

**GLIOBLASTOMA: ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICAS**

**GLIOBLASTOMA: DIAGNOSTIC STRATEGIES**

**GLIOBLASTOMA: ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS**



10.56238/MedCientifica-093

**Fernando Malachias de Andrade Bergamo**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Pinhais (UNIPINHAIS)

**Ryan Rafael Barros de Macedo**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

**Maria Isabele dos Santos Silva**

Bacharel em Enfermagem

Instituição: Centro Universitário Vale do Ipojuca (UNIFAVIP WYDEN)

**João Pedro Sato de Castro**

Graduando em Medicina

Instituição: União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO)

**Francisco Breno Gomes Filgueiras**

Bacharel em Medicina

Instituição: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e do Mucuri (UFVJM)

**Fernanda Gabrielle Ribeiro**

Bacharel em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE)

**Carlos André Rodrigues Binda**

Bacharel em Medicina

Instituição: Universidade Vila Velha (UVV)

**Sillas Abrantes Estrela**

Bacharel em Farmácia

Instituição: Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM)

**Fernando Gomes Costa**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi (UAM)



**Tainara do Nascimento Costa**  
Graduando em Enfermagem  
Instituição: Universidade Estadual do Piauí (UESPI)

## RESUMO

O glioblastoma (GBM) é a neoplasia cerebral primária mais agressiva em adultos, caracterizada por um comportamento infiltrativo e prognóstico reservado. A evolução das estratégias diagnósticas reflete a transição de um modelo puramente histopatológico para a integração de critérios moleculares, consolidada pela Classificação da OMS de 2021. Esta revisão narrativa analisa as evidências científicas recentes sobre as ferramentas de diagnóstico e monitoramento do GBM. A Ressonância Magnética (RM) com contraste permanece como o padrão-ouro para avaliação estrutural, enquanto técnicas de fluorescência intraoperatória, como o 5-ALA, otimizam a ressecção cirúrgica. No âmbito molecular, a caracterização do status da isocitrato desidrogenase (IDH-selvagem), mutações no promotor TERT, amplificação de EGFR e o status de metilação do promotor MGMT são indispensáveis para a estratificação diagnóstica e preditiva. O estudo discute ainda fronteiras emergentes, como a biópsia líquida por cfDNA e a análise de célula única, que visam superar os desafios da heterogeneidade intratumoral e da diferenciação entre progressão e pseudoprogredão. Conclui-se que o refinamento diagnóstico é o pilar central para a implementação de terapias personalizadas e para a gestão adaptativa da recorrência.

**Palavras-chave:** Glioblastoma. Diagnóstico Molecular. Ressonância Magnética. Isocitrato Desidrogenase. Biópsia Líquida. Biomarcadores.

## ABSTRACT

Glioblastoma (GBM) is the most aggressive primary brain neoplasm in adults, characterized by infiltrative behavior and a poor prognosis. The evolution of diagnostic strategies reflects the transition from a purely histopathological model to the integration of molecular criteria, consolidated by the 2021 WHO Classification. This narrative review analyzes recent scientific evidence on diagnostic and monitoring tools for GBM. Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) remains the gold standard for structural assessment, while intraoperative fluorescence techniques, such as 5-ALA, optimize surgical resection. At the molecular level, characterization of isocitrate dehydrogenase status (IDH-wild type), TERT promoter mutations, EGFR amplification, and MGMT promoter methylation status are indispensable for diagnostic and predictive stratification. The study also discusses emerging frontiers, such as cfDNA liquid biopsy and single-cell analysis, which aim to overcome the challenges of intratumoral heterogeneity and the differentiation between progression and pseudoprogression. It concludes that diagnostic refinement is the central pillar for the implementation of personalized therapies and for the adaptive management of recurrence.

**Keywords:** Glioblastoma. Molecular Diagnosis. Magnetic Resonance Imaging. Isocitrate Dehydrogenase. Liquid Biopsy. Biomarkers.

