

TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

1. Gliomas difusos
2. Metástase cerebral e síndrome de compressão medular

COLABORADORES

Coordenadora



Dr^a. Carolina Fittipaldi Pessôa

Líder nacional do Grupo de Tumores de Sistema Nervoso Central do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínica do Instituto Nacional do Câncer (INCA); participou como observership nos Serviços de Neuro-Oncologia do Huntsman Cancer Institute, em Utah (Estados Unidos) e no Dana-Farber Cancer Institute, em Boston (Estados Unidos)



Professores



Dr. Paulo Lázaro de Moraes

Radio-oncologista na Oncoclínicas - SP e na Beneficência Portuguesa de São Paulo; participou como observership em Radioterapia Ablativa para tumores de Pulmão pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) em parceria com a Universidade Livre da Holanda (VUMC)



Dr. Leonard Medeiros da Silva

Patologista da Onoclínicas - SP; Líder das subespecialidades de Patologia Mamária, Neuropatologia e Patologia Molecular e Supervisor da implantação da Patologia Digital e de ferramentas de inteligência artificial para auxílio diagnóstico da mesma instituição



Tumores do Sistema Nervoso Central

Capítulo 1

Gliomas difusos

1 – CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA E MOLECULAR DOS GLIOMAS DIFUSOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) BASEADA NA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS)

Historicamente, as primeiras classificações dos tumores cerebrais eram baseadas em conceitos de histogênese, sustentando-se em princípios de que os tumores poderiam ser classificados de acordo com suas semelhanças microscópicas com células putativas de origem e seus estados de diferenciação de desenvolvimento. Essas semelhanças histológicas foram caracterizadas principalmente com base na aparência microscópica de seções histológicas coradas com hematoxilina e eosina (H&E), a expressão imuno-histoquímica de proteínas e a avaliação microscópica eletrônica de características ultraestruturais.

Mais recentemente, as classificações da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2007, 2016 e 2021 consideraram as características histológicas junto com o conhecimento cada vez maior das mudanças genéticas que estão por trás da tumorigênese dos tumores do sistema nervoso central (SNC). Muitas das alterações genéticas canônicas foram identificadas quando a classificação da OMS de 2007 foi publicada, mas na época a opinião consensual era que tais mudanças ainda não podiam ser usadas para definir neoplasias. Em vez disso, o status genético serviu como informação suplementar dentro da estrutura das categorias diagnósticas estabelecidas por meios padrões baseados em histologia.

Em contraste, a atualização da classificação OMS (2016) e a nova classificação de 2021 rompem com essa tradição quase centenária e incorporam parâmetros moleculares bem estabelecidos na classificação de gliomas difusos, incluindo categorias de diagnóstico que dependem do genótipo e gerando desafios que incluem a disponibilidade e a escolha de testes diagnósticos e moleculares integrados.

A implementação de diagnósticos fenotípicos-genotípicos combinados em alguns grandes centros e a crescente disponibilidade de substitutos imuno-histoquímicos para alterações genéticas moleculares sugerem que tais desafios serão prontamente superados em um futuro próximo. Muitos dos parâmetros genéticos incluídos na classificação da OMS de 2021 podem ser avaliados por imuno-histoquímica ou por FISH, mas é reconhecido que alguns centros podem não ter a capacidade de realizar análises moleculares e que alguns resultados moleculares podem não ser conclusivos. Assim, uma designação de diagnóstico SOE (sem outra especificação) foi incluída na classificação da OMS de 2021, sempre que tais questões se apliquem. A designação SOE indica que não há informações suficientes para atribuir um código mais específico. Nesse contexto, a categoria SOE inclui tanto os tumores que não foram testados para os parâmetros genéticos quanto os tumores que foram testados, mas não apresentaram as alterações genéticas diagnósticas. Por outras palavras, a designação SOE não se refere a uma entidade específica. Em vez disso, designa

as lesões que não podem ser classificadas em nenhum dos grupos definidos com maior precisão.

cIMPACT-NOW

O cIMPACT-NOW (The Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy) foi criado sob o patrocínio da Sociedade Internacional de Neuropatologia no final de 2016 para fornecer um fórum para avaliar e recomendar alterações propostas para futuras classificações de tumores de SNC. Assim, as atualizações cIMPACT-NOW destinam-se a fornecer orientação para diagnosticadores e, potencialmente, informar o futuro de classificações da OMS, como ocorreu com a edição de 2021.

Gliomas difusos

Os gliomas difusos (DGs) são neoplasias primárias do SNC caracterizadas pela infiltração generalizada de células tumorais individuais, exibindo características citológicas e histológicas de diferenciação glial. Esses tumores afetam pacientes de todas as idades e surgem em todo o neuroeixo, mas são mais comuns em adultos mais velhos e ocorrem mais frequentemente nos hemisférios cerebrais.

Gliomas difusos do tipo adulto

a) Astrocitoma IDH-mutante

O astrocitoma IDH-mutante é um glioma IDH1 ou IDH2 mutante, difusamente infiltrante, com mutação frequente de ATRX e/ou TP53 e ausência de codeleção 1p/19q (graus 2, 3 ou 4 da OMS em SNC).

Localização

Os astrocitomas com mutação IDH1 ou IDH2 podem estar localizados em qualquer região do SNC, incluindo o tronco encefálico e a medula espinhal, mas desenvolvem-se mais comumente no compartimento supratentorial e, geralmente, estão centrados próximo ou dentro dos lobos frontais.

