



Glioblastoma Multiforme Grau 4 – Um desafio para o Clínico

Daniela Filipa Soares dos Santos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco Javier Ros Forteza

fevereiro de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Daniela Filipa Soares dos Santos, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 45000 de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 05/02/2024

Daniela Santos.

Dedicatória

Quero dedicar à M.H. pelo seu suporte constante e as suas velinhas ao longo de todo o curso.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus pais por serem os meus pilares, pela educação que me deram e por todos os sacrifícios que fizeram para eu poder alcançar o meu sonho, sem eles não teria sido possível chegar até aqui.

Quero agradecer também ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Javier Ros Forteza, que sem o seu apoio não teria conseguido finalizar a dissertação. Obrigada por me orientar nesta difícil etapa, por toda ajuda e disponibilidade.

À minha tia que mesmo longe esteve sempre a torcer por mim. Foi o meu pilar durante todo o curso.

Agradecer também ao meu namorado Gonçalo e toda a sua família pelo apoio e conforto inabalável em todas as etapas.

Sem esquecer as pessoas que possibilitaram o acesso a toda a informação, sem o qual esta dissertação não existiria, o meu muito obrigado.

Não podia deixar de agradecer às minhas gatas por me manterem a sanidade mental necessária para todos os obstáculos da vida.

O meu sincero e genuíno obrigado.

Resumo

O Glioblastoma Multiforme (*GBM*) é o tumor maligno mais comum e agressivo encontrado no sistema nervoso central, altamente letal com uma taxa média de sobrevida de menos de 15 meses e grande recorrência. São tumores cerebrais intrínsecos originários de células-tronco neurogliais ou células progenitoras. Mais de 90% dos glioblastomas são tumores do tipo *IDH* (isocitrato desidrogenase) *wild type*. A incidência aumenta com a idade e os homens são mais afetados. Apesar de alguns casos raros de predisposição genética e exposição à irradiação, não há fatores de risco conhecidos para este tipo de tumor.

Desde 2005 que o tratamento para o *GBM* é uma abordagem multidisciplinar que envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia (nomeadamente com temozolomida). No entanto, é importante notar que o tratamento do *GBM* ainda é um grande desafio clínico devido à agressividade do tumor, à sua natureza infiltrativa e à sua tendência em recidivar.

É importante notar que, apesar dos esforços significativos na pesquisa e no desenvolvimento de novas terapias, o *GBM* continua também sendo um tumor cerebral desafiador de tratar. A participação em ensaios clínicos pode ser uma opção para alguns pacientes que desejam acessar tratamentos experimentais em busca de melhores resultados. A pesquisa continua avançando na busca por tratamentos mais eficazes e, eventualmente, uma cura para o glioblastoma.

Apresentam-se dois casos clínicos de dois adultos, do sexo masculino, o caso 1 com quarenta e dois anos de idade e o caso 2 com cinquenta e dois anos, com diagnóstico clínico e histológico, de glioblastoma multiforme grau 4 em Junho de 2019 e Julho de 2016 respetivamente. O sintoma inicial do caso 1 foi a sonolência excessiva, que impactava a vida profissional do paciente. A zona cerebral atingida foi o lobo frontal, o que levou a alterações de comportamento ao longo da progressão do tumor, nomeadamente de cariz sexual. O paciente apresentava ecolalia severa e manteve este tipo de conduta até aparecerem sintomas de falta de controle de esfíncteres, deterioração das funções motoras e falência multiorgânica. O utente acabaria por falecer na unidade de cuidados paliativos (CP) da cidade do Fundão a 16 de Janeiro de 2020. No caso 2, o sintoma inicial foi também sonolência excessiva e apresentou-se no Serviço de Urgência (SU) com cefaleias holocranianas e vômitos. A zona acometida inicialmente foi o lobo parietal, sem grande sintomatologia ao longo de sua evolução. Foi submetido a várias cirurgias e tratamentos, tendo vindo a falecer no domicílio a 02 de Abril de 2021.

Com a presente revisão bibliográfica pretende-se reunir a informação atualizada sobre os aspetos mais relevantes relacionados com os glioblastomas, especialmente em estadio 4 e apresentar dois casos clínicos da patologia em questão, com evoluções distintas.

O objetivo desta dissertação é aumentar e promover o conhecimento científico relativamente a esta patologia agressiva ainda sem tratamento de intuito curativo, através destes casos clínicos reais. Pretende-se também fomentar a atenção dada aos doentes, pela vasta e variada apresentação dos sintomas desta patologia.

Para suporte teórico vai ser realizada uma revisão bibliográfica, através de bases de dados Pub MED com as palavras-chave “glioblastoma multiforme”, “malignidade”, “tumor cerebral primário”, “mortalidade”, “nova classificação” podendo incluir outras fontes de informação como por exemplo o site da *WHO* e revistas de neurologia.

Palavras-chave

glioblastoma multiforme; malignidade; mortalidade; tumor cerebral primário; nova classificação

Abstract

Glioblastoma multiforme (*GBM*) is the most common and aggressive malignant tumor found in the central nervous system, highly lethal with an average survival rate of less than 15 months and high recurrence. They are intrinsic brain tumors originating from neuroglial stem cells or progenitor cells. More than 90% of glioblastomas are *IDH* (isocitrate dehydrogenase) wild-type tumors. The incidence increases with age and men are more affected. Despite some rare cases of genetic predisposition and exposure to irradiation, there are no known risk factors for this type of tumor.

Since 2005, treatment for *GBM* has been a multidisciplinary approach involving surgery, radiotherapy and chemotherapy (namely temozolomide). However, it is important to note that the treatment of *GBM* is still a major clinical challenge due to the aggressiveness of the tumor, its infiltrative nature and its tendency to recur.

It is important to note that despite significant efforts in research and development of new therapies, *GBM* also remains a challenging brain tumor to treat. Participation in clinical trials may be an option for some patients who wish to access experimental treatments in search of better results. Research continues to advance in the search for more effective treatments and, eventually, a cure for glioblastoma.

Two clinical cases of two male adults are presented, case one at forty-two years of age and case 2 at fifty-two years of age, with a clinical and histological diagnosis of grade 4 glioblastoma multiforme in June 2019 and July 2016 respectively. The initial symptom of case 1 was excessive drowsiness, which impacted the patient's professional life. The brain area affected was the frontal lobe, which led to behavioral changes throughout the progression of the tumor, particularly of a sexual nature. The patient had severe echolalia and continued this type of behavior until symptoms of lack of sphincter control, deterioration of motor functions and multiorgan failure appeared. The user ended up dying in the palliative care unit in the city of Fundão on January 16, 2020. In case 2, the initial symptom was also excessive drowsiness and he presented to the Emergency Department with holocranial headaches and vomiting. The initially affected area was the parietal lobe, without major symptoms throughout its evolution. He underwent several surgeries and treatments and died at home on April 2, 2021.

With this bibliographical review, we intend to gather updated information on the most relevant aspects related to glioblastomas, especially in stage 4, and to present two clinical cases of the pathology in question, with distinct evolutions.

The objective of this dissertation is to increase and promote scientific knowledge regarding this aggressive pathology that still has no curative treatment, through these real clinical cases. It is also intended to encourage the attention given to patients, due to the vast and varied presentation of the symptoms of this pathology.

For theoretical support, a bibliographical review will be carried out, using Pub MED databases with the keywords “glioblastoma multiforme”, “malignancy”, “primary brain tumor”, “mortality”, “new classification” and may include other sources of information, such as the *WHO* website and neurology journals.

Key words

glioblastoma multiforme; malignancy; mortality; primary brain tumor; new classification

Índice

1.	Introdução	25
1.1.	Glioblastoma – desvendando um tumor cerebral fatal	25
1.2.	Importância do tópico	26
2.	Objetivos	26
3.	Metodologia	27
4.	Desenvolvimento teórico	27
4.1.	Caracterização do Glioblastoma.....	27
4.1.1.	Epidemiologia.....	27
4.1.2.	Características biológicas do tumor	28
4.1.3.	GRAU 4 - Glioblastoma	29
4.1.4.	Clínica	30
4.2.	Origem Localização e Classificação WHO.....	31
4.2.1.	Patogênese genética.....	31
4.2.2.	Classificação.....	32
4.3.	Diagnóstico e estadiamento	35
4.3.1.	Exames diagnósticos	35
4.4.	Tratamento – abordagem multimodal.....	36
4.4.1.	Abordagem Cirúrgica.....	36
4.4.2.	Radioterapia e Quimioterapia	36
4.5.	Gerenciamento de sintomas e cuidados paliativos	37
4.5.1.	Cuidados paliativos.....	37
4.6.	Prognóstico e qualidade vida.....	37
4.6.1.	Fatores de risco e protetores	39
4.6.2.	Qualidade de Vida	40
4.7.	Avanços científicos	40
4.7.1.	Imunoterapia	41
4.7.2.	Precisão Oncológica e terapia alvo.....	41
4.7.3.	Alvos epigenéticos	42
4.7.4.	Nano tecnologia	42
5.	Estudo de casos clínicos	43

5.1. Caso Clínico 1	43
5.2. Caso Clínico 2	56
6. Conclusão	70
7. Referências Bibliográficas	72
Apêndices	75
Anexos	76

Lista Figuras

Figura 1 - Testes moleculares importantes para estabelecer o diagnóstico e prognóstico das entidades tumorais, figura traduzida e modificada (21).....	32
Figura 2 - Classificação dos gliomas difusos baseado nas características histológicas e moleculares em 2016 (21).....	33
Figura 3 - Classificação dos gliomas difusos baseado nas características histológicas e moleculares em 2021 (21).....	33
Figura 4 - Classificação de gliomas difusos do tipo adulto, 2016>2021 (22).....	34
Figura 5 - Novos alvos terapêuticos para glioblastoma (4).	41
Figura 6 - Estudo macroscópico e histológico realizado a 26/06/2019.....	48
Figura 7 – Resultado do teste genético de 26/06/2019.....	48
Figura 8 - Relatório complementar do teste genético de dia 26/06/2019.....	49
Figura 9 - Cronologia da evolução do paciente P.L. Caso 1.	53
Figura 10 - TC CE a 05/06/2019 no CHUCB (A-B: cortes axiais sem CEV).	53
Figura 11 – RM CE 6/6/2019 (A-D: T2 axial, FLAIR axial, Difusão axial, T2 coronal).....	54
Figura 12 - TC CE a 17/06/2019 e após 1mês da craniotomia (A-C: corte axial com CEV, pós craniotomia, corte axial sem CEV, pós 1 mês da craniotomia, corte axial com CEV pós 1 mês craniotomia).....	54
Figura 13 - TC CE 14/10/2019 após 3 meses da craniotomia (A- D: cortes axiais com CEV).	55
Figura 14 - TC CE 14/10/2019, após 3 meses da craniotomia (A-B: corte coronal com CEV, corte sagital com CEV).....	55
Figura 15 - RM CE 10/12/2019 (A-D: T2 axial, T1 axial, FLAIR Tirm axial, Difusão axial).	55

Figura 16 – Espectroscopia de 10/12/2019, referente à última RM CE, com evidente elevação do pico de colina.....	56
Figura 17 - Estudo macroscópico e histológico realizado a 27/07/2016.	59
Figura 18 – Resultado do teste genético de 27/07/2016.	60
Figura 19 – Relatório complementar do teste genético de dia 27/07/2016.....	60
Figura 20 - Teste de técnica molecular FISH para avaliação de codeleção 1p19q dia 5/8/2016.	60
Figura 21 - Teste FoundationOne.	61
Figura 22 - Cronologia da evolução do paciente A.L. Caso 2.....	65
Figura 23 - TC CE 20/07/2016 (A-C: corte axial sem CEV, corte axial com CEV, corte axial superior com CEV).....	65
Figura 24 – RM CE 22/07/2016 (A-C: FLAIR tirm axial, T2 Hemo axial, T2 axial).	66
Figura 25 – RM CE 05/08/2016, pós craniotomia a 27/07/2016 (A-C: FLAIR tirm axial, T2 axial, T1 sagital).	66
Figura 26 – RM CE 02/01/2017 (A-B: FLAIR tirm axial, T2 axial).	66
Figura 27 – RM CE 24/11/2017 (A-C: FLAIR axial, T1 Gad axial, DP T2 axial).	67
Figura 28 - RM CE 27/02/2019 pré cirúrgica. Cirurgia a 04/03/2019 (A-C: FLAIR axial, T1 Gad axial, T1 Gad sagital).	67
Figura 29 – RM CE 05/06/2019 (A-B: FLAIR axial, Difusão axial).	68
Figura 30 - RM CE 10/03/2021 (A-D: FLAIR axial, T1 axial com gadolínio, MPR coronal, MPR sagital).....	68

Lista Tabelas

Tabela 1 - Classificação de Karnofsky – KPS (33).....	38
Tabela 2 – Escala ECOG, tabela traduzida (34).....	38
Tabela 3 - Evolução do estado do doente durante os cuidados paliativos no Fundão, até ao dia do óbito.	51
Tabela 4 - Tabela comparativa entre os dois casos clínicos.....	69

Lista de Acrónimos

AC	Auscultação Cardíaca
ADC	Difusão
AP	Auscultação Pulmonar
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BHE	Barreira Hemato Encefálica
CE	Crânio Encefálico
CEV	Contraste Endo Venoso
CHUC	Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
CNS5	Central Nervous System 5
CP	Cuidados Paliativos
CUF	Companhia União Fabril
DNA	Deoxyribonucleic acid - Ácido desoxirribonucleico
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth factor receptor - Recetor do fator de crescimento epidérmico
FISH	Fluorescence in situ hybridization
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery - Recuperação de inversão atenuada por fluido
GBM	Glioblastoma Multiforme
GCS	Glasgow Coma Scale - Escala de Coma de Glasgow
GFAP	Glial fibrillary acidic protein - Proteína ácida fibrilar glial
IDH1	Isocitrato Desidrogenase 1
IDH2	Isocitrato Desidrogenase 2
KPS	Karnofsky Performance Status
MGMT	Methylguanine Methyl transferase – Metilguanina metil transferase
NF1	Neurofibromatose 1
NGS	Next Generation Sequencing – Sequência de Nova Geração
OMS	Organização Mundial Saúde
PDGFRA	Platelet derived growth factor receptor A - Recetor A do fator de crescimento das plaquetas
PET	Positron Emission Tomography – Tomografia de Emissão de Positrões
PFC	Paralisia Facial Central
PTEN	Phosphatase and tensin homolog – Homólogo de fosfatase e tensina
QT	Quimioterapia
RA	Ruídos Adventícios
RCP	Reflexo Calcâneo Plantar
RHA	Ruídos Hidroaéreos
RM	Ressonância Magnética
RNA	Ribonucleic acid - Ácido ribonucleico
ROT	Reflexo Osteo Tendinoso
RT	Radioterapia
SNC	Sistema Nervoso Central
SU	Serviço de Urgência
TC	Tomografia Computorizada
TERT	Telomerase reverse transcriptase - Transcriptase reversa da telomerase
TP 53	Tumor protein 53 – proteína de Tumor 53
TVP	Trombose Venosa Profunda
WHO	World Health Organization

1. Introdução

1.1. Glioblastoma – desvendando um tumor cerebral fatal

O cérebro humano é um vasto universo, uma rede intrincada de bilhões de células interconectadas, onde pensamentos, memórias e personalidades residem. Agora imagine-se uma intrusão devastadora nesse universo, a presença do *Glioblastoma Multiforme (GBM)*, um tumor enigmático e fatal.

O *GBM* é o tumor cerebral maligno mais comum nos adultos e também o mais agressivo. Os tumores malignos são cerca de 2% dos tumores nos humanos (1), são relativamente raros, chamando a atenção para a capacidade ou o microambiente em que estes se desenvolvem, o sistema nervoso central (2). O Sistema Nervoso Central (SNC) é, de forma inata, não permissivo à invasão destas células cancerígenas (2).

É quando falha a capacidade deste microambiente, que está equipado para controlar de forma disciplinada e organizada a proliferação celular, que ocorre o desenvolvimento de tumores, entre eles o *GBM* (2).

O *GBM* provém das células gliais, e é chamado de "multiforme" devido à sua capacidade de se apresentar de maneira variada em termos de aparência celular e estrutura. O glioblastoma é conhecido por sua invasão agressiva, crescimento rápido e resistência aos tratamentos, tornando-o um dos tumores cerebrais mais desafiadores de tratar (3,4).

Segundo estudos, uma das características dos tumores malignos é o facto de poderem metastizar para qualquer local do organismo, seja por via hemática ou linfática, sendo necessário fazer estadiamento. No caso do *GBM* em grau 4 a literatura refere algo distinto. Metástases extra craniais são muito raras, afetando cerca de 0,4-0,5% de todos os pacientes com *GBM* (5).

A causa deste fenómeno é atribuída a várias condições, entre elas (5):

- O facto do *GBM* ter uma progressão intra cranial muito rápida, leva a que o tumor não se consiga difundir sistemicamente de forma bem-sucedida, durante a baixa sobrevida inerente ao *GBM*, desde que é diagnosticado.
- O microambiente não favorável para a disseminação de células tumorais, como as meninges, a espessa membrana basal e a barreira hemato encefálica (BHE).
- Ausência de ambiente adequado para a multiplicação de células metastáticas.

1.2. Importância do tópico

O *GBM* apresenta várias dificuldades clínicas que o tornam particularmente desafiador de tratar e compreender. Algumas das principais dificuldades associadas ao *GBM* incluem:

- Agressividade e sua capacidade de invasão.
- Recorrência.
- Heterogeneidade tumoral.
- Barreira hematocefálica.
- Fatores de resistência.
- Complexidade genómica.
- Limitações cirúrgicas.

Desta forma, tem sido ao longo dos tempos, um desafio enorme alterar o prognóstico sombrio deste tumor, e automaticamente, destacando a necessidade contínua de pesquisa e desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e estratégias de tratamento para melhoria de prognósticos dos pacientes.

2. Objetivos

Foram seguidos dois casos de *GBM* que motivaram a realização desta monografia, de modo a conhecer o “estado de arte” desta entidade. Assim, os objetivos desta dissertação são os seguintes:

- Realizar uma revisão da literatura, com a abordagem dos aspetos mais relevantes do *GBM*, nomeadamente da epidemiologia, fisiopatologia, características clínicas, abordagem diagnóstica, tratamento e prognóstico.
- Incentivar e fomentar a importância de valorizar todos os sintomas, devido à variabilidade de sintomatologia apresentada por esta patologia, de forma a não ser desvalorizada ou confundida e adiado o seu tratamento.
- Apresentar e discutir dois casos clínicos de Glioblastoma Multiforme Grau 4, caso 1 do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB), cujo doente foi transferido de seguida para o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), e posteriormente para cuidados paliativos do Hospital Fundação. Caso 2 do CHUC e CUF Porto.

