de necrose, baixa atividade mitótica e ausência de proliferação microvascular de vasos ($p=0,004$).

Quando relacionado com outros biomarcadores, observa-se que os casos positivos para H3K27M também foram positivos para IDH1 ($p=0,000$). Outro fato observado foi que a maioria dos casos positivos apresentava padrão não mutado para p53 ($p=0,04$).

Conforme a última classificação da OMS, na atualidade, o diagnóstico de GBM exige não haver mutação de IDH, classificados como IDH-tipo selvagem, assim como exige não haver mutação no gene da histona H3K27M. Neste trabalho os casos de GBM foram classificados com base em características morfológicas e nas reações negativas para estes marcadores.

Neste estudo não houve significância estatística em relação ao PD-L1, porém, outras pesquisas afirmam interação, ressaltando que gliomas com mutação H3K27M podem expressar este ligante (Saratsis *et al.*, 2023).

Os pacientes considerados negativos para este marcador tiveram sobrevida global com mediana de 51 meses ($p=0,19$). Em relação à sobrevida livre de doença, observou-se que casos positivos tiveram mediana de 38 meses ($p=0,2$).

Em resumo, este biomarcador conferiu bom prognóstico, relacionando-se com menor grau tumoral, maior detecção em astrocitomas, menor necessidade de tratamento adjuvante com radioterapia, predomínio das características morfológicas de baixo grau, imunodeteção

positiva para IDH1, padrão não mutado para p53, sobrevida global de 51 meses e sobrevida livre de doença de 38 meses.

6.9.1 Viés e desafios sobre o H3K27M

Segundo os critérios da OMS para classificação de GBMs, deve haver confirmação molecular de ausência de mutação IDH1 e ausência de mutação de mutação H3K27M. Este estudo adotou a negatividade para os marcadores IDH1 e H3K27M por técnica de imuno-histoquímica como critério para o diagnóstico de GBMs. Este fato é passível de viés, uma vez que, a confirmação molecular por técnicas avançadas como NGS, seria mais efetiva. Destaca-se que todos os casos positivos para H3K27 neste estudo também foram positivos para IDH1, um já conhecido marcador de bom prognóstico, sendo, portanto, este um fator confundidor que desvia as análises para um cenário de melhores indicadores.

Aponta-se ainda a falta de padronização de escores de leitura para interpretação das reações analisadas, não havendo uma concordância dos estudos ao percentual de células mínimo para consideração de positividade. Estes desafios impactam nas análises e podem justificar alguns resultados sem significância estatística.

6.9.2 Terapias H3K27M

É possível, no entanto, considerar haver potencial terapêutico quando se combinam imunoterapias de ativação imunológica com terapias tradicionais (Lieberman *et al.*, 2019; Miron *et al.*, 2013). O panobinostat é um inibidor da histona desacetilase que demonstrou ter um amplo espectro de efeitos antitumorígenicos, incluindo indução da parada do ciclo celular, inibição da angiogênese e ativação da apoptose. Atualmente, esse agente passou por rápido desenvolvimento clínico e foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos e pela FDA para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado ou refratário (Greco *et al.*, 2025; Morgan; Walker; Davies, 2012). Um ensaio de fase I está em andamento para testar os efeitos colaterais e a dosagem ideal do panobinostat em crianças com gliomas de linha média H3K27 mutados, exibindo resultados encorajadores (Monje *et al.*, 2022).

Para aumentar ainda mais a eficácia deste agente terapêutico, um estudo em andamento também está investigando a possibilidade de abrir a barreira hematoencefálica por meio de ultrassom focalizado usando microbolhas e sonicação controlada por neuronavegador para permitir que uma maior concentração de medicamentos atinja o tumor (Monje *et al.*, 2022).

Outro agente terapêutico recentemente investigado é a molécula ONC201, que atua antagonizando o receptor de dopamina D2 e desativando as cinases Akt e ERK, levando, por fim, à morte das células neoplásicas (Pierce *et al.*, 2021). Desde a aprovação do ONC201, pacientes que receberam este agente terapêutico após radioterapia apresentaram sobrevida global média de aproximadamente 21,7 meses, com uma pequena porcentagem deles apresentando regressão completa também (Chi *et al.*, 2019).

Considerando o potencial promissor no cenário clínico, esse agente está sendo investigado por um estudo de fase III e está sendo considerado pela FDA para aprovação, o que o tornaria o primeiro agente terapêutico aprovado pela FDA específico para pacientes com gliomas mutantes H3K27M (Arrillaga-Romany *et al.*, 2024).

6.10 NTRK

As fusões NTRK são detectadas em aproximadamente 0,56–1,69% dos pacientes adultos com GBM (Wang *et al.*, 2020). Para população pediátrica menor de 3 anos de idade com glioma de alto grau, a taxa de detecção de fusões NTRK varia de 5,3 a 40% . Em outros tipos comuns de câncer em adultos, a taxa de detecção de fusões NTRK como em câncer de pulmão, mama e colorretal é de 0,18, 0,18 e 0,97%, respectivamente, semelhante aos pacientes com GBM (Naito *et al.*, 2020).

Os primeiros relatos de detecção de fusões NTRK em GBM são de 2013. Shah *et al.* relataram fusões de BCAN-NTRK1 e NFASC-NTRK1 por meio de sequenciamento de RNA de amostras de pacientes de dois centros com uma taxa de detecção de 0,5% (Shah *et al.*, 2013). Frattini *et al.* encontraram simultaneamente o mesmo resultado no banco de dados do *Atlas of the Cancer Genome* (TCGA) (Frattini *et al.*, 2013). Zheng *et al.* relataram a fusão de ARHGEF2-NTRK1 e CHTOP-NTRK1 por meio de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) (Zheng *et al.*, 2013). Em 2018, novos estudos confirmam estes dados (Gatalica *et al.*, 2019). Mais recentemente, Woo *et al.* identificaram várias novas fusões de NTRK (Woo *et al.*, 2020). A fusão específica ETV6-NTRK3 também foi detectada com alta frequência em gliomas infantis de alto grau, mas raramente foi detectado em GBM em adultos (Gatalica *et al.*, 2019; Nakagawara, 2001).

Do total de casos analisados, 36,10% dos pacientes apresentaram imunodeteção do marcador Pan-Quinase do receptor de tropomiosina (Pan-TRK). Houve relação com menor grau tumoral, sendo a maioria dos casos positivos tumores grau 2 (50,6%) ($p=0,006$) e classifi-

cados como Astrocitomas (49,4%) ($p \leq 0,001$). Em relação aos aspectos histopatológicos avaliados, observou-se que os tumores positivos apresentavam características de baixo grau: 41,4% com baixa celularidades ($p=0,005$), ausência de necrose em 57,5% dos casos positivos ($p=0,01$); ausência de mitoses detectáveis em 48,3% ($p=0,002$); ausência de proliferação microvascular de vasos (52,9%), além de baixo pleomorfismo em 49,4% ($p=0,000$). Por fim, os casos positivos tiveram menor infiltração de estruturas cerebrais com a maioria acometendo somente 1 estrutura (60,9%) ($p \leq 0,001$).

O presente estudo pesquisou esta alteração molecular por técnica de imuno-histoquímica através do clone EPR17341. Ressalta-se que mesmo com limitações inerentes a esta técnica, vários estudos comprovaram haver concordância satisfatória com outras técnicas avançadas como sequenciamento gênico de última geração (NGS) que confirmam a presença das fusões (KIM *et al.*, 2024).

Quando relacionado com outros biomarcadores, observa-se que a maioria dos casos positivos (71,3%) se relacionam com a ausência de imunodeteção de PD-L1 ($p=0,003$), menor Ki-67 ($p=0,004$), detecção da mutação IDH1 ($p=0,001$) e maior associação com p53 de padrão não mutado ($p=0,01$).

Observou-se que os pacientes positivos tiveram melhor sobrevida global com estimativa de 64 meses, contra 50 meses para os casos com negativos ($p=0,03$). Já a sobrevida livre de doença nos casos positivos foi de 55 meses, contra 38 meses para os casos negativos ($p=0,05$).

Na análise multivariada, o Pan-TRK reduziu o risco de recorrência em 0,25 vezes ($p=0,01$), sendo este dado confirmado por sua relação com variáveis relacionadas ao melhor prognóstico.

Em resumo, esse biomarcador conferiu bom prognóstico, relacionando-se com menor grau tumoral, maior detecção em astrocitomas, características morfológicas de baixo grau, menor infiltração de estruturas acometidas, imunodeteção positiva para IDH1, ausência de imunodeteção de PD-L1, menor índice de Ki-67, padrão não mutado para p53, sobrevida global de 64 meses e sobrevida livre de doença de 55 meses, além da análise multivariada ter evidenciado a redução do risco de recorrência para este marcador.

6.10.1 Viés e desafios sobre o Pan-TRK

Algumas limitações para este estudo consistiram na falta de padronização em rela-

ção a análise imuno-histoquímica, valores de corte inconsistentes, falta de padronização de técnicas, diversidade de anticorpos e clones e amostras pequenas devido a técnica de TMA. Estes desafios impactam nas análises e podem justificar alguns resultados sem significância estatística.

Alguns estudos usaram anticorpos Pan-TRK, sendo os clones A7H6R e EPR17341, os mais frequentes, revelando positividade citoplasmática difusa com preservação de núcleos. Destaca-se que o clone EPR17341, utilizado nesta pesquisa, pode apresentar coloração ligeiramente menos intensa do que o clone A7H6R segundo publicações anteriores, mas ambos os clones apresentaram boa concordância e validação da técnica (KIM *et al.*, 2024).

6.10.2 Inibidores de TRK

Os estudos de fase 1–2 de larotrectinibe e entrectinibe em cânceres positivos para fusão de TRK demonstraram resposta terapêutica para vários tipos de cânceres. A prevalência de fusões de NTRK em gliomas de alto grau, principalmente em população pediátrica, confere a esta classe de inibidores um potencial alvo terapêutico (Laetsch *et al.*, 2018). Um ensaio clínico com larotrectinibe revelou haver concentrações significativas da droga em amostras de líquido cefalorraquidiano de pacientes tratados e sinalizou ainda resposta satisfatória à droga em um caso de glioma positivo para fusão de TRK (Ziegler *et al.*, 2018). Outro ensaio clínico com entrectinibe também mostrou resultados promissores semelhantes (Robinson *et al.*, 2019). As respostas observadas em ensaios clínicos de outras neoplasias malignas positivas para fusão de TRK orientam considerar terapias alvos.

Ressalta-se que, tendo em vista que GBMs cursam como uma doença letal e sem terapias efetivas, a utilização de inibidores TRK pode impactar a sobrevida e a qualidade de vida do paciente, sendo pertinente considerar ofertar esta possibilidade terapêutica (Dahl *et al.*, 2021). Em novembro de 2018, o FDA aprovou o inibidor Trk larotrectinibe para pacientes adultos e pediátricos com cânceres avançados de diferentes sítios primários, sendo reservado para casos de doença metastática ou onde a ressecção cirúrgica não é possível. Em agosto de 2019, o FDA aprovou o entrectinibe para uma indicação semelhante (FDA, 2018).

Uma análise agrupada de ensaios clínicos envolvendo pacientes adultos e pediátricos com diferentes tipos de câncer tratados com larotrectinib mostrou uma taxa de resposta objetiva de 79%, com uma duração mediana de resposta de 35,2 meses e sobrevida livre de progressão mediana de 28,3 meses e ótima segurança com pequeno percentual de pacientes exibindo eventos adversos graves relacionados ao larotrectinibe (ROLFO, 2020). Os dados de

segurança indicaram que a administração a longo prazo do medicamento era viável e relativamente segura, sem mortes relacionadas ao tratamento (Cocco; Scaltriti; Drilon, 2018). O desenvolvimento de mutações de resistência pós-terapia permanece como desafio, sendo um fator limitador ao uso dos tratamentos alvos (Wu *et al.*, 2014).

6.11 PD-L1

A pesquisa de imunexpressão de PD-L1 ganha amplo destaque na imunoterapia contra o câncer. Diversos ensaios clínicos estão sendo realizados revelando uma baixa taxa de eventos adversos graves e uma eficácia na melhora da sobrevida global. Em gliomas, modelos pré-clínicos demonstraram haver expressão de PD-L1 (Vimalathas; Kristensen, 2020; Reardon *et al.*, 2016). Recentemente, dados pré-clínicos promissores em modelos murinos de glioma forneceram suporte para a implementação de inibidores de ponto de verificação de PD-L1 em doentes com GBM (Chen; Han, 2015; REARDON *et al.*, 2017). Em 2003, Wintterle *et al.* documentaram evidências da expressão da proteína PD-L1 em glioma usando imuno-histoquímica (Wintterle *et al.*, 2003). Um estudo de Berghoff *et al.* mostrou os tipos de marcação com anticorpo anti-PD-L1 em GBMs, havendo marcação citoplasmática difusa/fibrilar em 88% e expressão membranosa em 37,6% dos pacientes avaliados. Ressalta-se que foi utilizado a técnica de microarranjos tumorais (TMAs), estando, portanto, em sintonia com o presente estudo (BERGHOFF *et al.*, 2015). O atezolizumab, um anticorpo humanizado para PD-L1 que foi aprovado como tratamento de segunda linha para doentes com câncer de pulmão avançado ou metastático e carcinoma urotelial, está sendo utilizado em ensaio clínico para múltiplos tumores sólidos, incluindo GBM. Destaca-se que o GBM foi considerado um tipo de "tumor imunologicamente frio" devido à relativa ausência de células T infiltrantes tumorais no microambiente tumoral (TME) e à elevada seletividade da barreira hemato encefálica. Isso limita a eficácia da imunoterapia (O'rourke *et al.*, 2017).

Do total de casos analisados, 18,7% dos pacientes apresentaram imunexpressão para este marcador. Em relação aos critérios epidemiológicos avaliados, observou-se que a maioria dos casos positivos ocorreu em pacientes de cor parda ($p=0,03$). Este fato, pode estar relacionado ao maior percentual desta subpopulação em relação aos demais participantes, sendo, portanto, um viés, e sem relação definida com a cor ou raça.

Houve maior percentual de imunodeteção em Astrocitomas (64,4%), seguido de GBMs (17,8%) e Oligodendrogliomas (17,8%) ($p=0,015$). Apenas o critério histopatológico índice mitótico mostrou significância, tendo a maioria dos casos positivos entre contagem de 1

e 5 mitoses/mm² (57,8%)

Quando relacionado com outros biomarcadores, observa-se que a maioria dos casos positivos (82,2%) se relacionam com imunodeteção da mutação IDH1 ($p=0,006$). Além disso, conforme reportado acima, este marcador guarda relação oposta ao Pan-TRK ($p=0,003$).

Este achado se relaciona ao fato da expressão de PD-L1 em gliomas ser diretamente influenciada pelo estado mutacional de IDH1 (Moxley *et al.*, 2016). Porém, divergindo dos achados do atual estudo, publicações prévias revelam que Gliomas IDH do tipo selvagem parecem apresentar expressão positiva de PD-L1, favorecendo, portanto, uma associação entre PD-L1/IDH de tipo selvagem (Hao *et al.*, 2020).

A principal hipótese entre esta associação é o fato de que a mutação do IDH1 poderia provocar a hipermetilação do promotor do PD-L1, o que diminuiria sua expressão, assim os inibidores do PD-L1 poderiam não ser recomendáveis (Berghoff *et al.*, 2017). Outro possível mecanismo que influencia a imunoexpressão de PD-L1 consiste na resistência adaptativa por indução extrínseca de PD-L1, onde o Interferon gama, uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente pelos linfócitos infiltrantes tumorais, pode induzir a regulação positiva de PD-L1 através da via de sinalização do Fator nuclear kappa-cadeia leve potenciador de células B ativadas/Proteína quinase D2 (Hao *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2012).

Na ausência de linfócitos infiltrantes tumorais, a indução de PD-L1 nas células de glioma pode depender de múltiplas outras vias de sinalização oncogênicas (JAK/STAT 3, PI3K/Akt/mTOR/Proteína ribossômica S6 Quinase B1 e EGFR/MAPK) ou de mutações oncogênicas (como ALK, EGFR e PTEN) (Zhao *et al.*, 2019).

Apesar de não haver significância estatística, destaca-se que os pacientes considerados positivos para esse marcador tiveram pior sobrevida global com estimativa de 48 meses, contra 51 meses para os casos com marcação negativa ($p=0,3$). Já a sobrevida livre de doença foi de 36 meses para os casos positivos, contra 40 meses para os casos negativos ($p=0,6$).

Na análise multivariada realizada, o PD-L1 divergiu dos demais resultados encontrados e reduziu o risco de recorrência em 0,26 vezes ($p=0,02$), sendo este achado contraditório e sinalizando necessidade de estudos mais aprofundados e influência de viés presente neste estudo.

Em resumo, este biomarcador conferiu pior prognóstico, relacionando-se com a maior detecção em pacientes de cor parda, maior detecção em astrocitomas, atividade mitótica mais elevada, imunodeteção positiva para IDH1, ausência de imunodeteção de Pan-TRK, sobrevida global de 48 meses e sobrevida livre de doença de 36 meses. Já a análise multivariada divergiu dos demais resultados e indicou redução do risco de recorrência para este marcador.

5.11.1 Viés e desafios sobre o PD-L1

A principal limitação para este estudo consistiu na falta de padronização de escores de leitura para interpretação das reações, assim como não haver escores e pontos de cortes próprios para gliomas, bem como a variedade de anticorpos e clones disponíveis comercialmente.

Sobre os clones de anticorpos, destaca-se que alguns ensaios utilizaram o clone 5H1 e relataram ótima expressão nos casos analisados. Em comparação, outros dois clones de anticorpos comerciais, SP142 e SP263, apresentaram frequências de expressão mais baixas (Pratt *et al.*, 2019).

Nesta pesquisa, utilizou-se o clone SP142, o que permite, portanto, haver divergências com os resultados de outros estudos e torna-o passível de viés de reação e interpretação. Quando considerado o emprego desse anticorpo, outro estudo publicado evidenciou taxa de expressão de 6,1% em gliomas analisados (Garber *et al.*, 2016). Um apontamento interessante reportado foi de haver reduções significativas na expressão do gene e da proteína PD-L1 em GBM recorrente em comparação com o GBM primário (Heynckes *et al.*, 2017; Berghoff *et al.*, 2015). Outra possibilidade é de o paciente ter recebido a imunoterapia para inibidores de *check point* imunológico previamente, causando reduções na frequência da expressão de PD-L1 na recidiva da doença (Miyazaki *et al.*, 2017). É válido salientar ainda que a correlação entre a expressão de mRNA e a expressão da proteína pode ser baixa (Chen *et al.*, 2020).

O viés de amostragem se deve à heterogeneidade da expressão intratumoral espacial, sendo bastante desafiador em casos de amostras pequenas. Isso permite haver uma crítica em relação ao emprego da técnica de TMA, na qual apenas uma pequena área tumoral é representada. Esse viés pode ter influenciado resultados interpretados como negativos, principalmente em caso de biomarcadores que apresentam uma baixa expressão tumoral, sendo, portanto, um importante viés nesta pesquisa e interferir nos resultados encontrados. Yao *et al.* reportaram haver uma expressão significativamente aumentada de PD-L1 na borda em comparação com o núcleo do tumor (Yao *et al.*, 2009).

Biópsias podem apresentar expressões diferentes de peças cirúrgicas, assim como após a confecção, os blocos de TMA podem não revelar a real expressão desse marcador (Maddore *et al.*, 2015). O viés de avaliação de reação é outro fator relevante. Muitos estudos detectam maiores taxas de expressão de PD-L1 citoplasmática difusa ou fibrilar em comparação com aqueles que utilizam a avaliação da membrana. Nesta pesquisa interpretou-se como positiva qualquer marcação em membrana ou citoplasma, porém sem haver diferenciação destas formas de marcação. Explica-se este fato pois a coloração difusa/fibrilar reflete a expressão de PD-L1

na matriz neurofibrilar de gliomas. O significado biológico dos diferentes padrões de marcação permanecem sem explicação exata, havendo alguns pesquisadores que afirmam que apenas a expressão membranosa de PD-L1 tem relevância biológica (Preusser *et al.*, 2015).

6.11.2 Imunoterapia

A imunoterapia do *check point* imunológico desponta como um marco na era da medicina de precisão. Contudo, para gliomas, os ensaios clínicos ainda se mostram com resultados pouco animadores. Destaca-se que o sucesso dessa terapia para outros cânceres impulsiona a pesquisa contínua com os inibidores de PD-1/PD-L1. Alguns estudos demonstraram um efeito significativo na melhora da sobrevida global, sugerindo que o tempo e a associação com outros tratamentos devem ser exploradas em GBM recorrentes (Cloughesy *et al.*, 2019). Relatos de casos iniciais e pequenas séries também encorajaram a imunoterapia para GBM, mas resultados publicados até o momento em grandes ensaios clínicos não conseguiram mostrar uma eficácia clínica robusta (Reardon *et al.*, 2020). Em meio aos sucessos da imunoterapia para diversos outros tumores, os resultados para GBM ainda são pouco animadores e há forte associação com resistência à imunoterapia.

Devido à ampla heterogeneidade dos gliomas e aos diversos mecanismos oncogênicos descobertos, aponta-se a necessidade das terapias combinadas às técnicas convencionais de cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Destaca-se a necessidade de combinação de várias estratégias de biomarcadores, levando a uma nova geração de assinaturas combinadas de biomarcadores (Sims *et al.*, 2015). A ausência de infiltração de células T no TME requer uma forma de impulsionar o enriquecimento de micróglia e macrófagos em gliomas. Dessa forma, abordagens que visem aumentar a infiltração de células T citotóxicas, APCs, células de linhagem mieloides, dentre outras, despontam como uma possível solução desta questão (Sorensen *et al.*, 2018).

6.12 KI67

Sobre o índice de proliferação, observou-se que 33,2% dos pacientes apresentavam índice baixo e 66,8% dos casos índice elevado.

O índice elevado correlacionou-se com maior grau tumoral, sendo a maioria tumores grau 4 (74,5%) ($p= 0,000$). Da mesma forma, quando analisado o total de pacientes com tumores de alto grau, a maioria exibiu elevado Ki-67 (97,6% dos tumores grau 4 e 85,2% dos

tumores grau 3) ($p \leq 0,001$). Este marcador é virtualmente conhecido e associado à fatores prognósticos, sendo diretamente relacionado ao grau tumoral (Dahlrot *et al.*, 2021).

Em relação a parâmetros histopatológicos avaliados, confirma-se a associação entre características de alto grau e índice elevado: elevada celularidade (69,6%) ($p = 0,000$), presença de necrose (76,4%) ($p \leq 0,001$), contagem de mais que 5 mitoses/mm² (32,3%) ($p = 0,000$), presença de proliferação de vasos (77,6%) ($p \leq 0,001$), acentuado pleomorfismo (74,5%).

Sabe-se que além das células neoplásicas, células microgлияis e macrófagos expressaram Ki-67 e que a infiltração destas células no parênquima cerebral parece aumentar com o maior grau da neoplasia (Klein; Roggendorf, 2001).

Quando relacionado com outros biomarcadores, observa-se que, 96,3% dos pacientes com índice baixo, também apresentavam mutação IDH1 detectável ($p \leq 0,001$). Destaca-se a relação dos menores níveis deste marcador com a imunodeteção de Pan-TRK ($p = 0,004$).

Observou-se que os pacientes com índice elevado tiveram pior sobrevida global com estimativa de 46 meses, contra 64 meses ($p = 0,06$). Já a sobrevida livre de doença, nos casos com marcador mais elevado, foi de 36 meses contra 45 meses ($p = 0,01$).

Contudo, alguns estudos sinalizam não haver relação direta entre o Ki-67 e a SG. Cury *et al.*, por exemplo, apesar de identificar um aumento da expressão do Ki-67 de acordo com os graus do astrocitoma, não mostrou impacto significativo na curva de sobrevida (Cury *et al.*, 2015; Andrei *et al.*, 2014). Este fato pode estar relacionado às múltiplas variáveis que impactam na SG, como por exemplo o estado de metilação do promotor MGMT e o tratamento pós-cirúrgico, além da própria variabilidade da contagem deste índice inter e intra-observador (Dahlrot *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2010).

Na análise multivariada, o Ki-67 elevado aumenta o risco de morte em 43,16 vezes ($p = 0,04$), destacando sua importância como definidor de prognóstico.