Características clínicas

O desenvolvimento de sinais e sintomas raramente é abrupto, a menos que o diagnóstico seja revelado por neuroimagem após o início das crises epiléticas. Um pequeno subconjunto de tumores é diagnosticado incidentalmente quando a neuroimagem é realizada após trauma ou cefaleia. A função neurocognitiva em pacientes com astrocitomas IDH-mutantes é relativamente preservada, em comparação com pacientes com tumores de tipo IDH-selvagem de tamanho semelhante. Entre os astrocitomas IDH-mutantes, assume-se que os tumores de alto grau estejam associados a uma história clínica mais precoce, mas isso não foi confirmado em estudos contemporâneos.



As convulsões são um sinal de apresentação comum. No entanto, anormalidades neurológicas sutis, como dificuldades de fala ou linguagem, alterações na função sensorial ou motora ou alterações na visão, podem ser pré-existentes. Com tumores do lobo frontal, mudanças no comportamento ou personalidade podem ser a característica clínica inicial e podem estar presentes por meses ou mesmo anos antes do diagnóstico.

Imagem

Os achados de neuroimagem de astrocitomas IDH-mutantes podem variar com base na localização, na extensão da doença e no grau do tumor. Na tomografia computadorizada (TC), o astrocitoma IDH-mutante, grau 2 da OMS, é observado como uma massa de baixa densidade, homogênea e mal definida, sem realce pelo contraste. Calcificação e alteração cística podem estar presentes. Desvio da linha média, edema extenso, realce pelo contraste e hipodensidade central devido à necrose tornam-se evidentes em graus mais elevados.

A ressonância magnética (RM) tipicamente mostra hipodensidade em T1 e hiperintensidade em T2, com aumento e distorção das áreas envolvidas. A hiperintensidade T2 é frequentemente associada à hipointensidade relativa nas sequências FLAIR (conhecida como sinal de incompatibilidade T2-FLAIR), um achado altamente sugestivo de astrocitomas IDH mutantes de grau 2 e 3 da OMS em SNC. O realce de gadolínio é incomum em astrocitomas IDH-mutantes grau 2 em SNC, mas está presente com frequência crescente em tumores de graus 3 e 4 da OMS. Um padrão de realce da borda ao redor da necrose central é mais comum em tumores de grau 4 da OMS. Edema peritumoral mais extenso é observado em lesões de alto grau.

Epidemiologia

Dados populacionais precisos sobre a incidência de astrocitomas IDH-mutantes não estão disponíveis. A maioria dos doentes apresenta-se na casa dos 30 ou 40 anos (idade média: 38 anos) com tumores de grau 2 ou 3 da OMS. Os astrocitomas de graus 2 e 3 da OMS têm distribuições de idade semelhantes, enquanto os pacientes com tumores de grau 4 da OMS tendem a ser um pouco mais velhos. As mutações IDH são incomuns em gliomas pediátricos. Quando presentes, geralmente são vistos em adolescentes. Astrocitomas IDH mutados são incomuns em pacientes com idade superior a 55 anos. Há uma leve predominância masculina entre os astrocitomas IDH-mutantes de graus 2 e 3 da OMS em SNC. Um estudo de tumores de grau 4 da OMS em SNC descobriu que sua razão M:F é significativamente menor do que a dos glioblastomas do tipo IDH-selvagem. Trabalhos recentes indicam que a maioria dos astrocitomas IDH-mutantes de grau 4 da OMS em SNC ocorrem de novo.

Histopatologia

Os astrocitomas IDH-mutantes variam de tumores bem diferenciados, de baixa densidade celular e de crescimento lento (OMS grau 2) a tumores altamente anaplásicos, hipercelulares e rapidamente progressivos (OMS grau 4).

Os tumores OMS grau 2 são compostos por células gliais fibrilares bem diferenciadas que infiltram difusamente o parênquima do SNC individualmente, em geral sem coesão celular, gerando uma matriz pouco estruturada, muitas vezes microcística. A celularidade é leve a moderadamente aumentada em comparação com a do cérebro normal, e atipia nuclear leve é característica. A densidade de células tumorais e a morfologia celular podem variar, esta última em relação ao tamanho da célula, abundância citoplasmática e proeminência dos processos celulares. O reconhecimento histológico de astrócitos neoplásicos depende, principalmente, das características nucleares.

Em comparação com aqueles em astrócitos normais, os núcleos em astrocitomas IDH-mutantes são aumentados e exibem contornos nucleares irregulares, um padrão de cromatina irregular e hiperchromasia. No geral, núcleos monomórficos e contornos nucleares arredondados podem ser vistos, ocasionalmente mostrando sobreposição morfológica com tumores oligodendrogliais. Os nucléolos são tipicamente indistintos e, na maioria das vezes, não são visíveis. Ao contrário das células que sofrem astrocitose reativa, os processos celulares nos astrocitomas IDH-mutantes geralmente variam de uma célula tumoral para outra. A atividade mitótica está ausente ou incomum em tumores de grau 2 da OMS. Uma única mitose dentro de uma amostra de ressecção é compatível com uma designação de grau 2 da OMS.

A principal característica que distingue os astrocitomas de grau 3 da OMS dos de grau 2 é o aumento da atividade mitótica e histológica. No entanto, o limite para uma designação de grau 3 da OMS em SNC não foi estabelecido em coortes de astrocitoma IDH-mutante. Uma figura mitótica pode ser suficiente para atribuir grau 3 em uma biópsia muito pequena, enquanto mais mitoses são necessárias em amostras de ressecção maiores. Tumores de grau 3 também costumam exibir densidade celular aumentada e maior atipia nuclear, incluindo variação no tamanho e forma do núcleo, cromatina grosseira e dispersão. Células tumorais multinucleadas e mitoses anormais podem ser observadas. Por definição, proliferação microvascular (endotélio multicamada dentro dos vasos) e necrose estão ausentes.