3. Metodologia

Para a realização da presente revisão bibliográfica foi feita uma pesquisa entre Junho de 2023 e Novembro de 2023, na base de dados internacional Pub MED, com as seguintes palavras-chave: “glioblastoma multiforme”; “malignidade”, “mortalidade”; “tumor cerebral primário”; “nova classificação”. Foi aplicado um filtro relativamente à data de publicação, com preferência para os últimos 5 anos. Dos artigos encontrados, foram selecionadas as publicações em inglês, português, ou espanhol, de acordo com a relevância do título e resumo, com o artigo completo disponível online, com o número de citações e o fator de impacto da revista. Foram excluídos estudos pediátricos. Sempre que uma referência dos artigos selecionados fosse considerada relevante, foi consultado o artigo original. Adicionalmente foram incluídos artigos relevantes mais antigos para contextualização e enquadramento clínico.

Também foram consultados o website World Health Organization (*WHO*), revistas de Neurologia e os capítulos 13, 20, 21 e 86 da 20^a edição do Harrison.

A informação clínica utilizada para a descrição dos casos clínicos foi obtida através da visualização dos relatórios das consultas e diários realizados no CHUCB, CHUC (serviço de Neurocirurgia) e CUF, bem como os resultados dos exames complementares de diagnóstico realizados nestas instituições. Todos os recursos foram anonimizados, de forma a cumprir o direito à preservação da identidade e sigilo médico. Em anexos encontra-se o consentimento dado pela comissão de ética do CHUCB (Anexo 3) e o requerimento, pedido pelo filho do óbito, para acesso a toda a informação clínica proveniente do CHUC (Anexo 1 e Anexo 2), mais o consentimento informado e uso de imagem (Apêndice 1). Relativamente ao caso 2, a esposa do paciente forneceu toda a informação clínica relevante para a apresentação do caso juntamente com o consentimento informado e uso de imagem (Apêndice 1).

4. Desenvolvimento teórico

4.1. Caracterização do Glioblastoma

4.1.1. Epidemiologia

De acordo com a literatura atual o glioblastoma é o tipo mais comum de tumor cerebral primário em adultos (6,7). Ele representa aproximadamente 15% de todos os tumores cerebrais primários (6).

Este tumor agressivo tem uma incidência de 4000 novos casos por ano nos Estados Unidos e tem vindo a aumentar as suas taxas de incidência na Austrália, Finlândia, América do Sul e Europa (8).

A incidência do glioblastoma pode variar de acordo com a localização geográfica e a população estudada. Ele pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum em adultos mais velhos. A idade média no momento do diagnóstico é a sexta ou sétima década de vida. Não parece haver uma diferença significativa na incidência do glioblastoma entre homens e mulheres, ou seja, ambos os sexos podem ser afetados de maneira semelhante (6).

Os fatores de risco específicos para o glioblastoma ainda não são completamente compreendidos. Foi observado que algumas formas de glioblastoma têm componentes genéticos, e mutações em genes específicos podem estar envolvidas no desenvolvimento da doença. É importante ressaltar que o glioblastoma é uma doença rara e grave e muitas vezes de difícil tratamento, exigindo uma abordagem multidisciplinar que envolve cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapias inovadoras. A compreensão da epidemiologia da doença é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes (9).

4.1.2. Características biológicas do tumor

Relativamente a estes tumores cerebrais primários do SNC, que em comparação com a maioria dos tumores primários têm pouca incidência, pode-se dividir da seguinte forma: meningiomas, que correspondem a cerca de 35% e são benignos; gliais, cerca de 30%, 80% dos quais são malignos; schwannomas, 10%; e linfomas do SNC cerca de 2%. É importante ressaltar que as metástases cerebrais de cânceres sistémicos são cerca de três vezes mais comuns que os tumores primários (10).

Os gliomas, astrocitomas mais oligodendrogliomas podem ser classificados com base em duas alterações moleculares recorrentes, são elas as mutações Isocitrato Desidrogenase (*IDH*) e co deleção 1p/19q.

Quando existem mutações *IDH* e o 1p/19q intacto normalmente são de baixo grau (10).

Os astrocitomas apresentam 4 graus (10):

- Grau 1: astrocitoma pilocítico juvenil, astrocitoma subependimário de células gigantes.
- Grau 2: astrocitoma difuso.

- Grau 3: astrocitoma anaplásico (com manifestações histológicas e clínicas intermediárias).
- Grau 4: Glioblastoma.

4.1.3. GRAU 4 - Glioblastoma

A maioria dos astrocitomas são de alto grau. Se apresentar a mutação *IDH*, cerca de 10%, tem um melhor prognóstico, assim como os que evoluem a partir de um tumor de menor grau.

Existem 4 subtipos moleculares (10):

- Clássico: sobreativação da via do recetor do fator de crescimento epidérmico – *EGFR*.
- Pró-neural: sobreativação do recetor Alfa do fator de crescimento de plaquetas-*PDGFRA*, mutação *IDH* e expressão de marcadores neurais.
- Mesenquimal: Expressão de marcadores mesenquimais e perda do gene *NF*.
- Neural: Expressão de marcadores neurais e sobreactividade do *EGFR*.

O *GBM IDH-wildtype* constitui o subtipo mais comum e agressivo, com alta heterogeneidade inter e intratumoral (11).

A variante *IDH* mais comum no glioma é a mutação *IDH1 R132H*, para a qual existe uma coloração imuno-histoquímica rápida(12). Existem outros fatores que podem determinar o grau de invasividade ou influenciar o prognóstico do doente.

O *Ki-67* é uma proteína nuclear persistentemente expressa em todas as fases do ciclo celular, é amplamente utilizado como marcador de proliferação de células tumorais humanas (13). Diferentes estudos investigaram o potencial prognóstico do índice de marcação *Ki-67* em gliomas, que reflete o estado proliferativo fisiológico das células nas quais esse marcador é expresso. O índice de marcação *Ki-67* vem tendo importância como um marcador prognóstico no *GBM* (14).

Segundo estudos, houve uma associação positiva entre o índice *Ki-67* e o volume da zona de edema no *GBM* (8)(15).

A existência ou não de metilação do promotor *MGMT* é o biomarcador molecular mais preditivo de prognóstico e aproximadamente 40% dos glioblastomas do tipo *IDH wild-type* são metilados (12).

O *TP53* é um dos genes mais comumente alterados nos tumores. A via p53-ARF-MDM2 está fragmentada em 84% dos pacientes com glioblastoma e 94% das linhagens celulares de glioblastoma. Componentes modificados da via *p53* interferem na invasão, migração, proliferação e evasão de apoptose das células cancerígenas (14).

A proteína glial fibrilar ácida (*GFAP*) é uma proteína de filamento intermediário, pertencente a família das proteínas do citoesqueleto, amplamente expressa em células astrogliais, bem como nas células do *GBM*. Mudanças no splicing alternativo da *GFAP* estão ligadas à malignidade do glioma (14,16). A perda da expressão de *GFAP* indica células tumorais significativamente indiferenciadas, constituindo assim um biomarcador diagnóstico para *GBM* (14,16).

O *EGFR* é uma tirosina quinase transmembrana localizada na banda cromossômica *7p12* (17). Sendo um oncogene potente, as neoplasias desenvolveram uma forma de aumentar a atividade deste gene. O *EGFR* é modificado de várias maneiras em diferentes graus de astrocitoma, especialmente no glioblastoma, por superexpressão, amplificação e deleção. Alterações do *EGFR* promovem proliferação, sobrevivência, angiogênese e invasão. Foi demonstrado que a amplificação do *EGFR* promove também resistência à radioterapia e quimioterapia (17).

4.1.4. Clínica

Os sinais e sintomas apresentados resultam, de um modo geral, da infiltração ou compressão pelo tumor do tecido cerebral normal, do edema peri tumoral e, por vezes, da hemorragia. A apresentação destes sintomas é sempre variável, dependendo da localização cerebral (9).

A vascularização e o líquido cefalorraquidiano podem também estar comprometidos, levando a défices neurológicos progressivos e ao aumento da pressão intracraniana. A sintomatologia produzida pode dividir-se em específica e não específica. A específica é provocada pela localização intracraniana do tumor, manifesta-se por sinais neurológicos lateralizadores como a paresia, a afasia e os défices visuais. As convulsões são um sintoma comum, ocorrendo em cerca de 25% dos gliomas de alto grau e podem ser parciais ou generalizadas. A hemorragia tumoral está, geralmente, associada com os gliomas de alto grau, ocorrendo em 5 a 8% dos glioblastomas multiformes. A hemorragia pode apresentar-se como um Acidente Vascular Cerebral - AVC. As alterações do estado de consciência

associadas a cefaleias podem sugerir uma hemorragia intracraniana, em vez de um enfarte cerebral.

A sintomatologia não específica é representada pelas cefaleias, náuseas e vômitos, que são provocados pelo aumento da pressão intracraniana (3,18). Devido à disponibilidade da TC (Tomografia Computorizada) e da RM (ressonância magnética), o papiledema é, atualmente, visto em menos de 10% dos casos, mesmo quando os sintomas de aumento da pressão intracraniana estão presentes (18). Diferentes estudos realizados mostram que, pela apresentação variada da sintomatologia, é muitas das vezes confundido com outras patologias, no entanto tratar de imediato causas sugestivas de outras patologias pode fazer diferença na vida do doente, caso não se trate de tumor. Por exemplo a trombólise em casos de suspeita de AVC num tumor glial é segura, não provocando sinais de isquemia cerebral (19).

4.2. Origem Localização e Classificação WHO

4.2.1. Patogênese genética

O *GBM* é mais comumente localizado no andar supratentorial, e mais frequentemente no lobo frontal, as localizações mais raras são tronco cerebral e cerebelo (6).

Os avanços na tecnologia, especialmente no âmbito da genômica, têm vindo a aumentar o conhecimento das mudanças moleculares que causam o *GBM*. Os marcadores moleculares usados traduzem informação prognóstica e preditiva, facilitando e diferenciando diferentes tipos de tumor, e desta forma oferecendo mais compreensão sobre progressão do tumor, criando alvos terapêuticos (6).

Genes GBM

Mutação ATRX (a-thalassemia/mental-retardation-syndrome-X-linked).

Mutação do TERT (Telomerase Reverse Transcriptase).

Mutação TP53 (Tumor protein P53).

Mutação B-RAF V600E.

GATA4 (gata-binding protein 4).

FGFR1 (Fibroblast growth factor receptor 1).

EGFR (epidermal growth factor receptor).

MGMT (O6-methylguanine DNA methyltransferase).

WT1 (Wilms tumor gene).

PTEN (Phosphatase and tensin homolog).

4.2.2. Classificação

A nomenclatura e diagnóstico standard internacional para os gliomas é feita através da classificação da *WHO*.

A classificação foi revista em 2021 passando a ser a quinta edição, denominada Central Nervous System - CNS5 (20). O CNS5 da OMS apresenta mudanças substanciais, avançando ainda mais no papel do diagnóstico molecular na classificação de tumores do SNC, mas permanecendo enraizado em outras abordagens estabelecidas para a caracterização de tumores, incluindo histologia e imuno-histoquímica (20) (Figura 1).

Uma adequada classificação que tem em consideração as características moleculares dos tumores do SNC é uma mais-valia para um correto diagnóstico, prognóstico, terapia adaptada e possível introdução em ensaios clínicos (21) (Figura 2 e Figura 3).

A classificação da *WHO* para os tumores do SNC em 2021 alterou também a sua numeração de números romanos para numeração arábica para a nomenclatura dos graus dos tumores (21).

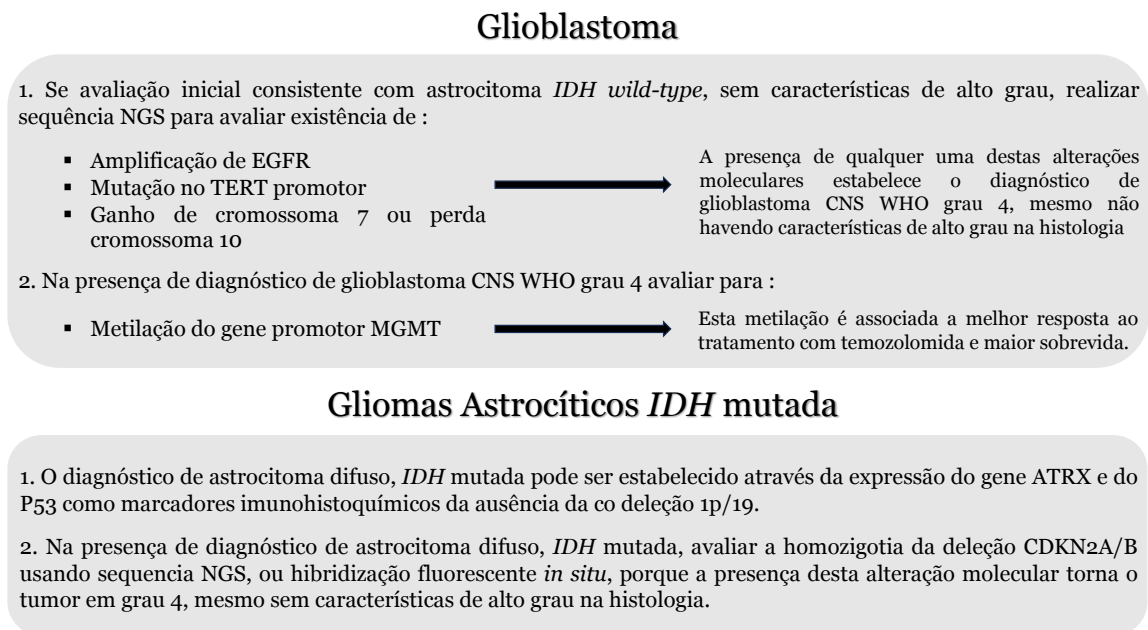


Figura 1 - Testes moleculares importantes para estabelecer o diagnóstico e prognóstico das entidades tumorais, figura traduzida e modificada (21).

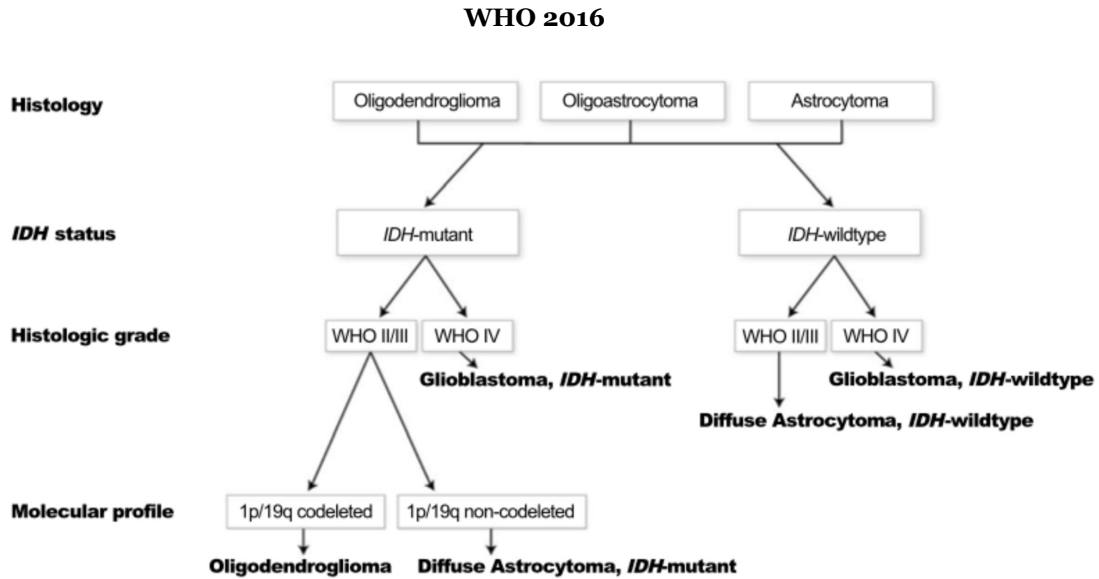


Figura 2 - Classificação dos gliomas difusos baseado nas características histológicas e moleculares em 2016 (21).

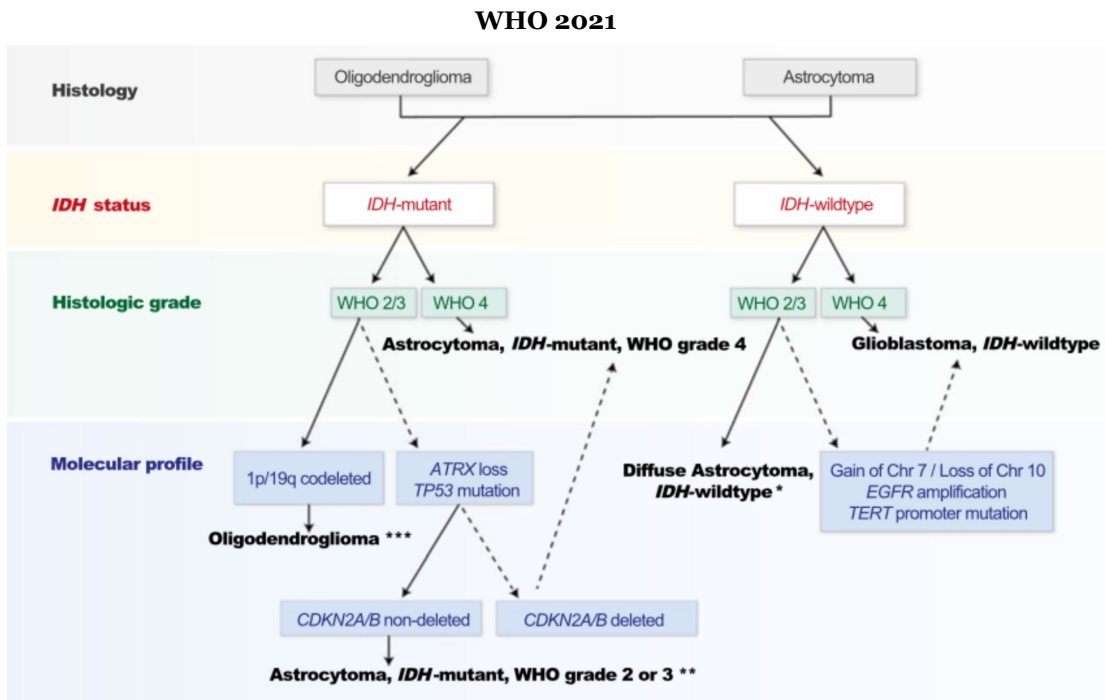


Figura 3 - Classificação dos gliomas difusos baseado nas características histológicas e moleculares em 2021 (21).

Os glioblastomas, CNS WHO grau 4, são tumores altamente malignos caracterizados por uma rápida progressão e difícil diagnóstico (21). Histologicamente são caracterizados por atipia celular e nuclear proeminentes, várias mitoses, áreas de necrose e proliferação

vascular. Ao nível molecular demonstram um grande grau de heterogeneidade intratumoral (12,21–23).

Em relação aos eventos genéticos recorrentes incluem-se o ganho do cromossoma 7 e a perda do cromossoma 10, assim como amplificação e rearranjo do recetor tirosina cinase, que afeta principalmente o gene *EGFR* em aproximadamente 50% (20–22,24).

