

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Edição 2024

**Tumores do
Sistema Nervoso Central**

Curso Preparatório para
Prova de Título de Especialista em

ONCOLOGIA CLÍNICA

Edição 2024

**Tumores do
Sistema Nervoso Central**



RJ Estrada do Bananal, 56 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ - (21) 2425-8878
SP (11) 97269-9516
www.universodoc.com.br | atendimento@universodoc.com.br



CEO

Renato Gregório

Gerentes editoriais

Marcello Manes e Thamires Cardoso

Coordenador médico

Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ)

Gerente comercial

Thiago Garcia

Coordenadora de Pró-DOC

Alice Selles

Coordenação editorial

Mariana Lopes

Redação

**Anna Beatriz Soares, Gabriela Leonardi, Mariana Tavares, Renan Teixeira
e Anna Clara Jaña**

Marketing

Alanderson Verissimo, Amanda Lopes, Heryka Nascimento e Sergio Oliveira

Revisor

Bruno Aires

Designers gráficos

Clarissa Duarte, Jean Ferreira, Monica Mendes e Pablo Souza

Comercial

**Allan Gomes, Ana Sousa, Caio Miranda, Camila Diniz, Ingrid Faria,
Jéssica Oliveira e Sâmia Nascimento**

Produção gráfica

Abraão Araújo, Lucelena Vidal, Sophie Blanco e Viviane Telles

De Marchi, Pedro; Ferreira, Carlos Gil; Ferrari, Bruno (eds.). Fittipaldi, Carolina; de Moraes, Paulo Lázaro; da Silva, Leonard Medeiros.

Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores do Sistema Nervoso Central/ Pedro De Marchi, Carlos Gil Ferreira, Bruno Ferrari et al. - Rio de Janeiro: DOC, 2024.

ISBN 978-85-8400-197-2

1. Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica - Tumores do Sistema Nervoso Central. I. Marchi, Pedro (ed.); II. Fittipaldi, Carolina; III. de Moraes, Paulo Lázaro; IV. da Silva, Leonard Medeiros.

CDD-616.006

Reservados todos os direitos. É proibida a reprodução ou duplicação deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia ou outros), sem permissão expressa dos autores. Direitos reservados aos autores.

EDITORES



Pedro De Marchi

Coordenador médico do Instituto Oncoclínicas; líder da especialidade de Cabeça e Pescoço (CP) da Oncoclínicas; coordenador adjunto do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Oncoclínicas; médico oncologista de CP e tórax da Oncoclínicas RJ; mestre e doutor em oncologia; membro diretor do GBCP (Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço); membro fundador do GTOF (Grupo Translacional de Oncologia Pulmonar); membro da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica), IALSC (International Association for the Study of Lung Cancer), LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group) e GBOT (Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica)



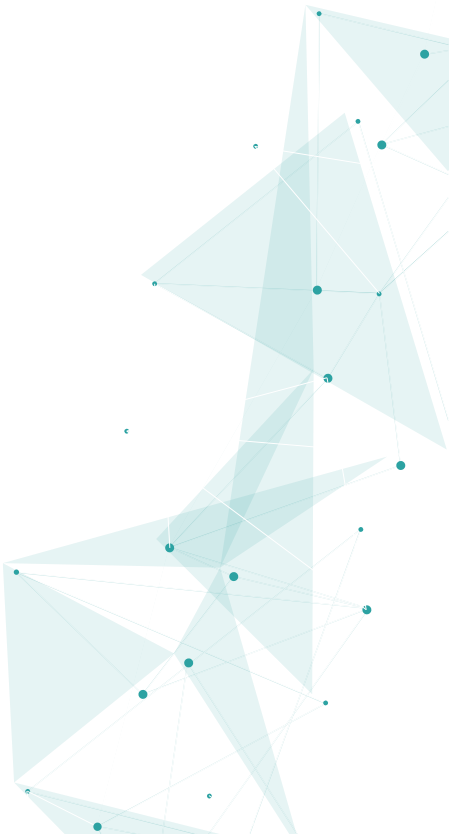
Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas; CMO do Grupo Oncoclínicas; membro do Board da International Association for the Research and Treatment of Lung Cancer (IALSC); membro dos Boards da Americas Health Foundation (AHF) e International Network for Cancer Treatment and Research (INCTR) – braço no Brasil