Os tumores de grau 4 da OMS devem manifestar necrose e/ou proliferação microvascular, além das características das lesões de grau 3 da OMS, mas a designação de astrocitoma IDH-mutante grau 4 da OMS também é justificada se o tumor apresentar deleção homozigótica de CDKN2A e/ou CDKN2B, mesmo na ausência de necrose ou de proliferação microvascular.

O termo “glioblastoma” não é mais aplicado ao astrocitoma IDH-mutante grau 4 da OMS em SNC. Morfológicamente, no entanto, a histologia de células



individuais de astrocitoma IDH mutado de grau 4 da OMS tem uma sobreposição considerável com a do glioblastoma do tipo IDH-selvagem, e a distinção entre elas requer testes para mutações de IDH. No entanto, algumas características diferem. Áreas de necrose isquêmica zonal e/ou em paliçada foram observadas em 50% dos astrocitomas IDH-mutantes grau 4 da OMS, consideravelmente menos frequentemente do que no glioblastoma de tipo IDH-selvagem, onde são encontrados em até 90% dos casos. Componentes semelhantes a oligodendrogliomas focais são mais comuns em astrocitomas IDH-mutantes de grau 4 da OMS em SNC do que em glioblastomas de tipo IDH-selvagem.

A diferenciação gemistocítica pode ser observada focal, regional ou quase uniformemente em todos os graus de astrocitoma IDH-mutante. No entanto, o padrão de tecido gemistocítico não é específico para astrocitomas IDH-mutantes e também pode ser observado em gliomas de tipo IDH-selvagem.

b) Oligodendroglioma IDH-mutante, 1p/19q codeletado

Definição

O oligodendroglioma IDH-mutante e 1p/19q codeletado é um glioma infiltrado difusamente com mutação IDH1 ou IDH2 e codeleção dos braços cromossômicos 1p e 19q (OMS graus 2 ou 3).

Localização

Entre 5.542 oligodendrogliomas histologicamente definidos registrados no banco de dados do Registro Central de Tumores Cerebrais dos Estados Unidos (CBTRUS), 59% estavam localizados no lobo frontal, 14% no lobo temporal, 10% no lobo parietal e 1% no lobo occipital.

Características clínicas

Convulsões são o sintoma de apresentação em aproximadamente dois terços dos pacientes com IDH-mutante e oligodendroglioma 1p/19q codeletado. Sintomas iniciais comuns adicionais incluem cefaleia, outros sinais de aumento da pressão intracraniana, déficits neurológicos focais e alterações cognitivas. Esses sinais e sintomas são inespecíficos e dependem da localização do tumor e da velocidade de crescimento. Com imagens avançadas se tornando mais amplamente disponíveis para triagem de sintomas, o diagnóstico incidental é relatado com mais frequência, representando 10% dos casos em um estudo.

Imagem

Oligodendrogliomas IDH-mutantes e 1p/19q codeletados geralmente aparecem na TC como lesões de massa hipodensa ou isodensa que são tipicamente localizadas no córtex e na substância branca subcortical. Calcificações são comumente vistas, mas não são diagnósticas. Alguns tumores apresentam hemorragias intratumorais e/ou áreas de degeneração cística. A RM tipicamente mostra uma massa T1 hipointensa e uma T2 hiperintensa com margens

tumorais indistintas. As intensidades de sinal na RM ponderada em T1 e ponderada em T2 são frequentemente heterogêneas. O realce de contraste de gadolínio pode ser detectado em menos de 20% dos oligodendrogliomas de grau 2 da OMS em SNC, mas está presente em mais de 70% dos oligodendrogliomas de grau 3 da OMS em SNC, onde está associado à proliferação microvascular e prognóstico menos favorável.

Os oligodendrogliomas IDH-mutantes e 1p/19q codeletados mostraram mais microvascularidade e mais heterogeneidade vascular do que os astrocitomas difusos IDH-mutantes de grau correspondente. A espectroscopia de RM e a radiômica podem identificar diferenças em certas características entre gliomas difusos de baixo grau 1p/19q codeletados e 1p/19q intactos, mas essas técnicas têm sensibilidade e especificidade limitadas (~80% em séries de validação) e ainda não podem substituir o diagnóstico. A imagem PET pode permitir a distinção entre os gliomas IDH-mutantes de graus 2 e 3 da OMS em SNC, mas as séries relatadas tendem a ser pequenas e não validadas.

Disseminação

Oligodendrogliomas IDH-mutados e 1p/19q codeletados caracteristicamente se estendem para o cérebro adjacente de maneira difusa. Como outros gliomas difusos, eles ocasionalmente apresentam um padrão de gliomatose cerebral. Na doença em estágio avançado especialmente, a disseminação leptomeningea à distância pode ocorrer em alguns pacientes. Casos raros de metástases extracranianas de oligodendrogliomas, principalmente grau 3 da OMS, foram relatados. Às vezes, pacientes com tumores progressivos sem opções de tratamento podem apresentar deterioração clínica lenta, apesar da presença de grandes lesões realçadas.