## RESUMEN

El glioblastoma (GBM) es la neoplasia cerebral primaria más agresiva en adultos, caracterizada por un comportamiento infiltrativo y un mal pronóstico. La evolución de las estrategias diagnósticas refleja la transición de un modelo puramente histopatológico a la integración de criterios moleculares, consolidados por la Clasificación de la OMS de 2021. Esta revisión narrativa analiza la evidencia



científica reciente sobre las herramientas de diagnóstico y monitorización del GBM. La resonancia magnética (RM) con contraste sigue siendo el método de referencia para la evaluación estructural, mientras que las técnicas de fluorescencia intraoperatoria, como el 5-ALA, optimizan la resección quirúrgica. A nivel molecular, la caracterización del estado de la isocitrato deshidrogenasa (IDH-wild type), las mutaciones del promotor de TERT, la amplificación del EGFR y el estado de metilación del promotor de MGMT son indispensables para la estratificación diagnóstica y predictiva. El estudio también analiza nuevas tecnologías, como la biopsia líquida de ADN libre y el análisis de células individuales, que buscan superar los desafíos de la heterogeneidad intratumoral y la diferenciación entre progresión y pseudoprogresión. Se concluye que el refinamiento diagnóstico es fundamental para la implementación de terapias personalizadas y el manejo adaptativo de la recurrencia.

**Palabras clave:** Glioblastoma. Diagnóstico Molecular. Resonancia Magnética. Isocitrato Deshidrogenasa. Biopsia Líquida. Biomarcadores.





## 1 INTRODUÇÃO

O glioblastoma (GBM) é a neoplasia cerebral primária maligna mais prevalente e agressiva em adultos, representando aproximadamente 49% de todos os tumores gliais malignos (Schaff & Mellinshoff, 2023). Caracterizado por um comportamento biológico altamente infiltrativo e uma resistência intrínseca às terapias convencionais, o GBM apresenta uma incidência anual de cerca de 7 casos por 100.000 indivíduos, aumentando significativamente com o avançar da idade (Schaff & Mellinshoff, 2023; Ou et al., 2021). Os sintomas clínicos iniciais são frequentemente inespecíficos, incluindo cefaleia (50%), crises epiléticas (20-50%) e déficits neurocognitivos ou focais (Schaff & Mellinshoff, 2023).

A precisão diagnóstica evoluiu drasticamente com a Classificação de Tumores do Sistema Nervoso Central da OMS de 2021, que passou a integrar critérios moleculares definitivos (Schaff & Mellinshoff, 2023). Atualmente, o diagnóstico não se limita à identificação histopatológica, mas exige a caracterização do status de mutação da isocitrato desidrogenase (IDH) e outras alterações genéticas para distinguir o glioblastoma de outros gliomas infiltrativos (Schaff & Mellinshoff, 2023; Czarnywojtek et al., 2023). Diante de um prognóstico ainda reservado, com sobrevida mediana de 15 meses, o refinamento das estratégias diagnósticas e de monitoramento é vital para a implementação de terapias personalizadas e para a gestão da recorrência (Smolarska et al., 2023; Tsien et al., 2022).

Diante da complexidade biológica do glioblastoma e da inespecificidade nas apresentações clínicas, a detecção precoce e precisa torna-se essencial para a tentativa de otimizar a resposta terapêutica, além de poder ser determinante quando se trata de prognóstico, ainda que a patologia apresente um desfecho reservado. Embora avanços em imagem, biomarcadores moleculares e técnicas emergentes, tenham ampliado significativamente a capacidade diagnóstica, ainda existem lacunas relevantes na padronização de protocolos e na integração de dados clínicos, radiológicos e moleculares em fluxos assistenciais de rotina. Nesse contexto, a presente revisão objetiva sintetizar e analisar criticamente as estratégias diagnósticas atuais do glioblastoma, destacando abordagens emergentes e perspectivas futuras para o manejo personalizado e a melhoria dos desfechos clínicos (Schaff & Mellinshoff, 2023; Czarnywojtek et al., 2023; Ou et al., 2021; Sadowski et al., 2024).

## 2 METODOLOGIA

A presente pesquisa constitui-se como uma revisão bibliográfica narrativa, elaborada com o intuito de sintetizar e avaliar criticamente as evidências científicas atuais sobre o glioblastoma: estratégias diagnósticas. A prospecção de dados foi efetuada na base PubMed, empregando-se os descritores "Glioblastoma" e "Diagnosis", articulados pelos operadores lógicos AND e OR, seguindo os critérios do Medical Subject Headings (MeSH). Foram incluídos artigos publicados nos últimos cinco anos, com texto completo disponível e redigidos em português ou inglês, que apresentassem



relevância direta para o tema central. Foram excluídos estudos com escassa aderência temática, publicações duplicadas, revisões narrativas sem rigor metodológico e artigos não indexados na referida plataforma. O processo seletivo transcorreu em duas fases: triagem preliminar de títulos e resumos, seguida da análise minuciosa dos textos integrais para validação científica. As informações colhidas foram estruturadas de maneira descritiva e analítica.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **3.1 EPIDEMIOLOGIA**

O glioblastoma (GBM) representa a neoplasia primária cerebral mais agressiva em adultos, caracterizando-se por comportamento altamente infiltrativo, resistência intrínseca às terapias convencionais e prognóstico reservado, com sobrevida mediana de aproximadamente 15 meses (Schaff & Mellinghoff, 2023; Ou et al., 2021).