Verificam-se também alterações na via *P53*, mutações ou deleções da fosfatase e homólogo tensina, *PTEN*, em aproximadamente 40%, e manutenção deficiente dos telómeros através do promotor *TERT* em 80% (12,20,22,24).

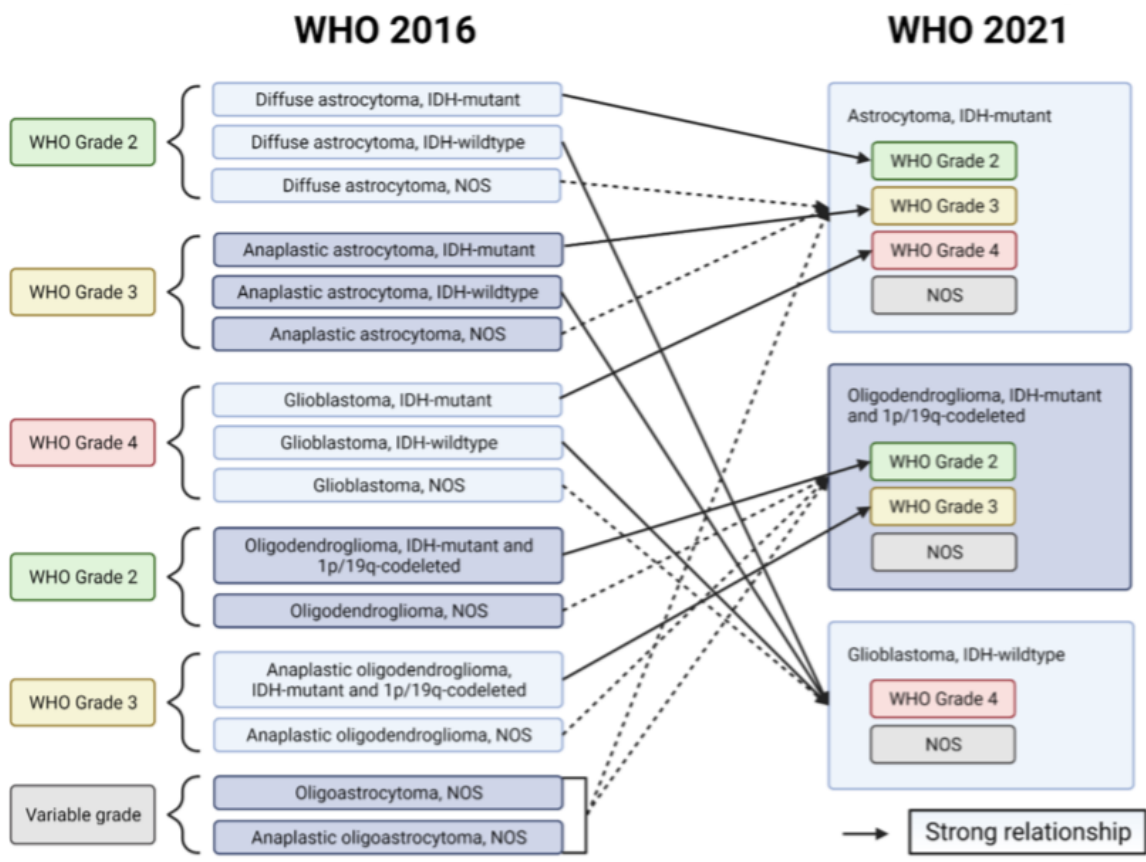


Figura 4 - Classificação de gliomas difusos do tipo adulto, 2016>2021 (22).

A WHO 2021 reserva o termo glioblastoma especificamente para os tumores *IDH-wildtype*, em que os glioblastomas com *IDH-mutada* foram renomeados de astrocitomas WHO grau 4 (20–22,24).

4.3. Diagnóstico e estadiamento

4.3.1. Exames diagnósticos

Os exames de imagem têm adquirido importância crescente no processo de diagnóstico dos tumores intracranianos. As imagens de RM, em particular, emergiram na última década como uma modalidade de exame que frequentemente é usado para avaliar tumores cerebrais e tem sofrido grandes evoluções neste sentido (25).

O *gold standard* para a visualização e caracterização por imagem do glioblastoma é sem dúvida a RM craniana (6).

Anteriormente, tinha-se em primeira instância a angiografia cerebral e a tomografia computadorizada como base de diagnóstico para os tumores cerebrais, atualmente, a RM e suas derivações, como RM funcional e espectroscopia, e mesmo a PET, tomografia de emissão de positrões, são os exames de eleição para um diagnóstico mais preciso, estudando melhor a relação entre as lesões tumorais, primárias ou secundárias, e as áreas cerebrais afetadas, traduzindo-se desta forma para um melhor planejamento cirúrgico e terapêutico (26).

A RM tem participado ativamente no processo de diagnóstico, classificação, plano terapêutico e na vigilância pós-tratamento dos tumores cerebrais por essa importância nas várias etapas do desenvolvimento tumoral e tratamento, têm-se desenvolvido técnicas avançadas, em RM, para oferecer informações anatômicas mais precisas, e mais que isso, oferecer informações fisiológicas como a composição química de determinadas áreas (25). Em relação à RM esta apresenta algumas características bem marcadas nas diferentes sequências, em que os aspectos típicos correspondem a lesões heterogêneas, quísticas com importante efeito de massa, assim como realce anelar após administração de contraste endovenoso (CEV) e edema circundante (27). Em T1 vamos ter uma massa hipo a iso intensa na substância branca, com sinal heterogêneo central (28). Em T2 o fluido apresenta-se com região hiperintensa circundado por intenso edema vasogênico (28). Na sequência SWI (susceptibilidade magnética) os achados mais relevantes são a presença de calcificações e ausência do sinal da “borda dupla”, que serve para diferenciar principalmente dos abscessos cerebrais (28). Na sequência ADC (difusão) observa-se componente necrótico cístico sem realce e mais de 90% dos glioblastomas apresenta difusão facilitada (28). Deve ser realizado sempre um diagnóstico diferencial com metástases, enfarte e abscesso nestes casos (29).

No que concerne ao TC, como exame de neuroimagem, no caso de suspeita de glioblastoma, este apresenta-se com margens grossas irregulares iso ou hiper atenuantes, com centro

hipodenso, fazendo bastante efeito de massa, com desvio de linha média, apagamento dos giros e sulcos e presença de edema vasogénico ao redor (28). Podem existir áreas de hemorragia e costuma ter intenso realce irregular heterogéneo nas margens (30).

Outro exame crucial para o diagnóstico dos gliomas é a biópsia da lesão com análise histopatológica do material. Este exame oferece, como vantagem, a acurácia diagnóstica, se realizada associada a técnica de estereotaxia e a exames de imagem como a RM, além disso, é considerado um exame minimamente invasivo (25).

O diagnóstico definitivo é baseado nos exames histológicos e moleculares (6).

4.4. Tratamento – abordagem multimodal

O tratamento do *GBM* baseia-se numa combinação multimodal que assenta em três pilares essenciais, abordagem cirúrgica juntamente com radioterapia e quimioterapia.

Atualmente o conhecimento de mutações específicas de genes tumorais tem um alto valor preditivo de prognóstico, permitindo o desenvolvimento de terapias mais específicas (6).

Todavia o *GBM* permanece um cancro incurável (6).

O objetivo principal desta abordagem multimodal é essencialmente prolongar e melhorar a qualidade de vida do paciente (6).

4.4.1. Abordagem Cirúrgica

A abordagem inicial principal em casos de *GBM* é a ressecção cirúrgica máxima possível, o que permite o diagnóstico histológico, genotipagem do tumor e redução do seu volume (4,9). A cirurgia deve ser feita com máxima ressecção incluindo depois os planos de quimioterapia e radioterapia.

Uma RM craniana pós-operatória deve ser efetuada para obter a determinação da extensão da ressecção e servir como base para dar continuidade à terapêutica recomendada (4).

Nas situações em que a cirurgia não é possível, a biópsia estereotáxica ou craniotomia para biópsia são as opções, de modo a caracterizar o tumor histológica e molecularmente, definindo a terapia subsequente (4).

4.4.2. Radioterapia e Quimioterapia

De acordo com os estudos, após a abordagem cirúrgica, esta é seguida por radioterapia concomitantemente com temozolomida, denominado protocolo Stupp (31). De seguida mais 6 ciclos de temozolomida de manutenção, em monoterapia (4,12,16).

A radioterapia é usada no tratamento do *GBM* para melhorar o controle local da lesão e a sobrevida do doente (4). Caso o tumor contenha a enzima reparadora de *DNA MGMT* é indicador da resistência à temozolomida e terá pior prognóstico. Neste caso pode-se usar a carmustine, o que melhora o prognóstico. Apesar do tratamento, a recorrência tumoral é frequente (10). De certa forma uma percentagem significativa de pacientes chega a não ser elegível para esta segunda linha terapêutica (4).

4.5. Gerenciamento de sintomas e cuidados paliativos

4.5.1. Cuidados paliativos

Os pacientes com diagnóstico de *GBM* frequentemente apresentam sintomas neurológicos que se intensificam progressiva e rapidamente durante o curso da doença, tanto pela lesão em si como pela toxicidade das terapias usadas (4). Desta forma as Atividades da Vida Diária são afetadas e os pacientes requerem, a maior parte das vezes, suporte médico e social, principalmente no final de vida (4).

Assim, os Cuidados Paliativos (CP) merecem um destaque importante na abordagem multimodal na manipulação destes doentes com *GBM* (4). As convulsões podem ocorrer em mais de 80% dos doentes em certa altura durante o curso da doença, requerendo terapia antiepilética a longo prazo (4). São usados também corticosteróides, de forma a reduzir o edema vasogénico peri tumoral, para controlo de sintomas. A dexametasona é a substância eleita devido à sua baixa atividade mineralocorticóide (4).

4.6. Prognóstico e qualidade vida

O *GBM* é o glioma da linha de astrócitos mais agressivo e continua sendo um tumor incurável. Na maioria dos casos a média de sobrevida é menor de 15 meses (1,3,4,6,10). A maioria falece dentro de 2 anos e menos de 5% sobrevive 5 anos (1).

Em relação ao prognóstico, os fatores de bom prognóstico são idade mais jovem e um bom Karnofsky Performance Scale (KPS) (32). O KPS permite classificar os doentes de acordo com a sua incapacidade funcional, assim quanto menor é o KPS, pior será a sobrevida (18,33).

Tabela 1 - Classificação de Karnofsky – KPS (33).

100%	Sem sinais ou queixas, sem evidência de doença
90%	Mínimos sinais e sintomas, capaz de realizar suas atividades com esforço
80%	Sinais e sintomas maiores, realiza suas atividades com esforço
70%	Cuida de si mesmo, não é capaz de trabalhar
60%	Necessita de assistência ocasional, capaz de trabalhar
50%	Necessita de assistência considerável e cuidados médicos frequentes
40%	Necessita de cuidados médicos especiais
30%	Extremamente incapacitado, necessita de hospitalização, mas sem iminência de morte
20%	Muito doente, necessita de suporte
10%	Moribundo, morte iminente

Existe também uma outra escala, denominada ECOG. A Escala de Status de Desempenho ECOG e a Escala de Status de Desempenho de Karnofsky são dois métodos amplamente utilizados para avaliar o estado funcional de um paciente. Ambas as escalas são utilizadas para classificar um paciente de acordo com o seu comprometimento funcional, comparar a eficácia das terapias e avaliar o prognóstico de um paciente.

Tabela 2 – Escala ECOG, tabela traduzida (34).

0	Completamente ativo, capaz de realizar todo o desempenho pré-doença sem restrições.
1	Restrito a atividades fisicamente extenuantes, mas capaz de realizar trabalhos de natureza leve ou sedentária. Deambula sozinho.
2	Capaz de todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho, até cerca de mais de 50% das horas de vigília. Deambula sozinho.
3	Capaz apenas de autocuidado limitado, confinado à cama ou cadeira por mais de 50% das horas de vigília.
4	Completamente incapacitado; não capaz de realizar nenhum autocuidado; totalmente confinado à cama ou cadeira.
5	Morto.

4.6.1. Fatores de risco e protetores

Os fatores de risco são os seguintes (6)(35):

- Tabaco: risco já conhecido para vários tipos de tumores devidos às substâncias carcinogénicas presentes no tabaco.
- Álcool: o seu metabolismo, em altas doses, produz acetaldeído e ROS (espécies reativas de oxigénio) que provocam efeito tóxico nas células, inclusive demonstrou-se que o acetaldeído tem propriedades neurocarcinogénicas nos animais.
- Raça, etnia: foi reportado que caucasianos têm um aumento de cerca de 2.97 vezes mais de desenvolver *GBM* que os asiáticos, e cerca de 1.99 vezes mais que os afro-americanos.
- Radiações ionizantes e eletromagnética: fator reconhecido para vários tumores, por lesão direta do material genético ou geração de radicais livres que aumentam mutações no DNA (ácido desoxirribonucleico); a eletromagnética segundo vários estudos é controversa.
- Trauma cerebral: segundo estudos, alguns resultados mistos, especialmente devido ao achado de gliomas após trauma cerebrais, com maior relevância para meningiomas.
- Obesidade: estudos, realizados em mulheres, mostram que o índice de massa corporal (IMC) abaixo de 18,5 Kg/m² em idade <21 tem menos risco de desenvolver gliomas em idade mais tardia.
- Metais, químicos, pesticidas e nitrosaminas: alguns metais têm a capacidade de penetrarem a BHE, daí potenciais carcinogénicos para *GBM*; encontrada também relação estatisticamente significativa entre o risco de *GBM* e o aumento a exposição a emissões de combustíveis.
- Inflamação: a inflamação crónica, fomenta o desenvolvimento de tumores ao danificar o DNA e causar mutações.

Entre os fatores protetores referem-se os seguintes(6)(35):

- Género e hormonas: observado um aumento de risco em desenvolver gliomas em mulheres com menarca tardia ou menopausa tardia, assim como uma diminuição do risco nas usuárias de anticoncecionais e terapia de reposição hormonal.
- Anti-inflamatórios não esteróides e paracetamol: o efeito protetor potencial destas drogas, já bem demonstradas pelo AAS (ácido acetilsalicílico) na doença inflamatória intestinal e consequentemente diminuição do risco de cancro colo-retal,

permitem induzir o potencial efeito protetor em outros cânceros como o *GBM*. Este efeito é devido ao efeito inibitórios destas substâncias na síntese da prostaglandina 2 - PGE₂.

- Outros medicamentos (anti-histamínicos, estatinas, canabinóides): estudos controversos ao mostrar que os anti-histamínicos diminuem risco de desenvolver gliomas, e outros demonstram o contrário; as estatinas sem evidência estatística suficiente; canabinóides – recetores canabinóides agonistas podem ser usados como agentes anticancerígenos, alguns estudos *in vivo* demonstraram também uma redução significativa do volume do tumor, em modelos de glioma animal.

4.6.2. Qualidade de Vida

Relativamente à qualidade de vida, os estudos referem que os pacientes com *GBM* têm a sua qualidade de vida bastante comprometida ao longo da evolução da doença, incluindo déficits motores e cognitivos, alterações da personalidade e do comportamento, distúrbios da linguagem e transtornos na visão (32).

Na realidade, o facto de um doente diagnosticado de *GBM* apresentar uma deterioração cognitiva após o tratamento realizado é um fator limitante na qualidade de vida.

Desta forma, é de extrema importância a preservação da qualidade de vida do paciente, dado a sua curta expectativa de vida (32).

Para proporcionar uma melhor qualidade de vida, as guidelines da ASCO (American Society of Clinical Oncology) recomendam cuidados paliativos para estes doentes, confirmando assim a redução da carga de sintomas físicos e psicológicos (32). A sobrevivência destes doentes está fortemente relacionada com a idade do paciente e o tipo histológico diagnosticado, embora uma menor sobrevida foi observada em todas as faixas etárias (35).

4.7. Avanços científicos

Apesar dos avanços tecnológicos nos últimos anos, a taxa de sobrevida aos 5 anos permanece abaixo dos 10% (4,36). Têm sido realizados esforços para o desenvolvimento de novas abordagens em áreas como imunoterapia, precisão oncológica assim como alvos epigenéticos (4,36) (Figura 5).

Em contraste com outros tumores sólidos, existem fatores que representam desafios no desenvolvimento de novas terapias, tais como barreira hematoencefálica e o microambiente imunitário único adjacente ao tumor (4,36). De acordo com estudos, e o *NCCN, National Comprehensive Cancer Network*, enfatiza-se a importância dos ensaios clínicos para pacientes com *GBM*, encorajando a participação sempre que possível (4).

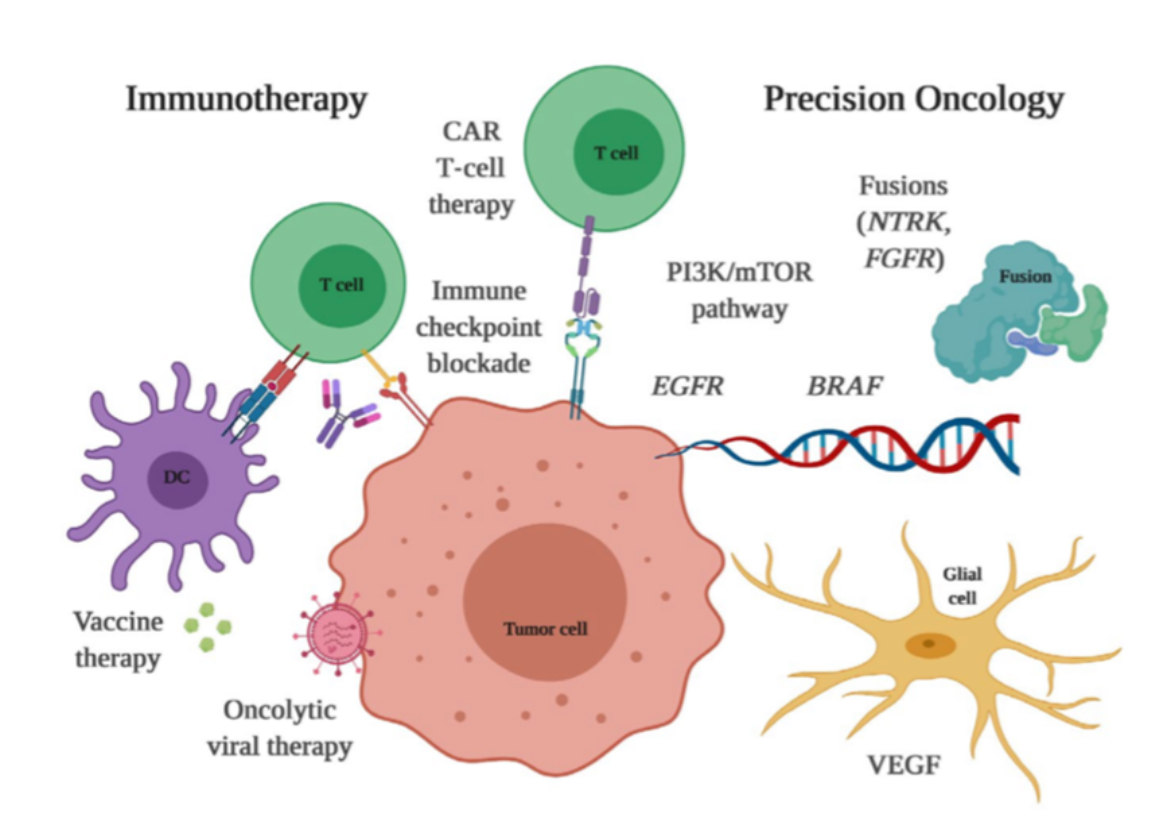


Figura 5 - Novos alvos terapêuticos para glioblastoma (4).