Epidemiologia

Os oligodendrogliomas manifestam-se preferencialmente em adultos, com uma idade mediana de diagnóstico de 43 anos, relatada no conjunto de dados CBTRUS de base populacional para pacientes com oligodendroglioma grau 2 da OMS em SNC definido histologicamente, e de 50 anos para aqueles com oligodendroglioma de grau 3 da OMS em SNC.

Histopatologia

As células clássicas de oligodendroglioma têm núcleos uniformemente redondos que são ligeiramente maiores que os dos oligodendrócitos normais e mostram um aumento na densidade da cromatina ou um padrão delicado de “sal e pimenta”. Uma membrana nuclear distinta é frequentemente aparente. Em tecido fixado em formalina e embebido em parafina, as células tumorais geralmente aparecem como células arredondadas com membranas celulares bem definidas e citoplasma claro ao redor do núcleo esférico central. Isso cria a aparência típica de favo de mel ou de ovo frito, que, embora artificial, é um



recurso diagnóstico útil. Esse artefato não é visto em preparações de esfregaço ou em cortes congelados e também pode estar ausente em tecidos rapidamente fixados e em cortes fixados em formalina e embebidos em parafina feitos de material congelado.

Microcalcificações são frequentes, encontradas dentro do próprio tumor ou no cérebro invadido. Calcificações foram registradas em 71 (45%) de 157 oligodendrogliomas grau 3 IDH-mutante e 1p/19q codeletados. A mineralização ao longo dos vasos sanguíneos normalmente assume a forma de pequenas calcificações puntiformes, enquanto as microcalcificações no cérebro (chamadas calcosferitos) tendem a ser maiores, com aparência irregular e às vezes laminada. No entanto, essa característica não é específica para oligodendroglioma e, devido à amostragem incompleta do tumor, às vezes não é encontrada histologicamente, mesmo quando claramente demonstrada na TC. Áreas caracterizadas por deposição extracelular de mucina e/ou por formação de microcistos são frequentes. Tumores raros são caracterizados por desmoplasia acentuada.

Os oligodendrogliomas geralmente mostram uma rede densa de capilares ramificados que se assemelham a “fios de galinha”. Em alguns casos, o estroma capilar tende a subdividir o tumor em lóbulos. Nos tumores de grau 3 da OMS em SNC, a proliferação microvascular patológica focal ou dispersa é frequente. Os oligodendrogliomas tendem a desenvolver hemorragias intratumorais.

A atividade mitótica é baixa ou ausente nos oligodendrogliomas de grau 2 da OMS em SNC, mas geralmente é proeminente nos tumores de grau 3 da OMS em SNC. Consequentemente, o índice de proliferação ki-67 (MIB1) é geralmente baixo (< 5%) em oligodendrogliomas de grau 2 da OMS em SNC e elevado nos oligodendrogliomas de grau 3 da OMS em SNC, sendo geralmente maior que 10% na grande coorte nacional francesa POLA, de grau 3 da OMS em tumores de SNC. No entanto, um valor de corte definitivo do ki-67 (MIB1) não foi estabelecido devido à grande variabilidade nos resultados da coloração entre instituições e abordagens de contagem não uniformes. Um estudo relatou um índice ki-67 de $\geq 15\%$ como um marcador independente de menor sobrevida em pacientes com oligodendrogliomas de grau 3 da OMS com IDH-mutante e 1p/19q codeletados em SNC.

Os oligodendrogliomas compreendem um espectro contínuo de tumores que vão desde neoplasias bem diferenciadas e de crescimento lento até tumores francamente malignos com crescimento rápido. Em edições anteriores da classificação da OMS de tumores do SNC, dois graus foram distinguidos: oligodendroglioma, OMS grau 2, e oligodendroglioma, OMS grau 3. O grau manteve a significância prognóstica em pacientes com IDH-mutante e oligodendrogliomas 1p/19q codeletados, mas os critérios de distinção entre as séries não estavam bem definidos, de acordo com a classificação de tumores de SNC da OMS. As características histológicas que têm sido associadas a um grau mais elevado

são a alta celularidade, a atipia citológica marcada, a atividade mitótica rápida, a proliferação microvascular patológica e a necrose com ou sem paliçada. Os oligodendrogliomas de grau 3 da OMS em SNC geralmente apresentam várias dessas características. No entanto, o impacto individual de cada característica não é claro, em particular porque a maioria dos estudos prognósticos não foram anteriormente confinados a tumores IDH-mutantes e 1p/19q codeletados.

A proliferação microvascular e a atividade mitótica rápida, definida como $\geq 2,5$ mitoses/ mm^2 (equivalente a ≥ 6 mitoses/10 HPF de 0,55mm de diâmetro e 0,24mm² de área) foram relatadas como indicadores de curta sobrevida em um estudo de oligodendrogliomas definidos histologicamente. Outros estudos de oligodendrogliomas de grau 3 1p/19q codeletados sugeriram que a proliferação microvascular e a proliferação microvascular com necrose estão ligadas a uma sobrevida mais curta do que a atividade mitótica elevada de $\geq 2,5$ mitoses/ mm^2 (equivalente a ≥ 6 mitoses/10 HPF de 0,55mm de diâmetro e 0,24mm² de área) sem proliferação microvascular e necrose. No entanto, dados que definem um ponto de corte claro para uma contagem mitótica que distingue grau 2 da OMS e grau 3 de oligodendrogliomas IDH-mutantes e 1p/19q codeletados não estão disponíveis. Em casos limítrofes, marcadores de proliferação como ki-67 (MIB1) e atenção às características clínicas e neurorradiológicas (por exemplo, crescimento sintomático rápido e realce de contraste) podem fornecer informações adicionais úteis.

