

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 COMBINADA DOS GLIOMAS DIFUSOS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

Historicamente, as primeiras classificações dos tumores cerebrais eram baseadas em conceitos de histogênese, sustentando-se em princípios pelos quais 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 luz de seções coradas com hematoxilina e eosina (H&E), na expressão imuno-histoquímica de proteínas e na avaliação microscópica eletrônica de características ultraestruturais¹.

Mais recentemente, as classificações da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2000 e 2007 consideraram as características histológicas junto com o conhecimento cada vez maior das alterações genéticas dos tumores do sistema nervoso central (SNC). Muitas das alterações genéticas canônicas foram identificadas no período em que 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 meio padrão, baseado em histologia¹.

Em contraste, a atualização mais recente da classificação da OMS, de 2016, rompe com essa tradição quase centenária e incorpora 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 integrados¹.

A implementação de diagnósticos fenotípicos-genotípicos combinados 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 de 2016 da OMS podem ser avaliados por imuno-histoquímica ou 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 de 2016 da OMS, 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 o(s) parâmetro(s) genético(s) como os tumores que foram testados, mas não apresentaram as alterações genéticas diagnósticas. 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 precisão¹.

1.1. Graduação histológica

A graduação histológica é um meio de prever o comportamento biológico de uma neoplasia. No cenário clínico, o grau do tumor é um fator-chave que influencia a escolha das terapias. Lesões de grau I geralmente são tumores com baixo potencial proliferativo e possibilidade de cura somente após ressecção cirúrgica. Lesões de grau II são geralmente de natureza infiltrativa e, frequentemente, recorrem, apesar de terem baixos níveis de atividade proliferativa.

Algumas entidades de grau II tendem a progredir para graus mais elevados de malignidade. Por exemplo, o astrocitoma difuso de grau II tende a se transformar em astrocitoma anaplásico de grau III e glioblastoma. A designação de grau III é aplicada a lesões com evidências histológicas claras de malignidade, incluindo atipia nuclear e, às vezes, atividade mitótica aumentada. Na maioria dos cenários clínicos, os pacientes com tumores de grau III recebem radiação e/ou quimioterapia. A designação de grau IV é aplicada a neoplasias citologicamente malignas, mitoticamente ativas e com tendência à necrose, que costumam estar associadas à evolução rápida da doença no pré e no pós-operatório e a desfecho fatal. O glioblastoma e a maioria das neoplasias embrionárias são exemplos de lesões de grau IV. A infiltração generalizada do tecido circundante e a propensão para a disseminação cérebro-medular caracterizam muitas neoplasias de grau IV, embora essas características não sejam essenciais¹.

1.2 Graduação histológica de tumores astrocíticos difusos

Em Neuro-Oncologia, a graduação histológica tem sido avaliada de forma mais sistemática e aplicada com sucesso a tumores astrocíticos difusamente infiltrativos, embora estudos recentes sugiram que os parâmetros moleculares podem fornecer informações prognósticas impactantes, além daquelas fornecidas pelo grau histológico. No entanto, na classificação de 2016 da OMS, os astrocitomas difusos são classificados usando um sistema de três categorias. De acordo com a definição histológica atual da OMS, os tumores com atipia citológica isolada (ou seja, astrocitomas difusos) são considerados grau II. Aqueles que também mostram anaplasia e atividade mitótica (ou seja, astrocitomas anaplásicos) são considerados grau III. Tumores que apresentam adicionalmente proliferação microvascular ou necrose são grau IV.

A atipia é definida como variação na forma ou tamanho nuclear, acompanhada de hiper Cromasia. As mitoses devem ser inequívocas, mas nenhum significado especial é atribuído ao seu número ou morfologia. O achado de uma mitose solitária em uma amostra ampla não é prova suficiente do comportamento do tumor de SNC de grau III, mas a separação dos tumores de grau II dos de grau III pode ser facilitada pela determinação do índice de proliferação Ki-67. A proliferação microvascular é definida como aparente multicamadas de endotélio (em vez de simples hipervascularidade) ou vasculatura



glomeruloide. A necrose pode ser de qualquer tipo. Paliçada perinecrótica não precisa estar presente. A simples aposição de zonas celulares, com palidez intermediária sugestiva de necrose incipiente, é insuficiente. Os critérios acima mencionados aparecem em uma sequência previsível: a atipia é seguida, por sua vez, por atividade mitótica, depois por aumento da celularidade e, finalmente, por proliferação microvascular e/ou necrose¹.

1.3. Graduação histológica como fator prognóstico

O grau histológico da OMS é baseado em características histológicas, sendo um dos elementos usados para prever a resposta à terapia e o desfecho clínico. Outros critérios incluem: achados clínicos (por exemplo, idade do paciente, status de desempenho e localização do tumor), características radiológicas (por exemplo, aumento de contraste), extensão da ressecção cirúrgica, valores de índice de proliferação e alterações genéticas. O perfil genético tornou-se cada vez mais importante porque algumas alterações genéticas (por exemplo, mutação IDH em gliomas difusos) foram encontradas e têm implicações prognósticas importantes. Para cada entidade tumoral, a combinação desses parâmetros contribui para uma estimativa geral do prognóstico. Pacientes com tumores de grau II da OMS, geralmente, sobrevivem por mais de cinco anos, e aqueles com tumores de grau III sobrevivem por dois a três anos. Para pacientes com tumores de grau IV da OMS, o prognóstico depende muito da disponibilidade de regimes de tratamento eficazes.