Ressalta-se, portanto, que o Ki-67 isoladamente não pode ser usado como fator prognóstico e deve ser usado juntamente com critérios morfológicos e imuno-genotípicos para melhor interpretação dos gliomas (Almukhtar *et al.*, 2019).

Em resumo, este biomarcador, quando índice elevado, conferiu pior prognóstico, relacionando-se ao maior grau tumoral, maior detecção em GBMs, características morfológicas de alto grau, sobrevida global de 46 meses e sobrevida livre de doença de 36 meses, além da análise multivariada revelar aumento do risco de morte. Destaca-se que os menores índices de Ki-67 guardam relação com demais marcadores de bom prognóstico com imunodeteção de IDH1 e de Pan-TRK.

6.13 ATRX

A perda da expressão de ATRX constitui atualmente uma característica marcante de vários gliomas pediátricos e adultos, sendo, portanto, pesquisa de rotina nas análises imunohistoquímicas (Tauziède-Espariat *et al.*, 2025). Nos gliomas em adultos, a maioria dos astrocitoma IDH mutantes também apresentam a mutação no gene ATRX (Banan *et al.*, 2020). O perfeito funcionamento deste gene pode ainda ter um caráter diagnóstico, tendo em vista que é possível haver uma sobreposição de características morfológicas. A análise do gene ATRX poderia ajudar a confirmar a natureza oligodendroglial que geralmente não estará associada a esta mutação, diferente da natureza astrocitária que costuma cursar com o silenciamento deste gene. Esta mesma interpretação vale para o gene TP53 (Ikemura *et al.*, 2016).

Neste estudo, o Gene ATRX encontrava-se preservado em 60,2% dos pacientes e silenciado ou negatizado em 39,8% dos casos.

Ramamoorthy e Smith demonstraram que o silenciamento do gene ATRX leva a uma ligação entre uma variante da histona macroH2A1.1 e a tanquirase 1 polimerase, o que por sua vez, impede a sua localização nos telómeros e impacta na coesão, promovendo, assim, a recombinação entre os telómeros. Portanto, o silenciamento desse gene levará a uma instabilidade genômica e dificultará o crescimento celular (Houssaini *et al.*, 2024; Ramamoorthy; Smith, 2015).

Observou-se que a maioria dos casos mutados incidiu sobre pacientes de cor parda (82,9%) ($p=0,01$). Reforçando a ideia do viés populacional, assim como já reportado para os demais marcadores onde houve esta associação.

Um achado epidemiológico relevante é que a maioria dos pacientes mutados (72,9%) não necessitaram de tratamento adjuvante com radioterapia ($p=0,006$), orientando assim um efeito protetor deste marcador.

O maior percentual de tumores mutados foi em Astrocitomas (65,6%), seguido pelos GBMs (34,3%) ($p\leq 0,001$). Nenhum oligodendroglioma apresentou silenciamento ou negatização deste marcador. Apenas o critério morfológico proliferação de vasos obteve significância estatística, sendo que a maioria dos casos mutados (53,1%), não apresentaram este achado ($p=0,01$) (tabela 22).

Quando relacionado com outros biomarcadores, observa-se que a maioria dos casos com silenciamento gênico (86,5%) apresentaram padrão mutado para p53 ($p\leq 0,001$). Este dado está de acordo com a documentada associação entre a perda de ATRX e a mutação do TP53 (Houssaini *et al.*, 2024).

Observou-se ainda que os pacientes com a mutação tiveram sobrevida livre de doença de 41 meses, contra 38 meses dos não mutados ($p=0,37$). Já a sobrevida global mostrou mediana de 48 meses para os casos mutados, contra 51 meses quando preservados ($p=0,02$). Estes dados divergem da literatura, reportando-se vários estudos que relacionam esta mutação com uma melhor SG em gliomas de alto grau (Chaurasia *et al.*, 2016). Nos seus estudos, Xie *et al.* demonstraram que a associação de mutações em ATRX e IDH, particularmente em doentes jovens, apresentou melhor prognóstico e esteve associada a uma elevada taxa de sobrevivência no astrocitoma de grau 4 (Xie *et al.*, 2019).

Em resumo, este biomarcador conferiu melhor prognóstico, relacionando-se à maior detecção em pacientes de cor parda, menor necessidade de tratamento adjuvante com radioterapia, maior detecção em astrocitomas, ausência de proliferação microvascular, padrão mutado para p53, sobrevida global de 48 meses e sobrevida livre de doença de 41 meses.

6.13.1 Viés e desafios sobre o ATRX

Este estudo abordou exclusivamente a técnica de imuno-histoquímica. Porém, quando se comparam técnicas diagnósticas, vários estudos sugerem que a análise de NGS em painel genético foi menos sensível do que a IHC na detecção da perda de expressão gênica de ATRX. Isto pode ser explicado por mecanismos epigenéticos que resultam na perda de ATRX ou pela presença de mutações em regiões intrônicas ou promotoras não cobertas pelos ampli-cons desenhados (TIRRO *et al.*, 2022).

Outro ponto a ser considerado é que a classificação dos oligodendrogliomas, conforme critério da OMS, orienta haver retenção ou preservação do gene ATRX e padrão não mutado de p53. Nesta pesquisa adotou-se estes critérios diagnósticos, sendo, portanto, os casos com morfologia oligodendroglial evidente e preservação destes genes considerados como oligodendrogliomas, não tendo sido realizada a confirmação da co-deleção 1p19q. Este fato demonstra haver fragilidade nos critérios utilizados para a classificação tumoral e orienta a necessidade de confirmação dos resultados por técnicas como FISH para ratificar a presença das deleções.

6.13.2 Terapias relacionadas ao ATRX

Koschmann *et al.* (2016) destacou a possibilidade de usar a detecção da mutação ATRX (perda da expressão de ATRX por imuno-histoquímica) como evidência de um subtipo

de glioma responsivo ao tratamento com TMZ, um agente alquilante de DNA que, por meio de seu mecanismo de ação, induz quebras na dupla fita do DNA. Além disso, esses dados levantaram a possibilidade de usar inibidores da topoisomerase para explorar o reparo de DNA defeituoso em gliomas com deficiência de ATRX. Estes medicamentos atuam na enzima DNA topoisomerase, impedindo-a de desenrolar o DNA para que a replicação e transcrição possam ocorrer, essa interrupção causa danos ao DNA, levando à morte celular, e são usados para tratar diversos tipos de câncer, como o de cólon, ovário e pulmão de pequenas células (Koschmann *et al.*, 2016)

6.14 EGFR

O EGFR é uma tirosina quinase transmembrana codificada por um gene localizado na banda cromossômica 7p12 e é uma membrana da família de receptores chamada receptor tirosina-proteína quinase erbB (Roskoski, 2014). O EGFR tem um papel principal na síntese de DNA e proliferação celular, ativando as vias do fator de transcrição MAPK e Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição (STAT), tendo, portanto, papel nas vias de tumorigênese, inflamação e aterosclerose (Shin *et al.*, 2022). A hiperexpressão ou mutação do gene EGFR está ligada à ocorrência de fenômenos malignos, vistos em diversos cânceres, relacionando-se com a proliferação de células tumorais, angiogênese, invasão tumoral e a curva de sobrevivência (Zhou *et al.*, 2021; Pan; Magge, 2020). A detecção desta alteração está relacionada à gliomagenese e a resistência a abordagens terapêuticas como quimioterapia e radioterapia (Lee *et al.*, 2020).

Houve imunodeteção de expressão de EGFR em 15,8% dos pacientes analisados. O maior percentual de detecção foi em GBMs, seguido pelos oligodendrogliomas e astrocitomas ($p=0,002$). Sobre a localização, outro achado relevante foi que os tumores positivos situavam-se preferencialmente em lobos parietotemporal (7,9%), seguido de frontoparietal, temporal e intraventricular (5,3% cada) ($p= 0,04$).

A literatura associa este marcador ao pior comportamento clínico, alterações histopatológicas malignas e grau tumoral elevado (Smith *et al.*, 2001; Hattori *et al.*, 2016; Shelly *et al.*, 2016). Larysz *et al.* relacionaram a mutação do EGFR com a faixa etária mais velha, mais de 50 anos (Larysz *et al.*, 2011). Em outro estudo, Shelly *et al.* demonstraram que apenas 28% dos pacientes com idade inferior a 40 anos expressaram o gene EGFR, além da população masculina ser mais acometida de 3,6:1 de homens para mulheres (Shelly *et al.*, 2016). Não houve significância estatística quando analisados critérios clínicos ou epidemiológicos no presente estudo.

Observou-se que a maioria dos casos com positividade para EGFR apresentavam gene IDH1 não mutado ($p= 0,005$).

Outro achado deste estudo foi que os pacientes com imunodeteção deste marcador tiveram pior sobrevida global com estimativa de 50 meses, contra 60 meses para os casos negativos ($p= 0,028$). Para a sobrevida livre de doença, os casos negativos para esta alteração tiveram mediana de 41 meses ($p=0,08$).

Muitos estudos enfatizaram tanto seu papel prognóstico na predição da sobrevida do paciente quanto como um fator na determinação da resistência a tratamentos antitumorais (Yazdi *et al.*, 2022). Reportou-se ainda que o grau tumoral do glioma apresentaria relação direta com o percentual de detecção do EGFR, e, portanto, este marcador seria um fator prognóstico determinante (Yazdi *et al.*, 2022; Smith *et al.*, 2001).

Em resumo, este biomarcador conferiu pior prognóstico, relacionando-se a maior detecção em GBMs, localização preferencial em lobos parieto-temporal, frontoparietal, temporal e intraventricular, IDH tipo selvagem, sobrevida global de 50 meses e sobrevida livre de doença de 41 meses.

6.14.1 Viés e desafios sobre o EGFR

Este estudo abordou exclusivamente a técnica de imuno-histoquímica para detecção das alterações em EGFR, salientando-se haver limitações a esta técnica como sensibilidade, diversidade de anticorpos e clones utilizados, falta de protocolo ou escores de análise, além de limitações como amostras pequenas e que podem não representar a biologia do tumor.

Destaca-se, contudo, que a técnica de imuno-histoquímica (IHQ) foi considerada uma forma possível de avaliação das mutações EGFR em tecidos neoplásicos (Nazar *et al.*, 2019). Outras técnicas como reação em cadeia da polimerase (PCR) também são utilizadas, sendo reportada positividade em até 36,0% dos gliomas de alto grau (Yoon *et al.*, 2001). Apesar de não ter sido aplicado neste estudo, é possível combinar técnicas e aumentar as taxas de detecção. Arjona *et al.* revelaram positividade desta alteração molecular em até 66% das amostras de glioma de alto grau avaliadas por PCR e IHQ (Arjona *et al.*, 2005).

6.14.2 Terapias anti-EGFR

Em diversas neoplasias, observa-se que existem três vias de sinalização principais, as quais culminarão em crescimento celular, resistência à apoptose, invasão e migração (Padfield; Ellis; Kurian, 2015). A combinação de terapia direcionada ao EGFR e radioterapia pode

induzir radiosensibilização em GBMs, levando a melhor resposta ao tratamento e impacto de sobrevida (Padfield; Ellis; Kurian, 2015). Muitos ensaios clínicos não confirmam estes dados, permanecendo ainda como um alvo terapêutico sem eficácia comprovada (Chakravarti; Dicker; Mehta, 2004); e, apesar de diversos estudos e ensaios clínicos enfatizarem o papel da terapia anti-EGFR, não há uma confirmação em seu impacto sobre a SG (Shinojima *et al.*, 2003).

6.15 HER2

A imunorreação para o marcador HER2 só foi detectada em um único paciente (0,4% do total de casos avaliados), sendo todos os demais negativos. O único resultado com significância estatística foi a relação com o PD-L1, tendo em vista que o único paciente positivo também apresentou detecção deste último ($p= 0,036$), sendo todos os demais negativos, não havendo, portanto, resultados significativamente estatísticos.

6.15.1 Viés e desafios sobre o HER2

O anticorpo anti-HER2 é amplamente utilizado em rotinas de câncer de mama e menos frequentemente em rotinas de câncer de estômago e de cólon. Não há protocolos, escores, formas de interpretação de reações ou outros dados que permitam uma padronização dos resultados, assim como não houve, no presente estudo, realização de técnicas mais específicas como hibridização *in situ* para confirmar negatividade dos resultados.

Destaca-se a necessidade de mais estudos e criação de protocolos, tendo em vista tratar-se de terapia alvo amplamente utilizada e conhecida para carcinomas (Nazar *et al.*, 2019).

6.15.2 Terapias inibidoras combinadas anti EGFR e anti HER2 (inibidores duplos)

Um inibidor duplo de EGFR e HER2 (GW2974) foi avaliado quanto aos seus efeitos no GBM *in vitro* e *in vivo*. Os resultados mostraram que o GW2974 em baixa concentração inibiu a capacidade de invasão e disseminação do GBM (Wang *et al.*, 2013). Essa droga inibe a proliferação celular de células após 24 horas de tratamento e desempenha um papel dose-dependente na invasão e migração de células de GBM (Gilman, 2023).

6.16 IDH1

A mutação IDH confere melhor prognóstico em gliomas, sendo reportada em astrocitomas com melhores curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão (Wetzel *et al.*, 2024; Shirahata *et al.*, 2018).

Houve imunodeteccção da mutação IDH1 em 64,7% dos pacientes. Em relação aos parâmetros epidemiológicos avaliados, observou-se que a maioria dos casos positivos ocorreu em pacientes mais jovens, até 50 anos (61,2%) ($p= 0,007$) e de sexo masculino (51,3%) ($p=0,045$). Este achado está de acordo com a literatura que aponta a maior frequência da mutação em gliomas de baixo grau em população até 55 anos. É possível ainda inferir haver uma expressão heterogênea entre populações específicas e raças, porém ainda não há explicações concludentes sobre este indicativo.

Sobre aspectos histopatológicos, destaca-se que a maioria dos casos positivos apresentavam critérios morfológicos de baixo grau: baixa celularidade (44,2%), ausência de necrose (69,2%), ausência de mitoses (51,3%), ausência de proliferação de vasos (64,1%) e baixo pleomorfismo (50%) ($p\leq 0,001$), confirmando que este marcador conferiu melhor prognóstico.

Dos casos considerados positivos, o maior percentual de detecção foi em Astrocitomas (72,4%), seguido de Oligodendrogliomas (27,6%) ($p\leq 0,001$). Nenhum caso de GBM foi positivo para esta mutação.

Destaca-se ainda que, do total de tumores grau 4, a maioria (69,1%) foi negativa para este marcador ($p\leq 0,001$) (tabela 15) ($p\leq 0,001$).

Quando relacionado com outros biomarcadores, observa-se que os casos positivos para IDH1 se relacionam positivamente com a detecção das mutações H3K27M ($p\leq 0,001$), Pan-TRK ($p\leq 0,001$) e PD-L1 ($p= 0,006$), além de apresentaram índice baixo de ki-67 ($p\leq 0,001$) e relação negativa com imunodeteccção de EGFR ($p= 0,005$).

Observou-se que os pacientes considerados positivos para este marcador tiveram melhor sobrevida global com estimativa de 64 meses, contra 28 meses para os casos não mutados ($p\leq 0,001$). A sobrevida livre de doença nos casos com a detecção da mutação foi de 45 meses, contra 38 meses para os casos negativos ($p= 0,01$).

Outros fatores influenciam o prognóstico destes pacientes como o tratamento realizado, a idade do paciente, o aspecto radiológico pré-operatório e a presença de outras alterações moleculares presentes em tumores de alto grau como a deleção homozigótica de CDKN2A/B (Wetzel *et al.*, 2024). Appay *et al.*, em 2019, revelaram em um grande estudo que a presença da deleção homozigótica de CDKN2A/B predomina sobre os critérios morfológicos que conferem alto grau como necrose ou proliferação microvascular, sendo, portanto, possível validar o grau 4 para os tumores com esta alteração, conforme recomenda a OMS em sua última edição

(Appay *et al.*, 2019).

Em resumo, este biomarcador conferiu bom prognóstico, relacionando-se com faixa etária mais jovem de até 50 anos, características morfológicas de baixo grau, maior detecção em Astrocitomas, menor relação com tumores grau 4, imunodeteção de mutações H3K27M, Pan-TRK e PD-L1, além de menores índices de ki-67, ausência de imunodeteção de mutação EGFR, sobrevida global de 64 meses e sobrevida livre de doença de 45 meses.

6.16.1 Viés e desafios sobre o IDH1

Este estudo limitou-se a técnica imuno-histoquímica para pesquisa da mutação IDH1, não havendo validação de casos negativos por outras técnicas como sequenciamento gênico. Este ponto é possível de crítica e viés, principalmente em população mais jovem, menor de 55 anos, onde se espera encontrar a mutação IDH mais frequentemente.

Outro fato é não ter sido utilizado anticorpo anti-IDH2 para pesquisa desta mutação por sua difícil disponibilidade comercial e pouco uso em rotinas laboratoriais. Ressalta-se que mutações no gene IDH2 são raras em gliomas, ocorrendo em menos de 1% a 6% dos casos. Estas, quando detectadas, são mais prevalentes em oligodendrogliomas e oligoastrocitomas anaplásicos (Yang. *et al*, 2012).

Portanto, é possível considerar que casos falsos negativos ou mesmo falsos positivos possam ter sido registrados e influenciado nas análises.

6.16.2 Armadilhas na interpretação do IDH

Existem ainda situações onde a mutação IDH pode não ser evidenciada, como em recorrência tumoral, transformações malignas, sarcomatosas ou no caso de diferenciação de componente primitivo neuronal (Landvater *et al.*, 2024). Yamaguchi J. *et al.* relataram um astrocitoma previamente mutante para IDH que sofreu transformação maligna com componente neuronal primitivo, perdendo a expressão inicial (Yamaguchi *et al.*, 2024). Apesar disso, o perfil de metilação do DNA tumoral da recorrência permanece com o astrocitoma IDH mutado, embora haja pior prognóstico do que astrocitomas clássicos, mutantes de IDH (Yamaguchi *et al.*, 2024; Chkheidze *et al.*, 2021).

É possível ainda haver uma situação mais rara onde um astrocitoma apresenta alterações em IDH, sem de fato haver mutações neste gene, mas sim alterações na fumarato hidrase (FH). A FH faz parte do ciclo do citrato, como o IDH 1/2, e foi demonstrado que a perda

de FH por meio do acúmulo de fumarato, substrato da FH, ativa uma série de cascatas oncogênicas que culminará na alteração do IDH1/2 de forma secundária. Contudo, os detalhes desta via permanecem sem elucidação até o momento. A imunocoloração de FH pode ser utilizada quando o perfil de metilação de DNA ou o imunofenótipo tumoral for compatível com glioma IDH mutado (perda da expressão de ATRX e mutação p53), mas não houver detecção da mutação IDH nem por imuno-histoquímica nem por sequenciamento gênico. A frequência de alterações de FH no cenário de glioma ainda precisa ser determinada e estudada (Valcarcel-Jimenez; Frezza, 2023).

6.16.3 Impacto das mutações IDH e ATRX no microambiente tumoral

As mutações de IDH contribuem para o microambiente imunossupressor geral característico de gliomas (Zhang *et al.*, 2016). Já a mutação do gene ATRX, contrariamente, está associada a um perfil de expressão gênica pró-inflamatório, revelando, portanto, uma conexão entre a perda de ATRX e o comportamento imunomodulador. Explica-se este fato devido ao gene ATRX, quando intacto, poder ativar a via cGAS-STING, desencadeando uma produção de Interferon beta, havendo, portanto, a inibição do crescimento celular e/ou eliminação celular (Hariharan *et al.*, 2024). Quando há detecção da mutação IDH1, observa-se que muitos genes pró-inflamatórios foram regulados negativamente, revertendo sua expressão aos níveis basais, conferindo um impacto imunossupressor geral e, inclusive, atenuando o efeito pró-inflamatório da perda de ATRX (Hariharan *et al.*, 2024).

ATRX é um regulador epigenético bem estabelecido e, como tal, sua perda pode impactar diretamente na expressão de genes relevantes da via imunológica no contexto de desenvolvimento apropriado, preparando as células afetadas para respostas transcricionais integradas ao RNA de fita dupla (Floyd *et al.*, 2023; Zheng *et al.*, 2023). Embora esse fenótipo tenha sido observado em modelos murinos e humanos, a extensão da resposta *in vivo* ainda precisa ser avaliada e será a base de estudos futuros (Chiappinelli *et al.*, 2015). Alguns investigadores confirmaram ainda que a perda de ATRX no contexto de mutações IDH e TP53 leva à secreção aumentada de citocinas e quimiocinas relevantes (CXCL8, IL6, CXCL3 e CSF2) (Hu *et al.*, 2022; Babikir *et al.*, 2021).

6.16.4 Terapias anti-IDH

Nos últimos anos, os inibidores da mutação IDH foram desenvolvidos e mostraram

diminuir os níveis de D2-HG, demonstrando eficácia em modelos de xenoenxerto de gliomas. Estes medicamentos mostraram ainda induzir a diferenciação de células de glioma, redução da proliferação celular e da metilação de histonas, havendo impacto no prognóstico com melhoras de sobrevida global e livre de doença (Solomou *et al.*, 2023). O medicamento Vorasidenib, é o único inibidor oral para mutações IDH1 e Isocitrato Desidrogenase 2 (IDH2) desenvolvido pela Celgene e Agios Pharmaceuticals. Ele se liga à cavidade alostérica na interface do dímero, levando à inibição de esteroides e à subsequente alteração conformacional para um estado aberto e inativo (Ma; Yun, 2018). De acordo com os dados apresentados em 2021, o fármaco apresenta um perfil farmacocinético favorável, sem efeitos adversos graves e com aumento da sobrevida para 24 meses em 60% dos pacientes. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 36,8 meses (Mellinghoff *et al.*, 2018).

6.17 P53

O TP53 desempenha um papel vital no controle do ciclo celular e da apoptose. Ele também regula a transcrição de múltiplos genes envolvidos em uma complexa via de sinalização da carcinogênese (Case; Domann, 2014; Kim; Dass, 2011). Estudos recentes demonstraram que a expressão de p53 é comum em gliomas, estando envolvida na patogênese, prognóstico do paciente e direcionamento terapêutico (England; Huang; Karsy, 2013; Gu *et al.*, 2013). A imuno-histoquímica para pesquisa de mutação p53 é utilizada em rotinas de laboratório, sendo uma ferramenta útil na abordagem dos gliomas (Gülten *et al.*, 2020). Vários estudos consideram uma marcação nuclear de P53 maior ou igual a 10% como padrão mutante, sendo este ponto de corte considerado de sensibilidade de cerca de 84,8% e especificidade de cerca de 96,7% para a presença real da mutação validada por outras técnicas (Houssaini *et al.*, 2024; Ganigi *et al.*, 2004).

Houve imunodeteção do padrão mutado de p53 em 53.5% dos pacientes deste estudo. Outros estudos demonstraram uma correlação positiva entre a expressão de p53 e o grau de malignidade, estando estes dados de acordo com a classificação dos tumores cerebrais da OMS (Gülten *et al.*, 2020; Ranuncolo *et al.*, 2004). Uma possível explicação consiste na depleção de parkina em tumores mutantes, devido à perda da atividade transcricional do gene P53, o que influencia no potencial de malignidade dos tumores (Muller; Vousden, 2014). Algumas meta-análises anteriores comprovaram ainda que o polimorfismo do códon 72 do gene p53 Arg/Pro pode desempenhar um papel protetor no desenvolvimento de GBMs. Salienta-se que a mesma mutação, a depender do polimorfismo observado e do perfil populacional acometido,

por exemplo GBMs pediátricos, apresentam comportamento mais agressivo e pior prognóstico que o equivalente em adultos (He *et al.*, 2013; Cage *et al.*, 2012). Destaca-se, contudo, que outros estudos não encontram correlação entre a expressão de p53, o sexo, a idade e o tamanho dos tumores (Jin *et al.*, 2016; Levidou *et al.*, 2010).

Em relação aos parâmetros epidemiológicos avaliados, observou-se que a maioria dos casos mutados (52,5%) ocorreu em pacientes com mais de 50 anos ($p=0,04$). Um achado epidemiológico relevante é que a maioria dos pacientes com padrão não mutado de p53 (89,3%) não necessitaram de tratamento adjuvante com radioterapia ($p=0,003$). Este achado sinaliza possibilidade de a presença da mutação sinalizar pior prognóstico.