A deleção homozigótica envolvendo o locus CDKN2A e/ou CDKN2B é encontrada em um pequeno subconjunto ($< 10\%$) de oligodendrogliomas de grau 3 da OMS, mas não em oligodendrogliomas de grau 2 da OMS, e tem sido associada à redução da sobrevida, independentemente da proliferação microvascular com ou sem necrose. Portanto, a deleção homozigótica de CDKN2A pode servir como um marcador molecular de grau 3 da OMS em oligodendrogliomas IDH-mutantes e 1p/19q codeletados. Embora a avaliação desse marcador possa não ser rotineiramente necessária em tumores que podem ser inequivocamente atribuídos histologicamente aos graus 2 ou 3 da OMS, o teste para deleção homozigótica de CDKN2A pode ser útil, por exemplo, em amostras de tumor com características histológicas limítrofes (ou seja, quando presente, uma deleção homozigótica CDKN2A indica um tumor de grau 3 da OMS em SNC).

Imunofenótipo

A maioria dos oligodendrogliomas demonstra imunorreatividade com o anticorpo contra IDH1 p.R132H, o que facilita o diagnóstico diferencial com outros tumores de células claras, bem como com lesões não neoplásicas e reativas. Os oligodendrogliomas IDH-mutantes e 1p/19q codeletados retêm a expressão nuclear de ATRX e normalmente não possuem coloração nuclear p53 generalizada, consistente com a quase exclusividade da mutação ATRX e TP53 *versus* codeleção 1p/19q no glioma IDH-mutante.

c) Glioblastoma tipo IDH-selvagem

Glioblastoma tipo IDH-selvagem é um glioma astrocítico difuso, que é H3 selvagem e tem uma ou mais das seguintes características histológicas ou genéticas: proliferação microvascular, necrose, mutação do promotor TERT, amplificação do gene EGFR e mais que sete e menos que dez alterações no número de cópias cromossômicas (grau 4 da OMS).

Localização

O glioblastoma tipo IDH-selvagem é mais frequentemente centrado na substância branca subcortical e na substância cinzenta mais profunda dos hemisférios cerebrais, afetando todos os lobos cerebrais. Em muitos casos, a infiltração tumoral se estende para o córtex adjacente e através do corpo caloso até o hemisfério contralateral. O glioblastoma tipo IDH-selvagem também afeta o tronco cerebral, o cerebelo e a medula espinhal. No entanto, em locais da linha média, outros gliomas difusos também devem ser considerados (por exemplo, glioma difuso da linha média, H3 K27 alterado).

Características clínicas

Os sintomas dependem em grande parte da localização do tumor, manifestando-se como déficits neurológicos focais (por exemplo, hemiparesia, afasia, defeitos do campo visual) e/ou convulsões (em até 50% dos pacientes). Sintomas de pressão intracraniana elevada, como cefaleia, náuseas e vômitos, podem coexistir. Alterações comportamentais e neurocognitivas são comuns, principalmente em pacientes idosos. Os sintomas neurológicos geralmente são progressivos, mas, em uma minoria de pacientes, o início agudo pode ocorrer devido a uma hemorragia intracraniana. O tempo desde o início dos sintomas até o diagnóstico é menor que três meses em até 68% dos pacientes e menor que seis meses em até 84%. Em geral, pacientes com subtipos histológicos como glioblastoma de células gigantes, gliossarcoma e glioblastoma epitelióide apresentam-se de forma semelhante.

Imagem

Os glioblastomas são de forma irregular, muitas vezes com um componente de realce de anel em torno de uma área central mais escura de necrose e edema circundante de quantidades variadas. Menos comumente (por exemplo, em tumores que atendem às definições genéticas de glioblastoma tipo IDH-selvagem, mas não apresentam proliferação microvascular histológica e necrose), os tumores mostram apenas realce modesto ou irregular pelo contraste ou podem não apresentar necrose central. Eles podem se estender para lobos adjacentes, para o hemisfério oposto através do corpo caloso e para baixo no tronco encefálico.

No cenário de uma massa com realce de anel, deve-se suspeitar que biópsias mostrando astrocitoma de alto grau, mas sem características histológicas francas de glioblastoma, tenham sido amostradas inadequadamente. Os subtipos

morfológicos de glioblastoma não podem ser distinguidos na RM, embora existam algumas diferenças: os glioblastomas de células gigantes podem ser mais circunscritos e localizados subcorticalmente; os gliossarcomas podem aparecer como lesões bem demarcadas com maior risco de envolvimento cortical e adjacente à dura-máter; e os glioblastomas epitelioides geralmente consistem em uma massa realçada bem circunscrita, raramente com um componente cístico.

Um subconjunto (variando de 0,5% a 35% em diferentes estudos) de glioblastomas ocorre com lesões múltiplas, denominados glioblastomas “multifocais” ou “multicêntricos”. Os glioblastomas multifocais demonstram vias contíguas de disseminação entre os focos, enquanto os glioblastomas multicêntricos são amplamente separados.

Apesar do crescimento infiltrativo do glioblastoma e sua capacidade de se mexer o líquido cefalorraquidiano (por exemplo, ao longo das superfícies ventriculares ou por meio de metástases em gota), a extensão para a dura-máter, seios venosos e ossos é incomum. A metástase extracraniana é rara, ocorrendo em apenas 0,4% a 0,5% dos casos, principalmente no momento da recorrência, sendo os locais mais comuns ossos, linfonodos, fígado e pulmões.