A maioria dos pacientes com glioblastoma, em particular os pacientes idosos, sucumbe à doença em um ano. Para aqueles com outras neoplasias de grau IV, as perspectivas podem ser consideravelmente melhores. Por exemplo: meduloblastomas cerebelares de grau IV e tumores de células germinativas, como germinomas, são rapidamente fatais se não tratados, mas a radiação e a quimioterapia de última geração resultam em taxas de sobrevivência de cinco anos superiores a 60% e 80%, respectivamente. Para alguns tipos de tumores, a presença de certas alterações genéticas pode alterar as estimativas do prognóstico marcadamente dentro do mesmo grau; em alguns casos, superando a força do prognóstico do próprio grau¹.

1.4. cIMPACT-NOW

O cIMPACT-NOW (*The Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to SNC 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 do SNC. Embora tenha sido entendido que o principal impacto na classificação internacional de tumor cerebral venha por meio de novas edições da classificação da OMS, foi esperado que esse processo adicional pudesse “ver

o impacto” em tipos de tumor selecionados para períodos entre as classificações da OMS. Assim, as atualizações cIMPACT-NOW destinam-se a fornecer orientação para diagnosticadores e, potencialmente, informar o futuro das classificações da OMS².

2. HISTOPATOLOGIA E PATOLOGIA MOLECULAR DOS GLIOMAS DIFUSOS: VISÃO GERAL

A atualização de 2016 da classificação da OMS incorpora parâmetros moleculares bem estabelecidos na classificação de gliomas difusos. Essa mudança nosológica impactou a classificação de várias maneiras. Mais notavelmente, enquanto todos os tumores astrocíticos foram agrupados anteriormente, agora todos os gliomas difusos (astrocíticos ou não) são agrupados, com base não apenas em seu padrão de crescimento e comportamento, mas mais claramente em seu status genético compartilhado de mutações nos genes IDH1 e IDH2. Do ponto de vista patogênético, isso fornece uma classificação dinâmica baseada no fenótipo e no genótipo. Do ponto de vista prognóstico, agrupa tumores que compartilham marcadores prognósticos semelhantes. Do eventual ponto de vista terapêutico, presumivelmente guiará o tratamento de entidades biologicamente semelhantes.

Nessa nova classificação, a categoria de glioma difuso inclui os tumores astrocíticos de grau II e III dos tumores de SNC da OMS, os oligodendrogliomas de grau II e III, os raros oligoastrocitomas de grau II e III, os glioblastomas de grau IV e os gliomas difusos relacionados (por exemplo, os da infância). Essa abordagem separa mais nitidamente os gliomas difusos dos astrocitomas que têm um padrão de crescimento mais circunscrito, não têm alterações no gene IDH e às vezes têm mutações BRAF (por exemplo, astrocitoma pilocítico, xantoastrocitoma pleomórfico e astrocitoma de células gigantes subependimárias). Em outras palavras, o astrocitoma difuso e o oligodendroglioma são agora nosologicamente mais semelhantes do que um astrocitoma difuso e um astrocitoma pilocítico, sendo as árvores genealógicas tumorais, assim, redesenhadas^{1,2}.

As figuras 1 e 2 demonstram perspectivas gerais da árvore de decisão diagnóstica de gliomas de baixo e alto grau, incluindo testes moleculares.

Figura 1: Perspectivas gerais da árvore de decisão diagnóstica de gliomas de baixo grau