4.7.1. Imunoterapia

A imunoterapia tem vindo alterar o curso de muitas doenças, nomeadamente dos tumores. Relativamente ao *GBM* sendo este um tumor do SNC, tem na sua constituição um microambiente único e é, ao longo de muito tempo, considerado um local imuno privilegiado (4). Portanto, a imunoterapia tem vindo a exercer um papel fulcral na abordagem terapêutica destes tumores.

4.7.2. Precisão Oncológica e terapia alvo

Avanços na tecnologia de sequenciação permitiram um maior entendimento das bases moleculares e genómicas do glioblastoma (4). Ao se identificarem alterações e alvos genómicos permite-se expandir a lista das opções terapêuticas. Heterogeneidade intra tumoral, seleção clonal e evolução do tumor ao longo do tempo, particularmente em reposta à terapia, são também cruciais para guiar a seleção de terapias possíveis (36). As evidências sugerem também que as principais mudanças seletivas ocorrem durante o desenvolvimento inicial dos glioblastomas, contribuindo desta forma para valorizar a importância da compreensão molecular (4,36).

4.7.3. Alvos epigenéticos

As modificações epigenéticas têm um papel vital no desenvolvimento e progressão do *GBM*. No entanto os mecanismos precisos do desenvolvimento permanecem desconhecidos (4,36–39).

Recentes estudos relatam que a progressão dos gliomas esta fortemente conectada com diferentes tipos de fenômenos epigenéticos, tais como modificações histona, metilação do DNA, remodelação da cromatina, e microRNA anômalo (40). Desta forma, os genes e proteínas que conferem estas alterações têm se tornado em novos alvos para o tratamento dos glioblastomas, devido a esta reversibilidade das modificações epigenéticas (37,40,41).

Alterações epigenéticas no glioblastoma (40):

- Metilação do *DNA*.
- Modificação da histona.
- Remodelação da cromatina.
- *Non-coding RNA*.

Abordagens terapêuticas para o Glioblastoma (40):

- Medicamentos Epigenéticos:
 - ⇒ Inibidores da Histona desacetilase.
 - ⇒ Combinação de vorinostate e temozolomida.
 - ⇒ Combinação de panobinostate e bevacizumab.

4.7.4. Nano tecnologia

Com o rápido desenvolvimento da nanotecnologia, um número crescente de estudos tem utilizado a nanotecnologia para fornecer novas opções para o diagnóstico e tratamento de vários tumores incluindo o *GBM*. As nanopartículas oferecem uma variedade de estratégias que resolvem o problema apresentado pela BHE e podem alcançar terapias direcionadas. Além disso, a pesquisa sobre a tecnologia de nano imagem para diagnóstico e o uso de nanopartículas diagnósticas e terapêuticas para alcançar o tratamento preciso do *GBM* está em pleno desenvolvimento (42).

Quando combinados com nanopartículas, os medicamentos podem atravessar a barreira hematoencefálica, possibilitando a identificação de lesões de difícil detecção e alcançando um diagnóstico preciso. Estas nanopartículas transportam também medicamentos

macromoleculares, como proteínas, polipeptídeos e genes, para atingir ativa ou passivamente as células do *GBM*, alcançando melhor penetração nos tecidos através da barreira hematoencefálica, melhor libertação, menor toxicidade e tratamento mais preciso (42).

Um exemplo é o Paclitaxel (PTX), que mostra um bom efeito inibitório no *GBM in vitro*, todavia é imobilizado pela BHE, na administração sistêmica. Nanopartículas de TX-PLGA revestidas com polietilenoglicol (PEG) podem permanecer na circulação sanguínea e aumentar sua biodisponibilidade (42).

Além disso, a nanotecnologia traz inovação e auxílio também no diagnóstico, assim de acordo com vários estudos, nanopartículas foram desenvolvidas para identificar o glioblastoma através da barreira hematoencefálica e, em seguida, obter imagens dele com precisão. Ao mesmo tempo, podem transportar grande quantidade de isótopos radioativos, melhorando a especificidade e sensibilidade da imagem e conseguindo a visualização do tumor (42).

Todavia, nas últimas três décadas, apesar de todos os avanços, não temos assistido a um melhoramento significativo do prognóstico destes doentes portadores de glioblastoma grau 4.

5. Estudo de casos clínicos

5.1. Caso Clínico 1

P.L. paciente do sexo masculino de 42 anos, proveniente do domicílio e previamente autônomo, apresentou-se no serviço de urgência (SU) do CHUCB no dia 05/06/2019 com um déficit motor facial com um dia de evolução.

Os familiares mais próximos relataram uma inabitual sonolência prévia e falhas da memória recente no dia a dia nas últimas semanas, bem como soluços persistentes.

Antecedentes pessoais:

Trabalhador ativo – Profissão: Vendedor de loja.

Depressão.

Alergia ao pólen.

Antecedentes familiares:

Não documentados, exceto um filho de 15 anos saudável.

Medicação habitual:

Venlafaxina 75mg id.

História de doença atual:

A 04/06/2019 foi a consulta de medicina interna por cansaço inabitual, falta de atenção e apatia nos últimos meses.

Negava febre, dor facial ou cefaleia, disfagia, dispneia, dor precordial, perda de consciência ou traumatismos. Negava vômitos, diarreia ou perda de peso.

Exame Objetivo no S.U.:

Geral:

- Doente consciente, colaborante calmo, orientado em tempo, espaço e pessoa.
- Pele e mucosas coradas e hidratadas. Anictérico e acianótico.
- Sem sinais aparentes de discrasia hemorrágica.
- Não se observavam hematomas ou equimoses.
- Eupneico em ar ambiente, sem sinais de dificuldade respiratória.
- Auscultação Pulmonar (AP): Sons respiratórios presentes e mantidos bilateralmente, sem Ruídos Adventícios (RA) audíveis.
- Auscultação Cardíaca (AC): S1+S2 rítmicos, sem sopros audíveis.
- Abdómen mole e depressível, com Ruídos Hidroaéreos (RHA) audíveis. Aparentemente indolor, sem massas ou organomegalias palpáveis, sem defesa.
- Membros Inferiores sem edema nem sinais aparentes de Trombose Venosa Profunda (TVP).

Neurológico:

- Escala de coma de Glasgow (GCS) 15. Consciente e orientado nos 3 eixos. Campos visuais sem alterações na campimetria por confrontação.
- Movimentos oculomotores conservados.
- Paresia facial central (PFC) esquerda com restantes pares cranianos conservados. Força conservada nos quatro membros (5/5).
- Reflexos osteo tendinosos presentes e Reflexo Calcâneo Plantar em flexão à direita e em extensão à esquerda.
- Sensibilidades conservadas. Sem dismetrias. Romberg negativo.
- Marcha de base normal, sem desvios e equilíbrio mantido.

Foi pensado numa lesão frontal direita dada o cansaço, a apatia dos últimos meses e a PFC esquerda objetivada.

Meios Complementares de Diagnóstico

Análises:

Sem leucocitose, sem neutrofilia, sem alterações no ionograma.

Função hepática, renal e tiroideia normais.

LDH 331 mg/dL.

Pesquisa de drogas de abuso negativas (anfetaminas, benzodiazepinas, cannabis, cocaína).

Serologias negativas: Hepatite, HIV 1 e 2, Treponema pallidum.

ECG: Normal.

Radiografia torácica: reforço dos vasos peri-hilares bilateralmente. Sem condensações. Ângulos costo-frênicos livres.

TC crânio encefálico (CE) do CHUCB: revelou extensa lesão cortico subcortical fronto insular direita, com repercussão profunda à região peri ventricular frontal e aos gânglios da base, de limites mal definidos e aspeto difuso. Coloca-se como hipótese mais provável a de lesão tumoral/infiltrativa, primária do sistema nervoso central (glioma/oligodendroglioma); a hipótese de linfoma poderia também ser considerada atendendo à hiperdensidade espontânea, mas será menos provável - sugere-se melhor avaliação por RM (Figura 10).

Admitido no internamento da **Medicina 1 do CHCB** no dia 06/06/2019, para vigilância e estudo adicional por RM-CE. RM-CE realizada dia 06/06/2019 (Figura 11).

06/06/2019

Internamento Serviço de Medicina 1.

Queixas sobreponíveis.

Exame Objetivo:

Geral:

- Tensão arterial (TA): 123/82 FC 89 bpm.
- Apirético desde a admissão.
- Doente colaborante consciente, calmo, orientado em tempo, espaço e pessoa.
- Pele e mucosas coradas e hidratadas. Anictérico e acianótico.
- Eupneico em ar ambiente, sem sinais de dificuldade respiratória.
- AP Sons respiratórios presentes e mantidos bilateralmente, sem RA audíveis.
- AC S1+S2 rítmicos, sem sopros audíveis.
- Abdómen mole e depressível, com RHA audíveis. Aparentemente indolor, sem massas ou organomegalias palpáveis, sem defesa.
- Membros Inferiores sem edema. Sem sinais aparentes de TVP.

Exame Neurológico:

- Bem acordado. Sem afasia ou disartria. PFC esquerda.
- Campos visuais sem alterações à campimetria por confrontação. Movimentos oculomotores conservados.
- Força conservada nos 4 membros. ROT's presentes e RCP em flexão à direita e em extensão à esquerda.
- Sensibilidade ao toque grosseiro e fino mantido em ambas faces e todos os membros. Restantes pares cranianos sem alterações.
- Romberg negativo. Sem dismetrias. Marcha e equilíbrio mantidos.

Plano terapêutico:

Dexametasona 8mg oral.

Metoclopramida 10mg IV.

Captopril e paracetamol em SOS.

Foi contactado neurocirurgião de serviço, e transferido o doente ao serviço de Neurocirurgia do CHUC a 07/06/2019.

Dia 17/06/2019

Utente entra a dia 07/06/2019, com KPS de 80%, faz craniotomia para biópsia cirúrgica a 17/06/2019 no CHUC, relato operatório:

“Encontrada alteração macroscópica da superfície cortical do lobo frontal. Lesão infiltrativa cortico-subcortical de coloração vermelho-acinzentada.

Foi realizada incisão arciforme frontotemporal direita. Rebate do retalho miocutâneo para a face. Craniotomia frontotemporal direita. Durotomia em C com base pterional. Abordagem da lesão na região do giro frontal inferior.”

TC CE a 17/06/2019 de controlo pós craniotomia: “Estudo revela craniotomia pterional direita e status pós biopsia com coleção sero hemática gasosa subdural infradjacente com 5mm espessura máxima aproximada. Adicional coleção hemática gasosa no trajeto cortico medular fronto opercular à direita” (Figura 12).

Pós um mês da craniotomia: “Aumento das dimensões da lesão expansiva difusa que envolve o lobo frontal direito, nomeadamente na sua vertente superior e na extensão que apresenta ao hemisfério cerebral esquerdo, com envolvimento periventricular frontal esquerdo. Após contraste ligeiro realce difuso. Condiciona moderado desvio esquerdo da linha média e verifica-se ligeiro a moderado aumento das dimensões do ventrículo lateral esquerdo” (Figura 12).

Tem alta a dia 27/06/2019.

Dia 28/06/2019 na reunião de serviço decide-se RT e QT, no entanto o doente nunca chega a fazer a QT.

Dia 26/06/2019

É feito o estudo macroscópico e histológico que define o tumor como glioblastoma grau 4, por ausência de evidencia de mutação na *IDH1* (*IDH1 – R132H*). Pedido pesquisa de mutações específicas devido à idade do doente.

Estudo Macroscópico:
Receberam-se vários fragmentos branco-acinzentados e moles, tendo no conjunto o tamanho de uma formação nodular com cerca de 1cm de diâmetro.

Estudo Histológico:
Observa-se um tumor glial com padrão de crescimento sólido e infiltrativo e grande densidade celular. É constituído por células pequenas e redondas, relativamente uniformes e com núcleos redondos ou alongados e hiper cromáticos e citoplasmas escassos e mal definidos, por vezes com halos claros peri nucleares e raramente com finos prolongamentos. Há numerosas figuras de mitose e elementos celulares em apoptose bem como fenómenos de microproliferação vascular proeminentes. São também aparentes, degenerescência microquistica focal, microcalcificações dispersas e pequeno foco de necrose com esboço de pseudopaliçada celular na periferia.
O estudo imunohistoquímico mostra positividade das células tumorais para a proteína fibrilar glial acídica (GFAP) e para a proteína p53. Não há expressão para o receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR) nem para a sinaptofisina ou neurofilamentos. O índice proliferativo com o Ki-67 é elevado. Não é evidente mutação da isocitrato desidrogenase 1 (IDH1-R132H).

Conclusão:
Lesão frontal direita: Glioblastoma NOS
Grau IV (de IV) da Classificação integrada da OMS

Nota: Atendendo à idade do doente, vai ser efectuada pesquisa de mutações IDH 1 e 2 por sequenciação directa, para classificação definitiva do glioblastoma. Posteriormente será enviado relatório complementar.

Figura 6 - Estudo macroscópico e histológico realizado a 26/06/2019.

Resultado do estudo genético de 26/06/2019

O estudo genético efetuado, não revela a presença de quaisquer mutações patogénicas nos codões 132 e 172 dos genes *IDH 1* e *IDH 2*.

Conclusão final da classificação: glioblastoma “*IDH- wildtype*” grau IV (de IV) da classificação integrada da OMS.

Teste:	Pesquisa de mutações no codão 132 do gene IDH1 e no codão 172 do gene IDH2
Metodologia utilizada	A pesquisa de mutações nos genes IDH1 e IDH2, foi efectuada por sequenciação directa do exão 4 destes genes após amplificação por PCR. De notar que é no exão 4 que estão descritas as mutações mais frequentes, nos codões R132 e R172 dos genes, IDH1 e IDH2, respectivamente, presentes em cerca de 80% dos casos de gliomas difusos e glioblastomas secundários. Resultados de uma meta-análise mostraram que mutações no gene IDH1 em gliomas são um marcador independente de prognóstico para uma melhor sobrevida global e para uma sobrevida sem progressão. Também a análise de subgrupos de acordo com o grau de tumor mostrou ainda que a presença de mutações no gene IDH1 está associada a um melhor prognóstico Zou et al 2013, PLoS One. Jul 22;8(7):e68782.
Resultados	A análise dos resultados da sequenciação não revelou a presença de qualquer mutação nos codões 132 e 172 dos genes IDH1 e IDH2, respectivamente.
Comentário	Usando os métodos acima referidos, não foram detectadas quaisquer mutações patogénicas nos codões 132 e 172 dos genes IDH1 e IDH2.

Figura 7 – Resultado do teste genético de 26/06/2019.

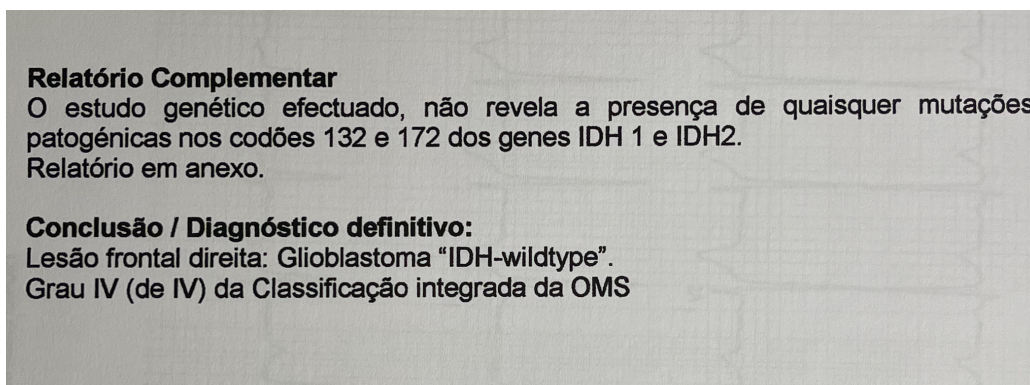


Figura 8 - Relatório complementar do teste genético de dia 26/06/2019.

Dia 23/07/2019

Utente é internado neste dia, com alta a **07/08**, tendo consulta de neurocirurgia pós-internamento a 29/07/2019.

Neste período inicia radioterapia a **24/07** e termina a **06/08**, com dose 30Gy/10 frações sobre conteúdo craniano com margem.

Dia 25/10/2019

Utente tem consulta de neurocirurgia no CHUC, sem indicação para qualquer intervenção. TC CE de 14/10 pós três meses da craniotomia e pré consulta de neurocirurgia: "Craniotomia frontobasal direita, subjacente à qual existe Lesão Ocupante de Espaço de densidade heterogénea, predominantemente híper, com limites indefinidos e aparência infiltrativa, atingindo o corpo caloso e os núcleos caudado e lenticular direitos. Ligeira assimetria dos ventrículos laterais, um pouco menor o direito. Não há desvios da linha média para a esquerda. Amígdalas cerebelosas em posição normal" (Figura 13 e Figura 14).

Dia 10/12/2019

Utente faz última RM craniana no CHUC onde se observa progressão tumoral.

RM CE 10/12: "Alargamento da maioria dos sulcos corticais cerebrais à exceção da região fronto lateral e opercular anterior, com obliteração da vertente anterior da vala sílvica, envolvendo a substância branca e o córtex com "estrias" irregulares de hiposinal corticais e subcorticais na região frontal com aparente envolvimento do corpo caloso a direita e envolvimento heterogéneo dos núcleos da base e tálamo. O hipersinal difuso da substância branca atinge também a região parietal subcortical até ao centro semioval, bem como, no hemisfério contralateral, mais evidente na substância branca adjacente a porção frontal do

corpo ventricular e centro semi oval adjacente. As estruturas do tronco encontram se também envolvidas por hipersinal aparentemente mais acentuado à direita nos planos bulbares com envolvimento difuso da protuberância e aparente atrofia do pedúnculo cerebral direito. Envolvimento aparente dos núcleos da base à esquerda, com preservação do tálamo. Na difusão observam se áreas de restrição mais evidentes na região núcleo capsular pósterio inferior direita e adjacente parede posterior do corpo ventricular direito. As alterações podem ter relação com progressão tumoral” (Figura 15).
Espectroscopia referente à última RM CE com aumento do pico de colina (Figura 16).

Dia 16/01/2020

Óbito do doente nos Cuidados Paliativos do Fundão.

Paliativos: avaliação e intervenção (Cuidados Paliativos do Fundão)

Utente em Cuidados Paliativos no Fundão, mais perto de sua casa, seguido sempre por cuidadores, até ao dia de óbito a 16/01/2020.