Epidemiologia

O glioblastoma é o tumor cerebral maligno mais frequente em adultos, representando aproximadamente 15% de todas as neoplasias intracranianas e 45% a 50% de todos os tumores cerebrais malignos primários. Pode se manifestar em pacientes de qualquer idade, mas afeta preferencialmente adultos mais velhos, com pico de incidência em pacientes com idade entre 55 e 85 anos.

Aparência macroscópica

Os glioblastomas geralmente são grandes na apresentação e podem ocupar grande parte de um lobo. Geralmente são unilaterais, mas podem cruzar o corpo caloso e ser bilaterais (lesão em borboleta). A maioria dos glioblastomas hemisféricos são claramente intraparenquimatosos e centrados na substância branca. Raramente são superficiais e entram em contato com as leptomeninges e a dura-máter, às vezes mimetizando metástase ou meningioma. A infiltração cortical pode produzir um córtex castanho espesso sobrejacente a uma zona necrótica na substância branca. Os glioblastomas epitelioides são tipicamente lesões únicas, embora pelo menos um exemplo multifocal tenha sido relatado, e a doença metastática pode ocorrer. Disseminação leptomeníngea também é relativamente comum.

Histopatologia

O glioblastoma tipo IDH-selvagem é tipicamente um glioma altamente celular e infiltrativo difuso, composto por células tumorais astrocíticas, geralmente pouco diferenciadas, que apresentam atipia nuclear e pleomorfismo frequentemente acentuado. A atividade mitótica é facilmente identificável na maioria



dos casos, sendo geralmente rápida. Proliferação microvascular e necrose, com ou sem paliçada perinecrotica, são características diagnósticas. Em um glioma difuso de tipo IDH-selvagem e H3, pelo menos uma dessas características (ou seja, proliferação microvascular ou necrose) é suficiente para o diagnóstico de glioblastoma. Em amostras de pacientes tratados, a necrose induzida pela terapia, em particular a radionecrose, deve ser diferenciada da necrose tumoral inata.

Como sugere o termo ultrapassado “glioblastoma multiforme”, a histopatologia desse tumor é altamente variável, o que às vezes dificulta o diagnóstico histopatológico em espécimes obtidos por biópsia estereotáxica por agulha. Algumas lesões apresentam alto grau de polimorfismo celular e nuclear, com numerosas células gigantes multinucleadas. Outras são marcadamente celulares, mas relativamente monomórficas. A natureza astrocítica das neoplasias é facilmente identificável (pelo menos focalmente) em alguns tumores, mas pode ser difícil de reconhecer em lesões pouco diferenciadas.

A distribuição das características histológicas dentro de um glioblastoma é variável, mas grandes áreas necróticas geralmente ocupam o centro do tumor, enquanto as células tumorais viáveis tendem a ser encontradas na periferia do tumor. A região circunferencial de alta celularidade e vasos anormais correspondem ao anel de realce visto radiologicamente e, portanto, é um alvo apropriado para biópsia. A proliferação microvascular é observada em toda a lesão, mas em geral é mais acentuada ao redor dos focos necróticos e na zona periférica de infiltração.

Poucas neoplasias humanas são tão morfológicamente heterogêneas quanto o glioblastoma. Células pouco diferenciadas, fusiformes, redondas ou pleomórficas podem prevalecer, mas astrócitos neoplásicos melhor diferenciados são frequentemente discerníveis, pelo menos focalmente. A transição entre áreas que ainda têm diferenciação astrocítica reconhecível e células altamente anaplásicas (pequenas, redondas, de aparência primitiva) pode ser contínua ou abrupta.

O pleomorfismo celular inclui a formação de células pequenas, indiferenciadas, fusiformes, lipidizadas, granulares, epitelioides e/ou gigantes. Em alguns tumores, esses padrões podem dominar, por exemplo, em áreas de células bipolares fusiformes, que formam feixes e fascículos que se cruzam, lembrando um sarcoma de células fusiformes.

Células gigantes e glioblastoma de células gigantes

Células tumorais grandes e multinucleadas podem estar presentes no glioblastoma e ocorrer com um espectro de tamanho crescente e pleomorfismo. Células gigantes multinucleadas não são encontradas em todos os glioblastomas nem estão associadas a um curso clínico mais agressivo. A designação de um glioblastoma como glioblastoma de células gigantes – um subtipo histopatológico de glioblastoma estabelecido – deve ser reservada para aqueles tumores nos quais células gigantes multinucleadas bizarras são um componente

histopatológico dominante. Glioblastomas decorrentes de deficiência de reparo de incompatibilidade constitucional geralmente exibem atipia nuclear grave e multinucleação.

Os glioblastomas de células gigantes são raros, representando menos de 1% de todos os glioblastomas. Os glioblastomas de células gigantes geralmente se desenvolvem de novo após uma curta história pré-operatória e sem evidência clínica ou radiológica de uma lesão precursora. Frequentemente, localizam-se subcorticalmente nos lobos temporal e parietal, e podem ser distintos por causa de sua circunscrição, que na imagem e no intraoperatório pode mimetizar uma metástase.

O prognóstico do glioblastoma de células gigantes é ruim, mas o resultado clínico pode ser ligeiramente melhor do que o do glioblastoma comum.