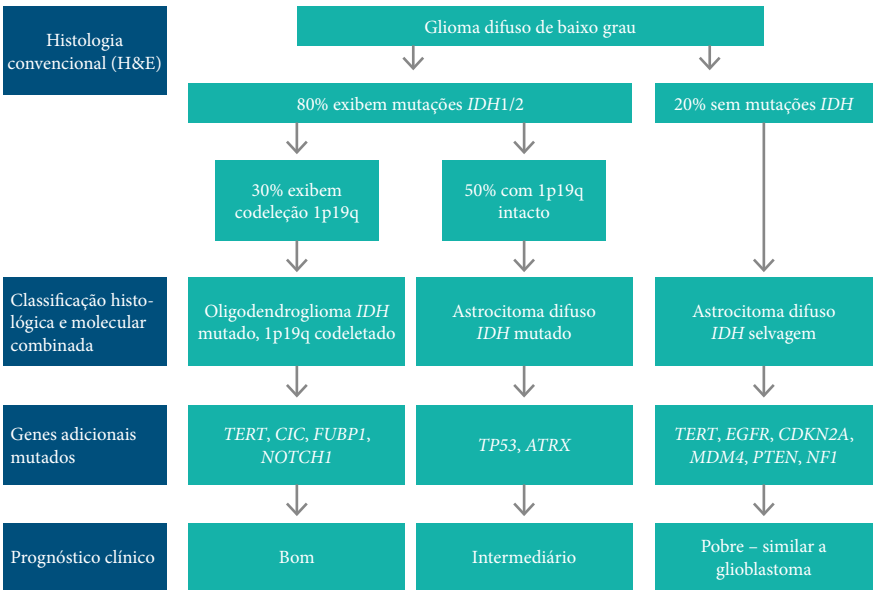
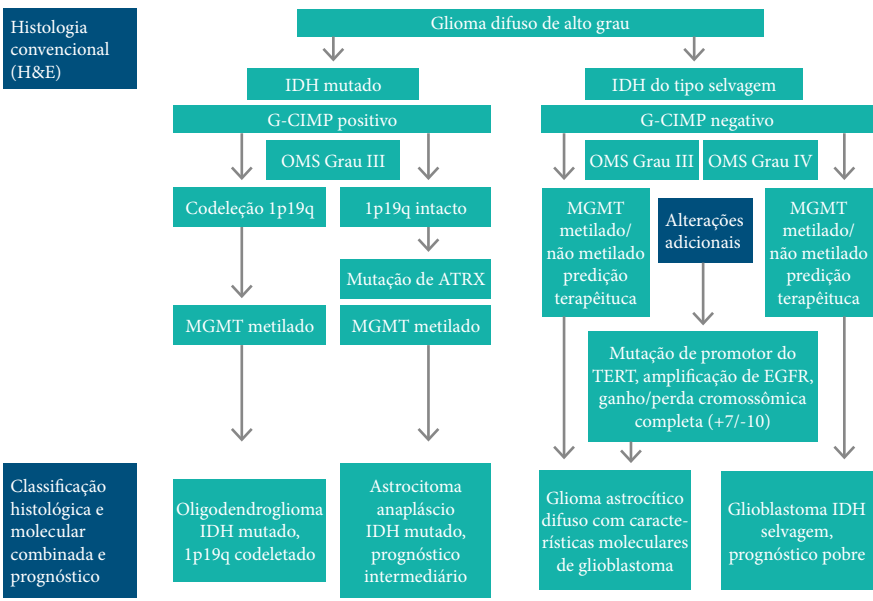


Figura 2: Perspectivas gerais da árvore de decisão diagnóstica de gliomas de alto grau



2.1. Astrocitoma difuso, IDH mutado

O astrocitoma difuso é composto de astrócitos fibrilares bem diferenciados no fundo de uma matriz tumoral pouco estruturada, geralmente microcística. A celularidade é moderadamente aumentada em comparação com o cérebro normal, sendo a atipia nuclear uma característica. A presença de necrose ou proliferação microvascular é incompatível com o diagnóstico de astrocitoma difuso. Fenotipicamente, os astrócitos neoplásicos podem variar consideravelmente em relação ao seu tamanho, a proeminência e a disposição dos processos celulares e a abundância de filamentos gliais citoplasmáticos. O padrão pode variar acentuadamente em diferentes regiões da neoplasia. O reconhecimento histológico de astrócitos neoplásicos usando coloração H&E em material seccionado depende, principalmente, das características nucleares. O núcleo astrocítico normal é oval a alongado, mas ocasionais cortes transversais redondos podem ser vistos. O núcleo no astrocitoma é tipicamente vesicular, com grumos de cromatina de tamanho intermediário e, frequentemente, com nucléolo distinto.

Astrócitos humanos normais não apresentam citoplasma corável por H&E que seja distinto do neurópilo de fundo. Astrócitos reativos são definidos por núcleos aumentados e pela presença de citoplasma definido e corável, culminando no gemistócito, que possui uma massa de citoplasma eosinofílico, frequentemente um núcleo excêntrico, e citoplasma que se estende em processos finos. Os gliomas difusos de graus II e III da OMS, incluindo astrocitoma difuso, são quase todos caracterizados por mutações nos genes IDH: ou IDH1 ou IDH2³. Os gliomas difusos que ocorrem em adultos e que não possuem mutação IDH, independentemente do seu grau na OMS, tendem a exibir um comportamento clínico mais agressivo⁴. Astrocitoma difuso corresponde histologicamente a tumor de SNC grau II da OMS.

As mutações IDH1 e IDH2 associadas ao glioma conferem um fenótipo de ganho de função às respectivas enzimas metabólicas IDH1 e IDH2, que superproduzem o oncometabólito 2-hidroxiglutarato. As consequências fisiológicas da superprodução de 2-hidroxiglutarato são generalizadas, incluindo efeitos profundos nos estados epigenômicos celulares e na regulação gênica. Especificamente, as mutações de IDH induzem G-CIMP, pelo qual a hipermetilação generalizada nas regiões promotoras do gene silencia a expressão de vários fatores de diferenciação celular importantes. Dessa forma, acredita-se que a mutação IDH e G-CIMP mantenha as células de glioma de origem nas células-tronco como estados fisiológicos inerentemente mais propensos a autorrenovação e tumorigênese. Em particular, parece que as mutações IDH promovem a formação de glioma, interrompendo a topologia cromossômica e permitindo interações regulatórias cromossômicas aberrantes, que induzem à expressão de oncogenes, incluindo oncogenes de glioma, como PDGFRA. Consistentes com



esse conceito, as mutações IDH parecem estar entre as primeiras alterações genéticas que ocorrem no glioma difuso de grau II da OMS. A metilação do promotor de MGMT foi relatada em cerca de 50% dos astrocitomas difusos na era pré-IDH, mas essa proporção pode ser maior entre astrocitomas difusos mutados IDH e não se correlaciona consistentemente com G-CIMP¹.