Bruno Ferrari

Presidente do Grupo Oncoclínicas; oncologista clínico, fundador e CEO do Grupo Oncoclínicas; graduado em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 1993; observership em Oncologia Clínica na Universidade do Texas (MD Anderson Cancer Center) e Fellowship na Oncology Consultants em Houston; Former Member do Comitê de Clinical Guidelines da ASCO (American Society of Clinical Oncology); Membro da ASCO, Membro Afiliado da Stanford Alumni Association (Stanford University Graduate School of Business) e Membro Titular da Academia Mineira de Medicina



Bruno Lemos Ferrari

Presidente, fundador e CEO da Oncoclínicas

Carlos Gil Ferreira

Presidente do Instituto Oncoclínicas

Pedro De Marchi

Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Sérgio Azevedo

Coordenador do Comitê de Educação e Ensino (CEE) do Instituto Oncoclínicas

Eduardo Maluf

Gerente Executivo de Ensino do Instituto Oncoclínicas

Coordenação do curso

Pedro De Marchi

Coordenador geral do Curso OC-TEOC

Aline Lauda

Coordenadora do módulo Tumores de Cabeça e Pescoço

Andreia Melo

Coordenadora do módulo Tumores Ginecológicos

Breno Jeha

Coordenador do módulo Oncogenética e Diagnóstico de Precisão

Bruna David

Coordenadora do módulo Sarcoma

Bruno Protasio

Coordenador do módulo Emergências oncológicas, Cirurgias Oncológicas e Radioterapia

Carolina Fittipaldi

Coordenadora do módulo Tumores do Sistema Nervoso Central

Denis Jardim

Coordenador do módulo Tumores Geniturinários

Márcio Nucci

Coordenador do módulo Neoplasias Hematológicas

Pedro Liedke

Coordenador do módulo Epidemiologia, Sistema de Saúde do Brasil e Pesquisa Clínica e do módulo Tumores da Mama

Rodrigo Perez Pereira

Coordenador do módulo Tumores da Pele

Sarah Ananda

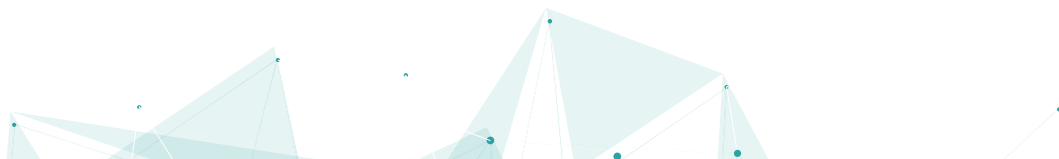
Coordenadora do módulo Cuidados Paliativos e Oncogeriatría

Victor Hugo de Jesus

Coordenador do módulo Tumores Gastrointestinais

William Nassib William Junior

Coordenador do módulo Tumores Torácicos



SUMÁRIO

10

Capítulo 1
Gliomas difusos

47

Capítulo 2
**Metástase cerebral e síndrome de
compressão medular**





PREFÁCIO

A educação vem progressivamente ganhando espaço em uma sociedade que anseia conhecer, inovar e se desenvolver. No campo da Saúde, percebe-se o grande interesse em aprimorar tratamentos, diagnosticar com mais precisão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pensando nisso, apresentamos o **Curso Preparatório para Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica – OC-TEOC**, atualizado, revisado e pronto para atender aos anseios daqueles que buscam excelência dentro da Oncologia.

Como grande desafio, tivemos a busca dos trabalhos mais relevantes que foram publicados ou apresentados, para entregar o que há de mais atual no conhecimento científico. Nosso corpo clínico, juntamente com a equipe acadêmica do Instituto Oncoclínicas, traz nessa edição mais conhecimento e mais qualidade, com intenção de integrar conhecimento e prática, e tornar o processo de ensino e de aprendizagem dinâmico, interativo e atraente.