Dos casos considerados positivos, o maior percentual de detecção foi em Astrocitomas (59,7%), seguido de GBMs (40,3%). Os casos de oligodendroglioma não apresentaram esta mutação ($p\leq 0,001$) (tabela 28).

Este marcador guarda relação negativa com H3K27M, sendo este último mais associado ao padrão não-mutado de p53 ($p=0,04$). Da mesma forma, Pan-TRK quando detectado também se relaciona ao padrão não-mutado de p53 ($p=0,01$). Estes dois marcadores neste atual estudo apontaram para melhor prognóstico.

Destaca-se ainda a relação da mutação ATRX com o padrão mutado de p53 ($p\leq 0,001$). Estes dados estão de acordo com a literatura que demonstra haver correlação positiva com as mutações IDH1 e ATRX (Birner *et al.*, 2011; PANT *et al.*, 2018).

Observou-se que os pacientes com padrão mutado tiveram pior sobrevida global com estimativa de 46 meses, contra 64 meses dos casos não mutados ($p=0,01$). A sobrevida livre de doença foi de 40 meses, contra 45 meses nos casos não mutados ($p=0,26$).

Alguns estudos corroboram este fato e reportam que as mutações no TP53 estariam associadas a uma redução da sobrevivência mediana (Chaurasia *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2018). Uma explicação para o pior prognóstico é que o p53 pode influenciar a resposta à TMZ em GBMs. O efeito benéfico do tratamento combinado com TMZ e cirurgia no glioma é demonstrado por mecanismos diferenciais associados à autofagia, dependendo do status do p53 (Malkoun *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2015). Devido a isso, ensaios procuraram utilizar drogas com ação em p53, como o fármaco SGT-53, um nanomedicamento experimental que visa restaurar a função do TP53 nas células cancerígenas, associando-o com a TMZ, limitando, portanto, o desenvolvimento de resistência à TMZ e prolongando seu efeito antitumoral (Kim *et al.*, 2015; Van Meyel *et al.*, 1994). Estudos anteriores confirmam que o p53 é um biomarcador prognóstico em pacientes com glioma (Yao *et al.*, 2014; Gunia *et al.*, 2012).

Em resumo, o padrão mutado de p53 relacionou-se a maior detecção em pacientes mais velhos com mais de 50 anos, maior detecção em astrocitomas e imunodeteção de mutação ATRX, além de sobrevida global de 46 meses e sobrevida livre de doença de 40 meses. Já o padrão não mutado de p53 relacionou-se com menor necessidade de terapia adjuvante com radioterapia e relação com a imunodeteção das mutações H3K27M e Pan-TRK.

6.17.1 Viés e desafios sobre o p53

Este estudo seguiu os critérios de classificação dos oligodendrogliomas segundo a OMS. Assim como no caso do gene ATRX, adotou-se o critério molecular de haver retenção ou preservação do gene ATRX e padrão não mutado de p53. Como detalhado anteriormente, não foi realizada a confirmação da co-deleção 1p19q nos casos de Oligodendroglioma, influenciando, portanto, na melhor classificação destes pacientes.

6.18 Considerações finais

6.18.1 Direções futuras

A caracterização molecular na rotina de tumores cerebrais ganha cada vez mais importância e tem permitido a identificação de eventos mutacionais e clinicamente relevantes. A descoberta destas alterações genômicas trazem direcionamento terapêutico e prognóstico. O perfil molecular permite ainda realizar a estratificação de risco e o manejo clínico adequado. (Northcott *et al.*, 2017; Moreno *et al.*, 2017).

6.18.2 Refinamento das vias moleculares dos glioblastomas

Cerami *et al.* observaram que alterações genéticas em GBMs tendem a ocorrer dentro de três principais módulos funcionais específicos: p53, Retinoblastoma (RB) e PI3K. Cada módulo contém grupos de mutações específicos (Figura 1) (CERAMI *et al.*, 2010).

- a) Módulo p53: mutações envolvidas em genes TP53, rato duplo minuto 2 e rato duplo minuto 4;
- b) módulo RB: mutações envolvidas em genes Retinoblastoma 1 (RB1), CDK4 e CDKN2A;

- c) módulo PI3K: mutações envolvidas em genes Subunidade catalítica alfa da fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase, Subunidade regulatória 1 da fosfoinositídeo-3-quinase, PTEN e substrato do receptor de insulina 1.

Além desses três módulos, o módulo do receptor de tirosina quinase foi descrito. Ele contém amplificação ou mutação do gene EGFR, mutação BRaf proto-oncogene, serina/treonina quinase, fusões do gene do receptor de tirosina quinase neurotrófico (NTRK) ou do receptor do fator de crescimento de fibroblastos e amplificação ou fusão do gene Proto-oncogene MET, receptor tirosina-quinase (MET) (Le Rhun *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2013).

Esta ampla caracterização permitirá a criação de novas estratégias e drogas alvos no tratamento dos gliomas.

O TCGA é uma plataforma multicêntrica internacional onde há a caracterização molecular de bancos de tumores de gliomas. Utilizando este banco de dados, Gu *et al.* identificaram múltiplas alterações concomitantes entre os três módulos. (Gu *et al.*, 2013).

6.18.3 Alguns desafios para a análise molecular

Os métodos moleculares são em sua maioria de alto custo, complexos e pouco disponíveis. Um grande fator limitante é a coleta das amostras e armazenamento adequado. Contudo, algumas técnicas ganham mais espaço e acessibilidade, passando a ser mais utilizadas e disponíveis como NGS e a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH).

A PCR quantitativa em tempo real e a imuno-histoquímica terminam sendo os recursos mais utilizados por serem técnicas mais simples, de baixo custo e precisas no diagnóstico. (Yokogami *et al.*, 2018). A utilização de recursos de imagem no direcionamento das coletas também revela-se como importante recurso. Shi *et al.* coletaram tecidos tumorais guiados por ressonância magnética (RM) de 26 casos de GBM, mostrando que essa abordagem aumentou o conteúdo e a pureza das amostras em comparação com a extração não guiada por imagem. (Shi *et al.*, 2014). Destaca-se ainda que outro complicador é o viés de amostragem, respondendo por haver divergências entre os sítios primários tumorais e sítios secundários ou metastáticos, gerando heterogeneidade molecular intratumoral. (Eder; Kalman, 2014). Uma forma de elucidar tal viés seria a coleta de amostras de diferentes partes dos tumores e sítios.

Alguns grupos desenvolveram ainda métodos que envolvem transplantar amostras tumorais de GBM, através de infiltração rápida e agressiva para cérebros de roedores adultos, gerando, portanto, organoides de GBM. Este recurso é interessante para testar terapias personalizadas. (Jacob *et al.*, 2020).

6.18.4 Perfil de metilação como definidor de entidades

Alguns tumores só podem ser definidos pelo perfil de metilação em seu DNA, tendo em vista, não haver um padrão mutagênico específico. É o exemplo da entidade Astrocitoma de alto grau com características pilóides. Quando se analisa o perfil mutagênico, muitos casos exibirão achados inespecíficos. Daí a necessidade de um recurso molecular mais refinado e específico em cada caso, como a determinação do metiloma dos tumores. Este diagnóstico torna-se mais difícil ainda quando este tipo de tumor que geralmente apresenta localização em fossa posterior, surge em localização supratentorial, neste cenário a única ferramenta para o diagnóstico seria o perfil de metilação do DNA. (Cimino *et al.*, 2023; Brennan *et al.*, 2013).

6.18.5 Novas abordagens em destaque:

Despontam estudos com viroterapias oncolíticas baseadas na indução da detecção de RNA e na estimulação do sistema imunológico inato, apresentando dados promissores para diversos tipos de câncer, incluindo o GBM. Estudos recentes utilizando quimera recombinante não patogênica de poliomielite-rinovírus demonstraram melhora na sobrevida de pacientes tratados com GBM recorrente (Desjardins *et al.*, 2018; Johnson *et al.*, 2014).

Outra abordagem recentemente desenvolvida consiste na terapia com células T com receptor de antígeno quimérico (CAR) que consiste na extração de desses linfócitos e alteração genética para garantir expressão de receptores que reconhecem antígenos específicos do GBM. Diversos ensaios clínicos apontam possíveis êxitos terapêuticos, principalmente para gliomas pontinos. Contudo, os resultados iniciais em casos de GBM com esta terapia ainda são pouco encorajadores, atribuindo-se estes fato ao número limitado de antígenos específicos no GBM, expressão heterogênea e perda após o início desta terapia. mais estudos são necessários para melhor interpretação e definição de êxito desta terapia (Luksik *et al.*, 2023).

7 CONCLUSÃO

A pesquisa das alterações genotípicas em gliomas é fundamental para compreender os mecanismos de gliomagenese e proporcionar terapias alvos efetivas que culminem em impacto nas curvas de sobrevida com controle, remissão ou mesmo cura dos tumores de SNC. O perfil molecular permite, ainda, realizar a estratificação de risco e o manejo clínico adequado. Este estudo revelou uma abordagem prática baseada em técnica de imuno-histoquímica, a qual tem baixo custo e fácil acesso na rotina dos laboratórios de patologia, servindo como método inicial de investigação. Destaca-se que outros métodos mais avançados, como NGS, FISH, perfil de metilação e RT-PCR, são essenciais para confirmação das alterações moleculares e devem ser realizados sempre que possível. Alguns aspectos moleculares neste estudo confirmam dados da literatura e reforçam a possibilidade de utilização de anticorpos monoclonais e drogas alvos no tratamento dos gliomas. A imunodeteção de EGFR e PD-L1 conferiu pior prognóstico, relacionando-se a piores curvas de sobrevida. O padrão mutado de p53 também causou impacto negativo, revelando maior detecção em pacientes com mais de 50 anos, maior detecção em astrocitomas, além de sobrevida global de 46 meses e sobrevida livre de doença de 40 meses. Já a imunodeteção de Pan-TRK e H3K27M conferiu melhor prognóstico, relacionando-se com menor grau tumoral, maior detecção em astrocitomas, características morfológicas de baixo grau, menor infiltração de estruturas acometidas e menor índice de Ki-67. A mutação ATRX também causou impacto positivo na sobrevida dos pacientes, relacionando-se à menor necessidade de tratamento adjuvante com radioterapia. A detecção da mutação IDH confirmou seu papel protetor relacionando-se com a imunodeteção de H3K27M e Pan-TRK, além de menores índices de ki-67, ausência de imunodeteção de EGFR e melhores curvas de sobrevida. Por fim, conclui-se que a caracterização molecular na rotina de tumores cerebrais ganha cada vez mais importância e tem permitido a identificação de eventos mutacionais e clinicamente relevantes. A descoberta de alterações genômicas traz direcionamento terapêutico, prognóstico e permite considerar uma terapia específica. Ressalta-se que drogas como os inibidores de IDH foram aprovadas para comercialização no Brasil em 2025 e marcam um começo de uma nova era no tratamento dos gliomas.

REFERENCIAL TEÓRICO

AGARWAL, S. *et al.* Comparative study of IDH1 mutations in gliomas by immunohistochemistry and DNA sequencing. **Neuro-Oncology**, v. 15, n. 6, p. 718–726, 13 mar. 2013.

ALMEIDA, L. P. de *et al.* Glioblastoma Multiforme de Células Gigantes. **JBNC - JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA**, v. 27, n. 3, p. 253–257, 25 abr. 2018.

AMORIM, J. *et al.* The Role of ATRX in the Alternative Lengthening of Telomeres (ALT) Phenotype. **Genes**, v. 7, n. 9, p. 66, 19 set. 2016.

ARGERSINGER, D. P. *et al.* New Developments in the Pathogenesis, Therapeutic Targeting, and Treatment of H3K27M-Mutant Diffuse Midline Glioma. **New Developments in the Pathogenesis, Therapeutic Targeting, and Treatment of H3K27M-Mutant Diffuse Midline Glioma**, v. 13, n. 21, p. 5280–5280, 21 out. 2021.

ARJONA, D. *et al.* Molecular analysis of the EGFR gene in astrocytic gliomas: mRNA expression, quantitative-PCR analysis of non-homogeneous gene amplification and DNA sequence alterations. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v. 31, n. 4, p. 384–394, 1 ago. 2005.

ARNAULT TAUZIÈDE-ESPARIAT *et al.* ATRX loss in adult gliomas lacking H3 alterations or IDH mutations, an exceptional situation for exceptional diagnoses: the experience of Sainte-Anne hospital. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 13, n. 1, p. 131–131, 13 jun. 2025.

ARRILLAGA-ROMANY, I. *et al.* ACTION: a randomized phase 3 study of ONC201 (dordaviprone) in patients with newly diagnosed H3 K27M-mutant diffuse glioma. **Neuro-Oncology**, v. 26, n. Supplement_2, p. S173–S181, 6 mar. 2024.

ASMAE SQUALLI HOUSSAINI *et al.* Prognostic Value of ATRX and p53 Status in High-Grade Glioma Patients in Morocco. **Cureus**, v. 16, n. 3, 18 mar. 2024.

BENEDIKT WIESTLER *et al.* ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. **Acta Neuropathologica**, v. 126, n. 3, p. 443–451, 1 ago. 2013.

BERGHOFF, A. S. *et al.* Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. **Neuro-Oncology**, v. 17, n. 8, p. 1064–1075, 29 out. 2014.

BERGHOFF, A. S. *et al.* Correlation of immune phenotype with IDH mutation in diffuse glioma. **Neuro-Oncology**, v. 19, n. 11, p. 1460–1468, 20 maio 2017.

BIRNER, P. *et al.* Expression of mutated isocitrate dehydrogenase-1 in gliomas is associated with p53 and EGFR expression. **Folia neuropathologica**, v. 49, n. 2, p. 88–93, 2011.

BOARD, E. **WHO classification of tumours of the central nervous system [... presented in this book reflects the views of the WHO Classification Tumours Editorial Board that convened via video conference 24-26 August 2020]**. [s.l.] Lyon Internat. Agency For Research Of Cancer, 2021.

BRAT, D. J. *et al.* cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. **Acta Neuropathologica**, v. 139, n. 3, p. 603–608, 29 jan. 2020.

BRENNAN, C. W. *et al.* The Somatic Genomic Landscape of Glioblastoma. **Cell**, v. 155, n. 2, p. 462–477, out. 2013.

CAGE, T. A. *et al.* High-Grade Gliomas in Children. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 23, n. 3, p. 515–523, jul. 2012.

CARRANO, A. *et al.* Sex-Specific Differences in Glioblastoma. **Cells**, v. 10, n. 7, p. 1783, 14 jul. 2021.

CASE, A. J.; DOMANN, F. E. Absence of manganese superoxide dismutase delays p53-induced tumor formation. **Redox Biology**, v. 2, n. 1, p. 220–223, 2014.

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. **FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntkr-gene-fusions-0>>. Acesso em: 6 nov. 2025.

CERAMI, E. *et al.* Automated Network Analysis Identifies Core Pathways in Glioblastoma. **PLoS ONE**, v. 5, n. 2, p. e8918, 12 fev. 2010.

CHAKRAVARTI, A.; DICKER, A.; MEHTA, M. The contribution of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling pathway to radioresistance in human gliomas: a review of preclinical and correlative clinical data. **International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics**, v. 58, n. 3, p. 927–931, 10 fev. 2004.

CHAURASIA, A. *et al.* Immunohistochemical Analysis of ATRX, IDH1 and p53 in Glioblastoma and Their Correlations with Patient Survival. **Journal of Korean Medical Science**, v. 31, n. 8, p. 1208, 2016.

CHE, Y. *et al.* Immunohistochemical HER2 Recognition and Analysis of Breast Cancer Based on Deep Learning. **Diagnostics**. 2023, 13, 263. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020263>

CHEN, J. *et al.* Interferon- γ -induced PD-L1 surface expression on human oral squamous carcinoma via PKD2 signal pathway. **Immunobiology**, v. 217, n. 4, p. 385–393, abr. 2012.

CHEN, L. *et al.* P53-induced microRNA-107 inhibits proliferation of glioma cells and down-regulates the expression of CDK6 and Notch-2. **Neuroscience Letters**, v. 534, p. 327–332, fev. 2013.

CHEN, L.; HAN, X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. **Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 9, p. 3384–3391, 1 set. 2015.

CHEN, Y. *et al.* The frequency and inter-relationship of PD-L1 expression and tumour mutational burden across multiple types of advanced solid tumours in China. **Experimental Hematology and Oncology**, v. 9, n. 1, p. 17–17, 3 ago. 2020.

CHI, A. S. *et al.* Pediatric and adult H3 K27M-mutant diffuse midline glioma treated with the selective DRD2 antagonist ONC201. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 145, n. 1, p. 97–105, 27 ago. 2019.

CHIAPPINELLI, K. B. *et al.* Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses. **Cell**, v. 162, n. 5, p. 974–986, 27 ago. 2015.

CHIARA, M. *et al.* Latest Advancements in the Management of H3K27M-Mutant Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: A Narrative Review. **Cancers**, v. 17, n. 3, p. 420–420, 27 jan. 2025.

CHKHEIDZE, R. *et al.* Alterations in the RB Pathway With Inactivation of RB1 Characterize Glioblastomas With a Primitive Neuronal Component. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, v. 80, n. 12, p. 1092–1098, 29 dez. 2021.

CHRISTIANE NAZARETH SILVA *et al.* Analysis of the Epidemiological Profile of Glioblastomas in Brazil Between 2012 and 2021: evidence and challenges for public health. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**, v. 35, n. 1, p. 66–74, 1 jan. 2024.

CIMINO, P. J. *et al.* Expanded analysis of high-grade astrocytoma with piloid features identifies an epigenetically and clinically distinct subtype associated with neurofibromatosis type 1. **Acta Neuropathologica**, v. 145, n. 1, p. 71–82, 1 jan. 2023.

CLARK, V. E.; CAHILL, D. P. Extent of Resection Versus Molecular Classification: What Matters When? **Neurosurgery clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 95–101, jan. 2019.

CLOUGHESY, T. F. *et al.* Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. **Nature Medicine**, v. 25, n. 3, p. 477–486, 11 fev. 2019.

COCCO, E.; SCALTRITI, M.; DRILON, A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 15, n. 12, p. 731–747, 17 out. 2018.

COHEN, A. L.; COLMAN, H. Glioma Biology and Molecular Markers. **Cancer Treatment and Research**, v. 163, p. 15–30, 3 dez. 2014.

CURY, P. *et al.* Correlação entre ressonância magnética, expressão do Ki-67 e p53, e prognóstico em astrocitomas. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery**, v. 34, n. 02, p. 103–109, 29 jun. 2015.

D. VAN MEYEL *et al.* p53 Mutation, Expression, and DNA Ploidy in Evolving Gliomas: Evidence for Two Pathways of Progression. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 86, n. 13, p. 1011–1017, 6 jul. 1994.

DAHL, N. A. *et al.* NTRK Fusions Can Co-Occur With H3K27M Mutations and May Define Druggable Subclones Within Diffuse Midline Gliomas. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, v. 80, n. 4, p. 345–353, 22 mar. 2021.

DAHLROT, R. H. *et al.* Prognostic role of Ki-67 in glioblastomas excluding contribution from non-neoplastic cells. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 17918, 9 set. 2021.

DAS, K. K. *et al.* Pediatric glioblastoma: clinico-radiological profile and factors affecting the outcome. **Child's Nervous System**, v. 28, n. 12, p. 2055–2062, 19 ago. 2012.

DAVIS, M.E. *et al.* Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. **Clin J Oncol Nurs**. 2016 October 1; 20(5): S2–S8. doi:10.1188/16.CJON.S1.2-8.

DESJARDINS, A. *et al.* Recurrent Glioblastoma Treated with Recombinant Poliovirus. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 2, p. 150–161, 12 jul. 2018.

DOLECEK, T. A. *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005-2009. **Neuro-Oncology**, v. 14, n. suppl 5, p. v1–v49, 24 out. 2012.

DUFFAU, H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. **Acta Neurochirurgica**, v. 158, n. 1, p. 51–58, 3 nov. 2015.

ECKEL-PASSOW, J. E. *et al.* Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 26, p. 2499–2508, 25 jun. 2015.

EDER, K.; KALMAN, B. Molecular Heterogeneity of Glioblastoma and its Clinical Relevance. **Pathology & Oncology Research**, v. 20, n. 4, p. 777–787, 27 ago. 2014.

ENGLAND, B.; HUANG, T.; KARSY, M. Current understanding of the role and targeting of tumor suppressor p53 in glioblastoma multiforme. **Tumor Biology**, v. 34, n. 4, p. 2063–2074, 5 jun. 2013.

ERIC EUNSHIK KIM *et al.* NTRK-fused central nervous system tumours: clinicopathological and genetic insights and response to TRK inhibitors. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 12, n. 1, 16 jul. 2024.

ESTELLER, M. *et al.* Inactivation of the DNA-Repair Gene MGMT and the Clinical Response of Gliomas to Alkylating Agents. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 19, p. 1350–1354, 9 nov. 2000.

FLOYD, W. *et al.* Atrx deletion impairs CGAS/STING signaling and increases sarcoma response to radiation and oncolytic herpesvirus. **Journal of Clinical Investigation**, v. 133, n. 13, 3 jul. 2023.

FRATTINI, V. *et al.* The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma. **Nature Genetics**, v. 45, n. 10, p. 1141–1149, 5 ago. 2013.

FU, Y. *et al.* Glioma-derived mutations in IDH: From mechanism to potential therapy. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 397, n. 2, p. 127–130, 1 jun. 2010.

GANIGI, P. M. *et al.* Expression of p53, EGFR, pRb and bcl-2 Proteins in Pediatric Glioblastoma Multiforme: A Study of 54 Patients. **Pediatric Neurosurgery**, v. 41, n. 6, p. 292–299, 2005.

GARBER, S. T. *et al.* Immune checkpoint blockade as a potential therapeutic target: surveying CNS malignancies. **Neuro-Oncology**, v. 18, n. 10, p. 1357–1366, 1 jul. 2016.

GARZA-RAMOS, R. *et al.* Surgical complications following malignant brain tumor surgery: An analysis of 2002–2011 data. **Clin Neurol Neurosurg**. 2016 January ; 140: 6–10. doi:10.1016/j.clineuro.2015.11.005

GATALICA, Z. *et al.* Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. **Modern Pathology**, v. 32, n. 1, p. 147–153, 31 ago. 2018.

GERDES, J. *et al.* Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. **International Journal of Cancer**, v. 31, n. 1, p. 13–20, 15 jan. 1983.

GHOSH, D.; NANDI, S.; BHATTACHARJEE, S. Combination therapy to checkmate Glioblastoma: clinical challenges and advances. **Clinical and Translational Medicine**, v. 7, n. 1, 16 out. 2018.

GILMAN, L. **GW2974 is an EGFR/HER2 Inhibitor for Glioblastoma Multiforme Research**. Network of Cancer Research, 2023. Disponível em: <https://www.cancer-research-network.com/2023/09/21/gw2974-is-an-egfr-her2-inhibitor-for-glioblastoma-multiforme-research/?utm_source=chatgpt.com>. Acesso em: 6 nov. 2025.

GU, C. *et al.* Tumor-Specific Activation of the C-JUN/MELK Pathway Regulates Glioma Stem Cell Growth in a p53-Dependent Manner. **STEM CELLS**, v. 31, n. 5, p. 870–881, 24 abr. 2013a.

GU, Y. *et al.* Network analysis of genomic alteration profiles reveals co-altered functional modules and driver genes for glioblastoma. **Molecular bioSystems**, v. 9, n. 3, p. 467–77, mar. 2013b.

GÜLTEN, G. *et al.* The importance of IDH1, ATRX and WT-1 mutations in glioblastoma. **Polish Journal of Pathology**, v. 71, n. 2, p. 127–137, 2020.

GUNIA, S. *et al.* Expression of p53, p21 and cyclin D1 in penile cancer: p53 predicts poor prognosis. **Journal of Clinical Pathology**, v. 65, n. 3, p. 232–236, 1 dez. 2011.

HAN, S. *et al.* IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. **British Journal of Cancer**, v. 122, n. 11, p. 1580–1589, 1 maio 2020.

HAO, C. *et al.* PD-L1 Expression in Glioblastoma, the Clinical and Prognostic Significance: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 24 jun. 2020.

HARBIN, L. M. *et al.* Next Generation Sequencing and Molecular Biomarkers in Ovarian Cancer—An Opportunity for Targeted Therapy. **Diagnostics**, v. 12, n. 4, p. 842, 29 mar. 2022.