A grande maioria dos astrocitomas difusos IDH mutados, bem como os astrocitomas anaplásicos de grau III da OMS e glioblastomas de grau IV, que evoluem a partir deles, também abrigam mutações de perda de função definidoras de classe em TP53 e ATRX. ATRX codifica uma proteína essencial de ligação à cromatina e sua deficiência foi associada a desregulação epigenômica e disfunção telomérica. Em particular, as mutações ATRX parecem induzir um mecanismo anormal de manutenção de telômeros conhecido como alongamento alternativo de telômeros. Mutações ATRX e alongamento alternativo de telômeros são mutuamente exclusivos, com mutações ativadoras no gene TERT, que codifica o componente catalítico da telomerase. Curiosamente, as mutações TERT são encontradas na grande maioria dos oligodendrogliomas e na maioria dos glioblastomas IDH do tipo selvagem. Mecanismos distintos de manutenção de telômeros, mediados por qualquer telomerase ativada ou alongamento alternativo de telômeros, parecem ser necessários para a patogênese de todos os gliomas difusos.

A deficiência de ATRX também foi associada à instabilidade genômica generalizada, que pode induzir à morte celular dependente de p53 em alguns contextos⁵. Portanto, as mutações TP53 em astrocitoma difuso podem permitir a sobrevivência das células tumorais no contexto de perda de ATRX. A instabilidade genômica de astrocitomas difusos IDH mutados se reflete em anormalidades características do número de cópias de DNA, que incluem eventos de amplificação de baixo nível envolvendo os oncogenes MYC e CCND2 em subconjuntos mutuamente exclusivos. Eventos de número de cópias tipicamente associados a glioblastoma de tipo selvagem de IDH, como amplificação de EGFR e deleção de CDKN2A homozigótica, são raramente encontrados, enfatizando as diferenças biológicas entre astrocitomas mutados de IDH e de tipo selvagem de IDH⁶.

2.2. Astrocitoma gemistocítico, IDH mutado

A marca histopatológica do astrocitoma gemistocítico é a presença de uma proporção notória de astrócitos neoplásicos gemistocíticos. Os gemistocitos devem representar mais de aproximadamente 20% de todas as células tumorais. A presença de gemistocitos ocasionais em um astrocitoma difuso não justifica o diagnóstico de astrocitoma gemistocítico. A proporção média de gemistocitos é de aproximadamente 35%⁷. O ponto de corte de 20% é algo arbitrário, mas um critério útil em casos-limite. Os gemistocitos são

caracterizados por corpos celulares gordos, vítreos, eosinófilos e de forma angular. Processos robustos e de orientação aleatória formam uma rede fibrilar grosseira. Esses processos são frequentemente úteis para distinguir as células tumorais dos minigemistocitos encontrados no oligodendroglioma. Os núcleos são geralmente excêntricos, com núcleos pequenos e distintos e cromatina densamente aglomerada. O astrocitoma gemistocitário corresponde histologicamente ao tumor de SNC grau II da OMS.

O astrocitoma gemistocítico é uma variante do astrocitoma difuso IDH mutado. Relatos têm observado que os astrocitomas gemistocíticos são caracterizados por uma frequência particularmente elevada de mutações TP53, que estão presentes em mais de 80% de todos os casos e, provavelmente, em quase todos os casos de astrocitoma gemistocítico do astrocitoma IDH mutado. O fato de as mutações TP53 estarem presentes tanto em gemistocitos como em células tumorais não gemistocíticas indica que os gemistocitos são neoplásicos e não reativos por natureza⁸. Essa interpretação é também apoiada pela imunorreatividade à proteína IDH1 mutado. Foi relatado que os astrocitomas gemistocíticos podem progredir mais frequentemente para o astrocitoma anaplásico (gemistocítico) e para o glioblastoma IDH mutado do que outros astrocitomas difusos. No entanto, esses dados dizem respeito a astrocitomas gemistocíticos diagnosticados histologicamente, independentemente da presença de uma mutação IDH. Ainda não está determinado se o prognóstico do astrocitoma gemistocítico IDH mutado difere significativamente do astrocitoma difuso IDH mutado¹.

2.3. Astrocitoma difuso, IDH tipo selvagem

Definido como astrocitoma difusamente infiltrante sem mutações nos genes IDH. O astrocitoma difuso do tipo IDH selvagem é raro. A maioria dos gliomas com um aspecto histológico semelhante ao do astrocitoma difuso, mas sem mutação IDH, podem ser reclassificados em adultos como outros tumores com análises genéticas adicionais. Os tumores que estão em conformidade com esse diagnóstico constituem muito provavelmente uma variedade de entidades, e podem, portanto, seguir uma vasta gama de cursos clínicos. Assim, o astrocitoma difuso do tipo IDH selvagem é considerado uma entidade provisória¹.

2.4. Astrocitoma difuso, SOE

Definido como um tumor com características morfológicas de astrocitoma difuso, mas no qual o status de mutação do IDH não foi completamente avaliado. A avaliação completa do estado de mutação IDH em astrocitomas difusos envolve a análise de mutações para o codon IDH1 132 e o codon IDH2 172, em casos com estudo imuno-histoquímico negativo para a mutação IDH1 R132H¹.