O **OC-TEOC** é um curso completo, inovador, flexível e com abordagem pedagógica que se propõe a contribuir efetivamente com o processo de aprendizagem. Está organizado em áreas temáticas da Oncologia: tumores da mama, do trato geniturinário, do trato gastrointestinal, ginecológicos, de pele, do sistema nervoso central (SNC), de cabeça e pescoço e torácicos, além das neoplasias hematológicas. Abrange também as áreas de pesquisa clínica, sistema de saúde do Brasil, cuidados paliativos, Oncogeriatría, diagnóstico de precisão, Oncogenética, emergências oncológicas e conceitos de cirurgia e de radioterapia.

Esse é mais um projeto que entregamos à sociedade médica e às equipes multidisciplinares com a sensação de dever cumprido. O resultado obtido com a primeira edição do curso foi surpreendente: foram mais de 800 inscritos e mais de 60% de aprovados na prova de título de especialista em Oncologia Clínica (TEOC). Esse sucesso é fruto de um trabalho em equipe e segue o compromisso do Instituto Oncoclínicas de levar para a sociedade o que há de mais importante, recente e inovador no tratamento oncológico.

Rio de Janeiro, inverno de 2024

Dr. Carlos Gil Ferreira – Presidente do Instituto Oncoclínicas

Dr. Pedro De Marchi – Coordenador Médico do Instituto Oncoclínicas

Professor Eduardo Mendes Maluf – Gerente Executivo de Ensino

Maria Guiomar Benuto Frastrone – Coordenadora de Ensino e Inovação

Flavia Christina Moitinho Ferreir da Silva – Especialista de Ensino

João Paulo de Almeida – Analista Administrativo III

Vinicius de Oliveira Bartole – Analista Administrativo II

Joicelyn Monteiro – Assistente Administrativo

Suellen Duarte – Analista administrativo II

Yuri Arnaldo de Abreu – Secretário Acadêmico

COLABORADORES

Coordenadora



Dr.ª. Carolina Fittipaldi Pessôa

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

Professores



Dr. Paulo Lázaro de Moraes

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



Dr. Leonard Medeiros da Silva

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





Capítulo 1

Gliomas difusos

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

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

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

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

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

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

cIMPACT-NOW

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

Gliomas difusos

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

Gliomas difusos do tipo adulto

a) Astrocitoma IDH-mutante

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

Localização

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

Características clínicas

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

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

Imagem

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

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

Epidemiologia

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

Histopatologia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Definição

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

Localização

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

Características clínicas

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

Imagem

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

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

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

Disseminação

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

Epidemiologia

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

Histopatologia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Imunofenótipo

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

c) Glioblastoma tipo IDH-selvagem

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

Localização

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

Características clínicas

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

Imagem

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

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

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

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

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

Epidemiologia

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

Aparência macroscópica

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

Histopatologia

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

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

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

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

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

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

Células gigantes e glioblastoma de células gigantes

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

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

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

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

Metaplasia mesenquimal e gliossarcoma

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

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

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

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

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

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

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

Metaplasia epitelial

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

Glioblastoma epitelióide

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

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

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

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

Células semelhantes a oligodendrócitos

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

Células pequenas e glioblastoma de células pequenas

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

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

Células neuronais primitivas e glioblastoma com componente neuronal primitivo

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

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

Imunofenótipo

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

Gliomas difusos do tipo pediátrico

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

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

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



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

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

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

a) Gliomas difusos de baixo grau do tipo pediátrico

Glioma difuso de baixo grau, via MAPK alterada

Definição/geral

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

Características essenciais

- Predominantemente em crianças;
- Surge em qualquer parte do SNC, frequentemente nos hemisférios cerebrais ou fossa posterior;
- Histopatologicamente heterogêneo, muitas vezes lembrando astrocitoma ou oligodendroglioma de baixo grau;

- Alteração da via da MAP quinase sem alterações em IDH1/IDH2, histona H3 ou deleção homozigótica de CDKN2A.