Metaplasia mesenquimal e gliossarcoma

Em geral, “metaplasia” refere-se ao fenômeno pelo qual uma célula diferenciada adquire características morfológicas típicas de outro tipo de célula diferenciada. O termo também é usado para designar a diferenciação aberrante em neoplasias. As alterações metaplásicas no glioblastoma podem ser mesenquimais ou epiteliais. A metaplasia mesenquimal pode corresponder à diferenciação ao longo de várias linhagens, sendo as células fusiformes semelhantes à diferenciação do tipo fibroblasto as mais comuns. Padrões semelhantes a diferenciação óssea, condroide, adipocítica ou miogênica são raros.

A metaplasia sarcomatosa é encontrada mais frequentemente no contexto de um glioblastoma de tipo IDH-selvagem, mas a metaplasia também pode ser vista raramente em astrocitomas IDH-mutantes, gliomas H3-mutantes, oligodendrogliomas e ependimomas IDH-mutantes e 1p/19q codeletados (ependimossarcoma). Pode ser encontrada de novo na apresentação ou no momento da recorrência. A designação de gliossarcoma, também um subtipo histopatológico de glioblastoma, deve ser reservada para tumores que apresentam diferenciação mesenquimal proeminente, caracterizados por um padrão bifásico com áreas alternadas exibindo diferenciação glial e mesenquimal.

Os gliossarcomas são raros, representando aproximadamente 2% dos glioblastomas. Sua distribuição etária é semelhante à do glioblastoma em geral, com manifestação preferencial em pacientes de 40 a 60 anos (média de idade: 52 anos). O gliossarcoma geralmente ocorre de novo com sintomas de curta duração que refletem a localização do tumor e o aumento da pressão intracraniana. Gliossarcoma também pode surgir secundariamente após tratamento adjuvante convencional de glioma de alto grau. Geralmente, ocorre supratentorialmente, envolvendo os lobos temporal, frontal, parietal e occipital (em ordem decrescente de frequência).

Devido ao seu alto conteúdo de tecido conjuntivo, o gliossarcoma tem a aparência grosseira de uma massa firme e bem circunscrita, que pode ser



confundida com uma metástase ou (quando ligado à dura-máter) um meningioma. Histologicamente, é caracterizada por uma mistura de tecidos gliomatosos e sarcomatosos, que por definição apresentam características malignas de alto grau, incluindo atividade mitótica, proliferação microvascular e/ou necrose. O componente sarcomatoso frequentemente demonstra o padrão de um sarcoma de células fusiformes, com feixes longos densamente compactados de células fusiformes cercados individualmente por fibras de reticulina.

O componente glial, tipicamente visto como ninhos livres de reticulina ou ilhas de células de astrocitoma fibrilar ou gemistocítico, é positivo para marcadores gliais, incluindo GFAP e OLIG2, que são negativos ou apenas focalmente positivos no componente sarcomatoso. Um subconjunto de casos mostra linhas adicionais de diferenciação mesenquimal. O subtipo gliossarcoma do glioblastoma é negativo para mutações IDH1 ou IDH2.

Os gliossarcomas têm um perfil genético semelhante, mas não idêntico, ao do glioblastoma tipo IDH-selvagem: mutações PTEN, deleções CDKN2A e mutações TP53, mas amplificação infrequente de EGFR. Desequilíbrios cromossômicos são comuns, com ganhos frequentes no cromossomo 7 (até 75%) e perdas no cromossomo 9 (principalmente correlacionando-se à perda de CDKN2A) e no cromossomo 10. O prognóstico dos pacientes com gliossarcoma é ruim, com sobrevida semelhante à dos pacientes com glioblastoma tipo IDH-selvagem histologicamente clássico.

Metaplasia epitelial

A metaplasia epitelial no glioblastoma é rara e pode compreender áreas de diferenciação escamosa ou adenomatosa. As células tumorais podem apresentar características de células epiteliais escamosas, incluindo espirais epiteliais com pérolas de queratina e expressão imuno-histoquímica de marcadores associados a células escamosas, como CK5/6.

Glioblastoma epitelióide

O glioblastoma epitelióide é um subtipo histológico de glioblastoma definido por um agregado coeso e nitidamente demarcado de grandes células epitelióides a rabdoídes com citoplasma abundante, grandes núcleos vesiculares e macronúcleos proeminentes, às vezes mimetizando carcinoma metastático ou melanoma. Estudos recentes sugerem que as características epitelióides são mais comuns em três subclasses moleculares distintas:

- Tumor prognosticamente mais favorável de crianças e adultos jovens que se sobrepõe grandemente com xantoastrocitoma pleomórfico geneticamente (mutação BRAF p.V600E e deleções CDKN2A homozigóticas) e epigeneticamente (perfil de metilação de DNA);

- Tumor de mau prognóstico de adultos mais velhos que tem características de glioblastoma convencional do tipo IDH-selvagem (embora com mutações BRAF p.V600E mais frequentes);
- Tumor de prognóstico intermediário com características do glioma pediátrico de alto grau do tipo RTK1, frequentemente associado à amplificação de PDGFRA e cromotripsia.

Exemplos raros de glioma difuso de linha média com alteração H3 K27 também mostram características epitelioides. Outros tipos de glioma também podem ocorrer com esse padrão.

Células semelhantes a oligodendrócitos

Os glioblastomas ocasionais contêm células claras semelhantes a oligodendrócitos com núcleos redondos que imitam o oligodendroglioma, às vezes incluindo uma rede capilar semelhante a um “fio de galinha” e microcalcificações. Os focos do tipo oligodendroglioma podem ser focais ou difusos, embora os limiares individuais para identificar características oligodendrogliais variem muito.