HARIHARAN, S. *et al.* Interplay between ATRX and IDH1 mutations governs innate immune responses in diffuse gliomas. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 730, 25 jan. 2024.

HASANAU, T. *et al.* Detection of TERT Promoter Mutations as a Prognostic Biomarker in Gliomas: Methodology, Prospects, and Advances. **Biomedicines**, v. 10, n. 3, p. 728, 21 mar. 2022.

HATTORI, N. *et al.* World Health Organization grade II-III astrocytomas consist of genetically distinct tumor lineages. **Cancer science**, v. 107, n. 8, p. 1159–64, ago. 2016.

HAYATI, N. *et al.* Relationship between phosphatase and tensin homolog (PTEN) expression in high grade glioma and histopathologic findings. **Romanian Journal of Neurology**, v. 20, n. 4, p. 452–457, 31 dez. 2021.

HEYNCKES, S. *et al.* Expression differences of programmed death ligand 1 in de-novo and recurrent glioblastoma multiforme. **Oncotarget**, v. 8, n. 43, p. 74170–74177, 28 jun. 2017.

HU, C. *et al.* ATRX loss promotes immunosuppressive mechanisms in IDH1 mutant glioma. **Neuro-Oncology**, v. 24, n. 6, 24 dez. 2021.

HUSAM BABIKIR *et al.* ATRX regulates glial identity and the tumor microenvironment in IDH-mutant glioma. **Genome Biology**, v. 22, n. 1, 11 nov. 2021.

ICHIMURA, K.; NARITA, Y.; HAWKINS, C. E. Diffusely infiltrating astrocytomas: pathology, molecular mechanisms and markers. **Acta Neuropathologica**, v. 129, n. 6, p. 789–808, 15 maio 2015.

IKEMURA, M. *et al.* Utility of ATRX immunohistochemistry in diagnosis of adult diffuse gliomas. **Histopathology**, v. 69, n. 2, p. 260–267, 23 fev. 2016.

INCA. **Estimativa 2023**: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>>.

JACKSON, C. M.; CHOI, J.; LIM, M. Mechanisms of immunotherapy resistance: lessons from glioblastoma. **Nature Immunology**, v. 20, n. 9, p. 1100–1109, 1 set. 2019.

JACOB, F. *et al.* A Patient-Derived Glioblastoma Organoid Model and Biobank Recapitulates Inter- and Intra-tumoral Heterogeneity. **Cell**, v. 180, n. 1, p. 188–204.e22, jan. 2020.

JHA, P. *et al.* Analysis of PD-L1 expression and T cell infiltration in different molecular subgroups of diffuse midline gliomas. **Neuropathology**, v. 39, n. 6, p. 413–424, 17 out. 2019.

JIN, Y. *et al.* Expression and Prognostic Significance of p53 in Glioma Patients: A Meta-analysis. **Neurochemical Research**, v. 41, n. 7, p. 1723–1731, 2 abr. 2016.

JOAQUIM, A. F. *et al.* Manejo dos Pacientes com Gliomas de Alto Grau. **JBNC - JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA**, v. 25, n. 1, p. 61–73, 1 jan. 2014.

JOHNSON, B. E. *et al.* Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma. **Science (New York, N.Y.)**, v. 343, n. 6167, p. 189–193, 2014.

KARIM, A. B. *et al.* A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 36, n. 3, p. 549–556, 1 out. 1996.

KARREMANN, M. *et al.* Diffuse high-grade gliomas with H3 K27M mutations carry a dismal prognosis independent of tumor location. **Neuro-Oncology**, v. 20, n. 1, p. 123–131, 4 ago. 2017.

KILLELA, P. J. *et al.* Mutations in IDH1 , IDH2 , and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas. **Oncotarget**, v. 5, n. 6, 28 jan. 2014.

KIM, S.-H.; DASS, C. R. p53-targeted cancer pharmacotherapy: move towards small molecule compounds. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 63, n. 5, p. 603–610, 1 maio 2011.

KIM, S.-S. *et al.* A tumor-targeting p53 nanodelivery system limits chemoresistance to temozolomide prolonging survival in a mouse model of glioblastoma multiforme. **Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine**, v. 11, n. 2, p. 301–11, fev. 2015.

KIYOTAKA YOKOGAMI *et al.* Impact of PCR-based molecular analysis in daily diagnosis for the patient with gliomas. **Brain Tumor Pathology**, v. 35, n. 3, p. 141–147, 21 jun. 2018.

KLEIN, R.; ROGGENDORF, W. Increased microglia proliferation separates pilocytic astrocytomas from diffuse astrocytomas: a double labeling study. **Acta Neuropathologica**, v. 101, n. 3, p. 245–248, mar. 2001.

KOSCHMANN, C. *et al.* ATRX loss promotes tumor growth and impairs nonhomologous end joining DNA repair in glioma. **Science Translational Medicine**, v. 8, n. 328, p. 328ra28–328ra28, 2 mar. 2016.

KOWALCZUK, A. *et al.* Quantitative Imaging Study of Extent of Surgical Resection and Prognosis of Malignant Astrocytomas. **Neurosurgery**, v. 41, n. 5, p. 1028–1038, 1 nov. 1997.

KRELL, D. *et al.* IDH mutations in tumorigenesis and their potential role as novel therapeutic targets. **Future Oncology**, v. 9, n. 12, p. 1923–1935, dez. 2013.

KULKARNI, S.; HICKS, D. G. HER2-Positive Early Breast Cancer and Trastuzumab: A Surgeon's Perspective. **Annals of Surgical Oncology**, v. 15, n. 6, p. 1677–1688, 8 abr. 2008.

KURIYAMA, H. *et al.* Prognostic significance of an apoptotic index and apoptosis/proliferation ratio for patients with high-grade astrocytomas. **Neuro-Oncology**, v. 4, n. 3, p. 179–186, 1 jul. 2002.

KURYK, L. *et al.* From Conventional Therapies to Immunotherapy: Melanoma Treatment in Review. **Cancers**, v. 12, n. 10, p. 3057, 20 out. 2020.

LAETSCH, T. W. *et al.* Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. **The Lancet Oncology**, v. 19, n. 5, p. 705–714, maio 2018.

LAI, A. *et al.* Evidence for Sequenced Molecular Evolution of IDH1 Mutant Glioblastoma From a Distinct Cell of Origin. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 34, p. 4482–4490, dez. 2011.

LANDVATER, R. *et al.* Sarcomatous transformation of IDH-mutant astrocytoma matching to methylation class oligosarcoma following embolization, a case report. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 12, n. 1, p. 196–196, 20 dez. 2024.

LARYSZ, D. *et al.* Epidermal growth factor receptor gene expression in high grade gliomas. **Folia neuropathologica**, v. 49, n. 1, p. 28–38, 2011.

LAWS, E. R. *et al.* Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. **Journal of Neurosurgery**, v. 99, n. 3, p. 467–473, set. 2003.

LE RHUN, E. *et al.* Molecular targeted therapy of glioblastoma. **Cancer Treatment Reviews**, v. 80, p. 101896, nov. 2019.

LEE, A. *et al.* Anti-epidermal growth factor receptor therapy for glioblastoma in adults. **Cochrane library**, v. 2020, n. 8, 12 maio 2020.

LEU, S. *et al.* IDH/MGMT-driven molecular classification of low-grade glioma is a strong predictor for long-term survival. **Neuro-Oncology**, v. 15, n. 4, p. 469–479, 13 fev. 2013.

LEVIDOU, G. *et al.* P53 immunoeexpression as a prognostic marker for human astrocytomas: a meta-analysis and review of the literature. **Journal of neuro-oncology**, v. 100, n. 3, p. 363–71, dez. 2010.

LI, L. T. *et al.* Ki67 Is a Promising Molecular Target in the Diagnosis of Cancer (Review). **Molecular Medicine Reports**, v. 11, n. 3, p. 1566–1572, 10 nov. 2014.

LI, S. *et al.* Prognostic factors influencing clinical outcomes of glioblastoma multiforme. **Chinese medical journal**, v. 122, n. 11, p. 1245–9, maio 2009.

LIANG, J. *et al.* Prognostic factors of patients with Gliomas – an analysis on 335 patients with Glioblastoma and other forms of Gliomas. **BMC Cancer**, v. 20, n. 1, 15 jan. 2020.

LIEBERMAN, N. A. P. *et al.* Characterization of the immune microenvironment of diffuse intrinsic pontine glioma: implications for development of immunotherapy. **Neuro-Oncology**, v. 21, n. 1, p. 83–94, 28 ago. 2018.

LIM, M. *et al.* Current State of Immunotherapy for Glioblastoma. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 15, n. 7, p. 422–442, 11 abr. 2018.

LITAK, J. *et al.* PD-L1/PD-1 Axis in Glioblastoma Multiforme. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 21, p. 5347, 28 out. 2019.

LOUIS, D. N. MOLECULAR PATHOLOGY OF MALIGNANT GLIOMAS. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 1, n. 1, p. 97–117, 1 fev. 2006.

LOUIS, D. N. *et al.* The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. **Acta Neuropathologica**, v. 114, n. 2, p. 97–109, 6 jul. 2007.

LOUIS, D. N. *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a Summary. **Acta Neuropathologica**, v. 131, n. 6, p. 803–820, 9 maio 2016.

LOUIS, D. N. *et al.* The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Neuro-Oncology**, v. 23, n. 8, 29 jun. 2021.

LUKAS, R. V. *et al.* Clinical activity and safety of atezolizumab in patients with recurrent glioblastoma. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 140, n. 2, p. 317–328, 2 ago. 2018.

LUKSIK, A. S. *et al.* CAR T Cell Therapy in Glioblastoma: Overcoming Challenges Related to Antigen Expression. **Cancers**. 2023, 15, 1414. <https://doi.org/10.3390/cancers15051414>

MA, R.; YUN, C.-H. Crystal structures of pan-IDH inhibitor AG-881 in complex with mutant human IDH1 and IDH2. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 503, n. 4, p. 2912–2917, 1 set. 2018.

MACKAY, A. *et al.* Integrated Molecular Meta-Analysis of 1,000 Pediatric High-Grade and Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. **Cancer Cell**, v. 32, n. 4, p. 520-537.e5, 9 out. 2017.

MADERO, L. *et al.* Early phase clinical trials of anticancer agents in children and adolescents — an ITCC perspective. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 14, n. 8, p. 497–507, 16 maio 2017.

MADORE, J. *et al.* PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials. **Pigment Cell & Melanoma Research**, v. 28, n. 3, p. 245–253, 22 dez. 2014.

MALKKI, H. Glioblastoma vaccine therapy disappointment in Phase III trial. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, n. 4, p. 190–190, 29 mar. 2016.

MALKOUN, N. *et al.* Prolonged temozolomide for treatment of glioblastoma: preliminary clinical results and prognostic value of p53 overexpression. **Journal of neuro-oncology**, v. 106, n. 1, p. 127–33, jan. 2012.

MEEL, M. *et al.* *IDH1*, *ATRX*, *p53*, and *Ki67* Expression in Glioblastoma patients: Their Clinical and Prognostic Significance-A Prospective Study. **Asian journal of neurosurgery**, v. 19, n. 1, p. 14–20, 2024.

MELLINGHOFF, I. *et al.* ACTR-31. PHASE 1 STUDY OF AG-881, AN INHIBITOR OF MUTANT IDH1 AND IDH2: RESULTS FROM THE RECURRENT/PROGRESSIVE GLIOMA POPULATION. **Neuro-Oncology**, v. 20, n. suppl_6, p. vi18–vi18, nov. 2018.

MEYRONET, D. *et al.* Characteristics of H3 K27M-mutant gliomas in adults. **Neuro-Oncology**, v. 19, n. 8, p. 1127–1134, 13 fev. 2017.

MILLER, J. J. *et al.* Isocitrate dehydrogenase-mutant glioma: Evolving clinical and therapeutic implications. **Cancer**, v. 123, n. 23, p. 4535–4546, 5 out. 2017.

MINEO, J.-F. *et al.* Increasing of HER2 Membranar Density in Human Glioblastoma U251MG Cell Line Established in a New Nude Mice Model. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 76, n. 3, p. 249–255, 12 set. 2005.

MIRATASHI YAZDI, S. A. *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in high grade glioma and relationship with histopathologic findings, a cross sectional study. **International Journal of Surgery Open**, v. 46, p. 100527, set. 2022.

MIRON, V. E. *et al.* M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. **Nature neuroscience**, v. 16, n. 9, p. 1211–1218, 2013.

MIYAZAKI, T. *et al.* Assessment of PD-1 positive cells on initial and secondary resected tumor specimens of newly diagnosed glioblastoma and its implications on patient outcome. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 133, n. 2, p. 277–285, 26 abr. 2017.

MOHAN, S. *et al.* Changes in Colorectal Carcinoma Genomes under Anti-EGFR Therapy Identified by Whole-Genome Plasma DNA Sequencing. **PLOS Genetics**, v. 10, n. 3, p. e1004271–e1004271, 27 mar. 2014.

MONJE, M. *et al.* DIPG-10. A Phase I trial of panobinostat following radiation therapy in children with diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) or H3K27M-mutated thalamic diffuse midline glioma (DMG): Report from the Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC-047). **Neuro-Oncology**, v. 24, n. Supplement_1, p. i19–i20, 1 jun. 2022.

MORGAN, G. J.; WALKER, B. A.; DAVIES, F. E. The genetic architecture of multiple myeloma. **Nature Reviews Cancer**, v. 12, n. 5, p. 335–348, 12 abr. 2012.

MOULDER, D. *et al.* The Roles of p53 in Mitochondrial Dynamics and Cancer Metabolism: The Pendulum between Survival and Death in Breast Cancer? **Cancers**, v. 10, n. 6, p. 189, 8 jun. 2018.

MOXLEY, K. M. *et al.* Short-form Ron is a novel determinant of ovarian cancer initiation and progression. **Genes & cancer**, v. 7, n. 5-6, p. 169–81, maio 2016.

MULLER, PATRICIA A. J.; VOUSDEN, KAREN H. Mutant p53 in Cancer: New Functions and Therapeutic Opportunities. **Cancer Cell**, v. 25, n. 3, p. 304–317, mar. 2014.

NAITO, Y. *et al.* Japan society of clinical oncology/Japanese society of medical oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of tropomyosin receptor kinase inhibitors in adult and pediatric patients with neurotrophic receptor tyrosine kinase fusion-positive advanced solid tumors, cooperated by the Japanese society of pediatric hematology/oncology. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 3, p. 403–417, 24 jan. 2020.

NAKAGAWARA, A. Trk receptor tyrosine kinases: A bridge between cancer and neural development. **Cancer Letters**, v. 169, n. 2, p. 107–114, ago. 2001.

NAZAR, E *et al.* The Emerging Role of Succinate Dehydrogenase Genes (SDHx) in Tumorigenesis. **International journal of hematology-oncology and stem cell research**, v. 13, n. 2, p. 72–82, jan. 2019.

NDUOM, E. K. *et al.* PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. **Neuro-Oncology**, v. 18, n. 2, p. 195–205, 30 ago. 2015.

NOBUSAWA, S. *et al.* IDH1 Mutations as Molecular Signature and Predictive Factor of Secondary Glioblastomas. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 19, p. 6002–6007, 15 set. 2009.

NORTHCOTT, P. A. *et al.* The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. **Nature**, v. 547, n. 7663, p. 311–317, jul. 2017.

O'ROURKE, D. M. *et al.* A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. **Science Translational Medicine**, v. 9, n. 399, 19 jul. 2017.

OHGAKI, H.; KLEIHUES, P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. **The American journal of pathology**, v. 170, n. 5, p. 1445–53, 2007.

OSTROM, Q. T. *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008–2012. **Neuro-Oncology**, v. 17, n. suppl 4, p. iv1–iv62, out. 2015.

OSTROM, Q. T. *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. **Neuro-Oncology**, v. 22, n. Supplement_1, p. iv1–iv96, out. 2020.

OZAKI, T.; NAKAGAWARA, A. p53: the attractive tumor suppressor in the cancer research field. **Journal of Biomedicine & Biotechnology**, v. 2011, p. 603925, 2011.

PADFIELD, E.; ELLIS, H. P.; KURIAN, K. M. Current Therapeutic Advances Targeting EGFR and EGFRvIII in Glioblastoma. **Frontiers in Oncology**, v. 5, 29 jan. 2015.

PAN, P. C.; MAGGE, R. S. Mechanisms of EGFR Resistance in Glioblastoma. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8471, 11 nov. 2020.

PANG, Y. *et al.* The Chromatin Remodeler ATRX: Role and Mechanism in Biology and Cancer. **Cancers**, v. 15, n. 8, p. 2228–2228, 10 abr. 2023.

PANT, I. *et al.* **Analysis of Molecular Markers in Glioblastoma and Correlation with Survival Pattern**. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/ijcpc.ijcpc_11_18>.

PANWALKAR, P. *et al.* Immunohistochemical analysis of H3K27me3 demonstrates global reduction in group-A childhood posterior fossa ependymoma and is a powerful predictor of outcome. **Acta Neuropathol.** 2017 November ; 134(5): 705–714. doi:10.1007/s00401-017-1752-4

PIERCE, S. R. *et al.* Targeting dopamine receptor D2 as a novel therapeutic strategy in endometrial cancer. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 40, n. 1, 8 fev. 2021.

PIGNATTI, F. *et al.* Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 20, n. 8, p. 2076–2084, 15 abr. 2002.

PRATT, D. *et al.* Programmed Death Ligand 1 Is a Negative Prognostic Marker in Recurrent Isocitrate Dehydrogenase-Wildtype Glioblastoma. **Neurosurgery**, v. 85, n. 2, p. 280–289, 12 jul. 2018.

PREUSSER, M. *et al.* Clinical Neuropathology mini-review 6-2015: PD-L1: emerging biomarker in glioblastoma? **Clinical neuropathology**, v. 34, n. 6, p. 313–21, 2015.

RAMAMOORTHY, M.; SMITH, S. Loss of ATRX Suppresses Resolution of Telomere Cohesion to Control Recombination in ALT Cancer Cells. **Cancer Cell**, v. 28, n. 3, p. 357–369, set. 2015.

RANUNCOLO, S. M. *et al.* Prognostic Value of Mdm2, p53 and p16 in Patients with Astrocytomas. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 68, n. 2, p. 113–121, jun. 2004.

RAPÔSO, C.; VITORINO-ARAÚJO, J. L.; BARRETO, N. Molecular Markers of Gliomas to Predict Treatment and Prognosis: Current State and Future Directions. **Gliomas**, p. 171–186, 3 maio 2021.

REARDON, D. *et al.* ATIM-38. PHASE 2 STUDY TO EVALUATE THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF MEDI4736 (DURVALUMAB, DURVA) + BEVACIZUMAB (BEV) IN BEV-NAÏVE PATIENTS WITH RECURRENT GLIOBLASTOMA (GBM). **Neuro-Oncology**, v. 20, n. suppl_6, p. vi10–vi10, nov. 2018.

REARDON, D. A. *et al.* Glioblastoma Eradication Following Immune Checkpoint Blockade in an Orthotopic, Immunocompetent Model. **Cancer Immunology Research**, v. 4, n. 2, p. 124–135, 1 fev. 2016.

REARDON, D. A. *et al.* Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial. **JAMA Oncology**, v. 6, n. 7, p. 1003–1010, 1 jul. 2020.

REUSS, D.; VON DEIMLING, A. Hereditary tumor syndromes and gliomas. **Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer**, v. 171, p. 83–102, 2009.

ROBINSON, G. W. *et al.* Phase 1/1B trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including central nervous system (CNS) tumors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 15_suppl, p. 10009–10009, 20 maio 2019.

ROLFO, C. NTRK gene fusions: a rough diamond ready to sparkle. **The Lancet Oncology**, v. 21, n. 4, p. 472–474, abr. 2020.

ROMAIN APPAY *et al.* CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. **Neuro-Oncology**, v. 21, n. 12, 12 jul. 2019.

ROSKOSKI, R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. **Pharmacological Research**, v. 79, p. 34–74, jan. 2014.

ROUZBEH BANAN *et al.* Infratentorial IDH-mutant astrocytoma is a distinct subtype. **Acta Neuropathologica**, v. 140, n. 4, p. 569–581, 10 ago. 2020.

SARATSIS, A. M. *et al.* H3K27M Mutant Glioma: Disease Definition and Biological Underpinnings. **Neuro-Oncology**, v. 26, n. Supplement_2, p. S92–S100, 11 out. 2023.

SCHAFF, L. R.; MELLINGHOFF, I. K. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. **JAMA**, v. 329, n. 7, p. 574–587, 21 fev. 2023.

SCHOLZEN, T.; GERDES, J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. **Journal of Cellular Physiology**, v. 182, n. 3, p. 311–322, 1 mar. 2000.

SEUNG WOO LEE *et al.* The synergistic effect of combination temozolomide and chloroquine treatment is dependent on autophagy formation and p53 status in glioma cells. **Cancer letters (Print)**, v. 360, n. 2, p. 195–204, 1 maio 2015.

SHAH, N. *et al.* Exploration of the gene fusion landscape of glioblastoma using transcriptome sequencing and copy number data. **BMC Genomics**, v. 14, n. 1, p. 818, 2013.

SHELLY, D. *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) gene amplification in high-grade gliomas: Western Indian tertiary cancer center experience. **Neurology India**, v. 64, n. 1, p. 115–20, 2016.

SHI, Z. *et al.* Methods of glioma sample processing for molecular diagnosis for the glioma tissue bank project. **Biopreservation and biobanking**, v. 13, n. 1, p. 31–6, fev. 2015.

SHIN, S. *et al.* Clinical Practice Guidelines for Pre-Analytical Procedures of Plasma Epidermal Growth Factor Receptor Variant Testing. **Annals of Laboratory Medicine**, v. 42, n. 2, p. 141–149, 12 out. 2021.

SHINOJIMA, N. *et al.* Prognostic value of epidermal growth factor receptor in patients with glioblastoma multiforme. **Cancer Research**, v. 63, n. 20, p. 6962–6970, 15 out. 2003.

SHIRAHATA, M. *et al.* Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. **Acta Neuropathologica**, v. 136, n. 1, p. 153–166, 23 abr. 2018.

SIMS, J. S. *et al.* Biomarkers for glioma immunotherapy: the next generation. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 123, n. 3, p. 359–372, 28 fev. 2015.

SIZOO, E.M. *et al.* Symptoms and problems in the end-of-life phase of high-grade glioma patients. **Neuro-Oncology**, 12(11):1162–1166, 2010.

SMITH, J. S. *et al.* PTEN Mutation, EGFR Amplification, and Outcome in Patients With Anaplastic Astrocytoma and Glioblastoma Multiforme. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 93, n. 16, p. 1246–1256, 15 ago. 2001.

SOLOMON, J.P. *et al.* NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. **Mod Pathol**. 2020 January ; 33(1): 38–46. doi:10.1038/s41379-019-0324-7.

SOLOMOU, G. *et al.* Mutant IDH in Gliomas: Role in Cancer and Treatment Options. **Cancers**, v. 15, n. 11, p. 2883, 1 jan. 2023.

SONG, K. S. *et al.* Long-term outcomes in children with glioblastoma. **Journal of Neurosurgery. Pediatrics**, v. 6, n. 2, p. 145–149, 1 ago. 2010.

SØRENSEN, M. D. *et al.* Tumour-associated microglia/macrophages predict poor prognosis in high-grade gliomas and correlate with an aggressive tumour subtype. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v. 44, n. 2, p. 185–206, 5 set. 2017.

STUPP, R. *et al.* Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma. **JAMA**, v. 318, n. 23, p. 2306, 19 dez. 2017.

TANG, C. *et al.* Myeloid C-type lectin receptors in skin/mucoepithelial diseases and tumors. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 106, n. 4, p. 903–917, 9 abr. 2019a.

TARIK TIHAN *et al.* Definition and Diagnostic Implications of Gemistocytic Astrocytomas: A Pathological Perspective. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 76, n. 2, p. 175–183, 23 jul. 2005.

THAKKAR, J. P. *et al.* Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 23, n. 10, p. 1985–1996, 22 jul. 2014.

THE CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. **Nature**, v. 455, n. 7216, p. 1061–1068, 4 set. 2008.

TIRRÒ, E. *et al.* A Custom DNA-Based NGS Panel for the Molecular Characterization of Patients With Diffuse Gliomas: Diagnostic and Therapeutic Applications. **Frontiers in oncology**, v. 12, 17 mar. 2022.