2.5. Astrocitoma anaplásico, IDH mutado

As principais características histopatológicas do astrocitoma anaplásico IDH mutado são as de um astrocitoma difusamente infiltrante, com aumento da atividade mitótica, em comparação com o equivalente de grau II da OMS, geralmente acompanhado por atipias nucleares distintas e elevada celularidade. A hiper celularidade regional ou difusa é um critério diagnóstico importante, mas, mesmo no cenário de baixa celularidade, o diagnóstico ainda é apropriado se houver atividade mitótica significativa. Com a anaplasia progressiva, a morfologia nuclear torna-se mais atípica, com crescente variação em tamanho, forma e dispersão da cromatina, além de aumento da proeminência e quantidade nucleolar. Sinais adicionais de anaplasia incluem células tumorais multinucleadas e mitoses anormais, mas essas não são obrigatórias para o grau III da OMS. Por definição, a proliferação microvascular (vasos com várias camadas) e a necrose estão ausentes. A presença de um componente morfológicamente parecido com oligodendroglioma é compatível com esse diagnóstico na ausência de codeleção 1p/19q¹. O astrocitoma anaplásico de IDH mutado corresponde histologicamente a tumor de SNC grau III da OMS. Os astrocitomas anaplásicos têm uma tendência intrínseca para uma progressão maligna para o glioblastoma IDH mutado.

As mutações IDH¹ e IDH2 estão associadas a um melhor desfecho clínico, enquanto que o astrocitoma anaplásico do tipo IDH selvagem tem um resultado semelhante ao do glioblastoma do tipo IDH⁹. A amplificação EGFR e um genótipo de 7q de ganho e 10q de perda foram associados a piores desfechos clínicos¹.

2.6. Astrocitoma anaplásico, IDH tipo selvagem

Um astrocitoma difusamente infiltrante com anaplasia focal ou dispersa e atividade proliferativa significativa, mas sem mutações nos genes IDH. O astrocitoma anaplásico do tipo IDH selvagem é incomum e representa cerca de 20% de todos os astrocitomas anaplásicos. A maioria dos gliomas com uma aparência histológica semelhante à do astrocitoma anaplásico mas sem mutação IDH partilha características moleculares com o glioblastoma de tipo selvagem IDH e, por vezes, com gliomas de tipo mutado H3 K27M, se localizados preferencialmente em locais de linha média. Os tumores nessa categoria são mais agressivos clinicamente do que os astrocitomas anaplásicos do tipo IDH mutado e podem seguir um curso clínico mais semelhante ao do glioblastoma¹.

2.7. Astrocitoma anaplásico, SOE

Um tumor com características morfológicas de astrocitoma anaplásico, mas no qual o estado de mutação do IDH não foi completamente avaliado. A avaliação completa do estado da mutação IDH em astrocitomas anaplásicos envolve a

análise de mutações IDH1 132 e IDH2 172 em casos com estudo imuno-histoquímico negativo para a mutação IDH1 R132H. O astrocitoma anaplásico, SOE, corresponde histologicamente a tumor de SNC grau III da OMS.

2.8. Glioblastoma, IDH tipo selvagem

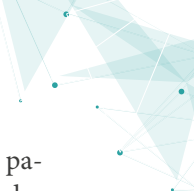
O glioblastoma é tipicamente um glioma altamente celular, geralmente composto de células tumorais pouco diferenciadas, por vezes pleomórficas, com atipias nucleares e atividade mitótica viva. A proeminente proliferação microvascular e/ou necrose é uma característica diagnóstica essencial.

Como o termo ultrapassado “glioblastoma multiforme” sugere, a histopatologia desse tumor é extremamente variável. Algumas lesões mostram um elevado grau de polimorfismo celular e nuclear, com numerosas células gigantes multinucleadas. Outras são altamente celulares, mas relativamente monomórficas. A natureza astrocítica das neoplasias é facilmente identificável (pelo menos focalmente) em alguns tumores, mas difícil de reconhecer em tumores pouco diferenciados. A heterogeneidade regional do glioblastoma é notável, tornando o diagnóstico histopatológico difícil em espécimes obtidos por biópsias de agulhas estereotáxicas¹.

O diagnóstico do glioblastoma é frequentemente baseado na identificação do padrão histológico e não de tipos celulares específicos. São necessárias a presença de células gliais altamente anaplásicas, a atividade mitótica e a proliferação microvascular e/ou necrose. A distribuição dessas características-chave dentro do tumor é variável, mas grandes áreas necróticas ocupam normalmente o centro do tumor, enquanto que as células tumorais viáveis tendem a acumular-se na periferia. A região circunferencial de alta celularidade e vasos anormais corresponde ao anel de contraste visto radiologicamente, sendo um alvo apropriado para biópsia com agulha. A proliferação microvascular é vista em toda a lesão, mas é geralmente mais marcada em torno de focos necróticos e na zona periférica de infiltração.

Poucas neoplasias humanas são tão heterogêneas na composição como o glioblastoma. Isso é particularmente verdade para os glioblastomas resultantes da progressão dos astrocitomas difusos de grau II, de SNC, da OMS, mas esses são tipicamente glioblastomas IDH mutados. A transição entre áreas que ainda têm uma diferenciação astrocítica reconhecível e células altamente anaplásicas pode ser contínua ou abrupta. No caso de lesões gemistocíticas, as células tumorais anaplásicas podem ser difusamente misturadas com os gemistocitos diferenciados. Células tumorais altamente polimórficas com membranas plasmáticas bem delineadas e a falta de processos celulares podem imitar o carcinoma metastático ou melanoma.