Os tumores cerebrais malignos apresentam etiologia multifatorial, com contribuição hereditária relativamente limitada. Menos de 5% dos adultos acometidos relatam histórico familiar ou síndrome de predisposição ao câncer; contudo, evidências recentes de sequenciamento da linhagem germinativa e análises genômicas sugerem que a hereditariedade pode exercer papel mais relevante do que previamente reconhecido. Entre os fatores ambientais, a exposição prévia à radiação ionizante no sistema nervoso central, especialmente durante o tratamento de neoplasias na infância, constitui fator de risco bem estabelecido. Em contrapartida, não há comprovação de associação entre campos eletromagnéticos de baixa frequência ou uso de telefones celulares e o desenvolvimento de tumores cerebrais, conforme demonstrado por grandes estudos prospectivos, incluindo o UK Million Women Study, que não identificou aumento do risco para glioma, meningioma, tumores hipofisários ou neurinoma acústico.

Observa-se ainda que histórico de doenças atópicas, como asma e eczema, bem como infecção prévia pelo vírus varicela-zóster, associa-se a menor risco de glioma. Por outro lado, estados de imunodeficiência, incluindo infecção pelo HIV/AIDS, configuram fator de risco importante para o desenvolvimento de linfoma primário do sistema nervoso central. Esses achados reforçam a complexidade dos mecanismos envolvidos na tumorigênese cerebral e a necessidade de integração entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos. (Lauren R. Schaff, Ingo K. Mellinghoff, MD).

#### **3.2 DIAGNÓSTICO**

A abordagem diagnóstica padrão inicia-se obrigatoriamente com a Ressonância Magnética (RM) de crânio com contraste à base de gadolínio, sendo a modalidade preferencial para avaliar a extensão tumoral, o edema perilesional e a captação de contraste, que tipicamente apresenta um padrão anelar com necrose central (Schaff & Mellinghoff, 2023). Para aprimorar a delimitação tumoral



durante a intervenção cirúrgica, técnicas de diagnóstico por fluorescência, como o uso do ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), permitem a visualização intraoperatória de tecidos neoplásicos, aumentando a taxa de ressecção total (Czarnywojtek et al., 2023).

A integração da patologia molecular é, hoje, indispensável. O diagnóstico de glioblastoma, IDH-tipo selvagem (wildtype), requer a presença de pelo menos um dos seguintes critérios: mutação no promotor da telomerase transcriptase reversa (TERT), amplificação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou ganho do cromossomo 7 combinado com a perda do cromossomo 10 (Schaff & Mellinshoff, 2023). Além disso, a metilação do promotor da O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) é um biomarcador preditivo crucial, indicando uma maior sensibilidade à quimioterapia com temozolomida (Ou et al., 2021; Sadowski et al., 2024).

Novas fronteiras diagnósticas exploram a "biópsia líquida" através da detecção de DNA livre de células (cfDNA) no sangue ou líquido cefalorraquidiano, oferecendo uma alternativa minimamente invasiva para monitorar a evolução tumoral e a resposta ao tratamento (Czarnywojtek et al., 2023). A análise de célula única (Single-cell RNA-seq) também tem revelado a heterogeneidade extrema do microambiente tumoral, permitindo identificar células infiltrativas na frente de migração que muitas vezes escapam à detecção por imagem convencional (Sadowski et al., 2024). No cenário de recorrência, o desafio reside em diferenciar a progressão tumoral da pseudoprogredão induzida pela radioterapia, onde a RM avançada e o monitoramento rigoroso são fundamentais para decidir pela reirradiação ou mudança de esquema terapêutico (Tsien et al., 2022; Czarnywojtek et al., 2023). Essas tecnologias integradas buscam superar as barreiras biológicas, como a barreira hematoencefálica e a imunossupressão local, que historicamente limitam a eficácia diagnóstica e terapêutica (Ou et al., 2021; Smolarska et al., 2023).

Além disso, a heterogeneidade genética e epigenética do GBM evidencia que terapias padronizadas muitas vezes falham em eliminar subclones resistentes, justificando a necessidade de estratégias personalizadas baseadas em biomarcadores. O uso combinado de análise molecular, técnicas de imagem avançada e monitoramento por cfDNA representa um paradigma emergente, permitindo não apenas maior precisão diagnóstica, mas também avaliação contínua da evolução tumoral, crucial para definir intervenções adaptativas e melhorar desfechos clínicos (Ou et al., 2021; Smolarska et al., 2023).