TREVISSON, E. *et al.* Natural history of optic pathway gliomas in a cohort of unselected patients affected by Neurofibromatosis 1. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 134, n. 2, p. 279–287, 2 jun. 2017.

VAISHNAVI, A.; LE, A. T.; DOEBELE, R. C. TRKING Down an Old Oncogene in a New Era of Targeted Therapy. **Cancer Discovery**, v. 5, n. 1, p. 25–34, 19 dez. 2014.

VALADARES, A. D. *et al.* Perfil Anatomopatológico e Imuno-histoquímico de Gliomas de Pacientes da Região de Maringá-PR. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 3, p. e-101287, 21 jul. 2021.

VALCARCEL-JIMENEZ, L.; FREZZA, C. Fumarate hydratase (FH) and cancer: a paradigm of oncometabolism. **British Journal of Cancer**, v. 129, n. 6, p. 1–12, 9 set. 2023.

VALLE-GARCÍA, D. *et al.* ATRX binds to atypical chromatin domains at the 3' exons of zinc finger genes to preserve H3K9me3 enrichment. **Epigenetics**, v. 11, n. 6, p. 398–414, 30 mar. 2016.

VELÁZQUEZ VEGA, J. E.; BRAT, D. J. Incorporating Advances in Molecular Pathology Into Brain Tumor Diagnostics. **Advances In Anatomic Pathology**, v. 25, n. 3, p. 143–171, maio 2018.

VIMALATHAS, G.; KRISTENSEN, B. W. Expression, prognostic significance and therapeutic implications of PD-L1 in gliomas. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v. 48, n. 1, 20 out. 2021.

WANG, L. *et al.* Differential effects of low- and high-dose GW2974, a dual epidermal growth factor receptor and HER2 kinase inhibitor, on glioblastoma multiforme invasion. **Journal of Neuroscience Research**, v. 91, n. 1, p. 128–137, 1 nov. 2012.

WANG, L. *et al.* H3 K27M–mutant diffuse midline gliomas in different anatomical locations. **Human Pathology**, v. 78, p. 89–96, ago. 2018.

WANG, S. *et al.* P53 codon 72 Arg/Pro polymorphism and lung cancer risk in Asians: an updated meta-analysis. **Tumor Biology**, v. 34, n. 5, p. 2511–2520, 28 jun. 2013.

WANG, Y. *et al.* NTRK Fusions and TRK Inhibitors: Potential Targeted Therapies for Adult Glioblastoma. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 30 nov. 2020.

WANG, Y. *et al.* Clinical Features and Molecular Markers on Diffuse Midline Gliomas With H3K27M Mutations: A 43 Cases Retrospective Cohort Study. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 15 fev. 2021.

WEBSTER CARRION, A.; SHAH, A. C.; KOTCH, C. Neurofibromatosis type 1-associated gliomas and other tumors: A new pathway forward? **Pediatric Hematology Oncology Journal**, v. 8, n. 2, p. 129–135, 21 maio 2023.

WELLER, M. *et al.* European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. **The Lancet. Oncology**, v. 18, n. 6, p. e315–e329, 2017.

WEN, Y. R., *et al.* Immunohistochemical staining with EGFR mutation-specific antibodies: high specificity as a diagnostic marker for lung adenocarcinoma. **Mod Pathol**. 2013 September ; 26(9): 1197–1203. doi:10.1038/modpathol.2013.53

WETZEL, E. A. *et al.* A multi-center, clinical analysis of IDH-mutant gliomas, WHO Grade 4: implications for prognosis and clinical trial design. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 171, 21 out. 2024.

WICHMANN, H. *et al.* Inverse prognostic impact of ErbB2 mRNA and protein expression level in tumors of soft tissue sarcoma patients. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 190, n. 10, p. 912–918, 8 abr. 2014.

WICK, W. *et al.* Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 20, p. 1954–1963, 16 nov. 2017.

WIERZBICKI, K. *et al.* Targeting and Therapeutic Monitoring of H3K27M-Mutant Glioma. **Current Oncology Reports**, v. 22, n. 2, 1 fev. 2020.

WINTTERLE, S. *et al.* Expression of the B7-related molecule B7-H1 by glioma cells: a potential mechanism of immune paralysis. **Cancer research**, v. 63, n. 21, p. 7462–7, jan. 2003.

WOO, H. Y. *et al.* Glioblastomas harboring gene fusions detected by next-generation sequencing. **Brain Tumor Pathology**, v. 37, n. 4, p. 136–144, 6 ago. 2020.

WU, G. *et al.* The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. **Nature Genetics**, v. 46, n. 5, p. 444–450, 1 maio 2014.

XIE, Y. Omics-based integrated analysis identified ATRX as a biomarker associated with glioma diagnosis and prognosis. **Cancer Biology & Medicine**, v. 16, n. 4, p. 784–796, 1 nov. 2019.

XU, T. *et al.* Gene Fusion in Malignant Glioma: An Emerging Target for Next-Generation Personalized Treatment. **Translational Oncology**, v. 11, n. 3, p. 609–618, jun. 2018b.

YAMAGUCHI, J. *et al.* Dual phenotypes in recurrent astrocytoma, IDH-mutant; coexistence of IDH-mutant and IDH-wildtype components: a case report with genetic and epigenetic analysis. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 12, n. 1, p. 169–169, 26 out. 2024.

YANG, P. *et al.* Management and survival rates in patients with glioma in China (2004–2010): a retrospective study from a single-institution. **Journal of neuro-oncology**, v. 113, n. 2, p. 259–266, 13 mar. 2013.

YAO, W. *et al.* Association of p53 expression with prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. **International journal of clinical and experimental pathology**, v. 7, n. 10, p. 7158–63, Autumn 2014.

YAO, Y. *et al.* B7-H1 is correlated with malignancy-grade gliomas but is not expressed exclusively on tumor stem-like cells. **Neuro-Oncology**, v. 11, n. 6, p. 757–766, 1 dez. 2009.

YARDEN, Y.; SLIWKOWSKI, M. X. Untangling the ErbB signalling network. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 2, n. 2, p. 127–137, fev. 2001.

YOON, K. S. *et al.* p53 Mutation and Epidermal Growth Factor Receptor Overexpression in Glioblastoma. **Journal of Korean Medical Science**, v. 16, n. 4, p. 481, 2001.

ZAINAB KHALID ALMUKHTAR. An article Immunohistochemical Expression of Ki 67 & CD31 in Iraqi patients with Astrocytomas ,A clinicopathological Studies. **Karbala Journal of Medicine**, v. 12, n. 1, p. 4077–4077, 2019.

ZENG, J. *et al.* Expression of programmed cell death-ligand 1 and its correlation with clinical outcomes in gliomas. **Oncotarget**, v. 7, n. 8, p. 8944–8955, 11 jan. 2016.

ZHANG, J.; WANG, Y.; ZHANG, X.-S. Identification of mutated core cancer modules by integrating somatic mutation, copy number variation, and gene expression data. **BMC Systems Biology**, v. 7, n. Suppl 2, p. S4–S4, 1 jan. 2013.

ZHANG, X. *et al.* IDH mutant gliomas escape natural killer cell immune surveillance by down-regulation of NKG2D ligand expression. **Neuro-Oncology**, v. 18, n. 10, p. 1402–1412, 25 abr. 2016.

ZHANG, Y. *et al.* The p53 Pathway in Glioblastoma. **Cancers**, v. 10, n. 9, p. 297, 1 set. 2018.

ZHAO, J. et al. Immune and genomic correlates of response to anti-PD-1 immunotherapy in glioblastoma. **Nature Medicine**, v. 25, n. 3, p. 462–469, 11 fev. 2019.

ZHENG, J. *et al.* RIG-I-like receptors: Molecular mechanism of activation and signaling. **Advances in Immunology**, v. 158, p. 1–74, 1 jan. 2023.

ZHENG, Z. *et al.* Anchored multiplex PCR for targeted next-generation sequencing. **Nature Medicine**, v. 20, n. 12, p. 1479–1484, 1 dez. 2014.

ZHOU, J.; JI, Q.; LI, Q. Resistance to anti-EGFR therapies in metastatic colorectal cancer: underlying mechanisms and reversal strategies. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 40, n. 1, 18 out. 2021.

ZHOU, Z.; G, D. HER2 Amplification or Overexpression in Upper GI Tract and Breast Cancer with Clinical Diagnosis and Treatment. **InTech eBooks**, 24 jan. 2013.

ZIEGLER, D. S. *et al.* Brief Report: Potent clinical and radiological response to larotrectinib in TRK fusion-driven high-grade glioma. **British Journal of Cancer**, v. 119, n. 6, p. 693–696, set. 2018.

APÊNDICE A - ARTIGOS PUBLICADOS DURANTE O CURSO DE DOUTORADO

1- Journal of Surgical Oncology, 2024; 1–9 1 of 9 - <https://doi.org/10.1002/jso.27986>



Journal of Surgical Oncology

WILEY



REVIEW ARTICLE

TERT Gene Mutation in Gliomas Cross-Linked With (NTRK, PDL1, ALK, IDH, P53, EGFR, HER2): A Integrative Review TERT Gene Mutation in Gliomas

Gunter Gerson¹ | Guilherme Nobre Nogueira² | Iasmin Maria Rodrigues Saldanha² | Ana Gabriela Ponte Farias² | Cauan Miranda Mateus² | Osvaldo Mariano Viana Neto² | Maria Jânia Teixeira²

¹Departamento de Patologia e Medicina Legal, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil | ²Clinical Medicine Department, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

Correspondence: Guilherme Nobre Nogueira (guiermenobre@gmail.com)

Received: 30 March 2024 | **Revised:** 25 August 2024 | **Accepted:** 8 September 2024

Keywords: cerebral tumor, glioma | P53 | PD-L1

ABSTRACT

Introduction: Recent advancements in glioma treatment are largely driven by the identification of genetic alterations, which enhance diagnostic precision and prognostic assessments, and unveil potential therapeutic targets. TERT promoter mutations, in particular, are associated with a poorer prognosis and aggressive clinical behavior.

Methodology: This study explores the genetic interplay between TERT and other genes (ntrk, pdl1, alk, idh, p53, egfr, her2) in brain tumors through an integrative literature review. This method synthesizes evidence from selected articles spanning 2014 to 2023.

Results: The review identified 65 articles based on defined inclusion criteria, out of which 14 were analyzed in depth. Findings reveal that TERT, TP53, and IDH1 are the most frequently mutated genes in gliomas. The prognosis of glioma patients can be refined through the combined analysis of IDH and TERT mutations. Additionally, PD-L1 expression levels are associated with prognosis and may influence treatment responses, particularly, in immunotherapy.

Discussion: The study underscores the importance of molecular diagnostics, such as Next-Generation Sequencing (NGS), in detecting key genetic mutations. These advancements have paved the way for new therapeutic strategies and better patient outcomes. The findings highlight the crucial role of genetic markers in glioma treatment and prognosis, advocating for continued research to enhance clinical applications and patient care.

Conclusion: The use of NGS is indispensable in identifying biomarkers associated with mutations in the TERT gene.

1 | Introduction

According to the World Health Organization (WHO) 2016 classification of central nervous system tumors, diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors are distinguished by the presence of isocitrate dehydrogenase 1 or 2 (IDH1/2) mutation and combined loss of the short arm of chromosome 1 and the long arm of chromosome 19 (1p/19q deletion). IDH-mutated astrocytoma usually harbors p53 and alpha-thalassemia/X-linked mental

retardation syndrome (ATRX) mutations, demonstrating the alternative lengthening of telomeres (ALTs) phenotype, whereas IDH-mutated oligodendroglioma with 1p/19q deletion typically presents with wild-type p53 and telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutation, indicating telomerase activation [1].

Glioma is the most common intracranial tumor, characterized by poor treatment outcomes and high morbidity and mortality

© 2024 Wiley Periodicals LLC.

TABLE 3 | Content analysis of the articles 2023 (n = 14).

N ^o	Objectives	Conclusion
1	Illustrate common tumors in neuro-oncology that may pose diagnostic challenges.	In the setting of a diffuse wild-type IDH glioma without histological criteria for glioblastoma, the presence of one of the following three molecular alterations leads to a diagnosis of wild-type IDH glioblastoma: TERT promoter mutation, co-occurrence of whole chromosome 7 gain or whole chromosome 10 loss, and EGFR amplification.
2	Study the intratumoral cellular heterogeneity of diffuse glioma subtypes, including astrocytoma, oligodendroglioma, and glioblastoma, through single-cell sequencing.	Gliomas are tumors characterized by intertumoral and intratumoral heterogeneity, which may contribute to the failure of developing effective treatments. Single-cell genomic sequencing of mutant IDH glioma revealed that NPC-like cells give rise to OPC-like and AC-like cells. Targeted therapy could induce tumor cell differentiation towards astrocytes and oligodendrocytes effectively. However, in wild-type IDH gliomas, glioblastoma cells exhibit four transcriptional states—NPC-like, OPC-like, AC-like, and MES-like—with proliferative cells present across all subpopulations. Evidence suggests reversible transitions between transcriptional states influenced by the tumor microenvironment. Therapeutic targets should focus on signaling pathways mediating glioblastoma cell plasticity towards stem-like states. Tumor cell plasticity poses a challenge for effective immunotherapy development. Thus, an integrated therapeutic approach, combining stroma-targeting antibodies, molecular inhibitors of cellular plasticity, and other combinations, may be effective. Single-cell sequencing coupled with flow cytometry can provide crucial insights into potential molecular targets to combat tumor cell heterogeneity.
3	Analyze the association of mutations or abnormal expressions of <i>RAS</i> , <i>TERT</i> , and <i>p53</i> with the occurrence of gliomas.	Mutations in <i>RAS</i> , <i>TERT</i> , and <i>p53</i> in human neural stem cells lead to rapid malignant transformation. ZHHHC5-mediated EZH2 palmitoylation plays a significant role in malignant tumoral transformation. EZH2 palmitoylation activates H3K27me3, which decreases miR-1275, increases glial fibrillary acidic protein (GFAP) expression, and weakens DNA methyltransferase 3A (DNMT3A) binding to the OCT4 promoter region. Thus, it is concluded that genetic alterations and specific combinations of susceptible cell types are important factors in determining glioma occurrence.
4	Describe the current evidence on the prognostic and predictive role of <i>TERT</i> promoter mutations in solid tumors.	In some types of tumors, <i>TERT</i> promoter mutations have been associated with a poorer prognosis and may hold potential value as biomarkers to guide therapeutic decisions. Although there are conflicting data, <i>TERT</i> promoter mutations appear to make the tumor more immunogenic and more responsive to immunotherapy.
5	Discussing the spectrum of dysregulated genes, molecular and cellular mechanisms of metastasis, recurrence and its management, causes for therapy resistance development, current treatment options, and recent trends in gliomas.	<i>TERT</i> , <i>p53</i> , and <i>IDH1</i> are the top three somatically mutated genes in gliomas, but many genes in vital cellular pathways are also dysregulated. Patients with <i>IDH1</i> mutation tend to have a higher average survival compared to patients without the mutation.
6	Evaluate the prognostic value of programmed death-ligand 1 (PD-L1) in glioblastoma.	The mRNA expression level of PD-L1 was not related to age, sex, or patient history of relapse in glioblastoma, but it was related to IDH status. Increased expression of PD-L1

(Continues)

TABLE 3 | (Continued)

N ^o	Objectives	Conclusion
7	Clarify the clinical significance of the CD8+/PD-L1 tumor infiltration axis in gliomas and elucidate the impact of this axis on patients' response rate to antineoplastic therapy.	<p>predicts unfavorable overall survival and may be a promising prognostic biomarker for glioblastoma.</p> <p>The overexpression of PD-L1 may be associated with a worse prognosis in glioblastoma patients not exposed to antineoplastic therapies such as radiotherapy and chemotherapy. The level of tumor-infiltrating CD8+ T cells may be associated with a better prognosis in glioblastoma patients who have not been exposed to chemoradiotherapy, as these therapies may positively regulate the expression of immune checkpoint inhibitory molecules and induce a state of exhaustion in the immune system cells. Thus, it is concluded that T cells decrease the response rate of antineoplastic therapies; therefore, the administration of immune checkpoint inhibitors may improve response rates of radiotherapy and chemotherapy approaches.</p>
8	Evaluate <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , <i>TERT</i> , <i>MGMT</i> , and <i>ATRX</i> using next-generation sequencing to identify potential pathological mutations and their effects on the survival of patients with gliomas.	Next-generation sequencing provides superior prognostic information compared to conventional histology, aiding in the detection of chromosomal alterations that can be detected in routine blood samples.
9	Analyze mutations in the <i>IDH</i> , <i>ATRX</i> , and <i>TERT</i> promoters and the correlation between them in gliomas.	<p>It is still unclear why <i>IDH</i>-mutated astrocytomas have an ALT phenotype, while <i>IDH</i>-mutated oligodendrogliomas and 1p/19q codeleted tumors exhibit activated telomerase.</p> <p>New treatments targeting telomere maintenance are promising.</p>
10	Determine the distribution of <i>EGFR</i> amplification, the combination of chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and <i>TERT</i> promoter mutation in primary brain tumors.	<p><i>EGFR</i> amplification, the combination of chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and <i>TERT</i> promoter mutation are strong genetic signatures used in the reclassification of <i>IDH</i>-mutated astrocytoma and glioblastoma. The combination of a positive result for two out of the three parameters is highly specific for <i>IDH</i>-mutated astrocytoma, while the combination of all three parameters is exclusively seen in glioblastoma.</p>
11	Evaluate 35 cases of wild-type <i>IDH</i> hemispheric glioblastomas with whole-genome methylation profiling, targeted sequencing, RNA sequencing, <i>TERT</i> promoter sequencing, and FISH analysis.	Pediatric wild-type <i>IDH</i> hemispheric glioblastomas are molecularly heterogeneous, and screening for <i>TP53</i> , <i>ATRX</i> , and <i>MMR</i> can be useful for risk stratification in laboratories without immediate access to methylation profiling.
12	Evaluate the prognostic role of ALK-1 and h-TERT protein expression and their correlation with <i>ALK</i> gene alterations in glioblastoma multiforme.	High protein expression of ALK-1, h-TERT, and ALK-A had a negative impact on the prognosis of glioblastoma multiforme.
13	Investigate the status and prognostic significance of mutations in the <i>TERT</i> , <i>IDH-1</i> , and <i>IDH-2</i> genes in diffuse infiltrating gliomas.	The combined analysis of mutations in the <i>IDH</i> and <i>TERT</i> genes may be useful for prognostic subgroups. Wild-type <i>IDH-1</i> cases can be subdivided into <i>TERT</i> (+) or (-) subgroups with significant prognostic differences.
14	Study the association of germline DNA repair single nucleotide polymorphisms and glioma risk.	The DNA repair genes <i>ERCC1</i> , <i>ERCC2</i> , and <i>XRCC1</i> may be low-penetrance glioma risk genes, while polymorphisms in <i>MGMT</i> and <i>PARP1</i> may confer protection against glioma.

Note: Authors (2023).

challenge for effective immunotherapy development. Thus, an integrated therapeutic approach, combining stroma-targeting antibodies, molecular inhibitors of cellular plasticity, and other combinations, may be effective. Single-cell sequencing coupled with flow cytometry can provide crucial insights into

potential molecular targets to combat tumor cell heterogeneity [2].

Pediatric wild-type *IDH* hemispheric GBMs are molecularly heterogeneous, and immunohistochemistry has been shown

to be a reliable screening method for TP53, ATRX, and MMR can be useful for risk stratification in laboratories without immediate access to methylation profiling [5].

High ALK-1 had a more significant association with male sex. High protein expression of both ALK-1 and h-TERT as well as ALK-A had a poor impact on the prognosis of GBM multiforme. Therefore, both of these protein expression and ALK gene alteration can be used as prognosis markers on GBM patients, and ALK-targeting therapy is the goal, although it needs further studies [6].

The DNA repair genes ERCC1, ERCC2, and XRCC1 may be low-penetrance glioma risk genes, while polymorphisms in MGMT and PARP1 may confer protection against glioma, considering the association between germline DNA-repair gene SNPs and brain tumor risk [7].

Mutations in RAS, TERT, and p53 in human neural stem cells lead to rapid malignant transformation. ZDHHC5-mediated EZH2 palmitoylation plays a significant role in malignant tumor transformation. EZH2 palmitoylation activates H3K27me3, which decreases miR-1275, increases glial fibrillary acidic protein (GFAP) expression, and weakens DNA methyltransferase 3A (DNMT3A) binding to the OCT4 promoter region. Thus, it is concluded that genetic alterations and specific combinations of susceptible cell types are important factors in determining glioma occurrence [3].

There are many genes in vital cellular pathways that are dysregulated. Nevertheless, TERT, p53, and IDH1 are the top three somatically mutated genes in gliomas. IDH1 and IDH2 are two genes who are hypothesized to play a role in gliomagenesis. Most studies have shown that patients with IDH1 mutation tend to have a higher average survival compared to patients without the mutation [8].

NGS provides superior prognostic information compared to conventional histology. The analyses of mutations in certain genes, such as IDH1 and IDH2, TERT, O-6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT), and ATRX, are an example of the importance regarding this technology, aiding in the detection of chromosomal alterations that can be detected in routine blood samples, which is useful in the treatment of the GBM brain tumor [9].

It is still unclear why IDH-mutated astrocytomas have an ALTs phenotype, while IDH-mutated and 1p/19q codeleted oligodendroglioma often have wild-type p53 and TERT promoter mutation (pTERTmut) exhibit activated telomerase. In gliomas, ALT is usually associated with ATRX mutation and telomerase is mainly activated by pTERTmut. New treatments targeting telomere maintenance are promising [10].

The combined analysis of mutations in the IDH and TERT genes may be useful for prognostic subgroups in diffusely infiltrating gliomas. Wild-type IDH-1 cases can be subdivided into TERT (+) or (-) subgroups with significant prognostic differences, even though TERT mutation alone was not of very reliable prognostic significance [11].

CNS tumors are characterized by histopathologic and molecular patterns, in the context of diffuse gliomas, there are molecular

changes that are essential and others that are not essential for diagnosis. IDH wild-type GBM is diagnosed by the absence of a mutation on the IDH gene in a diffuse glioma showing proliferation and/or endothelial-capillary necrosis, or, in the absence of these histopathological criteria, by the presence of at least one of the following three changes: pTERTmut, combination of gain of chromosome 7 and loss of chromosome 10 (+7/-10) or amplification of EGFR. Therefore, the TERT gene is considered a determining biomarker in this case [1].

In the absence of endothelial proliferation and/or necrosis a few alterations, such as EGFR amplification (EGFRamp), combination of chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and the pTERTmut are strong genetic signatures used as a surrogate for upgrading wild-type IDH diffuse or anaplastic astrocytoma to GBM. The results demonstrate that EGFRamp and the 7/10 signature are more associated with GMB in wild-type IDH diffuse astrocytic tumors. Nevertheless, pTERTmut is less specific to GBM. In addition, combination of any two of EGFRamp, the 7/10 signature and pTERTmut, is highly specific for wild-type IDH GBM and the combination of all three alterations is frequent and exclusively seen in wild-type IDH GBM [12].

CNS tumors are characterized by histopathologic and molecular patterns, in the context of diffuse gliomas, there are molecular changes that are essential and others that are not essential for diagnosis. In the absence of endothelial proliferation and/or necrosis a few alterations, such as EGFRamp, combination of chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and the pTERTmut are strong genetic signatures used as a surrogate for upgrading wild-type IDH diffuse or anaplastic astrocytoma to GBM. The results demonstrate that EGFRamp and the 7/10 signature are more associated with GBM in wild-type IDH diffuse astrocytic tumors. Nevertheless, pTERTmut is less specific to GBM. In addition, combination of any two of EGFRamp, the 7/10 signature and pTERTmut, is highly specific for wild-type IDH GBM and the combination of all three alterations is frequent and exclusively seen in wild-type IDH GBM [1, 4, 9].

The mRNA expression level of PD-L1 was not related to age, sex, or patient history of relapse in GBM, although it was seen that higher expression of PD-L1 mRNA was associated with patients with IDH-wildtype. Increased expression of PD-L1 predicts unfavorable overall survival and may be a promising prognostic biomarker for GBM [13].