Tabela 3 - Evolução do estado do doente durante os cuidados paliativos no Fundão, até ao dia do óbito.

Dia de entrada/alta médica	Evolução	Exame Objetivo	Plano terapêutico
18/07 23/07	<p>Teve dois novos episódios de déficit motor e vômitos incoercíveis. Doente já muito dependente e em mutismo, riso social.</p> <p>Foi internado na Unidade de Medicina Paliativa para controlo sintomático. (Transferido dos CHUC, sem necessidade de cuidados neurocirúrgicos urgentes com indicação para realizar RT paliativa)</p> <p>Cuidadora negava dor, obstipação.</p> <p>Melhoria da função cognitiva com algum discurso coerente.</p> <p>Alimentava-se razoavelmente nesta data.</p>	<p>ENS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MOCs (movimentos óculo cefálicos) preservados • Força 1/5 nos Membros Inferiores e 1/5 no Membro Superior Esquerdo 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona 4 mg/ml • Pantoprazol 20mg • Levetiracetam 1000mg • Alprazolam 0,5 mg
06/10 31/10	<p>Quadro clínico em progressão - vígil, mas não colaborante.</p> <p>Apresentava fácies tranquilo</p> <p>Apenas abria os olhos e "esboçava" um sorriso "reflexo", défice motor sobreponível. Realizou TC CE com contraste a 14/10 sobreponível.</p> <p>Sem alterações ao estado basal.</p> <p>Doente tranquilo, bem-disposto.</p> <p>Consulta dia 25/10 no Instituto Português de Oncologia de Coimbra (sem indicação para qualquer tipo de intervenção).</p>	Sobreponível	Mantém
06/11 30/11	<p>Internado para vigilância e monitorização</p> <p>Manteve-se estabilizado durante o internamento sem intercorrências. Não apresentou agudizações durante todo o internamento. À data da alta encontrava-se hemodinamicamente estável, com apirexia mantida desde admissão, com bom controlo sintomático.</p>	Sobreponível	<p>Adicionado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tramadol 50 mg • Mirtazapina 15mg • Paracetamol 500mg • Clonazepam 0,5 mg • Colecalciferol 0,5

<p>10/12 23/12</p>	<p>Programado internamento eletivo para descanso do cuidador. Acordado, deitado no leito. Pouco interativo, embora comunica por gestos. Fácies cushingoide, mas sem fácies de dor e sem sinais de dificuldade respiratória</p> <p>Lista de problemas: - Cefaleias episódicas de tensão - Ansiedade habitual</p>	<p>Alterações: FC de 130 BPM Múltiplas pápulas com depressão central em ambas as pernas, que desaparecem na dígito pressão, sem sinais inflamatórios visíveis (provável urticaria) - TSH 0.15 uU/ml, T4 1.07 ng/dL - hipertiroidismo subclínica Hemodinamicamente estável (TA: 127/85 mmHg)</p>	<p>Adicionado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diclofenac 75 mg • Amitriptilina 25mg • Alprazolam 0,25mg • Fentanil 12,5 trans dérmico • Morfina 10mg
<p>02/01 16/01</p>	<p>Pouco interativo, comunica por gestos, cada vez mais escassos. Quadro clínico a agravar-se lentamente. Exantema macular disperso por todo o dorso, que desaparece à dígito pressão. Doente lucido, mas mantinha-se pouco comunicativo, mau estado geral, sem discurso e com tremores intensos Agravamento do quadro clínico, com estertor e fácies crispado. Sonolento, olhos fixos na linha média, sem reflexo da deglutição (foi introduzida Sonda Naso Gástrica) Sem resposta verbal, sem reflexos do tronco cerebral, sem resposta motora Débil perfusão periférica e sem acessos periféricos. Deterioração do estado geral com sinais de terminalidade Verificado óbito a 16/01/2020</p>	<p>Sem acessos periféricos. AP – ruídos adventícios bi basais bilateralmente Hipoglicemias graves Utente prostrado, não reativo a estímulos verbais, reativo a estímulos álgicos. Apresenta hipocaliemia Rx Torax reforço intersticial á direita Análises - PCR - 7,18 sem leucocitose Procalcitonina negativa Antigenuria da legionella e pneumococco negativas GCS3</p>	<p>Adicionado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hidroxizina • Correção potássio • Fentanilo TD 12,5 mcg ->25mcg

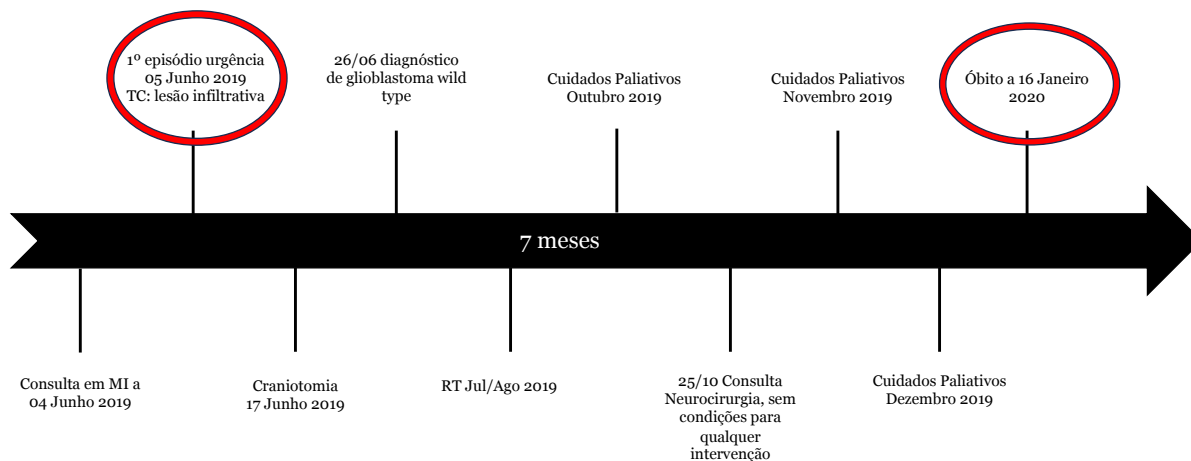


Figura 9 - Cronologia da evolução do paciente P.L. Caso 1.

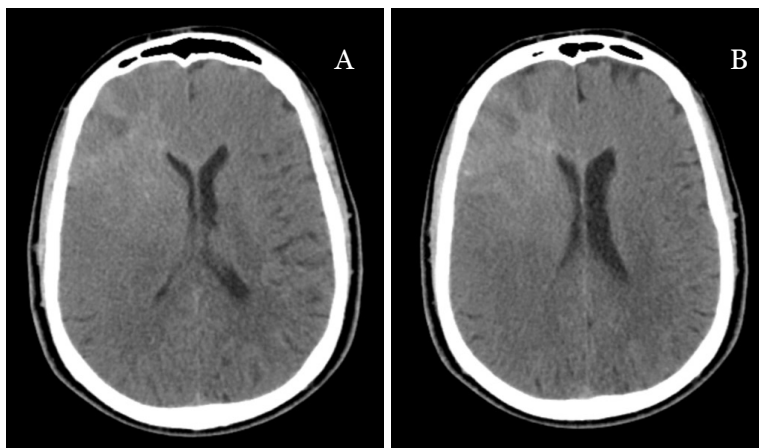


Figura 10 - TC CE a 05/06/2019 no CHUCB (A-B: cortes axiais sem CEV). Visualiza-se extensa lesão cortico subcortical fronto insular direita, com repercussão profunda à região peri ventricular frontal e aos gânglios da base, de limites mal definidos e aspeto difuso.

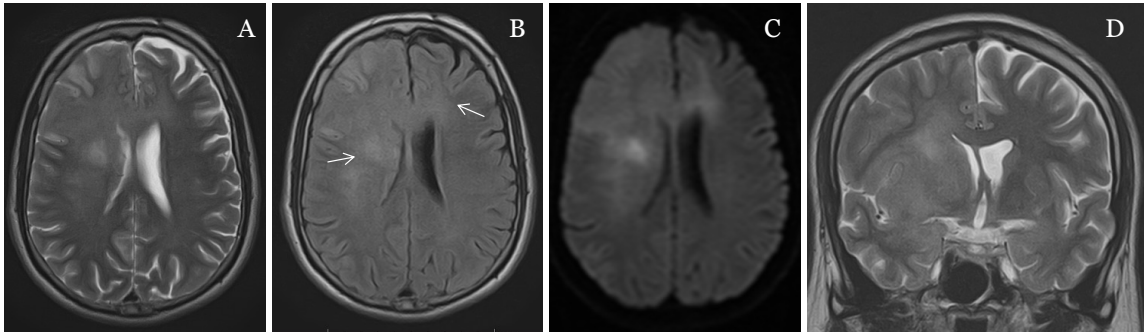


Figura 11 – RM CE 6/6/2019 (A-D: T2 axial, FLAIR axial, Difusão axial, T2 coronal).

Lesão de comportamento expansivo, em localização frontal direita, cortico-subcortical, prolongando-se profundamente até à região periventricular, bem como núcleo-capsular, insular e temporal superior direita, estendendo-se na porção anterior do corpo caloso e ao hemisfério esquerdo em localização frontal periventricular e parassagital anterior. Efeito de massa sobre o ventrículo lateral direito e discreto desvio da linha média para a esquerda em cerca de 4 mm.

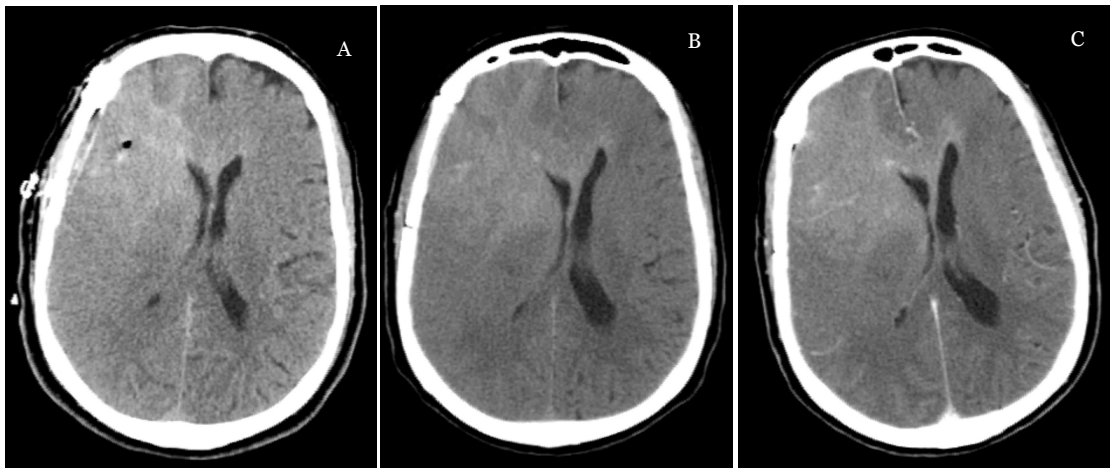


Figura 12 - TC CE a 17/06/2019 e após 1 mês da craniotomia (A-C: corte axial com CEV, pós craniotomia, corte axial sem CEV, pós 1 mês da craniotomia, corte axial com CEV pós 1 mês craniotomia).

Estudo revela craniotomia pterional direita e status pós biópsia com coleção sero hemática gasosa subdural infradjacente com 5mm espessura máxima aproximada. Adicional coleção hemática gasosa no trajeto cortico medular fronto opercular à direita. (B -C) Aumento das dimensões da lesão expansiva difusa que envolve o lobo frontal direito, nomeadamente na sua vertente superior e na extensão que apresenta ao hemisfério cerebral esquerdo, com envolvimento periventricular frontal esquerdo. Após contraste ligeiro realce difuso. Condiciona moderado desvio esquerdo da linha média e verifica-se ligeiro a moderado aumento das dimensões do ventrículo lateral esquerdo.

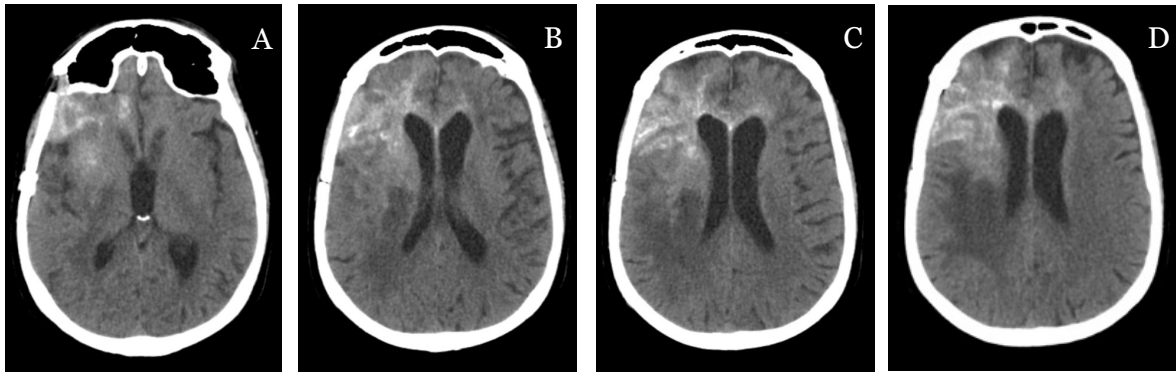


Figura 13 - TC CE 14/10/2019 após 3 meses da craniotomia (A- D: cortes axiais com CEV).
Craniotomia frontobasal direita, subjacente à qual existe LOE de densidade heterogênea, predominantemente híper, com limites indefinidos e aparência infiltrativa, atingindo o corpo caloso e os núcleos caudado e lenticular direitos. Ligeira assimetria dos ventrículos laterais, um pouco menor o direito. Não há desvios da linha média para a esquerda. Amígdalas cerebelosas em posição normal.

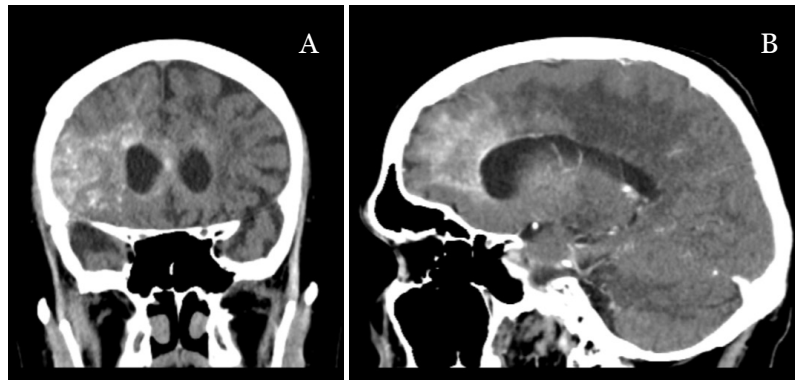


Figura 14 - TC CE 14/10/2019, após 3 meses da craniotomia (A-B: corte coronal com CEV, corte sagital com CEV).
Craniotomia frontobasal direita, subjacente à qual existe LOE de densidade heterogênea, predominantemente híper, com limites indefinidos e aparência infiltrativa, atingindo o corpo caloso e os núcleos caudado e lenticular direitos. Ligeira assimetria dos ventrículos laterais, um pouco menor o direito. Não há desvios da linha média para a esquerda. Amígdalas cerebelosas em posição normal.

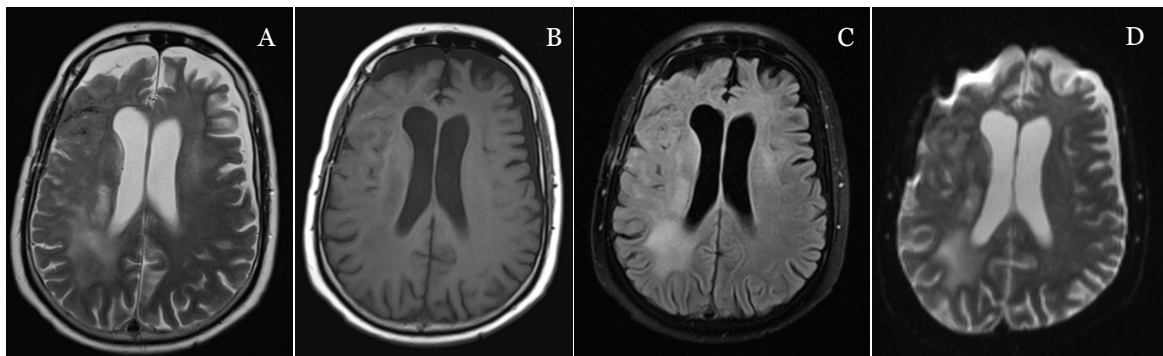


Figura 15 - RM CE 10/12/2019 (A-D: T2 axial, T1 axial, FLAIR T1 axial, Difusão axial).
Alargamento da maioria dos sulcos corticais cerebrais à exceção da região fronto lateral e opercular anterior, com obliteração da vertente anterior da vala sylvica, envolvendo a substância branca e o córtex com “estrias” irregulares de hiposinal corticais e subcorticais na região frontal com aparente envolvimento do corpo caloso a direita e envolvimento heterogêneo dos núcleos da base e tálamo. O hipersinal difuso da substância branca atinge também a região parietal subcortical até ao centro semioval, bem como, no hemisfério contralateral, mais evidente na substância branca adjacente a porção frontal do corpo ventricular e centro semi oval adjacente. As estruturas do tronco encontram se também envolvidas por hipersinal aparentemente mais acentuado à direita nos planos bulbares com envolvimento difuso da protuberância e aparente atrofia do pedúnculo cerebral direito. Envolvimento aparente dos núcleos da base à esquerda, com preservação do tálamo. Na difusão observam se

ares de restrição mais evidentes na região núcleo capsular pósterior inferior direita e adjacente parede posterior do corpo ventricular direito. As alterações podem ter relação com progressão tumoral.

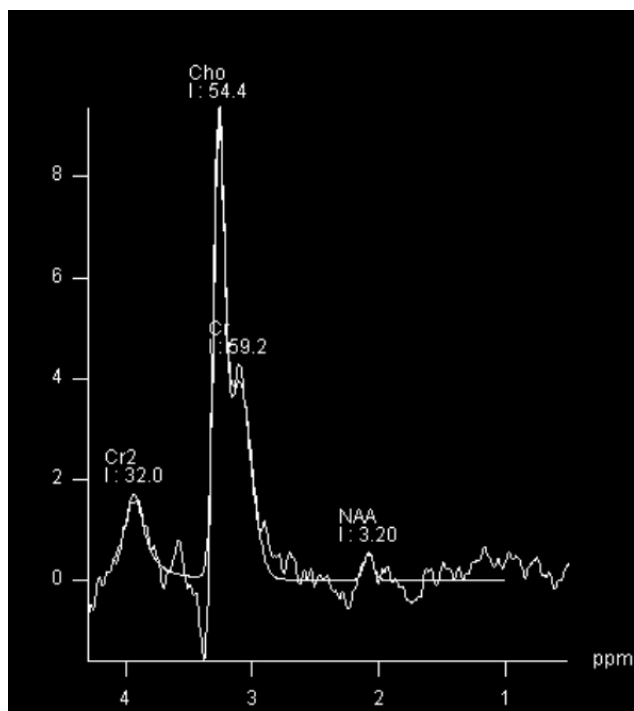


Figura 16 – Espectroscopia de 10/12/2019, referente à última RM CE, com evidente elevação do pico de colina.