Terminologia

- Glioma pediátrico de baixo grau;
- Anteriormente, oligodendroglioma pediátrico ou astrocitoma difuso.

Epidemiologia

- Predominantemente em crianças;
- Dados de incidência precisos ainda não disponíveis.

Localização

Hemisférios cerebrais, diencefalo, tronco encefálico, cerebelo e medula espinhal, com possíveis predileções de local dependendo da histologia e de alterações genéticas.

Fisiopatologia

- Mutação missense, duplicação intragênica ou fusão podem ativar constitutivamente um receptor tirosina quinase, como FGFR ou NTRK, levando ao recrutamento aberrante da proteína G RAS, que ativa a cascata RAF/MEK/ERK;
- Mutações missense em RAS ou RAF (especialmente BRAF V600E) podem causar gliomagenese na ausência de uma alteração a montante.

Características clínicas

- Sintomas relacionados ao aumento da pressão intracraniana, como dor de cabeça, náuseas e vômitos;
- Pode ter déficits neurológicos locais dependentes;
- Epilepsia de longa data é comum.

Diagnóstico

- Identificação de uma alteração da via MAPK (alterações BRAF, FGFR1, FGFR2, NTRK1, NTRK2, NTRK3, MAP2K1, MET), que é confirmada por sequenciamento em um glioma difuso de baixo grau;
- IDH ausente, mutações de histona H3 K27 ou H3.3 G34R/V.

Descrição da Radiologia

- Lesão difusa, destacada por T2 FLAIR na RM, com possíveis elementos císticos;
- Pode estar aumentando heterogeneamente na RM.

Fatores prognósticos

Atualmente não está claro, mas raramente sofre transformação maligna

Descrição macroscópica

- Tecido macio e acinzentado;
- Pode ocorrer hemorragia.

Descrição microscópica (histológica)

- Características gerais: células tumorais infiltrativas, gliais, sem componente neuronal;
- Tumores BRAF-V600 alterados tendem a ter áreas densamente fibrilares e microcalcificações;
- Tumores FGFR1 alterados tendem a ter células semelhantes a oligodendrócitos, raras ou nenhuma mitose, sem necrose e sem proliferação microvascular.

Marcadores positivos

- GFAP;
- Olig2;
- BRAF V600E(se mutado).

Marcadores negativos

- IDH1 (R132H);
- H3F3A K27M;
- H3F3A G34R/V;
- CD34 (embora possa estar presente em algumas células).

Descrição molecular/citogenética

- Alterações de FGFR, como duplicações de domínio de tirosina quinase FGFR1;
- Alteração de BRAF, geralmente mutação V600E;
- Fusões de NTRK;
- Sem deleção homozigótica CDKN2A/B, rearranjo MYB/MYBL1, mutação IDH1/IDH2 ou alterações de histona H3 K27 ou G34;
- Alterações cromossômicas;
- Cromossomo 1p e 19q intactos.

Diagnóstico diferencial

- Astrocitoma difuso, com alteração em MYB ou MYBL1: grau 1 da OMS em SNC;
- Glioma angiocêntrico (grau 1 da OMS): arranjos angiocêntricos de células tumorais, incluindo pseudorrosetas perivascularares, com positividade para EMA;
- Tumor neuroepitelial polimorfo de baixo grau do jovem (grau 1 da OMS): histologicamente variável, com um componente semelhante ao oligodendroglioma e expressão generalizada de CD34.

b) Gliomas difusos de alto grau do tipo pediátrico

Glioma difuso da linha média, H3 K27-alterado

Definição/geral

Definição 2021 da OMS: glioma infiltrativo de linha média com perda de H3 p.K28me3 (K27me3) e, geralmente, uma substituição H3 c.83A > T p.K28M (K27M) em um dos isoformas de histona H3 (H3.1, H3.2 ou H3.3), superexpressão aberrante de EZHIP ou uma mutação de EGFR (grau 4 da OMS).