The overexpression of PD-L1 predicts a worse prognosis in GBM patients not exposed to antineoplastic therapies such as radiotherapy and chemotherapy. The level of tumor-infiltrating CD8+ T cells may be associated with a better prognosis in GBM patients who have not been exposed to chemoradiotherapy, as these therapies may positively regulate the expression of immune checkpoint inhibitory molecules and induce a state of exhaustion in the immune system cells. Thus, it is concluded that T cells decrease the response rate of antineoplastic therapies; therefore, the administration of immune checkpoint inhibitors may improve the response rates of radiotherapy and chemotherapy approaches [14].

The overexpression of PD-L1 may be associated with a worse prognosis in GBM patients not exposed to antineoplastic

study demonstrates that NGS provides crucial survival information by detecting chromosomal alterations that can be identified in routine blood samples. Incorporating molecular diagnostics into standard care routines enhances the understanding of patient outcomes. GBMs can exhibit abnormal expression of various growth control genes and their proteins. Analyzing these genes is critical in diagnosing the tumor and evaluating the potential response to treatment methods such as radiotherapy and chemotherapy. Targeted NGS offers better prognostic information than immunohistochemistry.

4.2 | Importance of IDH and TERT Mutations

TERT mutation alone cannot predict glioma prognosis. The combined detection of TERT and IDH1 mutations can categorize diffuse infiltration gliomas into four molecular subgroups, with significant prognostic differences among them. Patients in the IDH(+)/TERT(+) group have the best prognosis, while those in the IDH(-)/TERT(+) group have the worst. The mutation status of the IDH and TERT genes refines the prognostic classification of glioma patients, particularly in IDH1 wild-type cases that can be divided into prognostic subgroups, providing substantial clinical application value [18].

4.3 | pTERTmut and Gliomagenesis

Gliomagenesis has been intensely studied due to its complexity and significant prognostic impact. pTERTmut and the single-nucleotide polymorphism (SNP) TERT rs2736100 influence the risk of developing gliomas. TERTp-mut creates a binding site for Ets/TCF transcription factors, while the rs2853669 polymorphism disrupts another Ets/TCF site, suggesting complex transcriptional regulation involving TERT in glial tumorigenesis [19].

In a study analyzing 807 glioma DNA samples and 235 blood DNA samples, complemented by TERT expression in 151 samples via RT-PCR, TERTp-mut was present in 60.8% of gliomas and was globally associated with a poorer prognosis. Prognostic stratification based on the combined mutational status of TERTp-mut and IDH revealed four distinct groups, highlighting the importance of individual mutations and their interactions in tumorigenesis [20].

The association of TERTp-mut with higher TERT mRNA expression and the rs2853669 variant with lower TERT mRNA expression underscores the regulatory role of these polymorphisms in telomerase activity and tumor proliferation. Additionally, the CIC gene mutation was associated with the upregulation of TERT mRNA, proposing another mechanism modulating TERT expression [21].

These findings have significant clinical implications. Defining the TERTp-mut status along with IDH status provides a valuable tool for prognostic stratification, enabling personalized and potentially more effective treatment approaches. Understanding how the rs2853669 variant and CIC mutation influence TERT expression may open new avenues for targeted therapeutic interventions.

4.4 | The Correlation of TERT, IDH Mutations, and 1p/19q Deletion

Investigating the correlations between pTERTmut, IDH mutations, and the 1p/19q deletion in gliomas provides a comprehensive understanding of their genetic interactions. Analysis of 110 glioma samples revealed that pTERTmut frequently coexist with the 1p/19q deletion in low-grade gliomas with IDH mutations, suggesting synergistic effects in maintaining genomic stability and prolonging cell survival. Conversely, the negative correlation between TERT and IDH mutations, except in oligodendrogliomas, indicates a complex interregulatory relationship, influencing tumor aggressiveness and treatment response [22].

These mutations' combination has significant implications for prognostic stratification and clinical management. Patients with mutations in IDH, TERT, and the 1p/19q deletion have a more favorable prognosis, guiding personalized therapeutic decisions. Comprehensive genetic analysis is essential for improving risk stratification and therapeutic efficacy in glioma patients [23, 24].

5 | Conclusion

This study underscores the critical importance of NGS in identifying key genetic mutations, particularly in the TERT gene, which are associated with gliomas and their prognosis. The findings highlight that mutations in genes such as TERT, TP53, and IDH1 play significant roles in the malignancy and progression of gliomas. pTERTmut, in particular, are associated with worse prognosis and aggressive clinical behavior, reinforcing their potential as biomarkers for guiding therapeutic decisions. The combined analysis of TERT and IDH mutations provides valuable prognostic information, allowing for the classification of gliomas into distinct molecular subgroups with significant prognostic differences.

Furthermore, the overexpression of PD-L1 is linked to poorer overall survival in GBM patients, suggesting its potential as a prognostic marker. The presence of tumor-infiltrating CD8+ T cells and their association with overall survival also emphasizes the complex role of the immune environment in glioma prognosis.

These insights into genetic mutations and molecular alterations in gliomas can lead to the development of targeted therapies and improved treatment strategies. The integration of molecular diagnostics into standard care routines is essential for enhancing patient outcomes. The continuous exploration of genetic biomarkers, such as those addressed in this study, is crucial for advancing the management of gliomas and offering better prognostic and therapeutic options for patients.

Data Availability Statement

Data sharing are not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the current study.

References

1. S. Ohba, K. Kuwahara, S. Yamada, M. Abe, and Y. Hirose, "Correlation between IDH, ATRX, and TERT Promoter Mutations in Glioma," *Brain Tumor Pathology* 37, no. 2 (2020 March): 33–40.
2. S. Kannan, A. K. Murugan, S. Balasubramanian, A. K. Munirajan, and A. S. Alzahrani, "Gliomas: Genetic Alterations, Mechanisms of Metastasis, Recurrence, Drug Resistance, and Recent Trends in Molecular Therapeutic Options," *Biochemical Pharmacology* 201 (2022 May): 115090.
3. A. Gisiná, I. Kholodenko, Y. Kim, M. Abakumov, A. Lupatov, and K. Yarygin, "Glioma Stem Cells: Novel Data Obtained by Single-Cell Sequencing," *International Journal of Molecular Sciences* 23, no. 22 (2022 November): 14224.
4. Q. Liu, X. Yin, Y. Zou, et al., "Prognostic Significance of Combined TERT and IDH Gene Mutation Analysis in Diffusely Infiltrating Gliomas" [in Chinese], *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 47, no. 9 (2018 September): 658–663.
5. D. Stichel, A. Ebrahimi, D. Reuss, et al., "Distribution of EGFR Amplification, Combined Chromosome 7 Gain and Chromosome 10 Loss, and TERT Promoter Mutation in Brain Tumors and Their Potential for the Reclassification of IDHwt Astrocytoma to Glioblastoma," *Acta Neuropathologica* 136, no. 5 (2018 November): 793–803.
6. L. Hong, Z. F. Shi, K. K. W. Li, et al., "Molecular Landscape of Pediatric Type IDH Wildtype, H3 Wildtype Hemispheric Glioblastomas," *Laboratory Investigation* 102, no. 7 (2022 July): 731–740.
7. D. Elserx, D. F. Temerik, A. M. Attia, A. Hadia, and M. T. Hussien, "Prognostic Role of ALK-1 and h-TERT Expression in Glioblastoma Multiforme: Correlation With ALK Gene Alterations," *Journal of Pathology and Translational Medicine* 55, no. 3 (2021 May): 212–224.
8. D. Figarella-Branger, R. Appay, A. Metais, et al., "La Classification de l'OMS 2021 Des Tumeurs Du Système Nerveux Central," *Annales de Pathologie* 42, no. 5 (2022 October): 367–382.
9. H. Wang, Y. Xiao, X. Ren, and D. Wan, "Prognostic Value of Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) in Glioblastoma: A Systematic Review, Meta-Analysis and Validation Based on Dataset," *Bioengineering* 12, no. 2 (2021 December): 10366–10378.
10. M. A. Shadbad, Z. Asadzadeh, N. Hosseinkhani, et al., "A Systematic Review of the Tumor-Infiltrating CD8+ T-Cells/PD-L1 Axis in High-Grade Glial Tumors: Toward Personalized Immuno-Oncology," *Frontiers in Immunology* 12 (2021 September): 734956.
11. M. Adel Fahmideh, J. Schwartzbaum, P. Frumento, and M. Feychting, "Association between DNA Repair Gene Polymorphisms and Risk of Glioma: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Neuro-oncology* 16, no. 6 (2014 February): 807–814.
12. C. K. Yaltirik, S. G. Yilmaz, S. Ozdogan, et al., "Determination of IDH1, IDH2, MGMT, TERT and ATRX Gene Mutations in Glial Tumors," *In Vivo* 36, no. 4 (2022): 1694–1702.
13. M. Gong, X. Fan, H. Yu, et al., "Loss of p53 Concurrent with RAS and TERT Activation Induces Glioma Formation," *Molecular Neurobiology* 60, no. 6 (2023 March): 3452–3463.
14. P. V. Marchese, V. Mollica, E. Tassinari, et al., "Implications of TERT Promoter Mutations and Telomerase Activity in Solid Tumors with a Focus on Genitourinary Cancers," *Expert Review of Molecular Diagnostics* 22, no. 11 (2022 December): 997–1008.
15. D. H. Heiland, G. Haaker, D. Delev, et al., "Comprehensive Analysis of PD-L1 Expression in Glioblastoma Multiforme," *Oncotarget* 8, no. 26 (2017): 42214–42225, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15031>.
16. Z. Wang, C. Zhang, X. Liu, et al., "Molecular and Clinical Characterization of PD-L1 Expression at Transcriptional Level Via 976 Samples of Brain Glioma," *Oncoimmunology* 5, no. 11 (2016): e1196310, <https://doi.org/10.1080/2162402x.2016.1196310>.
17. D. Pratt, G. Dominah, G. Lobel, et al., "Programmed Death Ligand 1 Is a Negative Prognostic Marker in Recurrent Isocitrate Dehydrogenase-Wildtype Glioblastoma," *Neurosurgery* 85, no. 2 (2019): 280–289, <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy268>.
18. S. Xue, G. Song, and J. Yu, "The Prognostic Significance of PD-L1 Expression in Patients With Glioma: A Meta-Analysis," *Scientific Reports* 7, no. 1 (2017): 4231, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04023-x>.
19. J. Litak, M. Mazurek, C. Grochowski, P. Kamieniak, and J. Roliński, "PD-L1/PD-1 Axis in Glioblastoma Multiforme," *International Journal of Molecular Sciences* 20, no. 21 (2019): 5347, <https://doi.org/10.3390/ijms20215347>.
20. F. L. Ricklefs, Q. Alayo, H. Krenzlin, et al., "Immune Evasion Mediated By PD-L1 on Glioblastoma-Derived Extracellular Vesicles," *Science Advances* 4, no. 3 (2018): eaar2766, <https://doi.org/10.1126/sciadv.aar2766>.
21. X.-P. Wang, W. Guo, Y.-F. Chen, et al., "PD-1/PD-L1 Axis Is Involved in the Interaction between Microglial Polarization and Glioma," *International Immunopharmacology* 133, no. 112074 (2024): 112074, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112074>.
22. M. Khasraw, D. A. Reardon, M. Weller, and J. H. Sampson, "PD-1 Inhibitors: Do They Have a Future in the Treatment of Glioblastoma?" *Clinical Cancer Research* 26, no. 20 (2020): 5287–5296, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-1135>.
23. M. Labussière, A. L. Di Stefano, V. Gleize, et al., "TERT Promoter Mutations in Gliomas, Genetic Associations and Clinico-Pathological Correlations," *British Journal of Cancer* 111, no. 10 (2014): 2024–2032, <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.538>.
24. J. Xu, F.-P. Xu, Z.-H. Liu, Q. Cui, K.-P. Zhang, and Z. Li, "The Correlation Analysis of TERT Promoter Mutations With IDH1/2 Mutations and 1p/19q Detected in Human Gliomas," *Medicine* 101, no. 29 (2022): e29668, <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029668>.

APÊNDICE B - ARTIGOS SUBMETIDOS DURANTE O CURSO DE DOUTORADO

1- World Neurosurgery. MICROSATELLITE INSTABILITY IN BRAIN TUMORS: AN INTEGRATIVE REVIEW, WNS-26-905

World Neurosurgery MICROSATELLITE INSTABILITY IN BRAIN TUMORS: AN INTEGRATIVE REVIEW --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	WNS-26-905
Article Type:	Literature Reviews
Keywords:	Microsatellite instability; DNA mismatch repair; Brain tumors; Glioblastoma; Meningioma; Immunotherapy
Corresponding Author:	Bricia Alves Morais, MD Student Universidade Federal do Ceara BRAZIL
First Author:	Gunter Gerson, Medical Doctor
Order of Authors:	Gunter Gerson, Medical Doctor Bricia Alves Morais, MD Student Iasmin Maria Rodrigues Saldanha, MS Guilherme Nobre Nogueira, MS Mateus Dutra Balsells, MS Fabrícia Cardoso Marques, MS Leslie Mateus de Sousa Nunes, MS Simão Barbosa Silva, MS Paulo Goberfânio Barros Silva, MD Oswaldo Mariano Viana Neto, MS Thiago França Galindo, MS Rian Oliveira Silva, MS Maria Jânia Teixeira, MD
Abstract:	Microsatellite instability (MSI) represents a crucial genomic hallmark driven by defective DNA mismatch repair (MMR) and plays a significant role in tumorigenesis, prognosis, and therapeutic response across various malignancies, including brain tumors. This integrative review aims to elucidate the prognostic and therapeutic implications of MSI in brain tumors. A comprehensive literature search was conducted in PubMed, Medline, and ScienceDirect databases using standardized MeSH terms. From an initial set of 212 articles, 12 were selected based on predefined inclusion and exclusion criteria. The analysis revealed that MSI occurs variably across different brain tumor subtypes, influencing tumor biology and patient outcomes. In intracranial meningiomas, MSI contributes to tumor progression through Wnt/ β -catenin pathway dysregulation, with DVL1 nuclear expression emerging as a potential biomarker. In lower-grade gliomas (LGG), MSI and tumor mutational burden (TMB) interact with specific gene expressions such as GPX1 and FDX1, impacting prognosis and suggesting a role for immune checkpoint blockade. Conversely, in glioblastomas (GBM), the relationship between MSI, MMR protein expression, and patient survival remains inconsistent, although MMR deficiency may correlate with hypermutation and immune modulation. Overall, this review underscores MSI as a potential biomarker for prognostic stratification and immunotherapy responsiveness in brain tumors. Further large-scale, prospective studies are warranted to validate MSI as a clinical tool in neuro-oncology, enabling precision medicine approaches.
Short Title:	MSI in Brain Tumors – A Review

MICROSATELLITE INSTABILITY IN BRAIN TUMORS: AN INTEGRATIVE REVIEW

Short title: MSI in Brain Tumors – A Review

ABSTRACT

Microsatellite instability (MSI) represents a crucial genomic hallmark driven by defective DNA mismatch repair (MMR) and plays a significant role in tumorigenesis, prognosis, and therapeutic response across various malignancies, including brain tumors. This integrative review aims to elucidate the prognostic and therapeutic implications of MSI in brain tumors. A comprehensive literature search was conducted in PubMed, Medline, and ScienceDirect databases using standardized MeSH terms. From an initial set of 212 articles, 12 were selected based on predefined inclusion and exclusion criteria. The analysis revealed that MSI occurs variably across different brain tumor subtypes, influencing tumor biology and patient outcomes. In intracranial meningiomas, MSI contributes to tumor progression through Wnt/ β -catenin pathway dysregulation, with DVL1 nuclear expression emerging as a potential biomarker. In lower-grade gliomas (LGG), MSI and tumor mutational burden (TMB) interact with specific gene expressions such as GPX1 and FDX1, impacting prognosis and suggesting a role for immune checkpoint blockade. Conversely, in glioblastomas (GBM), the relationship between MSI, MMR protein expression, and patient survival remains inconsistent, although MMR deficiency may correlate with hypermutation and immune modulation. Overall, this review underscores MSI as a potential biomarker for prognostic stratification and immunotherapy responsiveness in brain tumors. Further large-scale, prospective studies are warranted to validate MSI as a clinical tool in neuro-oncology, enabling precision medicine approaches.

Keywords: Microsatellite instability, DNA mismatch repair, Brain tumors, Glioblastoma, Meningioma, Immunotherapy

INTRODUCTION

Microsatellite instability (MSI) is one of the molecular mechanisms under investigation and has been associated with prognosis and treatment response in several studies. Microsatellites are short, repetitive DNA sequences that are distributed throughout the human genome [1,2]. These sequences are highly susceptible to replication errors, which are typically corrected by the DNA mismatch repair (MMR) system, comprising the genes MutL homolog 1 (MLH1), MutS homolog 2 (MSH2), MutS homolog 6 (MSH6), and post-meiotic segregation increased 2 (PMS2) [1]. Pathogenic alterations in these MMR genes represent one of the main causes of genomic instability, leading to the accumulation of numerous mutations in microsatellite sequences and ultimately resulting in MSI. Furthermore, MSI has been demonstrated as an standalone prognostic marker in various tumor types.

Additionally, certain hereditary syndromes are associated with defects in DNA MMR leading to MSI, the most prevalent being Lynch syndrome, accounting for 10% to 15% of individuals with this alteration [2]. This autosomal dominant syndrome is characterized by germline mutations in one of the aforementioned genes. In affected patients, the cumulative incidence of brain tumors varies from 0% to 7.7% by age 75, depending on factors such as sex and the specific gene involved [3].

In the context of brain tumors, MSI represents a significant genetic characteristic. MSI is frequently associated with various cancer types, including brain tumors. This instability may

lead to mutations in genes critical for tumor development and progression. When such mutations affect tumor suppressor genes, there may be increased susceptibility to brain cancer [4].

The acquisition of genomic instability is a hallmark of cancer cells, and microsatellite instability (MSI) is an important subset of this phenomenon related to deficiencies in the DNA mismatch repair (MMR) system. Dysfunction of the MMR pathway increases the mutational burden of specific cancers and is often implicated in their etiology—sometimes as an influential observer, other times as the primary driving force. Detecting MSI has long been an important aspect of clinical diagnostics, but it has yet to reach its full potential. MSI profiling in specific tumors is useful for accurate classification, cancer risk assessment, and prognosis [5,6].

The MMR pathway is a post-replicative cellular mechanism that preserves DNA homeostasis and, consequently, is an evolutionary safeguard of genomic stability. The primary role of the MMR system is to correct spontaneous base-pairing errors and small insertion-deletion loops generated predominantly during DNA replication. When MMR is deficient, these errors remain uncorrected, resulting in an increased cellular mutation rate and variations in microsatellite sequence lengths. This variation is known as microsatellite instability (MSI), a form of genomic instability characteristic of tumor cells. Besides MSI, tumor cells may also exhibit another major type of instability—chromosomal instability (CIN)—which further contributes to tumor heterogeneity [4–6].

Therefore, investigating microsatellite instability in brain tumors is a critical area of research, as it may enhance the understanding of the genetic basis underlying the development of these tumors and influence clinical approaches to diagnosis and treatment.

The present study aims to analyze the relationship between microsatellites and brain tumors, seeking potential diagnostic and prognostic implications.

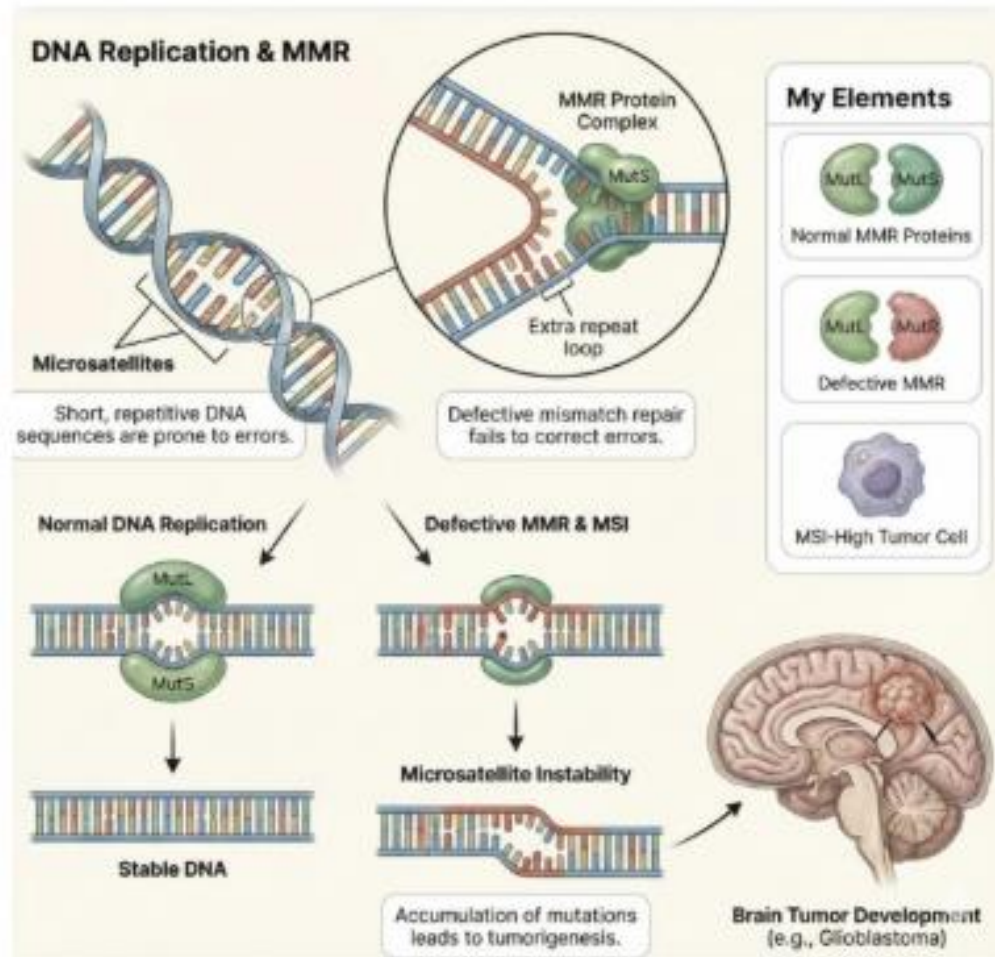


Figure 1. Diagram of DNA mismatch repair (MMR) deficiency showing failure to correct replication errors, leading to microsatellite instability (MSI), mutation accumulation, and glioblastoma development.

METHODS

This study is a structured search of the literature, with a rigorous methodological approach synthesizing available evidence to inform clinical practice. The process involved integrative search, critical appraisal, and synthesis of information regarding the specific topic under investigation. The methodological steps followed for this review included: identification of the research topic and guiding question; definition of inclusion and exclusion criteria; identification of key data to be extracted from the selected articles; analysis and interpretation of results; and presentation of the review.

Initially, the topic was defined as: "Implications of Microsatellite Instability in Brain Tumors". Subsequently, the guiding research question was formulated: "What are the differences in prognosis and treatment among patients with brain tumors with or without microsatellite instability?".

As a search strategy, descriptors registered in the Medical Subject Headings (MeSH) were employed: "Microsatellite instability," "Cerebral tumor," and "Microsatellite instability biomarkers." Scientific data were obtained through integrative searches in the following electronic databases: PubMed, Medline (via BVS), and ScienceDirect. The Boolean operator "AND" was used to combine the descriptors in the search strategy, as detailed in Table 1.

The search results were screened based on predefined inclusion and exclusion criteria applied to the full-text articles. Only original studies related to the topic, addressing the guiding research question, and published in English or Spanish were included. Conversely, duplicate articles, review papers, and studies that did not align with the scope of this integrative review were excluded.

A total of 212 articles were retrieved from the databases searched. After applying the inclusion criteria - focused on the presence of microsatellite instability and its relationship with brain tumors in the title, abstract, and study objectives - 12 articles were ultimately included in this integrative review.

Figures 1 and 2 were generated by Gemini (Google) AI, which synthesized the provided scientific and bibliographic material into accurate visual representations of the study's findings.

RESULTS

The systematic selection process identified 12 primary studies from an initial pool of 212 articles, focusing on the molecular landscape of microsatellite instability (MSI) in neuro-oncology. These studies are illustrated in Table 2, which summarizes their main results. The synthesized evidence demonstrates that MSI and DNA mismatch repair (MMR) deficiency are present across several brain tumor subtypes, although their prevalence and clinical significance vary significantly depending on the histological and molecular classification of the tumor.