5.2. Caso Clínico 2

A.L. paciente do sexo masculino de 52 anos, proveniente do domicílio e autónomo, recorre ao serviço de urgência do CHUC a 20/07/2016 com quadro de cefaleia de novo, holocraniana, opressiva, acompanhada de foto/fonofobia e vómitos, quadro clínico de 2-4 dias de evolução com agravamento progressivo. Apresentava resposta parcial a analgesia simples e agravamento com manobra de valsava, mas sem alterações visuais, motoras ou de coordenação/equilíbrio.

Antecedentes Pessoais

Trabalhador ativo – Profissão: GNR.

Prática de exercício regular e diária.

Gastrite crónica.

Sem alergias conhecidas.

Antecedentes Familiares

Não documentados, à exceção de dois filhos saudáveis.

Medicação habitual

Omeprazol 20 mg id.

História de doença atual

Paciente sem queixas até 2 dias antes da admissão no SU do CHUC. Apenas sonolência inabitual relatada pela esposa, mas ligeira.

Negava febre, dor facial ou cefaleia, disfagia, dispneia, dor precordial, perda de consciência ou traumatismos. Negava vômitos, diarreia ou perda de peso. Ativo na prática de exercício físico.

Exame objetivo no SU.:

Geral:

- Mal-estar geral.
- Vígil, atento e colaborante. Orientado no espaço e tempo. Extinção sensitiva esquerda.

Exame Neurológico:

- Pupilas isocóricas e isoreativas. Sem alterações visuais.
- Oculomotricidade normal. Sem defeitos campimétricos.
- Fundo de olho sem estase ou edema da papila.
- Sem alteração dos pares cranianos.
- Sem défices motores.
- ROTs simétricos.
- RCP em flexão.
- Sem alteração das provas cerebelosas. Romberg conservado.
- Ausência de rigidez da nuca.
- Marcha não testada.

Meios Complementares de Diagnóstico

Análises

Análises sem alterações de relevo.

TC CE 20/07/2016

Lesão expansiva intra-axial parietal à direita. Tem morfologia irregular, sendo iso/discretamente hiperdensa e apresenta realce irregular, tendencialmente periférico após contraste. Extenso edema vasogénico envolvente. A componente captante de lesão mede

cerca de 32 mm de maior diâmetro no plano axial. O mais provável tratar-se de lesão neoplásica, incluindo no diagnóstico diferencial glioblastoma multiforme e metástases (Figura 23).

RM CE 22/07/2016

Presença de lesão expansiva intra axial parietal à direita, com morfologia irregular, discretamente hiperdensa e apresentando realce irregular, tendencialmente periférico após contraste. Extenso edema vasogenico envolvente. A componente captante de lesão mede cerca de 32 mm de maior diâmetro no plano axial. Diagnóstico diferencial: lesão glial de alto grau VS metástase cerebral (Figura 24).

TC Toraco -abdomino-pélvico: sem alterações.

Plano Terapêutico: dexametasona 5mg 6/6h ev.

Internamento a dia 26/07/2016 para cirurgia no CHUC

Intervenção cirúrgica: 27/07/2016 – craniotomia e exérese macroscopicamente total de lesão (Biópsia extemporânea).

Relato operatório: “Incisão linear temporoparietal direita, com craniotomia subjacente guiada por neuronavegação. Coagulação por diatermia e abertura da dura mater com constatação de lesão acastanhada na região do córtex, sem plano de dissecção. Exploração e remoção aparentemente total da lesão que continha componente hemorrágico já em fase crônica no seu interior. Colocação de dreno epicraniano. Encerramento por planos, plano cutâneo com agrafos. Sem complicações intraoperatórias”.

Evolução:

Pós-operatório favorável sem necessidade de fisioterapia. Sem intercorrências. Sem complicações.

Alta a dia 02/08/2016 sem alterações neurológicas.

Faz **RM CE de controle** a 05/08/2016 pós cirurgia a 27/07/2016: “Sinais de intervenção cirúrgica recente com craniotomia temporoparietal direita e remoção da lesão tumoral. Após administração endovenosa de gadolínio observa-se intenso reforço de sinal das margens da lesão operatória de aspeto irregular. No que diz respeito ao edema peritumoral, verifica-se discreta redução bem como diminuição do efeito de massa sobre os sulcos cerebrais locais regionais e átrio ventricular” (Figura 25).

Dia 27/07/2016

É feito o estudo macroscópico e histológico que define o tumor como glioblastoma grau 4, por ausência de evidência de mutação na *IDH1* (*IDH1 – R132H*). Pedido pesquisa de mutações específicas devido à idade do doente.

Estudo Macroscópico:
Receberam-se fragmentos rosados e moles, tendo no conjunto o tamanho de uma formação nodular com 0,7cm de diâmetro.
Posteriormente receberam-se ainda vários fragmentos acinzentados ou acastanhados e moles, tendo no conjunto tamanho de uma formação nodular com 1cm de diâmetro.

Estudo Histológico:
Observa-se um glioma difuso com padrão de crescimento sólido, uma grande densidade celular e matriz fibrilar. É constituído por células gliais de núcleos redondos ou ovais com variação do tamanho, cromatina fina e raros nucléolos e citoplasmas inaparentes ou finos prolongamentos. Observam-se ainda, células arredondadas com citoplasmas eosinófilos de dimensões variáveis ou com halos claros perinucleares. Há figuras de mitose, frequentes elementos celulares em apoptose e fenómenos de microproliferação vascular. São ainda aparentes extensas áreas de necrose em toalha, vasos trombosados e áreas de hemorragia.
O estudo imunohistoquímico mostra positividade intensa e difusa das células tumorais para a proteína fibrilar glial ácida (GFAP), expressão para a proteína p53 em menos de 10% destas e negatividade para a alfa-internexina.
Por técnica de imunohistoquímica não é evidente mutação da isocitrato desidrogenase IDH1 (*IDH1-R132H*).

Conclusão:
Lesão parietal direita: Glioblastoma.
Grau IV (de IV) da Classificação da OMS

Nota: Foi efectuado estudo genético pelo método de FISH (hibridização *in situ* de fluorescência) para pesquisa de codelecção 1p/19q. Este não revela a presença de deleção no cromossoma 1p (2%) mas mostra deleção no cromossoma 19q (51%).
Atendendo à idade da doente, vai ser ainda efectuada, por sequenciação, pesquisa de outras mutações IDH1 e de IDH2.

Figura 17 - Estudo macroscópico e histológico realizado a 27/07/2016.

Resultado do estudo genético de 27/07/2016

O estudo genético efetuado, não revela a presença de quaisquer mutações patogénicas nos codões 132 e 172 dos genes *IDH 1* e *IDH 2*.

Conclusão final da classificação: Lesão parietal direita – Glioblastoma. Grau IV (de IV) da Classificação da OMS.

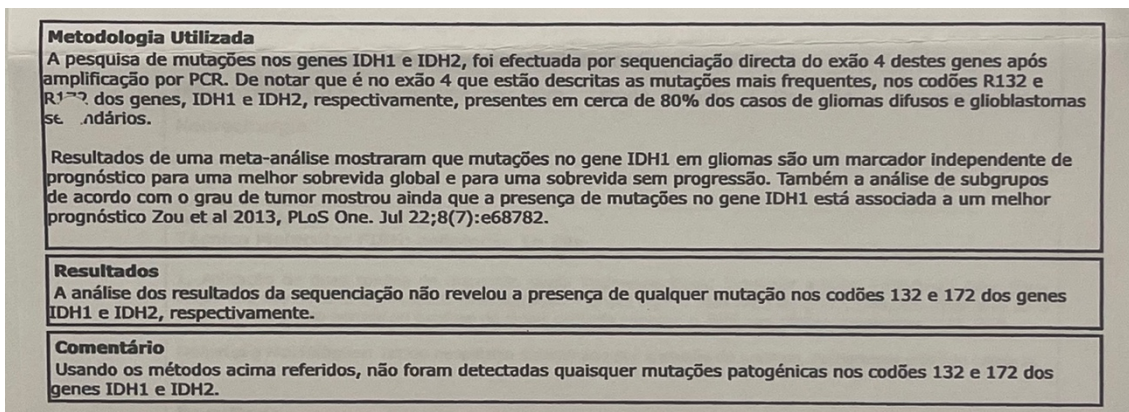


Figura 18 – Resultado do teste genético de 27/07/2016.

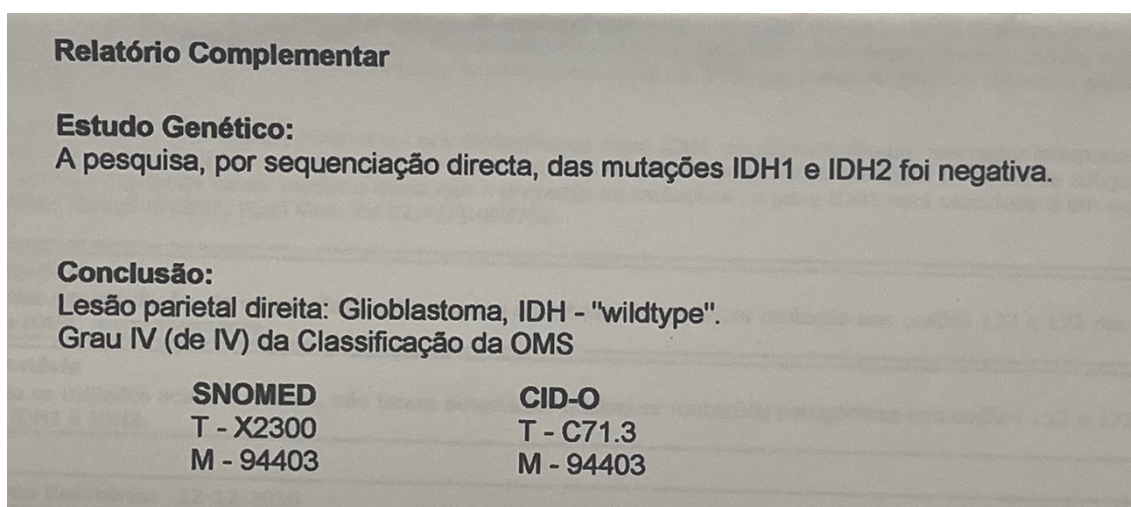


Figura 19 – Relatório complementar do teste genético de dia 27/07/2016.

Dia 05/08/2016

A técnica molecular FISH (fluorescence in situ hybridization), mostrou negatividade para a deleção 1p e positividade para a deleção do cromossoma 19q.

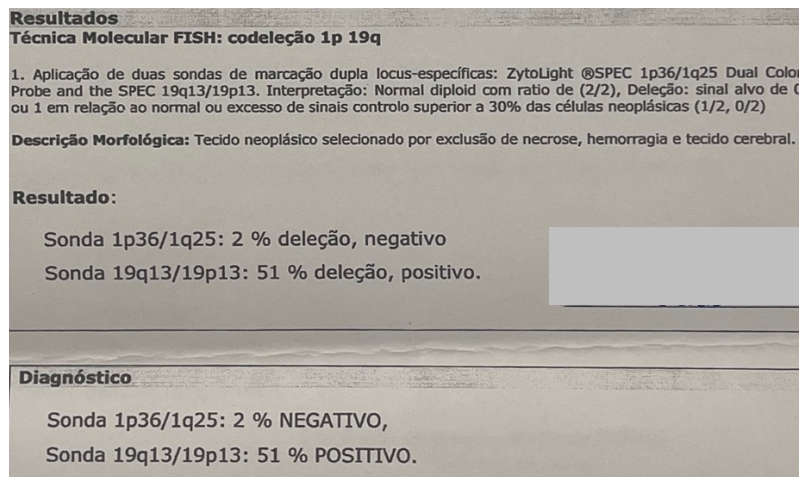


Figura 20 - Teste de técnica molecular FISH para avaliação de codeleção 1p19q dia 5/8/2016.

Alterações genómicas identificadas:

AKT3 amplification - equivocal†
EGFR T263P, amplification
FANCL S351fs*2
PIK3CAM1V
ALOX12B R548W
CDKN2A/B loss
MTAP loss
SYK R42H
TERT promoter -124C>T
2 Disease relevant genes with no reportable alterations: IDH1, PDGFRA

Achados adicionais:

Microsatellite status -MS-Stable
Tumor Mutational Burden - 1 Muts/Mb

Figura 21 - Teste FoundationOne.

Dia 26/09/2016 a 08/11/2016

RT 60 Gy/30 frações (6 semanas) e QT (temozolamida, 145mg/dia) concomitante.
Protocolo proposto - Stupp (RT e QT temozolamida).

Dia 06/12/ 2016

Inicia Temozolamida, oral (P.O.), em monoterapia, tendo iniciado um 2º ciclo a 03/01/2017.

Dia 02/01/ 2017

RM CE: “Sinais de progressão tumoral, com aumento das dimensões da lesão heterogénea necrótico quística parietal direita, agora com cerca de 40 x 33 mm de diâmetro no plano axial, com altura de cerca de 37 mm. Há também aumento do edema vasogénico envolvente” (Figura 26).

Dia 30/01/2017

Cirurgia (CUF Porto) por progressão tumoral, com remoção completa da lesão captante, com auxílio de neuronavegação e fluorescência intraoperatória com 5-ALA. A RM precoce pós-operatória (às 24 horas) não mostra novas lesões nem áreas de captação anómala de contraste.

Dia 07/03/2017

QT- 2 ciclos a cada 2 semanas de irinotecano (240mg) e anticorpo monoclonal Bevacizumab (800mg) a cada 2 semanas, que manteve até janeiro 2019.

ECOG 0, com prática regular de atividade física e atividade laboral.

Dia 13/06/2017

Inicia cloroquina 500mg id.

Dia 24/11/2017

RM CE: Lesão frontal direita de novo “Observa-se ainda hipersinal ténue nas sequências de TR longo corticossubcortical centrado na vertente posterior da circunvalação frontal média direita e justacortical na vertente inferior da circunvalação pré-central do mesmo lado. Devem indicar presença de resíduo tumoral nestas regiões” (Figura 27).

Ano 2018

Mantém Bevacizumab, Irinotecano e Cloroquina, que suspendia 3 dias antes da QT.

RM CE de controlo a 09/02/2018 de lesão frontal direita a 24 de Novembro de 2017, para evolução imagiológica. “Na convexidade alta frontal direita, em localização cortical e principalmente em FLAIR, persiste ténue hiperintensidade de limites mal definidos, sem modificação das suas características face ao exame anterior, no contexto clínico justifica vigilância imagiológica.”

Julho 2018

Faz radiocirurgia à lesão frontal direita.

Dia 21/11/2018

KPS 100 sem focalidade neurológica.

Dia 4/03/2019 a 7/03/2019

RM CE a 27/02/2019 pré cirurgia: “Aumento das dimensões da lesão captante na convexidade da circunvolução frontal inferior direita, atualmente com cerca de 28 x 22 mm de maiores diâmetros, traduzindo progressão lesional. Há também maior edema perilesional, de que resulta redução da amplitude dos sulcos corticais regionais” (Figura 28).

Internamento CUF Neurocirurgia por aumento lesão frontal direita.

Cirurgia eletiva a 04/03/2019.

Sem complicações.

Mantém bom estado geral.

Dia 05/06/2019

RM CE: “é possível discernir um pequeno foco de captação de contraste no **tálamo direito**, mas apenas visível em sequências mais tardias. A merecer controlo ulterior a breve prazo” (Figura 29).

Dia 23/07/2019 a 29/07/2019

Internamento CUF Neurocirurgia, recidiva da lesão frontal direita.

Cirurgia eletiva 24/07/2019.

Sem complicações.

Paresia braquio-facial esquerda sequelar G4, restante exame normal.

Marcha possível sem auxílio.

Dia 30/08/2019 a 06/09/2019

RT 25 Gy e QT (pembrolizumab).

Dia 9/09/2019

Iniciou Gefitinib e Lomustina.

Ano 2020

Esteve quase sempre em casa devido a pandemia, fazia Gefitinib de 15/15 dias e Lomustina de 5/5 semanas, juntamente com RM CE de controlo.

Evolução fase final

Paciente mantém-se ativo laboralmente, inclusive mantendo condução de automóveis, até final 2019 onde se reforma. Em 2020 devido à pandemia passa mais tempo no domicílio, mantendo fisioterapia duas vezes por dia, de segunda a sexta, e tratamentos. Fez apenas dexametasona até à segunda cirurgia, depois passou para **lepicortinolo** apenas em pós-operatório. Paciente teve algumas dificuldades de deglutição dois a três meses antes do dia de óbito, sempre ultrapassáveis, algumas hipoestésias e diplopia, transitórias e de curta duração, acamou apenas 15 antes do dia de óbito.

Dia 10/03/2021

Última RM CE: “Notório aumento da extensão da lesão expansiva hemisférica direita (glioblastoma conhecido), quer frontal quer talâmico, atualmente confluentes, verificando se atingimento da grande parte do lobo frontal, com extensão ao corpo caloso, ao parênquima frontal parassagital contralateral e ao pedúnculo cerebral esquerdo. A lesão capta o contraste de modo heterogéneo, e sobretudo a periferia, registando se múltiplas áreas hipocaptantes no interior, que devem corresponder a áreas necróticas. A lesão tem atualmente cerca de 76 x 75 x 71,5 mm de diâmetros aproximados, associando-se a algum edema perilesional, que contribui para o efeito de massa sobre o parênquima contíguo, registando-se compressão do ventrículo ipsilateral” (Figura 30).

Dia 02/04/2021

Óbito no domicílio.



Figura 22 - Cronologia da evolução do paciente A.L. Caso 2

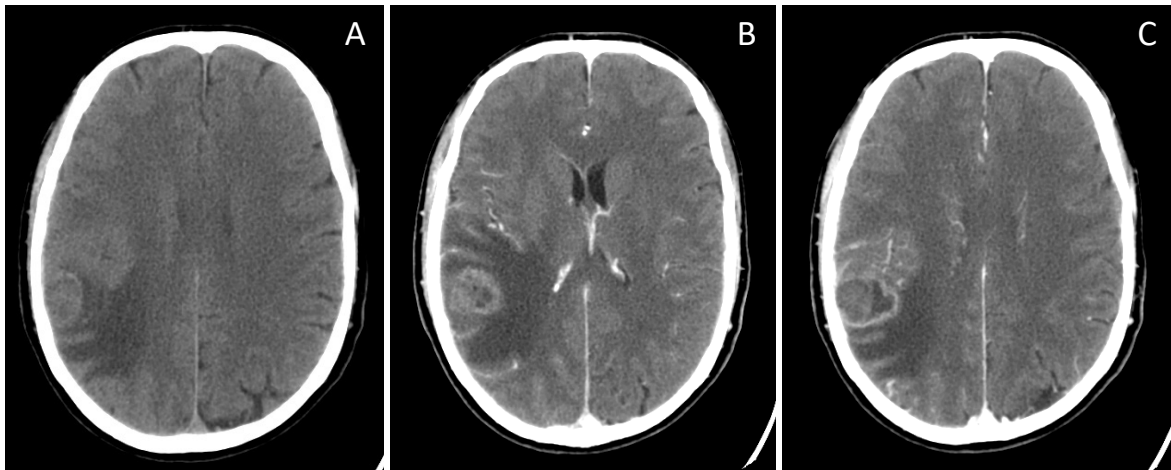


Figura 23 - TC CE 20/07/2016 (A-C: corte axial sem CEV, corte axial com CEV, corte axial superior com CEV).