Várias morfologias celulares aparecem normalmente nos glioblastomas. Alguns glioblastomas têm padrões bem reconhecidos, caracterizados por uma grande predominância de um determinado tipo celular. Essas morfologias são



discutidas nas subsecções seguintes, juntamente com os correspondentes padrões de glioblastomas que podem ser estabelecidos se predominar uma determinada morfologia celular. Como a maioria desses padrões de glioblastoma é encontrada em glioblastomas do tipo IDH selvagem, esses padrões são discutidos aqui, mas reconhece-se que algumas dessas variantes (por exemplo, astrocitomas gemistocíticos progredindo para glioblastomas) são mais características do glioblastoma do tipo IDH mutado.

A maioria dos casos (mais de 90%) é de glioblastomas que se desenvolvem rapidamente e de novo (o chamado glioblastoma primário), sem lesão precursora menos maligna conhecida, frequentemente em doentes de meia idade ou idosos (em oposição aos chamados glioblastomas secundários, que têm mutações IDH1).

Glioblastoma de pequenas células

Esse subtipo apresenta uma predominância de pequenos núcleos altamente monomórficos, redondos a ligeiramente alongados, hipercromáticos com citoplasma mínimo discernível, pouca atipia nuclear e (muitas vezes) atividade mitótica alta. Devido a sua regularidade nuclear, halos claros, microcalcificações e microvasculatura em forma de fio de galinha, esses tumores sobrepõem-se ao oligodendrolioma anaplásico. Porém, ao contrário dos oligodendrogliomas, os glioblastomas de pequenas células têm frequentemente uma amplificação EGFR (presente em ~70% dos casos) e perdas do cromossoma 10 (em mais de 95%). Como em outros glioblastomas primários em geral, as mutações IDH estão ausentes¹.

Glioblastoma com um componente neuronal primitivo

Esse subtipo constitui um glioma difuso clássico com um ou mais nódulos primitivos de aspecto sólido, mostrando diferenciação neuronal. O componente glioma é tipicamente astrocítico, embora raros focos neuronais primitivos também tenham sido relatados em oligodendrogliomas. Os focos primitivos são nitidamente demarcados do glioma adjacente e apresentam um aumento acentuado da celularidade e uma elevada relação nuclear-citoplasmática e índice de cariorrexia-mitose.

As características mais variáveis incluem rosetas Homer Wright, envoltório celular e citologia anaplásica semelhante à do meduloblastoma ou de outras neoplasias embrionárias do SNC. Características neuronais primitivas adicionais incluem imunorreatividade para marcadores neuronais, tais como sinaptofisina, redução ou perda da expressão de GFAP e um índice de proliferação Ki-67 marcadamente elevado em comparação com focos adjacentes de glioma. Esse subtipo se apresenta como um novo glioma ou, durante a progressão, a partir de um glioma difuso conhecido. Em ambos os cenários, o tempo de sobrevivência e o fundo genético são semelhantes aos do glioblastoma em geral.

Glioblastoma com componente do oligodendroglioma

Os glioblastomas ocasionais contêm focos que se assemelham ao oligodendroglioma. Essas áreas são variáveis em tamanho e frequência e também variam os limiares individuais dos patologistas para identificar as características do oligodendroglioma. Nos glioblastomas oligodendroglianos IDH1 ou IDH2 mutados, a atual classificação da OMS não considera o glioblastoma com um componente oligodendroglioma como uma entidade de diagnóstico distinta. Com a análise genética, deveria ser possível classificar tais tumores como glioblastoma do tipo IDH selvagem (em particular, a variante de pequenas células, dada a sobreposição morfológica com células oligodendrógicas), glioblastoma IDH mutado ou glioblastoma IDH mutado e oligodendroglioma anaplásico 1p/19q codeletado.

Glioblastoma com células gigantes multinucleadas

As células tumorais grandes e multinucleadas são frequentemente consideradas uma marca distintiva dos glioblastomas e ocorrem com um espectro crescente de tamanho e pleomorfismo. Embora comum, a presença de células gigantes multinucleadas não é uma característica obrigatória nem associada a uma evolução clínica mais agressiva. Apesar do seu aparecimento, essas células são consideradas um tipo de mudança regressiva. Se as células gigantes multinucleadas dominarem o quadro histopatológico, justifica-se a designação de “glioblastoma de células gigantes”.

Metaplasia e gliossarcoma

Em geral, “metaplasia” refere-se à aquisição por uma célula diferenciada de características morfológicas típicas de outro tipo de célula diferenciada. Contudo, o termo é também utilizado para designar diferenciação aberrante em neoplasias. No glioblastoma, isso é exemplificado por focos que apresentam características de células epiteliais escamosas (isto é, espinhos epiteliais com pérolas de queratina e expressão de citoqueratina).