Molecular Dynamics in Intracranial Meningiomas

In the context of intracranial meningiomas, the frequency of MSI shows substantial divergence in the literature, with reported rates ranging from 11.6% to 25% in some series, while others suggest the phenotype is entirely absent. A pivotal study by Kim et al. analyzed genetic alterations in the *DVL1* gene, specifically targeting the central PDZ domain, and identified MSI in 9.09% of the studied population. This research established that nuclear expression of *DVL1* serves as a critical biomarker, significantly correlating with active β -catenin expression ($p = 0.029$) and higher tumor grades ($p = 0.030$), thereby identifying the Wnt signaling pathway as a primary driver of progression in these tumors.

Prognostic Signatures in Lower-Grade Gliomas

For lower-grade gliomas, the research emphasizes the interaction between MSI, tumor mutational burden (TMB), and specific oxidative or metabolic markers. Hause et al. and Chen et al. identified that high expression of GPX1 is positively associated with TMB but negatively correlated with MSI levels, leading to lower overall survival rates in LGG patients. Furthermore, the study by Bukovac et al. utilizing integrated bioinformatics from the CGGA database demonstrated that FDX1 expression correlates with the presence of immune checkpoints such as PD-L1 and CTLA4, marking it as a predictor for poor prognosis but a potential indicator for immunotherapy response. Additionally, RFC2 was found to play an oncogenic role, with its levels positively associated with immune cell infiltration in diffuse LGG.

MMR Deficiency and Survival in Glioblastomas

The analysis of glioblastoma multiforme (GBM) cohorts revealed a complex relationship between MMR status and patient outcomes. In a population of 71 patients, 9.9% (7 individuals) exhibited MSI due to the loss of at least one MMR protein, while 90.1% were classified as microsatellite stable (MSS). Clinical data from Alvino et al. showed that while the median survival was shorter for the MSI group (10.71 months) compared to the MSS group (30.65 months), the results did not reach statistical significance ($p = 0.059$), suggesting that MMR protein expression alone may not be a definitive predictor of overall survival in GBM.

However, the distinction between primary and recurrent GBM (rGBM) is critical. Pečina-Šlaus et al. found that while 96.4% of primary GBMs expressed MMR markers at diagnosis, 25.9% of rGBM samples showed partial or complete loss of expression, particularly involving MSH6. Interestingly, these rGBM samples exhibited high TMB despite lacking the MSI phenotype. Finally, research by Zhu et al. and Peltomäki et al. suggests that characterizing the immune

signature, including MHC Class I expression, is more effective for predicting responsiveness to immune checkpoint inhibitors in MMR-deficient tumors than traditional MSI or TMB monitoring alone.

Clinical Efficacy of Pembrolizumab in MSI-H/dMMR Tumors

The clinical impact of targeting these molecular signatures was evaluated through recent multicenter trials. In a broad population of 351 patients with various non-colorectal MSI-H/dMMR advanced solid tumors (KEYNOTE-158), pembrolizumab achieved an objective response rate (ORR) of 30.8%, with a median overall survival (OS) of 20.1 months and a median duration of response of 47.5 months.

However, specific subanalyses for brain tumors demonstrated distinct outcomes. In a cohort of 21 adults with MSI-H/dMMR recurrent gliomas, the ORR was more modest at 4.8%, with a median OS of 5.6 months. Notably, individual cases showed significant benefit, such as one GBM patient maintaining a partial response for 18.9 months. Similarly, in pediatric patients with relapsed MSI-H central nervous system malignancies (KEYNOTE-051), while the overall ORR was 0%, one glioblastoma patient achieved a sustained complete response for over 20 cycles following initial progression, with a cohort median OS of 7.7 months.

DISCUSSION

MSI and Intracranial Meningioma

To investigate the influence of DVL1 gene alterations on the progression of intracranial meningiomas in humans, we focused on its central PDZ domain, which is responsible for DVL interaction and DVL phosphorylation mediated by casein kinases CK1 and CK2. A genetic analysis of genomic instability revealed the presence of microsatellite instability (MSI) in

9.09% and loss of heterozygosity in 6.06% of the samples. Sequencing of the PDZ domain region of the gene showed repetitive two-base deletions located in intron 7 and exon 8, and a duplication in intron 8 in most samples, with different impacts on the biological function of the DVL1 protein.

Immunohistochemistry revealed that nuclear DVL1 expression was significantly correlated with higher active β -catenin expression ($p = 0.029$) and a higher meningioma grade ($p = 0.030$), supporting the conclusion that it could serve as a biomarker for meningioma progression and Wnt signaling pathway activation [7]. Abnormal activation of this pathway may also indicate reduced responsiveness to some conventional therapies aimed at treating intracranial meningiomas.

Furthermore, one study reported an MSI frequency of 25% [8], while two others reported frequencies of 20% and 11.6% [9,10]. In contrast, three studies demonstrated frequencies below 7% [11-13].

However, the literature diverges regarding the prevalence of MSI in meningiomas; some studies report the absence of MSI in meningiomas [14,15].

Moreover, due to the activation of the Wnt pathway, Wnt/ β -catenin signaling inhibitors have emerged as potential therapeutic approaches, either by reducing nuclear translocation of β -catenin and consequent activation of oncogenic genes, or by blocking the DVL1-Frizzled interaction, thus halting the initial activation of the Wnt pathway. Additionally, the use of combined immunotherapies could also be an alternative, considering the influence of the Wnt pathway on the tumor microenvironment and immune response [16].

Therefore, although some authors do not consider MSI an important factor in meningiomas, we believe that the data collected from the articles, including this study, support the thesis that MSI constitutes part of the molecular profile of meningiomas.

Prognosis and Biomarkers in Lower-Grade Gliomas

Activation of the anti-tumor immune response is an effective approach in the treatment of lower-grade gliomas (LGG). Analyses of tumor mutational burden (TMB) and microsatellite instability (MSI) require greater precision to determine which patients may benefit from immunotherapy. Previous studies have shown that TMB levels influence immunotherapy response rates, while MSI is a predictive indicator for immunotherapy in advanced solid tumors.

TMB levels in 18 tumors and MSI levels in 11 tumors were significantly positively correlated with GPX1 expression, according to Spearman correlation analysis. Interestingly, GPX1 expression was positively associated with TMB in LGG, but showed a negative correlation with MSI levels in LGG. These data suggest that GPX1 expression is closely linked to increased TMB and reduced MSI, which may result in superior therapeutic efficacy with immune checkpoint blockade (ICB) in patients with malignancies [17,18].

Moreover, some molecular alterations not involved in the positive regulation of the RAS/MAPK pathway may occur, including mutations in IDH1, EGFR, PDGFRA, and MMR deficiency (MMR-D). Despite the homogeneous histology of LGG, these alterations are more suggestive of high-grade gliomas [19,20].

Additionally, it is important to emphasize the routine identification of the molecular profile in pediatric patients to assess the presence of molecular alterations that may increase risk, since histology alone is not always reliable [21].

Instability and Glioblastomas

Among the 71 patients, 64 (90.1%) who expressed all MMR proteins were considered microsatellite stable (MSS), while 7 (9.9%) patients with loss of at least one MMR protein were considered as having microsatellite instability (MSI). Tumor recurrence was observed in 25 (39.1%) patients in the MSS glioblastoma multiforme (GBM) group and in 4 (57.1%) patients in the MSI GBM group ($p = 0.433$). The overall median survival was 30.65 ± 5.1 months in the MSS GBM group and 10.71 ± 5.2 months in the MSI GBM group, respectively ($p = 0.059$).

The results of this study did not demonstrate significant relationships between MMR protein expression and recurrence rates or overall survival in patients with GBM, consistent with previous studies. Although multiple studies have shown favorable results of MSI in various tumor types, the literature regarding MSI status in GBM has shown conflicting findings. One possible explanation is the relative rarity of GBM compared to other more extensively studied tumors, such as colonic adenocarcinoma or endometrioid carcinoma. Another concern relates to the sensitivity of the preferred method for MSI determination [22].

To demonstrate a stronger correlation between MSI and GBM patient survival, large-scale studies are required [18]. MMR protein expression was partially or completely lost in 25.9% of recurrent GBM (rGBM) samples. Specifically, 12 samples showed partial or complete loss of MSH6 expression. In contrast, 96.4% of GBM samples at diagnosis expressed MMR markers. Whole-exome sequencing (WES) revealed the absence of MMR gene variants in the primary samples, while two rGBM samples negative for MSH6 shared a splicing variant c.3438+1G>A in MSH6, potentially resulting in loss of function.

The rGBM samples negative for MSH6 exhibited high tumor mutational burden (TMB) but did not exhibit microsatellite instability. In contrast, GBM samples with partial MMR

protein loss revealed low TMB. MMR-deficient rGBM demonstrated significant telomere shortening, MGMT methylation, and were characterized by highly heterogeneous MHC class I expression.

The multilevel profile of MMR-deficient rGBM revealed a hypermutated genotype unrelated to enriched immune system-related marker expression. The evaluation of MHC class I expression and TMB should be included in protocols aimed at identifying rGBM patients potentially eligible for treatment with immune checkpoint inhibitors [22].

Moreover, numerous studies have reported the MGMT methylation status in various brain tumors, which correlates directly with MGMT promoter methylation, tumor type, and malignancy grade [23].

Deficiencies in the DNA mismatch repair (MMR) system are generating increasing interest within the medical community, as they may be associated with high TMB and response to immune checkpoint inhibitors. However, efforts to identify patients who may be good responders to these inhibitors should likely consider both state-of-the-art genetic markers and immune-related markers.

In this regard, we demonstrate here that recurrent glioblastoma multiforme (rGBM) samples lacking MMR protein expression exhibit high TMB but also heterogeneous expression of MHC class I molecules, which are necessary for effective tumor cell elimination by cytotoxic T lymphocytes.

Both TMB and MHC class I expression should be considered when developing algorithms to predict immune checkpoint inhibitor response in GBM and other solid tumors [22,24]. The clinical translation of MSI-H/dMMR status into therapeutic outcomes is best illustrated by the pembrolizumab trials. The broad efficacy observed in the KEYNOTE-158 agnostic cohort,

with an ORR of 30.8% and durable responses lasting nearly four years, establishes MSI-H as a premier predictive biomarker for immunotherapy in solid tumors.

However, the findings in neuro-oncology reveal a more complex landscape. The lower response rates in adult (4.8%) and pediatric (0%) glioma cohorts, compared to systemic cancers, suggest that the unique immune-privileged environment and the blood-brain barrier may modulate the efficacy of PD-1 blockade. Despite these modest percentages, the occurrence of outlier cases—such as the adult GBM patient with 18.9 months of response and the pediatric patient achieving a sustained complete response after initial progression—is clinically profound. [36, 37, 38]

This therapeutic potential is further elucidated by Bartkowiak et al., who reported a rare case of dMMR glioblastoma associated with Lynch syndrome exhibiting a high tumor mutational burden (19.5 mutations/Mb). In this instance, pembrolizumab induced significant remodeling of the tumor microenvironment, characterized by increased macrophage infiltration and proliferative T cells (Ki-67+). Spatial analysis revealed enhanced immune-tumor cell interactions, suggesting that immune checkpoint blockade can successfully shift the brain tumor microenvironment toward a more inflammatory and reactive phenotype. These mechanistic insights, combined with the durable benefits observed in clinical trials, reinforce that while MSI-H is relatively rare in brain malignancies, its systematic identification is a vital 'molecular gateway' that justifies the use of pembrolizumab as a targeted intervention when conventional therapies have been exhausted.

It is important to note that none of the following features appears to be predictive of MMR deficiency: giant cell histology, loss of ATRX expression, or P53 overexpression.

Moreover, MMR deficiency is not solely indicative of Lynch syndrome; it has therapeutic implications, reducing sensitivity to temozolomide, while likely predicting immunotherapy response [25-27].

Recent studies have demonstrated that T cell infiltration may be more important than currently approved biomarkers (PD-L1 expression, MSI, and TMB) for accurately predicting immune checkpoint inhibitor response. Further characterization of immune cell subsets infiltrating tumors could lead to the identification of new markers and therapeutic targets [27-30].

There is a need for the development of better surveillance and monitoring tools for MSI, as well as the establishment of international collaborations to study and understand the biology and genotypic associations in MSI, potentially improving the prognosis of these patients, particularly in individuals with replication and DNA repair deficiency syndromes [31-35]

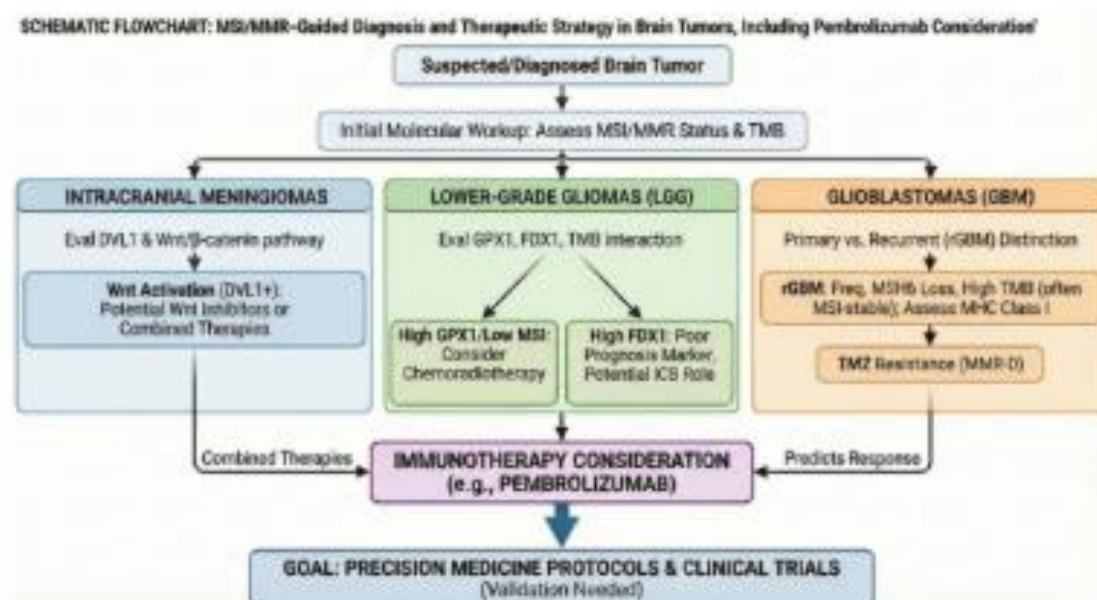


Figure 2. Flowchart outlining an MSI/MMR-guided diagnostic and therapeutic approach in brain tumors, integrating key biomarkers in meningiomas (DVL1/Wnt), lower-grade gliomas

(GPX1/FDX1 and TMB), and recurrent glioblastomas (MSH6 loss and TMZ resistance), culminating in consideration of immunotherapy such as pembrolizumab.

CONCLUSIONS

The recognition of the constant presence of global genomic instability in cancer underscores that microsatellite instability (MSI) plays a more significant role in oncogenesis than previously thought. Consequently, the field of genomic instability in cancer is now well recognized and rapidly evolving. Different MSI frequencies are observed across various malignancies, and even within a single diagnostic category, certain tumor subgroups exhibit MSI phenotypes as part of their genetic profile.

However, it remains unclear whether dysfunctional mismatch repair (MMR) arises due to an increased need for repair that fails to keep pace with the rapid replication and proliferation of cellular DNA, or whether it represents an intrinsic feature of specific tumor cells that is persistently present rather than emerging later during progression. Nonetheless, the prognostic and predictive importance of MSI for specific cancer types is now considered an indicative biomarker of therapeutic response and patient survival.

Tumors characterized by MMR deficiency have demonstrated high sensitivity to immune checkpoint inhibitors.

Therefore, the need to quantify and standardize MSI levels in relation to the biology and behavior of most tumors remains. This will depend on future large-scale prospective studies, which will ultimately lead to the recognition and incorporation of MSI phenotypic data

DECLARATIONS

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest in preparing this manuscript.

Authors' Contributions: GG, IMRS, GNN, and OMVN: conceptualization. GG, IMRS, GNN, and MJT: data curation. GG, MDB, FCM, LMSN, SBS, BAM, TFG and MJT: formal analysis. GG, IMRS, GNN, PGBS, and OMVN: investigation. GG and GNN: methodology. GG, IMRS, GNN, LMSN, and OMVN: project administration. GG funding acquisition. MJT supervision. GG, IMRS, OMVN, and MJT validation. All authors participated in the review and editing of the final manuscript version.

Data Availability: The data supporting this study's findings are available upon request and in the manuscript tables.

Funding: The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.

Ethics and Consent to Publish: Ethics and Consent to Publish declarations: not applicable.

REFERENCES

1. Kim H, Lim KY, Park JW, et al. Sporadic and Lynch syndrome-associated mismatch repair-deficient brain tumors. *Lab Invest.* 2022;102(2):160-171. doi:10.1038/s41374-021-00694-3
2. Peltomäki P. Lynch Syndrome Genetics and Clinical Implications. *Gastroenterology.* 2023;164(5):783–99.

3. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med*. 2016;22(11):1342–50. doi:10.1038/nm.4191
4. Lu Y, Soong TD, Elemento O. A novel approach for characterizing microsatellite instability in cancer cells. *PLoS One*. 2013;8(5):e63056. doi:10.1371/journal.pone.0063056
5. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017:PO.17.00073. doi:10.1200/PO.17.00073
6. Bukovac A, Dragičević K, Kafka A, et al. Decoding the Role of DVL1 in Intracranial Meningioma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11996. Published 2021 Nov 5. doi:10.3390/ijms222111996
7. Pećina-Šlaus N, Kafka A, Salamon I, Bukovac A. Mismatch Repair Pathway, Genome Stability and Cancer. *Front Mol Biosci*. 2020;7:122. Published 2020 Jun 26. doi:10.3389/fmolb.2020.00122
8. Pykett MJ, Murphy M, Harnish PR, George DL. Identification of a microsatellite instability phenotype in meningiomas. *Cancer Res*. 1994;54(24):6340–6343.
9. Alvino E, Fernandez E, Pallini R. Microsatellite instability in primary brain tumors. *Neurol Res*. 2000;22(6):571–575. doi:10.1080/01616412.2000.11740721
10. Chen MN, Wang P, Zhang J, et al. Analysis of the role of hMLH1 hypermethylation and microsatellite instability in meningioma progression. *Genet Mol Res*. 2012;11(4):3933–41.

11. Sobrido MJ, Pereira CR, Barros F, et al. Low frequency of replication errors in primary nervous system tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(3):369–75.
12. Zhu J, Guo SZ, Beggs AH, et al. Microsatellite instability analysis of primary human brain tumors. *Oncogene*. 1996;12(7):1417–23.
13. Kirsch M, Zhu JJ, Black PM. Analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in sporadic meningiomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 1997;20(1):53–9.
14. Simon M, Kokkino AJ, Warnick RE, et al. Role of genomic instability in meningioma progression. *Genes Chromosomes Cancer*. 1996;16(3):265–9.
15. van Tilborg AA, Morolli B, Giphart-Gassler M, et al. Lack of genetic and epigenetic changes in meningiomas without NF2 loss. *J Pathol*. 2006;208(4):564–73.
16. Cakir E, Saygin İ, Ercin ME. Investigation of the relationship between immune checkpoints and mismatch repair deficiency in recurrent and nonrecurrent glioblastoma. *Turk J Med Sci*. 2021;51(4):1800–8.
17. Chen X, Fu G, Li L, et al. Selenoprotein GPX1 is a prognostic and chemotherapy-related biomarker for brain lower grade glioma. *J Trace Elem Med Biol*. 2022;74:127082.
18. Tepeoglu M, Borcek P, Ozen O, Altinors N. Microsatellite Instability in Glioblastoma: Is It Really Relevant in Tumor Prognosis?. *Turk Neurosurg*. 2019;29(5):778-784. doi:10.5137/1019-5149.JTN.27333-19.1
19. Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature*. 2012;482(7384):226–31.

20. Sturm D, Bender S, Jones DT, et al. Paediatric and adult glioblastoma: multifactorial (epi)genomic culprits emerge. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(2):92-107. doi:10.1038/nrc3655
21. Ahrendsen JT, Sinai C, Meredith DM, et al. Molecular Alterations in Pediatric Low-Grade Gliomas That Led to Death. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2021;80(11):1052–1059. doi:10.1093/jnen/nlab097
22. Mostafa AG, Punganuru SR, Madala HR, et al. The Process and Regulatory Components of Inflammation in Brain Oncogenesis. *Biomolecules*. 2017;7(2):34. Published 2017 Mar 27. doi:10.3390/biom7020034
23. Indraccolo S, Lombardi G, Fassan M, et al. Genetic, Epigenetic, and Immunologic Profiling of MMR-Deficient Relapsed Glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(6):1828-1837. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-1892
24. Benusiglio PR, Mercier C, Miquel C, et al. Mismatch repair deficiency and Lynch syndrome among adult patients with glioma. *JCO Precis Oncol*. 2023;7:e2200525. doi:10.1200/PO.22.00525
25. Touat M, Li YY, Boynton AN, et al. Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas. *Nature*. 2020;580(7804):517–23.
26. Mensali N, Inderberg EM. Emerging biomarkers for immunotherapy in glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(8):1940. doi:10.3390/cancers14081940
27. Geurts BS, Battaglia TW, van Berge Henegouwen JM, et al. Efficacy, safety and biomarker analysis of durvalumab in patients with mismatch-repair deficient or microsatellite instability-high solid tumours. *BMC Cancer*. 2023;23(1):205. Published 2023 Mar 4. doi:10.1186/s12885-023-10663-2

28. Huang W, Wu Y, Zhu J, et al. Pan-cancer integrated bioinformatics analysis reveals cuproptosis related gene FDX1 is a potential prognostic and immunotherapeutic biomarker for lower-grade gliomas. *Front Mol Biosci.* 2023;10:963639. Published 2023 Feb 7. doi:10.3389/fmolb.2023.963639
29. Rodríguez-Hernández I, Garcia JL, Santos-Briz A, et al. Integrated analysis of mismatch repair system in malignant astrocytomas. *PLoS One.* 2013;8(9):e76401. Published 2013 Sep 20. doi:10.1371/journal.pone.0076401
30. Das A, Nobre L. Genomics in pediatric high-grade gliomas: hope or hype: Practical implications for resource-limited settings. *Pediatr Hematol Oncol J.* 2023;8(2):90–6.
31. Wang N, Zhu L, Wang L, et al. Identification of SHCBP1 as a potential biomarker involving diagnosis, prognosis, and tumor immune microenvironment across multiple cancers. *Comput Struct Biotechnol J.* 2022;20:3106-3119. Published 2022 Jun 18. doi:10.1016/j.csbj.2022.06.039
32. Zhao X, Liu W, Zhan H, et al. RFC2: a prognosis biomarker correlated with the immune signature in diffuse lower-grade gliomas. *Sci Rep.* 2022;12:3122.
33. Zheng G, Guo X, Zhao D, et al. Immune desert in MMR-deficient tumors predicts poor responsiveness of immune checkpoint inhibition. *Front Immunol.* 2023;14:1142862.
34. Pećina-Šlaus N, Kafka A, Lechpammer M. Molecular Genetics of Intracranial Meningiomas with Emphasis on Canonical Wnt Signalling. *Cancers (Basel).* 2016;8(7):67. Published 2016 Jul 15. doi:10.3390/cancers8070067

35. He S, Pham MH, Pease M, et al. A review of epigenetic and gene expression alterations associated with intracranial meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2013;35(6):E5. doi:10.3171/2013.10.FOCUS13360
36. Maio M, Marabelle A, Lind JS, et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-colorectal MSI-H/dMMR solid tumors: final results from the KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol*. 2022;33(7):S885-S886.
37. Diaz LA Jr, Marabelle A, Kim TW, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with MSI-H/dMMR recurrent glioma: a subanalysis of the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Neuro Oncol*. 2022;24(10):1750-1760.
38. Pappo AS, Kang HJ, Macy ME, et al. Pembrolizumab in pediatric participants with relapsed or refractory microsatellite instability-high solid tumors: Results from the phase 1/2 KEYNOTE-051 trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(16_suppl):10040.
39. Bartkowiak K, Galldiks N, Bröckelmann PJ, et al. Durable response to pembrolizumab in a patient with dMMR glioblastoma and Lynch syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2024 Feb 26;10(1):a006311. doi: 10.1101/mcs.a006311.