Em suma, a discussão sobre GBM evidencia que, para além do diagnóstico histopatológico, é imprescindível integrar informações clínicas, moleculares e de imagem. A personalização do manejo, baseada em biomarcadores e novas tecnologias diagnósticas, representa a melhor estratégia atual para enfrentar os desafios impostos por essa neoplasia agressiva, oferecendo potencial para decisões terapêuticas mais eficazes e melhora na sobrevida dos pacientes (Schaff & Mellinshoff, 2023; Czarnywojtek et al., 2023; Tsien et al., 2022; Sadowski et al., 2024; Smolarska et al., 2023).



### 3.3 TRATAMENTO

A análise das estratégias terapêuticas para o glioblastoma evidencia que o tratamento padrão, baseado no protocolo de Stupp — ressecção cirúrgica máxima segura associada à radioterapia e à quimioterapia com temozolomida — promove apenas um ganho modesto de sobrevida global, mantendo-se como abordagem inicial devido à ausência de alternativas superiores consolidadas (SCHAFF; MELLINGHOFF, 2023). A eficácia da temozolomida está diretamente relacionada ao status de metilação do promotor do gene MGMT, configurando-se como o principal biomarcador preditivo de resposta ao tratamento quimioterápico (OU; YUNG; MAJD, 2021).

A radioterapia permanece como componente essencial do manejo, atuando por meio da indução de danos diretos e indiretos ao DNA tumoral. Contudo, sua efetividade é limitada pela presença de nichos hipóxicos e pela persistência de populações de células-tronco de glioma, intrinsecamente resistentes e capazes de repovoar o tumor após o tratamento, contribuindo para a recorrência precoce (SADOWSKI et al., 2024).

As terapias-alvo, desenvolvidas para inibir vias moleculares específicas como EGFR, VEGF e PI3K/AKT/mTOR, apresentaram resultados clínicos insatisfatórios no glioblastoma. Essa limitação é atribuída principalmente à heterogeneidade intratumoral, à redundância das vias de sinalização celular e à perda ou modificação dos alvos moleculares ao longo da evolução tumoral, além das dificuldades de penetração na barreira hematoencefálica (SMOLARSKA et al., 2023; SCHAFF; MELLINGHOFF, 2023).

A imunoterapia, apesar do sucesso observado em outras neoplasias sólidas, não demonstrou benefício significativo no glioblastoma. O principal fator limitante é o microambiente tumoral altamente imunossupressor, caracterizado por baixa infiltração linfocitária, secreção de mediadores inibitórios e recrutamento de células imunes com perfil protetor ao tumor, classificando o GBM como um tumor imunologicamente “frio” (OU; YUNG; MAJD, 2021; SADOWSKI et al., 2024).