Visualiza-se lesão expansiva intra-axial parietal à direita. Tem morfologia irregular, sendo iso/discretamente hiperdensa e apresenta realce irregular, tendencialmente periférico após contraste. Extenso edema vasogênico envolvente. A componente captante de lesão mede cerca de 32 mm de maior diâmetro no plano axial. O mais provável tratar-se de lesão neoplásica, incluindo no diagnóstico diferencial glioblastoma multiforme e metástases.

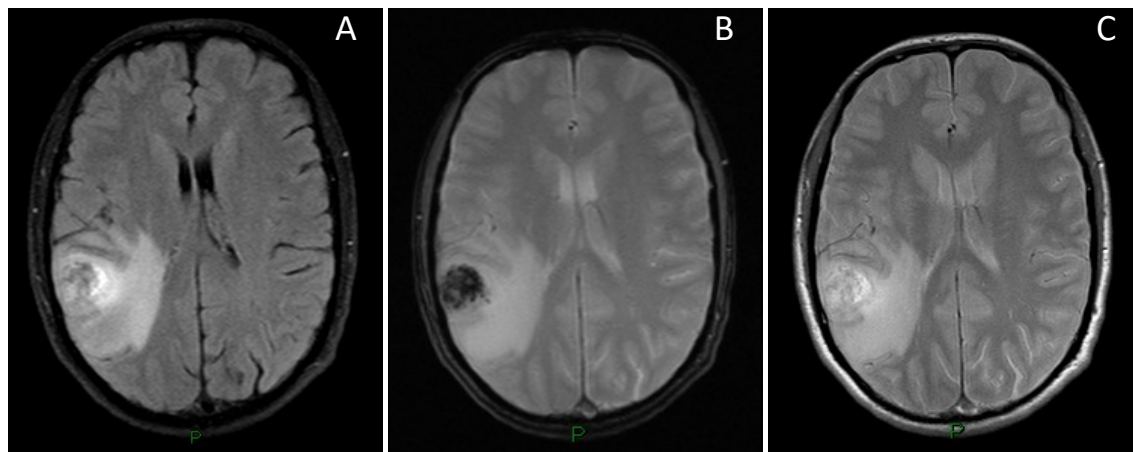


Figura 24 – RM CE 22/07/2016 (A-C: FLAIR tirm axial, T2 Hemo axial, T2 axial).

Lesão expansiva intra-axial cortico-subcortical localizada a nível parietal antero-inferior à direita. Com morfologia grosseiramente ovalada e mede cerca de 30 (T) x 30 (A) x 26 (AP) mm. Após administração de contraste existe realce intenso, mas maioritariamente periférico da lesão. Define-se marcado componente de edema vasogénico peri-lesional, mais expressivo na sua vertente inferior, envolvendo a região temporo-operculo-insular e acompanhando as fibras de substância branca do braço posterior da cápsula interna direita.

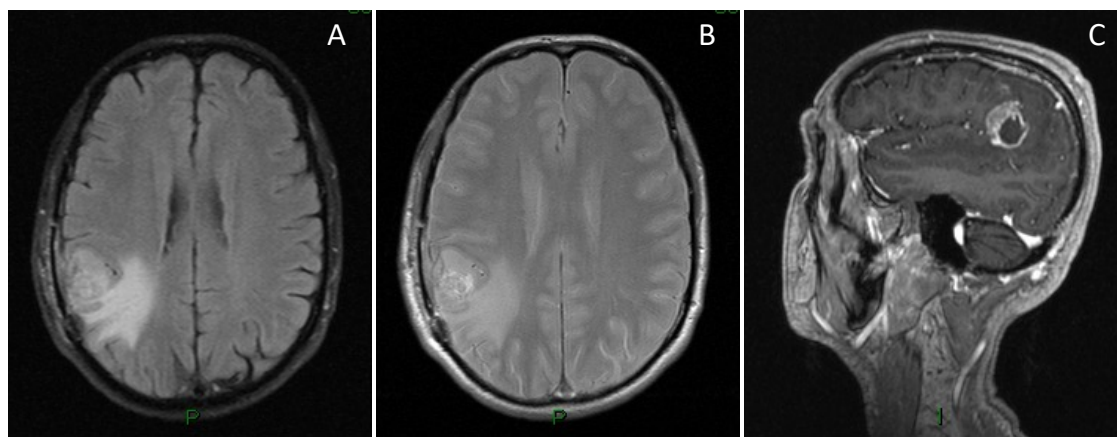


Figura 25 – RM CE 05/08/2016, pós craniotomia a 27/07/2016 (A-C: FLAIR tirm axial, T2 axial, T1 sagital).

Sinais de intervenção cirúrgica recente com craniotomia temporoparietal direita e remoção da lesão tumoral. Após administração endovenosa de gadolínio observa-se intenso reforço de sinal das margens da loca operatória de aspeto irregular. No que diz respeito ao edema peri-tumoral, verifica-se discreta redução bem como diminuição do efeito de massa sobre os sulcos cerebrais loco regionais e átrio ventricular.

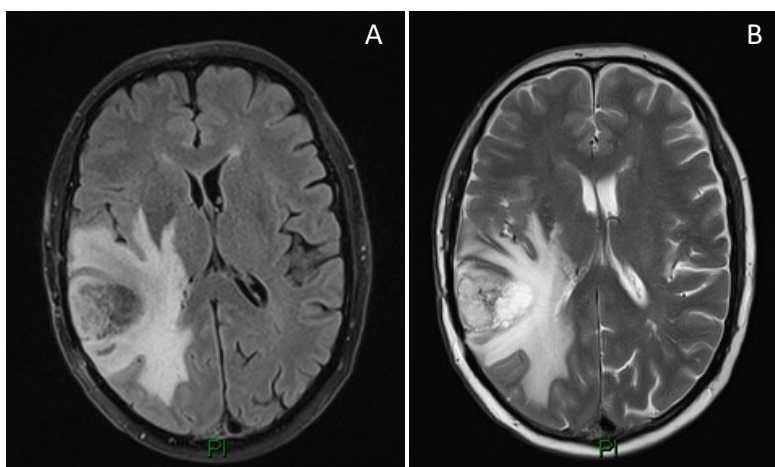


Figura 26 – RM CE 02/01/2017 (A-B: FLAIR tirm axial, T2 axial).

Sinais de progressão tumoral, com aumento das dimensões da lesão heterogénea necrótico quística parietal direita, agora com cerca de 40 x 33 mm de diâmetro no plano axial, com altura de cerca de 37 mm. Há também aumento do edema vasogénico envolvente.

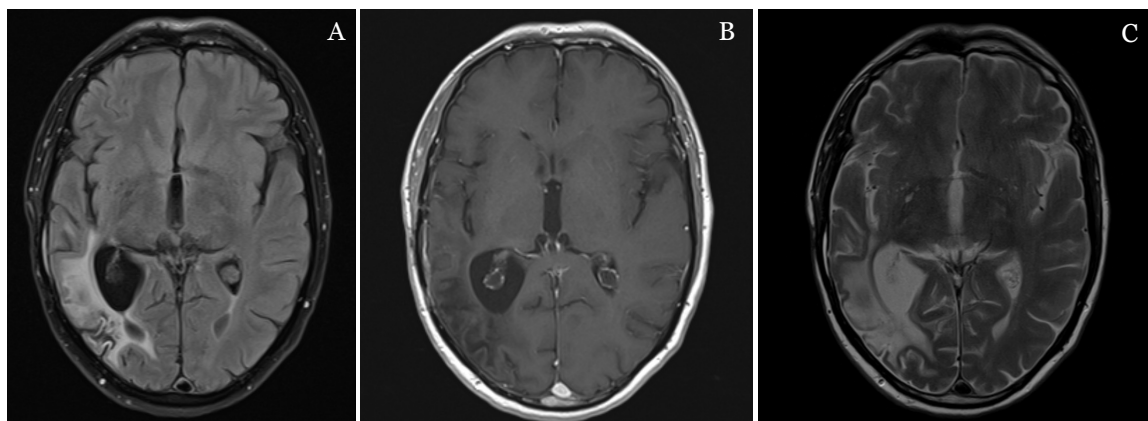


Figura 27 – RM CE 24/11/2017 (A-C: FLAIR axial, T1 Gad axial, DP T2 axial).

Definem-se os conhecidos sinais de abordagem cirúrgica, com loca de sinal superior ao do líquido cefalorraquidiano na ponderação FLAIR parietal inferior e temporal posterior direita, que se acompanha de alterações encefaloclasticas corticossubcortiais do parênquima envolvente, sem realce após administração de gadolínio nem efeito de massa sobre as vias de circulação de líquor contiguas, pelo que não há evidência de progressão tumoral nesta região. Observa-se ainda hipersinal ténue nas sequências de TR longo corticossubcortical centrado na vertente posterior da circunvalação frontal média direita e justacortical na vertente inferior da circunvalação pré-central do mesmo lado. Devem indicar presença de resíduo tumoral nestas regiões.

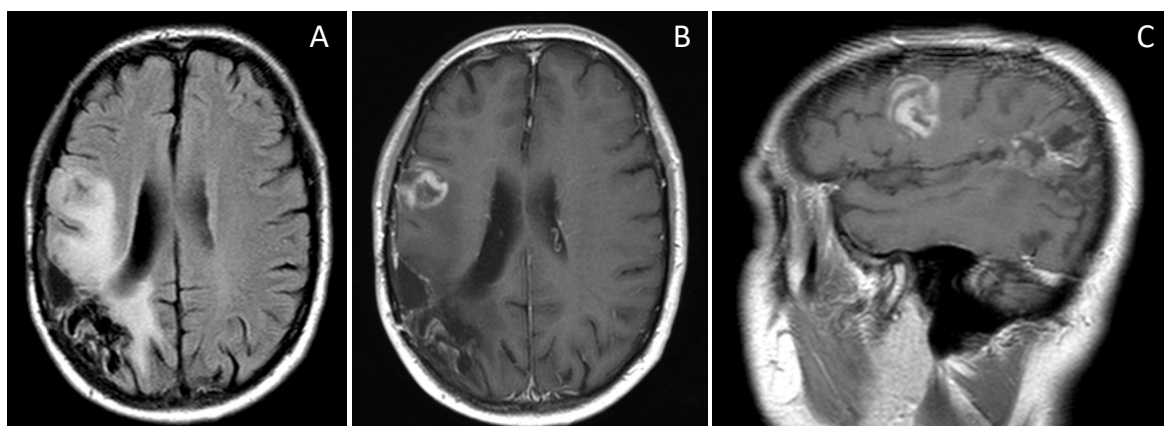


Figura 28 - RM CE 27/02/2019 pré cirúrgica. Cirurgia a 04/03/2019 (A-C: FLAIR axial, T1 Gad axial, T1 Gad sagital).

Aumento das dimensões da lesão captante na convexidade da circunvolução frontal inferior direita, atualmente com cerca de 28 x 22 mm de maiores diâmetros, traduzindo progressão lesional. Há também maior edema perilesional, de que resulta redução da amplitude dos sulcos corticais regionais.

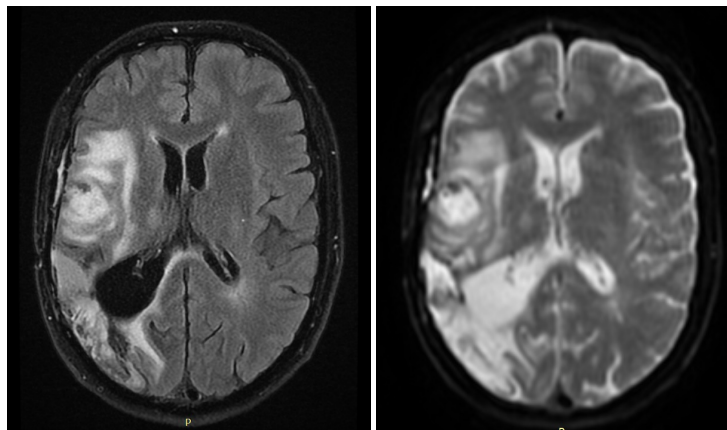


Figura 29 – RM CE 05/06/2019 (A-B: FLAIR axial, Difusão axial).

Reencontra-se loca tumoral na convexidade frontal inferior direita, com conteúdo sero hemático, rodeada por halo de hemossiderina, em comunicação com o espaço extra-axial. De assinalar que a “loca” tumoral tem atualmente diâmetros ligeiramente inferiores, coexistindo discreta redução da espessura da coleção peri cerebral. Espessa captação de contraste na periferia da loca cirúrgica, com uma área nova de captação na margem anterior da loca tumoral, junto à superfície cortical e lateralmente à área de enfarte. É possível discernir um pequeno foco de captação de contraste no tálamo direito, mas apenas visível nas sequências mais tardias, ficando a dúvida se se trata de foco de disseminação lesional ou apenas de estruturas vasculares. A merecer controlo ulterior a breve prazo. Mantem edema digitiforme na profundidade da loca cirúrgica, em grau sobreponível ao exame precedente, sem efeito de massa relevante sobre o ventrículo subjacente.

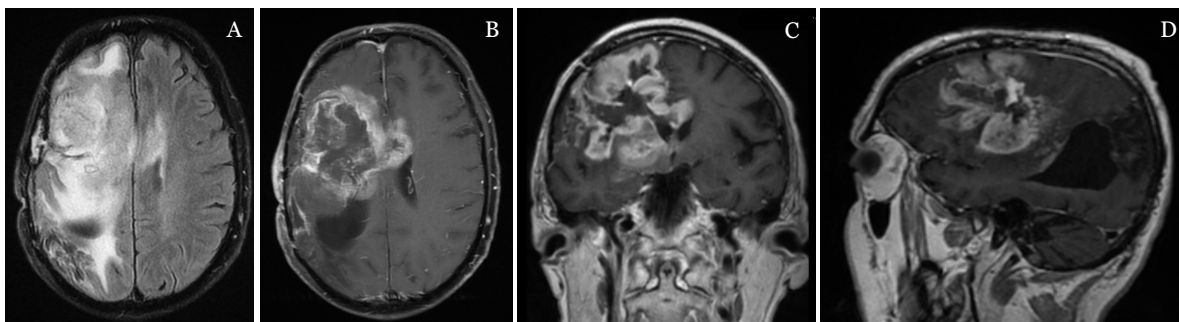


Figura 30 - RM CE 10/03/2021 (A-D: FLAIR axial, T1 axial com gadolínio, MPR coronal, MPR sagital).

Notório aumento da extensão da lesão expansiva hemisférica direita (glioblastoma conhecido), quer frontal quer talâmico, atualmente confluentes, verificando se atingimento da grande parte do lobo frontal, com extensão ao corpo caloso, ao parênquima frontal parassagital contralateral e ao pedúnculo cerebral esquerdo. A lesão capta o contraste de modo heterogéneo, e sobretudo a periferia, registando se múltiplas áreas hipocaptantes no interior, que devem corresponder a áreas necróticas. A lesão tem atualmente cerca de 76 x 75 x 71,5 mm de diâmetros aproximados, associando-se a algum edema perilesional, que contribui para o efeito de massa sobre o parênquima contíguo, registando-se compressão do ventrículo ipsilateral.

Tabela 4 - Tabela comparativa entre os dois casos clínicos.

	Caso 1	Caso 2
Idade doente	42 anos	52 anos
Sexo doente	Masculino	Masculino
Antecedentes pessoais	Depressão	Gastrite crónica Praticante regular e diário de exercício
Tipo de tumor	GBM grau 4 - “Wild type”	GBM grau 4 - “Wild type”
Localização Tumor	Frontal	Parietal e frontal
Alteração Macroscópica biópsia	Núcleos hiper cromáticos Citoplasmas escassos e mal definidos Vários elementos de mitose e apoptose Fenómenos de proliferação proeminentes GFAP + P53 + EFGR –	Citoplasmas escassos e mal definidos Vários elementos de mitose e apoptose Fenómenos de proliferação proeminentes Necrose em toalha GFAP + P53 - (em menos de 10%) EFGR +
Alteração genética	Sem mutações nos codões 132 e 172 dos genes IDH 1 e IDH 2	Positividade para deleção 19q , negatividade para deleção 1p Sem mutações nos codões 132 e 172 dos genes IDH1 e IDH 2
Cirurgias	1	4
Tratamento instituído	RT + cirurgia	RT + QT + cirurgia
QT	∅	Temozolamida (2016) Irinotecano (2017) Lomustina (2019)
Anticorpos monoclonais e terapia alvo	∅	Bevacizumab (2017 -2019) Gefitinibe (2019) Pembrolizumab (2019)
RT	30 Gy 10 frações	30 Gy 30 frações (2016) 25Gy (2019)
Medicação extra	∅	Cloroquina (2017)
Cuidados Paliativos	Sim	Não
Local do Óbito	CP	Domicílio
Sobrevida	7 meses	4 anos e 9 meses

6. Conclusão

A revisão da literatura realizada na presente dissertação abordou diversos aspetos dos glioblastomas, permitindo compreender a complexidade envolvida na patogenia desta doença, bem como o quão desafiante pode ser o seu diagnóstico, gestão do paciente e inclusive dos cuidadores.

O GBM é dos tumores primários cerebrais mais comuns, o risco de se desenvolver aumenta largamente com a idade, sendo mais comum no sexo masculino. A designação de multiforme indica a variedade de sintomas e heterogeneidade que este tumor pode apresentar. Existem vários genes envolvidos, mas até hoje sem grande relação de etiologia com o desenvolvimento do tumor, que se apresenta por norma por cefaleias, convulsões, sonolência e alterações comportamento. Devido à grande variedade de apresentação sintomática, pode ser confundido com outras patologias de menor grau de severidade, levando ao adiamento de diagnóstico e tratamento.

O tratamento destes tumores passa essencialmente por cirurgia de ressecção, radioterapia e quimioterapia, apesar de alguns doentes não serem eleitos para qualquer tipo de tratamento.