Ocasionalmente, os glioblastomas contêm focos com estruturas epiteliais glandulares e em forma de fitas. Esses elementos têm um grande núcleo oval, nucléolos proeminentes e citoplasma redondo bem definido. São também referidos como glioblastomas adenoides. A expressão do GFAP nessas áreas pode ser diminuída e substituída pela expressão de marcadores epiteliais. Quando existe um componente mesenquimal extenso, em particular um componente parecido com um sarcoma de células fusiformes, deve ser considerado um diagnóstico de gliossarcoma. Um fundo mucinoso e um componente mesenquimal (gliossarcoma) não são incomuns nos glioblastomas metaplásicos¹.

Proliferação microvascular e angiogênese em glioblastomas

A presença de proliferação microvascular é uma marca histopatológica do glioblastoma. Em microscopia ligeira, a proliferação microvascular apresenta-se tipicamente como os chamados tufos glomeruloides de células endoteliais mitotativas multicamadas, juntamente com células musculares e pericitos lisos. Os glioblastomas estão entre os mais vascularizados de todos os tumores humanos. A vascularização ocorre por meio de vários mecanismos, incluindo a cooptação de vasos (adoção de vasos pré-existentes por meio da migração de células tumorais)¹.

Necrose em glioblastomas

A necrose tumoral é uma característica fundamental do glioblastoma e sua presença é um dos mais fortes preditores de comportamento agressivo entre os tumores astrocíticos difusos. Apresentando-se na neuroimagem como um núcleo hipodenso dentro de uma borda que aumenta o contraste, a necrose constitui áreas de tecido tumoral não viável que podem variar de extremamente pequeno a mais de 80% da massa tumoral total. Proporções mais elevadas de necrose na ressonância magnética (RM) têm sido associadas a uma sobrevivência mais curta. A extensão da necrose está também relacionada com o perfil transcricional do tumor¹.

Genética do glioblastoma

A transformação maligna das células neuroepiteliais é um processo em várias etapas, impulsionado pela aquisição sequencial de alterações genéticas e epigenéticas. Das neoplasias astrocíticas, o glioblastoma contém o maior número de alterações genéticas. As secções seguintes concentram-se no chamado glioblastoma primário do tipo IDH, que difere no seu perfil genético do chamado glioblastoma secundário do tipo IDH mutado (ver *Glioblastoma, IDH mutado*). Muitas das alterações genéticas características dos glioblastomas do tipo IDH selvagem estão também presentes na maioria dos gliomas do tipo IDH selvagem de SNC da OMS, sugerindo que esses vários graus de tumores do tipo IDH selvagem constituem um *continuum* de doença e reforçando ainda mais a necessidade de distinguir os gliomas difusos do tipo IDH selvagem do tipo IDH mutado¹.

Citogenética, alterações cromossômicas numéricas e genômicas

O ganho cromossômico 7p, em combinação com a perda de 10q, é a alteração genética mais frequente no glioblastoma. Essa combinação está associada à amplificação do EGFR. O EGFR é o gene mais frequentemente amplificado nos glioblastomas e está associado à superexpressão. De 70% a 90% dos glioblastomas com superexpressão de EGFR mostram a amplificação do EGFR. A perda alélica da região cromossômica contendo o gene PTEN ocorre em 75% a 95%

dos glioblastomas, enquanto que as mutações PTEN estão presentes em 30% a 44% dos casos. As alterações no percurso da proteína do retinoblastoma ocorrem em quase 80% de todos os glioblastomas. Nos glioblastomas, as alterações CDKN2A e RB1 são mutuamente exclusivas. A região promotora do TERT contém dois *hotspots* para mutações pontuais, sendo a maioria dos glioblastomas (~80%) portadores dessas mutações. Dentro dos gliomas difusos adultos do tipo IDH, as mutações promotoras do TERT estão inversamente correlacionadas com as mutações TP53. São frequentes em glioblastomas do tipo IDH1, mas raras em glioblastomas secundários (IDH1 mutado) e astrocitomas. As mutações TERT são também frequentes nos oligodendrogliomas¹.

Mutações IDH

As mutações dos genes IDH1 e IDH2, que codificam IDH1 e IDH2, são frequentes em astrocitomas difusos, astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas, oligodendrogliomas anaplásicos, oligoastrocitomas e oligoastrocitomas anaplásicos (ocorrendo em mais de 70% dos casos). Essas mutações estão presentes em quase todos os glioblastomas que progrediram de astrocitomas (isto é, glioblastomas secundários clinicopatologicamente definidos), mas são excepcionais nos glioblastomas primários e ausentes nos astrocitomas pilocíticos. Um glioblastoma clinicamente primário com uma mutação IDH1 pode ser mal classificado e pode, efetivamente, constituir um glioma assintomático de grau inferior, que progrediu e só se tornou sintomático como um glioblastoma secundário. Assim, as mutações IDH1 constituem uma assinatura molecular de um grupo separado de glioblastomas, que pode ser sinônimo do tipo secundário. Notavelmente, a presença da mutação IDH1 é incompatível com o diagnóstico de glioblastoma do tipo IDH selvagem.

2.9. Glioblastoma, IDH mutado

Um glioma de alto grau com diferenciação predominantemente astrocítica, com atipias nucleares, pleomorfismo celular (na maioria dos casos), atividade mitótica e, tipicamente, um padrão de crescimento difuso, bem como proliferação microvascular e/ou necrose, com uma mutação no gene IDH1 ou IDH2. As mutações IDH são consideradas como um marcador molecular de diagnóstico definitivo dos glioblastomas derivados de astrocitoma difuso de IDH mutado ou de astrocitoma anaplásico de IDH mutado, que é mais objetivo do que os critérios clínicos e/ou histopatológicos. É um tumor de SNC grau IV da OMS.