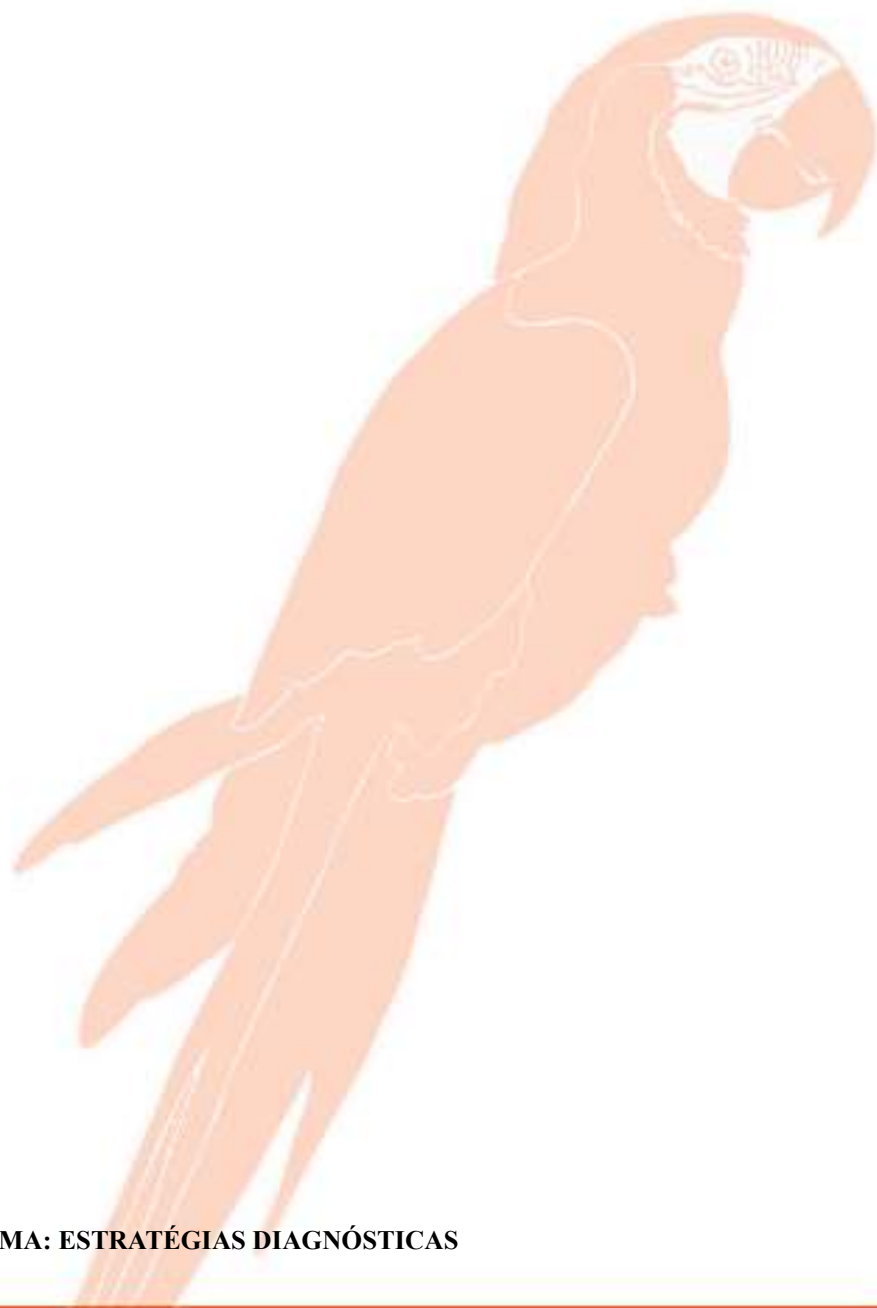
## 4 CONCLUSÃO

O glioblastoma continua a representar um desafio diagnóstico e terapêutico significativo, devido à sua agressividade, heterogeneidade intratumoral e resistência às abordagens convencionais. O refinamento das estratégias diagnósticas, incluindo a integração de imagem avançada, técnicas de fluorescência intraoperatória, biópsia líquida e análise molecular detalhada, tem se mostrado fundamental para a personalização do manejo clínico e para o monitoramento da recorrência (Schaff & Mellingshoff, 2023; Czarnywojtek et al., 2023; Sadowski et al., 2024). A utilização de biomarcadores moleculares, como MGMT, TERT e EGFR, associada à caracterização do status de IDH, permite estratificar pacientes quanto à sensibilidade a quimioterapia e reirradiação, oferecendo suporte para decisões terapêuticas individualizadas, que embora não tenha melhorado a sobrevida global,



confirmaram uma melhora significativa e clinicamente relevante na sobrevida livre de progressão da doença (Ou et al., 2021; Tsien et al., 2022).

Por fim, a integração de novas tecnologias diagnósticas e abordagens multidisciplinares aponta para um futuro de manejo mais preciso e adaptado ao perfil biológico de cada tumor, reforçando a importância de pesquisas contínuas para consolidar protocolos baseados em evidência e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes com glioblastoma (Smolarska et al., 2023).





## REFERÊNCIAS

CZARNYWOJTEK, A. et al. Glioblastoma Multiforme: The Latest Diagnostics and Treatment Techniques. *Pharmacology*, v. 108, p. 423-431, 2023.

OU, A.; YUNG, W. K. A.; MAJD, N. Molecular Mechanisms of Treatment Resistance in Glioblastoma. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 351, p. 1-24, 2021.

SADOWSKI, K. et al. Revolutionizing Glioblastoma Treatment: A Comprehensive Overview of Modern Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 5774, p. 1-32, 2024.

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

SMOLARSKA, A. et al. Targeted Therapies for Glioblastoma Treatment. *Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 74, n. 3, p. 251-261, 2023.

TSIEN, C. I. et al. NRG Oncology/RTOG1205: A Randomized Phase II Trial of Concurrent Bevacizumab and Reirradiation Versus Bevacizumab Alone as Treatment for Recurrent Glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, v. 41, n. 6, p. 1285-1295, 2022.