Nos casos descritos, apresenta-se em primeiro lugar um doente do sexo masculino de 42 anos sem antecedentes pessoais e familiares relevantes, saudável, com um filho de 15 anos também saudável. Vem ao SU do CHUCB a 05/06/2019, por desvio da comissura labial à esquerda, e os cuidadores referem desorientação espacial e sonolência excessiva há alguns meses. É realizado TC CE na urgência e detetada extensa lesão cortico subcortical fronto insular direita, com repercussão profunda à região peri ventricular frontal e aos gânglios da base, de limites mal definidos e aspeto difuso. O utente é transferido para o CHUC no dia seguinte já com RM efetuada, para uma craniotomia e sessões de RT consequentes, não fazendo a quimioterapia. No estudo genético não houve mutações dos codões 132 e 172 dos genes *IDH 1* e *IDH 2*, respetivamente, sendo designado glioblastoma “*IDH- wildtype*” grau IV (de IV) da classificação integrada da OMS 2016, tendo prognóstico menos favorável, apesar da idade do doente. Passa grande do seu tempo em CP no Fundão, pois o seu estado deteriora-se muito rapidamente. A 25 outubro 2019 tem consulta de neurocirurgia no CHUC, sem indicação para qualquer intervenção, apenas medidas de conforto. O óbito verifica-se a 16 de janeiro de 2020 nos CP, cerca de 7 meses após o primeiro episódio na urgência. No segundo caso apresenta-se um doente do sexo masculino de 52 anos sem antecedentes pessoais e familiares relevantes, saudável, com dois filhos, ambos saudáveis

até a data. Recorre ao SU do CHUC no dia 20/07/2016 por vômitos e cefaleias holocranianas, acompanhadas de foto/fonofobia e vômitos, quadro clínico de 2-4 dias de evolução com agravamento progressivo, sem alterações visuais, motoras ou de coordenação/equilíbrio. É realizado TC CE na urgência e detetada lesão parietal direita e extenso edema perilesional. O utente realiza craniotomia e exérese macroscopicamente total a dia 27/07/2016. No estudo genético não houve também mutações dos codões 132 e 172 dos genes *IDH 1* e *IDH 2*, respetivamente, sendo designado glioblastoma “*IDH-wildtype*” grau IV (de IV) da classificação integrada da OMS 2016. Todavia apresenta deleção no cromossoma 19q na técnica molecular FISH.

O paciente realiza RT e QT concomitante e passa por mais 3 cirurgias ao longo da evolução da doença. Passa grande parte do tempo no domicílio com atividade laboral mantida. O óbito verifica-se a 02 de abril de 2021, no domicílio, cerca de 4 anos e 9 meses após o primeiro episódio na urgência do CHUC.

O glioblastoma continua a apresentar desafios significativos em termos de diagnóstico, tratamento e sobrevida dos doentes aquando do diagnóstico. A sobrevida média após o diagnóstico é relativamente curta, (cerca de 15 meses), mesmo com as opções de tratamento disponíveis. A BHE, que protege o cérebro de substâncias tóxicas, torna o tratamento do glioblastoma mais desafiador e muitos medicamentos têm dificuldade em atingir efetivamente as células tumorais devido a essa barreira. A pesquisa sobre o glioblastoma está em constante andamento para compreender melhor os mecanismos subjacentes, identificar alvos terapêuticos mais eficazes e desenvolver abordagens inovadoras de tratamento, como observado no caso 2 e na sua sobrevida de 4 anos e 9 meses. Novas terapias direcionadas, imunoterapias e nanotecnologias estão a ser exploradas para melhorar os resultados. Esta heterogeneidade fenotípica tumoral e a resistência adaptativa aos fármacos anti tumorais são desafios complexos e necessitam de uma abordagem ao nível do diagnóstico e tratamento que se exige diversificada e abrangente

A conscientização sobre os sintomas do glioblastoma e a promoção do diagnóstico precoce são cruciais podendo permitir intervenções mais eficazes e melhorar as perspetivas de tratamento.

Nesta dissertação aborda-se também a nova classificação da *WHO* para os tumores cerebrais, atualizada em 2021 denominada CNS5 e algumas das suas alterações.

Em conclusão, o glioblastoma é uma forma devastadora de tumor cerebral com desafios únicos. De salientar, que a pesquisa de novos fármacos e tecnologias levanta a possibilidade de usar estas descobertas, não só para tratar tumores, mas também um grande espectro de outras doenças do sistema nervoso central.

7. Referências Bibliográficas

1. Revilla-Pacheco F, Rodríguez-Salgado P, Barrera-Ramírez M, Morales-Ruiz MP, Loyo-Varela M, Rubalcava-Ortega J, et al. Extent of resection and survival in patients with glioblastoma multiforme: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)* [Internet]. 2021 Jun 25 [cited 2023 Oct 29];100(25):E26432. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2021/06250/extent_of_resection_and_survival_in_patients_with_55.aspx
2. De Luca C, Virtuoso A, Papa M, Certo F, Barbagallo GMV, Altieri R. Regional Development of Glioblastoma: The Anatomical Conundrum of Cancer Biology and Its Surgical Implication. *Cells* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Oct 23];11(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35456027/>
3. Sousa G, Rocha A, Alfaiate T, Carvalho T, Moura AV e, Ferreira MR. Glioblastoma multiforme... with multifocal presentation. *Acta Med Port* [Internet]. 2002 [cited 2023 Oct 5];15(4):321–4. Available from: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1957>
4. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020 Jul [cited 2023 Oct 5];70(4):299–312. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32478924/>
5. Rossi J, Giaccherini L, Cavallieri F, Napoli M, Moratti C, Froio E, et al. Extracranial metastases in secondary glioblastoma multiforme: a case report. *BMC Neurol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Sep 15];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087049/>
6. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, et al. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme–Literature Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Oct 25];14(10). Available from: </pmc/articles/PMC9139611/>
7. Alifieris C, Trafalis DT. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. 2015 [cited 2023 Oct 25]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.005>
8. Caramanti R, Aprígio RM, Rocha CED, Morais DF, Góes MJ, Chaddad-Neto F, et al. Is Edema Zone Volume Associated With Ki-67 Index in Glioblastoma Patients? *Cureus* [Internet]. 2022 Apr 18 [cited 2023 Nov 16];14(4). Available from: </pmc/articles/PMC9116516/>
9. Johnson DR, Fogh SE, Giannini C, Kaufmann TJ, Raghunathan A, Theodosopoulos P V., et al. Case-Based Review: newly diagnosed glioblastoma. *Neurooncol Pract* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 Oct 5];2(3):106. Available from: </pmc/articles/PMC6668273/>
10. Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson, Stephen L. Hauser, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. *Medicina Interna de Harrison*. 20th ed. Grupo A, editor. 2020.
11. Nam Y, Koo H, Yang Y, Shin S, Zhu Z, Kim D, et al. Pharmacogenomic profiling reveals molecular features of chemotherapy resistance in IDH wild-type primary glioblastoma. *Genome Med* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2023 Nov 17];15(1):16. Available from: </pmc/articles/PMC10010007/>
12. Melhem JM, Detsky J, Lim-Fat MJ, Perry JR. Updates in IDH-Wildtype Glioblastoma. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Nov 16];19(6):1705. Available from: </pmc/articles/PMC9154038/>
13. Tini P, Yavoroska M, Mazzei MA, Miracco C, Pirtoli L, Tomaciello M, et al. Low expression of Ki-67/MIB-1 labeling index in IDH wild type glioblastoma predicts prolonged survival independently by MGMT methylation status. *J Neurooncol*

- [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Nov 17];163(2):339. Available from: [/pmc/articles/PMC10322955/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37459849/)
14. Familiari P, Relucenti M, Lapolla P, Palmieri M, Antonelli M, Cristiano L, et al. Adult IDH Wild-Type Glioblastoma Ultrastructural Investigation Suggests a Possible Correlation between Morphological Biomarkers and Ki-67 Index. *Biomedicines* [Internet]. 2023 Jul 12 [cited 2023 Nov 17];11(7):1968. Available from: [/pmc/articles/PMC10377045/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37459849/)
 15. Alkhaibary A, Alassiri AH, AlSufiani F, Alharbi MA. Ki-67 labeling index in glioblastoma; does it really matter? *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2019 Jun 1;12(2):82–8.
 16. Czarnywojtek A, Borowska M, Dyrka K, Van Gool S, Sawicka-Gutaj N, Moskal J, et al. Glioblastoma Multiforme: The Latest Diagnostics and Treatment Techniques. *Pharmacology* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2023 Nov 23];108(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37459849/>
 17. Saadeh FS, Mahfouz R, Assi HI. Egfr as a clinical marker in glioblastomas and other gliomas. *International Journal of Biological Markers* [Internet]. 2018 Feb 9 [cited 2023 Nov 16];33(1):22–32. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.5301/ijbm.5000301?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++opubmed
 18. Correia J, Alexandre C, Dias C, Matos LC, Martins I, Ribeiro P, et al. Casos Clínicos Clinical Cases Glioblastoma multiforme-A propósito de um caso clínico Glioblastoma multiforme-A clinical case report. 16.
 19. Ros Forteza FJ, Pantazi I, Cardoso A. Trombólisis segura en astrocitoma de fosa craneal media. *Neurología* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Nov 18];33(3):199–201. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-trombolisis-segura-astrocitoma-fosa-craneal-S0213485316000566>
 20. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 1;23(8):1231–51.
 21. Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Oct 5];128(1):47–58. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.33918>
 22. Whitfield BT, Huse JT. Classification of adult-type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update. *Brain Pathology* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Oct 5];32(4):e13062. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bpa.13062>
 23. Sahm F, Brandner S, Bertero L, Capper D, French PJ, Figarella-Branger D, et al. Molecular diagnostic tools for the World Health Organization (WHO) 2021 classification of gliomas, glioneuronal and neuronal tumors; an EANO guideline. *Neuro Oncol* [Internet]. 2023 Oct 3 [cited 2023 Nov 16];25(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37279174/>
 24. WHO Classification of Tumours Online [Internet]. [cited 2023 Oct 5]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/#>
 25. Vista do A ressonância magnética no diagnóstico e estadiamento dos gliomas cerebrais: a aplicação da técnica da espectroscopia de prótons [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/103411/101886>
 26. Ojeda JLD, Tápanes M de la CR, Sánchez LR, Benítez EMS. Medios diagnósticos y tratamientos actuales del glioblastoma multiforme. *Progaleño* [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2023 Oct 31];3(2):87–102. Available from: <https://revprogaleño.sld.cu/index.php/progaleño/article/view/165/70>
 27. View of Gliomas in adults: diagnostic and therapeutical approach | *Acta Neurológica Colombiana* [Internet]. [cited 2023 Oct 31]. Available from: <https://www.actaneurologica.com/index.php/anc/article/view/1556/1296>

28. Sousa GC de, Scantamburlo Junior Dorival, Simonato LE. A HETEROGENEIDADE DO GLIOBLASTOMA E TRATAMENTOS. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação [Internet]. 2021 Dec 30 [cited 2023 Oct 31];7(12):194–205. Available from: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/3387>
29. Pato-Pato A, Cimas-Hernando, Lorenzo-González JR, Lema M, Suárez-Peñaranda JM, Castiñeiras-Mourenza JA. Cerebellar glioblastoma multiforme: A case report. Rev Neurol. 2004 May 1;38(9):839–42.
30. Pisco JM. Imagiologia Básica. 2ª. Lidel, editor. Lisboa; 2009.
31. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. [cited 2024 Jan 16]; Available from: www.nejm.org
32. Baba MA, Adali N. Neurocognitive state and quality of life of patients with glioblastoma in Mediterranean countries: a systematic review. Ann Palliat Med [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Sep 15];10(11):11980–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34775771/>
33. Medscape Registration [Internet]. [cited 2023 Oct 24]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2172510-overview?form=fpf>
34. Valoración general del paciente oncológico avanzado. Principios de control de síntomas [Internet]. [cited 2024 Jan 29]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-13094772>
35. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. Neuro Oncol. 2002 Oct 1;4(4):278–99.
36. Khaddour K, Johanns TM, Ansstas G. The Landscape of Novel Therapeutics and Challenges in Glioblastoma Multiforme: Contemporary State and Future Directions. Pharmaceuticals 2020, Vol 13, Page 389 [Internet]. 2020 Nov 14 [cited 2023 Oct 25];13(11):389. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/13/11/389/html>
37. Wang G, Wang W. Advanced Cell Therapies for Glioblastoma. Front Immunol. 2022 Aug 16;13:904133.
38. Yang K, Wu Z, Zhang H, Zhang N, Wu W, Wang Z, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches. Mol Cancer [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Oct 5];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35135556/>
39. Khan I, Mahfooz S, Elbasan EB, Karacam B, Oztanir MN, Hatiboglu MA. Targeting Glioblastoma: The Current State of Different Therapeutic Approaches. Curr Neuropharmacol [Internet]. 2021 Jan 14 [cited 2023 Oct 23];19(10):1701–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33441071/>
40. Sahab Uddin M, Al Mamun A, Alghamdi BS, Tewari D, Jeandet P, Ashraf M. Epigenetics of glioblastoma multiforme: From molecular mechanisms to therapeutic approaches. Semin Cancer Biol [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 25];83:1044–579. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.12.015>
41. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2023 Oct 23];23(10):1985–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25053711/>
42. Wei D, Zhang N, Qu S, Wang H, Li J. Advances in nanotechnology for the treatment of GBM. Front Neurosci [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 23];17. Available from: [/pmc/articles/PMC10196029/](https://pmc/articles/PMC10196029/)

Apêndices

Apêndice 1 - Formulário de Consentimento Informado e Autorização de Imagens

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO E AUTORIZAÇÃO DE IMAGENS

Eu _____

declaro ter sido esclarecido(a) sobre o estudo de caso e que **AUTORIZO USO DA IMAGEM**, a fim de documentar caso clínico, no âmbito da Tese de Mestrado da aluna Daniela Filipa Soares dos Santos, estudante de Medicina na instituição Universidade da Beira Interior, sob a orientação do Professor Doutor Francisco Javier Ros Forteza. Em face dos esclarecimentos prestados, após ter lido e compreendido todas as informações do presente termo, estou ciente de que o objetivo deste estudo é meramente acadêmico e que tenho direito a não participar sem que isto represente qualquer tipo de prejuízo.

Foram garantidas a privacidade e a confidencialidade dos dados clínicos e exames complementares fornecidos e preservação do anonimato.

Pelo presente, manifesto expressamente a minha concordância e o meu consentimento livre e esclarecido para participar no estudo de caso acima descrito.

Assinatura: _____

Responsável pelo estudo:

(orientador)

(aluno)

_____, novembro de 2023

Anexos

Anexo 1 – Acesso a informação clínica requerida por terceiros



Polo _____
Registo de entrada n.º _____
Data ____/____/_____
Rubrica _____

Exmo. Senhor
Presidente do Conselho de Administração
do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

Acesso a informação clínica requerido por terceiro

Nome completo _____
Data de nascimento ____/____/____ BI ou CC _____ válido até ____/____/____
Utente de Saúde n.º _____
Nome do Pai _____
Nome da Mãe _____
Estado civil _____ Profissão _____ Telefone/Tlm _____
Endereço eletrónico _____
Residência _____
Código Postal ____-____ Localidade _____

(Assinar com chave móvel digital ou apresentar o requerimento com assinatura reconhecida, cabendo ao funcionário confirmar os dados pelo BI ou CC)

Solicita a V.Ex.ª se digne autorizar a passagem de certidão de _____
_____ (nome do(a) utente), seu/sua
_____ (grau de parentesco, quando for o caso), a cuja informação clínica
pretende ter acesso.
Nome do Pai _____
Nome da Mãe _____

(a preencher no caso de o(a) utente ser menor de idade e não ser filho(a) do
requerente)

Data de nascimento ____/____/____ BI ou CC _____ válido até ____/____/____
Estado civil _____ Profissão _____ Telefone/Tlm _____
Residência _____
Código Postal ____-____ Localidade _____

Onde constem:

- Relatório Clínico
- Cópias de Meios Complementares de Diagnóstico de Imagem
- Cópias de Meios Complementares de Diagnóstico de Analíticos
- Outro (especificar) _____



Referente(s) ao(s) tratamento(s) efetuado(s) no(s) Serviço(s) de:

Urgência ___/___/___, ___/___/___, ___/___/___, ___/___/___

Internamentos

_____/___/___, ___/___/___, ___/___/___, ___/___/___
_____/___/___, ___/___/___, ___/___/___, ___/___/___
_____/___/___, ___/___/___, ___/___/___, ___/___/___

Consultas

_____/___/___, ___/___/___, ___/___/___, ___/___/___
_____/___/___, ___/___/___, ___/___/___, ___/___/___
_____/___/___, ___/___/___, ___/___/___, ___/___/___

A certidão requerida destina-se a

- Reforma/Junta Médica
- Fins Judiciais/Fiscais
- Seguradoras
- Acompanhamento médico
- Segunda opinião
- Outro (especificar) _____

Mais requer que a mesma seja remetida ao médico _____,
Portador da Cédula Profissional n.º _____, com domicílio profissional em _____,
Código Postal _____ - _____, Localidade _____

ou entregue/remetida

- Em mão (com prévio contato telefónico do Serviço de Gestão de Doentes)
- Por via postal para o endereço _____

Glioblastoma Multiforme Grau 4 – Um desafio para o Clínico



P.U.do(a) utente _____

Pede deferimento
Coimbra, ____ de _____ de 202 ____

(Assinatura conforme BI/CC)

Nota: A prestação de falsas declarações constitui crime punível nos termos legais.

A preencher pelos serviços

Conferi a identificação do(a) requerente pelo BI/CC n.º _____

Data de validade ____/____/____

Assinatura _____

Mec. n.º _____

O CHUC informa que face ao significativo volume de pedidos a resposta poderá ocorrer até ao prazo máximo de 2 (dois) meses, uma vez que o processo de resposta implica procedimentos complexos.

Anexo 2 – Declaração para atestar o grau de parentesco



SERVIÇO DE GESTÃO DE DOENTES

SETOR DE INFORMAÇÃO CLÍNICA

Declaração para atestar o grau de parentesco

Nome do Titular dos Dados/Doente: _____

Data de Nascimento: _____ BI ou CC: _____

N.º do Processo: _____

Nome do Requerente: _____

Data de Nascimento: ____/____/____

BI ou C.: |__|_|_|_|_|_|_|_|_|_| Válido até: ____/____/____

Passaporte: _____

Declaro ser _____ (identificar o grau de parentesco) do titular dos dados/doente, e atesto que este não estabeleceu a proibição do acesso à sua informação clínica, mesmo após a sua morte.

Nota: A prestação de falsas declarações constitui crime punível nos termos legais.

Coimbra, ____ de _____ de _____

O(A) Declarante,

(Assinatura conforme BI/CC)

Anexo 3– Autorização da Comissão de Ética do CHUCB

Exma. Sra.
Daniela Santos

Por indicação do Sr. Presidente da Comissão de Ética, Prof. Doutor Manuel Passos Morgado e em resposta ao solicitado, venho por este meio informar:

" É opinião desta Comissão de Ética não haver necessidade de obtenção de consentimento informado, desde logo por ser impossível obtê-lo de quem competiria prestá-lo e conquanto os dados sejam fornecidos de forma anónima à investigadora pelo(s) médico(s) do utente."

Com os melhores cumprimentos,

O Secretariado da CE do CHUCB
Sónia Nunes