Células pequenas e glioblastoma de células pequenas

Alguns glioblastomas de tipo IDH-selvagem apresentam uma predominância de células com núcleos hipercromáticos altamente monomórficos, pequenos, redondos a ligeiramente alongados e citoplasma mínimo discernível, pouca atipia nuclear e (muitas vezes) atividade mitótica rápida. Na zona de infiltração, as células tumorais podem ser difíceis de identificar, devido ao seu pequeno tamanho e citologia branda. A imunorreatividade do GFAP destaca de forma variável os processos delicados, e o índice de proliferação do ki-67 é tipicamente alto.

Por causa de sua regularidade nuclear, halos claros, microcalcificações e microvasculatura semelhante a tela de galinheiro, esses tumores podem se assemelhar a oligodendrogliomas anaplásicos. Mas, ao contrário dos oligodendrogliomas, os glioblastomas de células pequenas são uniformemente do tipo IDH-selvagem, frequentemente mostrando amplificação de EGFR (em ~70% dos casos) e perdas no cromossomo 10 (em mais de 95%). As mutações de IDH estão ausentes, assim como a codeleção 1p/19q. O comportamento clínico do padrão de pequenas células é semelhante ao de outros glioblastomas, com tempo de SG menor que 12 meses.

Células neuronais primitivas e glioblastoma com componente neuronal primitivo

Glioblastomas raros podem ocorrer com um ou mais nódulos primitivos de aparência sólida mostrando células imaturas com diferenciação neuronal



variável. Os focos primitivos são frequentemente bem demarcados de glioma adjacente e apresentam celularidade marcadamente aumentada, com altas relações N:C e valores de índice mitótico-cariorrético. Características mais variáveis incluem rosetas de Homer Wright, envolvimento celular e citologia anaplásica semelhante à do meduloblastoma ou de outras neoplasias embrionárias do SNC. Características adicionais incluem imunorreatividade para marcadores neuronais, como sinaptofisina, redução ou perda da expressão de GFAP e índice de proliferação de ki-67 marcadamente elevado em comparação com áreas adjacentes de glioma.

Imunofenótipo

Por definição, os glioblastomas de tipo IDH-selvagem não apresentam imunocoloração para IDH1 p.R132H e não demonstram positividade com anticorpos específicos de mutação contra H3 p.K28M (K27M), H3.3 p.G35R (G34R) ou H3.3 p.G35V (G34V). A imunocoloração nuclear para ATRX é mantida na grande maioria dos tumores, e a positividade nuclear generalizada para p53 é observada em aproximadamente 25% a 30% dos tumores. A positividade de p53 nuclear é particularmente frequente no subtipo de glioblastoma de células gigantes. Os glioblastomas frequentemente expressam GFAP, mas o grau de reatividade difere marcadamente entre os casos. Por exemplo: as áreas gemistocíticas são frequentemente fortemente positivas, enquanto os componentes celulares primitivos são frequentemente negativos. A expressão S100 também é comum.

Gliomas difusos do tipo pediátrico

Duas novas famílias de tipos de tumores foram adicionadas à classificação da OMS em 2021 para refletir a importância prática e conceitual de separar os gliomas do tipo pediátrico de outros gliomas difusos: um para gliomas difusos de baixo grau do tipo pediátrico e um para gliomas difusos de alto grau do tipo pediátrico.

O grupo de baixo grau inclui quatro entidades que apresentam crescimento difuso no cérebro, mas às vezes com características histológicas sobrepostas e menos específicas. Ao todo, a investigação molecular ajuda a caracterizar a lesão como um tipo ou outro. Os quatro tipos são:

- Astrocitoma difuso, com alteração *tyog*MYB ou MYBL1;
- Glioma angiocêntrico;
- Tumor neuroepitelial polimorfo de baixo grau do jovem (muitas vezes abreviado como PLNTY);
- Glioma difuso de baixo grau, com via MAPK alterada.

O último desses diagnósticos engloba tumores com morfologia astrocítica ou oligodendroglioma. Para esses tumores (como para a maioria dos outros tipos de gliomas), a classificação precisa requer caracterização molecular e a integração de informações histopatológicas e moleculares em um formato de diagnóstico em camadas. O delineamento claro das características moleculares específicas, por sua vez, prepara o terreno para terapias direcionadas de tais tumores. A família de alto grau também compreende quatro tipos:

- Glioma difuso de linha média, H3 K27 alterado;
- Glioma hemisférico difuso, mutante H3 G34;
- Glioma difuso de alto grau do tipo pediátrico, tipo H3-selvagem e tipo IDH-selvagem;
- Glioma hemisférico do tipo infantil.

Glioma difuso de linha média, H3 K27 alterado estava na classificação de 2016, mas seu nome foi alterado a fim de reconhecer mecanismos alternativos pelos quais a via patogênica pode ser alterada nesses tumores (por exemplo, superexpressão da proteína EZHIP).

a) Gliomas difusos de baixo grau do tipo pediátrico

Glioma difuso de baixo grau, via MAPK alterada

Definição/geral

- Glioma pediátrico infiltrativo de baixo grau com alteração em um gene da via MAP quinase, como FGFR1 ou BRAF;
- O tumor é do tipo IDH-selvagem, histona H3 do tipo selvagem e não tem uma deleção homozigótica de CDKN2A.

Veja esse conteúdo na íntegra
acessando a OC Academia:

<http://ocacademia.com>