2.10. Glioblastoma, SOE

Um glioma de alto grau com diferenciação predominantemente astrocítica, apresentando atipias nucleares, pleomorfismo celular (na maioria dos casos),



atividade mitótica e, tipicamente, um padrão de crescimento difuso, bem como proliferação microvascular e/ou necrose, no qual o estado de mutação do IDH não foi completamente avaliado.

A determinação do estado de mutação IDH é importante para todos os glioblastomas. Contudo, se não for possível efetuar testes completos (ver os parâmetros genéticos em *Glioblastoma, tipo IDH selvagem*), o diagnóstico de glioblastoma, SOE, pode ser feito, desde que as variantes histológicas de glioblastoma de células gigantes, gliossarcoma e glioblastoma epitelióide possam ser descartadas.

2.11. Glioma difuso de linha média, H3 K27M mutado

Um glioma infiltrativo de alta qualidade de linha média, com diferenciação astrocítica predominante e uma mutação K27M em H3F3A ou HIST1H3B/C. Os gliomas difusos da linha média surgem tipicamente na ponte, no tálamo ou na medula espinal, com exemplos ocasionais envolvendo o cerebelo.

Os gliomas de linha média difusa infiltram-se nas estruturas de matéria cinzenta e branca. As células tumorais são geralmente pequenas e monomórficas, mas podem ser grandes e pleomórficas. Têm tipicamente uma morfologia astrocítica, embora a morfologia oligodendroglial seja também um padrão reconhecido. Cerca de 10% dos casos carecem de atividade mitótica, proliferação microvascular e necrose. Os casos restantes exibem frequentes figuras mitóticas, bem como focos de necrose e proliferação microvascular. No entanto, o grau da OMS não prevê geneticamente o resultado em casos de glioma difuso de linha média difusa H3 K27M, corresponde ao tumor de SNC grau IV da OMS.

2.12. Oligodendroglioma, IDH mutado e 1p/19q codeletado

Um glioma difusamente infiltrante, de crescimento lento, com mutação IDH1 ou IDH2 e codeleção nos braços cromossômicos 1p e 19q¹. Histologicamente, o oligodendroglioma 1p/19q codeletado é composto por células tumorais morfológicamente semelhantes a oligodendrócitos, com núcleos isomórficos arredondados e um citoplasma artefactualmente inchado em secções de parafina processada rotineiramente. A presença de um componente de tumor astrocítico é compatível com o diagnóstico quando os testes moleculares revelam a combinação definidora da entidade da mutação IDH e da codeleção 1p/19q.

Os oligodendrogliomas são gliomas difusamente infiltrantes de celularidade moderada que, em casos clássicos, são compostos por células monomórficas com núcleos redondos uniformes e auréolas perinucleares variáveis em secções de parafina (um aspecto de favo de mel ou de ovo frito). Características adicionais incluem microcalcificações, degeneração mucoide/cística e uma densa

rede de capilares de ramificações delicadas. A atividade mitótica ou está ausente ou é baixa. A atipia nuclear e uma mitose ocasional são compatíveis com o diagnóstico de um tumor de grau II da OMS, mas a atividade mitótica rápida, a proliferação microvascular proeminente e a necrose espontânea são indicadores de anaplasia, correspondendo ao grau III do tumor de SNC da OMS (ver *Oligodendrolioma anaplásico, mutado IDH e 1p/19q codeletado*).

Composição celular

Os oligodendrogliomas são tumores moderadamente celulares. Áreas de celularidade aumentada, muitas vezes sob a forma de nódulos circunscritos, podem ocorrer em alguns tumores bem diferenciados, pelo que é necessária uma ampla amostragem para ressecção. No entanto, pequenas biópsias, por vezes, mostram apenas células oligodendrogliomas dispersas, infiltrando o parênquima cerebral, que são identificáveis pelos seus núcleos característicos e (se a mutação IDH mais comum estiver presente) por imuno-histoquímica para IDH1 R132H mutado. As células clássicas dos oligodendrócitos têm núcleos uniformemente arredondados e ligeiramente maiores do que os dos oligodendrócitos normais e mostram um aumento da densidade de cromatina ou um delicado padrão de sal e pimenta semelhante ao dos tumores neuroendócrinos. Uma membrana nuclear distinta é frequentemente aparente. No material rotineiramente fixado em formol e incluído em parafina, há uma tendência para a degeneração das células tumorais por inchaço agudo, o que resulta em uma célula redonda aumentada, com uma membrana celular bem definida e citoplasma claro em torno de um núcleo esférico central. Isso cria o aspecto típico de favo de mel ou de ovo frito, que, embora artefactual, é uma característica de diagnóstico útil quando presente. Contudo, esse artefato não é visto em preparações de esfregaço ou secções congeladas, podendo também estar ausente em tecidos rapidamente fixados e em secções de parafina feitas de material congelado.

Veja esse conteúdo na íntegra
acessando a OC Academia:
<http://ocacademia.com>