APÊNDICE C – OUTRAS ATIVIDADE DESENVOLVIDAS DURANTE O CURSO DE DOUTORADO

1. APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM ENCONTRO CIENTÍFICO:

1.0 – Primary Rhabdomyosarcoma of the Spinal Cord in a Two-Year-Old Child: The Decisive Role of DNA Methylation Profiling in a Diagnostically Challenging Presentation, Snola 2026, State of the art in Neuro-oncology, abril de 2026, São Paulo, Brasil.

1.1 - H3 G34-mutant Diffuse Hemispheric Glioma in Children: Systematic Review and Hemorrhagic Case Report, Snola 2026, State of the art in Neuro-oncology, abril de 2026, São Paulo, Brasil.

1.2- Diagnostic Reclassification of a Suspected Chordoid Meningioma as Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor by DNA Methylation Profiling: Case Report with Systematic Review, Snola 2026, State of the art in Neuro-oncology, abril de 2026, São Paulo, Brasil.

1.3 – Glioma hemisférico infantil, relato de um caso raro. Brain, Behavior and Emotions 2025, realizado no Centro de Eventos do Ceará, 18 a 21 de junho de 2025.

1.4- Astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA) em paciente com neurofibromatose tipo 1: relato de caso. Brain, Behavior and Emotions 2025, realizado no Centro de Eventos do Ceará, 18 a 21 de junho de 2025.

1.5- Tumor papilar de glândula pineal como desencadeador de epilepsia: relato de caso. Brain, Behavior and Emotions 2025, realizado no Centro de Eventos do Ceará, 18 a 21 de junho de 2025.

1.6- A comprehensive analysis of ATRX and IDH1 expression in gliomas: associations with tumor grade and prognostic implications. XXXI Congresso Brasileiro de Neurologia ocorrido de 16 a 19 de outubro de 2024 no Royal Palm Hall em Campinas/SP.

1.7- Tumor severity of diffuse gliomas and imunohistochemical markers: a retrospectives study from a tertiary center. XXXI Congresso Brasileiro de Neurologia ocorrido de 16 a 19 de outubro de 2024 no Royal Palm Hall em Campinas/SP.

1.8 - Melanocitoma epitelióide pigmentado: relato de caso. 34º Congresso Brasileiro de Patologia e 27 Congresso Brasileiro de Citopatologia, 29 de maio a 01 de junho de 2024, Belém, Pará.

1.9- O diagnóstico anatomopatológico de Mixomas cutâneos no Complexo de Carney, um intrigante relato de caso do serviço do Hospital Universitário Walter Cantídio. 34º Congresso Brasileiro de Patologia e 27 Congresso Brasileiro de Citopatologia, 29 de maio a 01 de junho de 2024, Belém, Pará.

1.10- Linfoma linfoblástico T infiltrativo primário do ovário: um relato de caso. 34º Congresso Brasileiro de Patologia e 27 Congresso Brasileiro de Citopatologia, 29 de maio a 01 de junho de 2024, Belém, Pará.

1.11- Analysis of genetic biomarkers NTRK, PD-L1, ALK, IDH, P53, EGFR, AND HER2 in gliomas: a literature review. XVI Congresso Brasileiro de Cirurgia Oncológica, 15 a 18 de novembro de 2023, Rio de Janeiro/RJ.

1.12- Analysis of TERT gene mutation in gliomas: a literature review. XVI Congresso Brasileiro de Cirurgia Oncológica, 15 a 18 de novembro de 2023, Rio de Janeiro/RJ.

2. TRABALHOS PUBLICADOS EM ANAIS DE CONGRESSOS

2.1 - Sleep and neurodegeneration an integrative review. Sleep Medicine 115 (2023) 1e420, WORLD SLEEP 2023, October 20-25, 2023 | Rio de Janeiro, Brazil.

2.2- The correlations between nocturnal epilepsy and sleep states, a literature review. Sleep Medicine 115 (2023) 1e420, WORLD SLEEP 2023, October 20-25, 2023 | Rio de Janeiro, Brazil.

subjective sleep quality at the end of the mission as the dependent variable. SPSSv28 was used for statistical analysis. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: Subjects were mostly male (90%), mean age of 35.6 years, most were caffeine consumers (93.3%) and almost half tobacco users (46.7%). Most had a quite long career, both in active duty (16.27 ± 5.13 years) and in submarines (6.77 ± 5.60 years) and work satisfaction was high (86.7%). Average daily sleep duration during the mission was 361.81 ± 51.04 minutes. At the end of the mission, mean JSS score was 2.23 ± 1.12 , with 16.7% of the subjects having a score ≥ 4 , whereas mean ESS score was 10.10 ± 4.31 , with 50% of the subjects having a score > 10 . There was a significant decrease in subjective sleep quality and increase in subjective sleepiness at the end of the mission when compared with baseline (JSS mean 1.72 ± 0.99 vs 2.23 ± 1.14 , $p = 0.008$; ESS mean 8.20 ± 2.8 vs 10.10 ± 4.31 , $p = 0.007$). However, after the four-week recovery period, there were no differences between the subjective sleep quality and subjective sleepiness scores when compared with baseline ($p = 0.817$ and $p = 0.565$, respectively). Fatigue and depressive symptoms scores did not vary significantly between the three moments of evaluation. Anxiety symptoms were higher at baseline and lower after the recovery period, with a statistically significant difference between these two timepoints ($p = 0.023$). On bivariate analysis only, subjective sleep quality during the mission was correlated with average daily sleep duration during the mission ($p = 0.044$). However, there were no significant associations on multivariate analysis.

Conclusions: The mission had a detrimental effect on the subjective sleep quality and daytime sleepiness. However, after a four-week recovery period, there was a return to baseline, indicating a good recuperation. Interestingly, fatigue and depressive symptoms scores did not vary significantly in relation to the mission. Anxiety symptoms scores were lower after the recovery period and higher at baseline, possibly reflecting mission anticipatory stress.

THE CAUSAL ASSOCIATIONS OF ALTERED INFLAMMATION PROTEINS WITH SLEEP DURATION, INSOMNIA, AND DAYTIME SLEEPINESS

Y. Zhang¹, W. Zhao², K. Liu³, Z. Chen³, Q. Fei², M. Yi³,¹ Yuam Zhang, Department of Respiratory Medicine, Xiangya Hospital, Changsha, China; ² Central South University, Department of Respiratory Medicine, Xiangya Hospital, Changsha, China; ³ Central South University, School of Life Sciences, Changsha, China

Introduction: Growing evidence linked inflammation with sleep. This study aimed to evaluate the associations and causal effects between sleep traits, including insomnia, excessive daytime sleepiness (EDS) and sleep durations (short: < 7 h; normal: $7-9$ h; long: ≥ 9 h), and levels of C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukins.

Materials and Methods: Standard procedures of meta-analysis were applied to estimate the expression differences for each protein in compared groups. Then, a two-sample Mendelian Randomization (MR) analysis was performed to explore their causal relationships with published GWAS summary statistics. The inverse-variance weighting (IVW) was used as the primary method followed by several complementary approaches as sensitivity analysis.

Results: A total of 44 publications with 51879 participants were included in meta-analysis. Our results showed that the levels of CRP, IL-1 β , IL-6, and TNF- α were higher from 0.36 to 0.58 (after standardization) in insomnia compared to controls, while there was no significant difference between participants with EDS and controls. Besides, there is a U/J-shaped expression of CRP and IL-6 with sleep durations. In MR analysis, the primary results demonstrated the causal effects of CRP on sleep duration (estimate: 0.017; 95% CI, [0.003, 0.031]) and short sleep duration (estimate: -0.006; 95% CI, [-0.011, -0.001]). Also, IL-6 was found to be associated with long sleep duration (estimate: 0.006; 95% CI, [0.000, 0.013]). These results were consistent in the sensitivity analysis.

Conclusions: There is high inflammatory profile in insomnia and extremes of sleep duration, and elevated CRP and IL-6 have causal effects on longer sleep duration. Further studies can focus on related upstream and

downstream mechanisms.

Acknowledgements: This research was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82001357), the Hunan Provincial Natural Science Foundation of China (No. 2021JJ80079, No. 2023JJ20098), the Degree & Postgraduate Education Reform Project of Central South University (No. 2023JGB002, No. 2023JGB019), the Undergraduate Education Reform Project of Central South University (No. 2021CG065, No. 2021CG068) and the Research Project of Laboratory Construction and Management of Central South University (No. 202120). The sponsor had no role in the design or conduct of this research.

THE CORRELATIONS BETWEEN NOCTURNAL EPILEPSY AND SLEEP STATES, A LITERATURE REVIEW

M. Alcântara Tavares¹, L. Elias Araujo dos Santos¹, G. Nobre Nogueira¹, F. Duque de Paiva Giudice Junior¹, C. Pimenta do Nascimento¹, L.E. Lucena Cardoso¹, R. Fagundes da Rosa¹, G. Gerson¹,¹ Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Fortaleza, Brazil

Introduction: Epilepsy is a very common brain disease among the world's population and can present with a wide variety of etiologies, some of which occur exclusively at night, since the sleep phases have different effects on the neuronal circuitry. However, due to being a relatively young discipline and the complexity of neurophysiological relations, the understanding of how the important bidirectional relationship between nocturnal epilepsies and sleep status occurs is still insufficient. This review aims to clarify the correlation between the different etiologies of nocturnal epilepsy and sleep state through electroencephalogram (EEG) findings and clinical manifestations.

Materials and Methods: The method established was a research conducted on the PubMed database, using the MeSH Major Topic advanced research tool, with the terms "Sleep" and "Epilepsy", combined with an "AND" operator, searching through articles published between 2018 and 2023. After such filters were applied, 6 articles were chosen and systematically reviewed.

Results: A bidirectional relationship exists between sleep and epilepsy, where seizures disrupt sleep and various factors, including antiepileptic drugs and sleep disorders, worsen seizure control by fragmenting sleep, moreover, sleep disturbances can impact cognitive function in patients with epilepsy due to changes in sleep quality and architecture. Interictal epileptiform discharges are most active during slow-wave sleep and decrease during REM sleep, which inhibits seizures compared to wakefulness and non-REM sleep, furthermore, sleep-related epilepsy syndromes, such as ESES and CSWS, manifest with seizures and continuous spike waves during NREM sleep. Different epilepsies show specific patterns related to sleep stages, with nocturnal seizures being more common during NREM sleep, also, in patients with idiopathic generalized epilepsy, a shift to NREM sleep may cause the expression of IGE. Furthermore, sleep modulation by GABAergic inhibition and neuromodulators like adenosine, melatonin, serotonin, and histamine can have anti-seizure effects.

Conclusions: According to the reviewed articles, there's an important and bidirectional relationship between sleep quality and nocturnal epilepsy. This is evident in the link between sleep disorders and an increased frequency and severity of seizures. Whilst antiepileptic drugs can effectively reduce seizures during sleep, they often produce a range of side effects that diminish patient quality of life. Therefore, there is a need for further research into alternative drugs that can effectively manage epilepsy without negative impacts on patient well-being. Thus, aiming at a better treatment of epilepsy, professionals should take into account the health of patients' sleep including any sleep-related symptoms, when assessing and treating epilepsy. By adopting a comprehensive approach that addresses sleep quality, clinicians may be better equipped to improve outcomes for their patients with epilepsy.

Acknowledgements: I would like to thank my colleagues from Neurologia, at Universidade Federal do Ceará with their support in not only building this study, but also in helping me throughout my career as an academic, making my journey always joyful and filled with new learnings. I would

3- PALESTRAS EM EVENTOS CIENTÍFICOS:

3.0 – Grupo Metiloma Brasil. Webinar Brasil, 09 de março de 2026.

3.1 - I Simpósio de Oncopatologia Pediátrica. Hospital Infantil Albert Sabin, 26 e 27 de novembro de 2024, Fortaleza- CE.

3.2- Tumor board multidisciplinar GBglio. Webinar SBP- SNOLA, 30 de outubro de 2025.

3.3 - Atualização neuropatológica nos gliomas: classificação, marcadores e correlação clínico-patológica. IX Congresso Cearense de Neurologia e Neurocirurgia - Neuroexperience, 24 e 25 de outubro de 2025, Fortaleza-CE.

3.4- Neuro-oncologia pediátrica: novos horizontes na prática clínica dos gliomas. Palestrante Servier, 25 de setembro de 2025, Fortaleza -CE.

3.5 - II Simpósio de Oncopatologia pediátrica. Hospital Infantil Albert Sabin, 02 e 03 de setembro de 2025, Fortaleza- CE.

3.6 - O que há de novo na jornada dos pacientes com glioma de baixo grau?. Palestrante Servier, 02 de junho de 2025, Fortaleza-CE.

4- PROJETOS DE PESQUISA, ENSINO E EXTENSÃO

4.1- COORDENAÇÃO DE PROJETOS:

- Projeto de ação integrada em neuropatologia, Departamento de Patologia e Medicina Legal (11.00.01.16.03), código: 2018.pj.xxxx/2020.
- Blog virtual de anatomia patológica, Departamento de Patologia e Medicina Legal (11.00.01.16.03), código: 2016.pj.xxxx/2020.

4.2- PROGRAMAS DE INICIAÇÃO À DOCÊNCIA:

- Programa de Iniciação à Docência - PID como INTEGRANTE, do Projeto intitulado “PID202405154 - A Monitoria de Patologia no curso de medicina”, no(a) Faculdade de Medicina, no período de 01/03/2024 a 30/11/2024.

- Programa de Iniciação à Docência - PID como INTEGRANTE, do Projeto intitulado “PID202507041 - A Monitoria de Patologia no curso de medicina”, no(a) Faculdade de Medicina, no período de 01/03/2025 a 30/11/2025.

5 - ORIENTAÇÕES:

- Orientação do Programa de Iniciação à Docência - PID, monitor Francisco Davi Sousa, do Projeto intitulado “PID202507041 - A Monitoria de Patologia no curso de medicina”, no(a) Faculdade de Medicina, no período de 01/03/2025 a 30/11/2025.

- Orientação do Programa de Iniciação à Docência - PID, monitor João Lucas Fernandes, do Projeto intitulado “PID202507041 - A Monitoria de Patologia no curso de medicina”, no(a) Faculdade de Medicina, no período de 01/03/2025 a 30/11/2025.

6 - ORGANIZAÇÃO DE EVENTOS CIENTÍFICOS:

6.1 - I Simpósio de Oncopatologia Pediátrica.

Hospital Infantil Albert Sabin, 26 e 27 de novembro de 2024, Fortaleza- CE.

6.2- II Simpósio de Oncopatologia pediátrica.

Hospital Infantil Albert Sabin, 02 e 03 de setembro de 2025, Fortaleza- CE.

7 - BANCAS AVALIADORAS:

7.1- Banca Avaliadora do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Achados endoscópicos mais frequentes dos pacientes super idosos atendidos no serviço de endoscopia do HUWC-UFC nos anos de 2021-2022” do médico Rodrigo Alves Abreu Coimbra, apresentado no dia 07 de fevereiro de 2024 como pré-requisito para a obtenção do título.

7.2- Banca Avaliadora do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Uma etiologia peculiar para a Síndrome do ápice orbital: Síndrome de Wyburn Mason” do médico Lívio Leite Barros, apresentado no dia 07 de fevereiro de 2024 como pré-requisito para a obtenção do título.

7.3- Banca Avaliadora do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Abordagem diagnóstica e terapêutica da Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito: revisão de literatura” do médico Lucas Mota Amorim, apresentado no dia 07 de fevereiro de 2024 como pré-requisito para a obtenção do título.

7.4- Banca Avaliadora do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Perfil clínico epidemiológico de pacientes diagnosticados com câncer gástrico em um hospital universitário de Fortaleza/CE, nos anos de 2015 A 2023” da médica Ingrid De Almeida Costa, apresentado no dia 07 de fevereiro de 2024 como pré-requisito para a obtenção do título.

7.5- Banca Avaliadora do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Câncer incidental de vesícula biliar (CIVB): prevalência e aspectos epidemiológicos em um hospital terciário no estado Ceará” do médico Aron Abib Castro De Aguiar, apresentado no dia 07 de fevereiro de 2024 como pré-requisito para a obtenção do título.

8- SUPERVISÕES E PRECEPTORIAS:

- Supervisor do Programa de Residência Médica em Patologia, Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará-UFC, executando atividades de acompanhamento, orientação e avaliação dos médicos residentes. Período de janeiro de 2022 até setembro de 2024 - Programa credenciado pela Comissão Nacional de Residência Médica através do parecer nº 1663/2022, aprovado em 08/12/2022.

9- EVENTOS INTERNACIONAIS:

- MDT Glioma Masterclass, Barcelona, Espanha, 19 ao 21 de março de 2026
- SNOLA 2026, State of the art in neuro-oncology, abril de 2026, São Paulo, Brasil

10- PARCERIAS INTERNACIONAIS:

- Research collaborator, National Institutes of Health (NIH), Department of Pathology, Methylation studies with Dr. Martha M. Quezado. Formal collaboration including case submissions from Albert Sabin Children’s Hospital, Brazil

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA - HGF



Continuação do Parecer: 6.412.986

Torre et al. e Woo et al. identificaram várias novas fusões NTRK (WOO, HaYoung, 2020). Gatalica et al. relatou um paciente com diagnóstico de Glioblastoma de idade desconhecida com uma fusão ETV6-NTRK3 (GATALICA, Z, 2019 p.147). Em 2013, Frattini et al. analisaram 185 amostras de glioblastomas e encontraram duas fusões in-frame envolvendo NTRK1 (BCAN-NTRK1 e NFASCNTRK1). No mesmo ano, Shah et al confirmaram tais eventos genômicos como recorrentes em uma coorte de 24 amostras de glioblastomas (SHAH N, 2013 p. 818). Zheng et al relataram uma fusão in-frame envolvendo éxon 21 de ARHGEF2 (codificando guanina Rho/Rac fator de troca de nucleotídeos 2) e éxon 10 de NTRK1, e duas fusões in-frame envolvendo o éxon 5 de CHTOP (codificando o alvo de cromatina de PRMT1) e éxon 10 de NTRK1, em 115 amostras de tumores cerebrais. Em 2014, Wu e cols. fizeram sequenciamento do genoma completo, exoma completo e/ou sequenciamento do transcriptoma de 127 amostras de gliomas pediátricos de alto grau (HGG), identificando recorrência de fusões envolvendo os genes do receptor de neurotrofina NTRK 1, 2 ou 3 em até 40% destes tumores (WU, Gang, 2014 p.444). Despontam pesquisas e ensaios clínicos com drogas que tem como alvo intervir nas fusões gênicas NTRK.

Hipótese:

As fusões gênicas NTRK alteram o comportamento biológico dos gliomas cerebrais e influenciam o prognóstico dos pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar as fusões gênicas NTRK em gliomas cerebrais, destacando modificações de comportamento biológico tumoral.

Objetivo Secundário:

- 1- Avaliar as fusões gênicas NTRK em pacientes portadores de glioma de alto grau.
- 2- Avaliar as fusões gênicas NTRK em pacientes portadores de glioma de baixo grau.
- 3- Avaliar o impacto prognóstico das fusões gênicas NTRK em pacientes portadores de glioma.
- 4- Avaliar a sobrevida livre de doença em pacientes portadores de glioma com detecção de fusões gênicas NTRK.
- 5- Avaliar aspectos clínicos relevantes (sintomas, tratamento realizado, recidiva da doença, focalidade tumoral, controle e remissão tumoral) em pacientes portadores de glioma com detecção de fusões gênicas NTRK.
- 6- Avaliar aspectos radiológicos relevantes (tamanho tumoral, localização, características da ressonância magnética e demais exames de imagem realizados) em pacientes portadores de

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900 Sala localizada e identificada, piso térreo do HGF, entrada pela portaria lateral do
Bairro: Papicu **CEP:** 60.191-070
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3101-7078 **E-mail:** cepghf.ce@gmail.com

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA - HGF



Continuação do Parecer: 6.412.986

glioma com detecção de fusões gênicas NTRK.

7- Propor um novo algoritmo de análise molecular no estudo patológico dos gliomas embasados na análise das fusões NTRK. 8- Determinar um grupo de pacientes que podem ser beneficiados com terapia alvo específica com inibidores TRK.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os Riscos descritos pelo pesquisador foram "Perda do sigilo das informações dos pacientes, perda/extravio do material biológico e blocos de parafina contendo amostras tumorais, além do possível desgaste e esgotamento do material biológico tumoral conservado nestes blocos. Todos estes riscos minimizados pelo fato do estudo se realizar dentro do laboratório ARGOS de patologia, o qual possui aguarda destes materiais, estando os pesquisadores também comprometidos com a segurança do material e sigilo dos dados coletados."

Os Benefícios citados no projeto "O estudo das fusões NTRK em gliomas cerebrais ganha ampla abordagem no cenário da neuropatologia atual para prever comportamento biológico e resposta terapêutica das lesões. Os resultados permitirão identificar subgrupos de pacientes distintos, o que, por sua vez, pode facilitar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas específicas, além de promover algoritmos diagnósticos e terapia personalizada, com fim de buscar melhorar a sobrevida e prognósticos destes pacientes."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador atendeu as pendências descritas no parecer número 6.310.972.
Prazo previsto para conclusão: janeiro de 2025

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo " Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com a Resolução CNS nº 466/2012, item XI.2, cabe ao pesquisador "elaborar e apresentar os relatórios parciais e final".

Dessa forma, solicitamos ao pesquisador responsável que enviem os relatórios parciais (semestralmente) e relatório final por meio de notificação na Plataforma Brasil.

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900 Sala localizada e identificada, piso térreo do HGF, entrada pela portaria lateral do
Bairro: Papicu **CEP:** 60.191-070
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3101-7078 **E-mail:** cephgf.ce@gmail.com

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA - HGF



Continuação do Parecer: 6.412.986

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2124957.pdf	24/09/2023 18:55:30		Aceito
Outros	CARTA_DE_RESPOSTA.docx	24/09/2023 18:53:37	GUNTER GERSON	Aceito
Outros	FORMULARIO_modelo.docx	24/09/2023 18:52:16	GUNTER GERSON	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado_com_atualizacao_de_metodologia_set.docx	24/09/2023 18:42:57	GUNTER GERSON	Aceito
Cronograma	cronograma_atualizado.docx	24/09/2023 18:42:35	GUNTER GERSON	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	novo_TCLE_corrigido.docx	23/08/2023 09:09:47	GUNTER GERSON	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado_com_correcao_metodologia_e_tcle.docx	23/08/2023 09:09:14	GUNTER GERSON	Aceito
Outros	CARTA_ANUENCIA_CHEFE_DO_LABORATORIO.docx	25/07/2023 07:29:57	GUNTER GERSON	Aceito
Declaração do Patrocinador	DECLARACAO_DE_PATROCINADOR.docx	20/06/2023 16:52:46	GUNTER GERSON	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado.docx	20/06/2023 16:47:23	GUNTER GERSON	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	20/06/2023 16:46:14	GUNTER GERSON	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	20/06/2023 16:45:52	GUNTER GERSON	Aceito
Outros	autorizacao_do_chefe_do_servico_2_ocr.pdf	20/06/2023 16:45:30	GUNTER GERSON	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	termo_fiel_depositario_ocr.pdf	20/06/2023 00:07:53	GUNTER GERSON	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo_de_autorizacao_de_infraestrutura_ocr.pdf	20/06/2023 00:05:44	GUNTER GERSON	Aceito
Declaração de concordância	autorizacao_chefe_servico_ocr.pdf	20/06/2023 00:02:22	GUNTER GERSON	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_inclusao_de_pesquisador_colaborador_ocr.pdf	20/06/2023 00:01:11	GUNTER GERSON	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_compromisso_do_pesquisador_ocr.pdf	20/06/2023 00:00:14	GUNTER GERSON	Aceito

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900 Sala localizada e identificada, piso térreo do HGF, entrada pela portaria lateral do
Bairro: Papicu **CEP:** 60.191-070
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3101-7078 **E-mail:** cephgf.ce@gmail.com

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA - HGF



Continuação do Parecer: 6.412.986

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_ocr.pdf	19/06/2023 23:59:03	GUNTER GERSON	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_ass.pdf	19/06/2023 19:32:45	GUNTER GERSON	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 07 de Outubro de 2023

Assinado por:
PATRICIA QUIRINO DA COSTA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900 Sala localizada e identificada, piso térreo do HGF, entrada pela portaria lateral do
Bairro: Papicu **CEP:** 60.191-070
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3101-7078 **E-mail:** cephgf.ce@gmail.com