Características essenciais

- Predomina em crianças, mas também ocorre em adultos;
- Surge na linha média, mas o tronco cerebral, o tálamo e a medula espinhal são os locais mais comuns;
- Características de alto grau, como atividade mitótica, proliferação microvascular e necrose, podem ser observadas, mas não são necessárias para o diagnóstico;
- Difusamente infiltrativo de estruturas cerebrais adjacentes e distantes;
- Prognóstico ruim, com taxa de sobrevivência de dois anos menor que 10%;
- Alguns casos não mostrarão mitoses, necrose ou proliferação microvascular consistente com uma aparência histológica de grau 2 da OMS. No entanto, na presença de alteração H3 K27, o grau 4 da OMS é garantido devido à natureza agressiva desses tumores.

Glioma hemisférico difuso, mutante H3 G34

Definição/geral

Glioma de tipo IDH-selvagem maligno, infiltrativo, hemisférico, com uma mutação G34R/V em H3F3A.

Características essenciais

- Predomina em crianças e adultos jovens;
- Surge nos hemisférios cerebrais;
- Histopatologicamente heterogêneo, muitas vezes lembrando tumor embrionário de SNC;
- Mutações de histona H3 G34R/V com mutações concomitantes de TP53, ATRX e frequentemente PDGFRA;
- Prognóstico ruim: sobrevivência global de 12 a 24 meses.

Glioma de alto grau do tipo pediátrico difuso, tipo H3-selvagem e tipo IDH-selvagem

Especificado como sendo de tipo selvagem para ambas as famílias de genes H3 e IDH e, como muitos outros tipos de tumores do SNC, requer

caracterização molecular e integração de dados histopatológicos e moleculares para fins de diagnóstico. Estes são tumores agressivos e são considerados de grau 4 da OMS. Dados de uma série multi-institucional indicam uma taxa de sobrevida de dois anos de 23,5% e uma sobrevida global (SG) mediana de 17,2 meses.

Glioma hemisférico do tipo infantil

É um novo tipo de glioma de alto grau que ocorre em recém-nascidos e lactentes e que tem um perfil molecular distinto, com genes de fusão envolvendo ALK, ROS1, NTRK1/2/3 ou MET. É importante notar que o termo “glioblastoma” não é mais usado no contexto de uma neoplasia do tipo pediátrico. Faltam dados de resultados prospectivos para essa nova entidade. Historicamente, gliomas de alto grau em bebês foram reconhecidos como tendo melhores resultados do que aqueles em crianças mais velhas.

2 – ABORDAGEM DO GLIOMA DIFUSO IDH MUTADO GRAUS 2 E 3 DA OMS

Epidemiologia

Gliomas são as neoplasias malignas primárias do sistema nervoso central (SNC) mais prevalentes, responsáveis por mais de 80% dos tumores cerebrais primários⁴. Embora compreenda menos de 1% de todos os tumores malignos recém-diagnosticados, o glioma está associado a altas taxas de mortalidade e morbidade⁵.

Pacientes com gliomas difusos de grau 2 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) apresentam entre 25 e 45 anos de idade, enquanto pacientes com gliomas de graus 3 e 4 pela OMS costumam ser um pouco mais velhos. A probabilidade de encontrar uma mutação IDH em gliomas graus 2 e 3 diminui com o aumento da idade. A apresentação clínica dos tumores cerebrais depende da localização do tumor e da taxa de crescimento. A maioria dos casos de gliomas de grau 2 tendem a ser lesões de crescimento lento, com uma taxa de crescimento anual (se não tratada) de 4mm a 6mm por ano.

Exames de imagem

A ressonância magnética (RM) cerebral, incluindo as sequências ponderadas em T2 e T2 FLAIR e T1 com e sem contraste, é o padrão-ouro para diagnóstico por imagem de um tumor cerebral⁶.

As características marcantes do oligodendroglioma são a presença de calcificação, localização cortical-subcortical, intensidade de sinal heterogênea em T2 em RM e bordos irregulares. Calcificações grosseiras encontradas nos oligodendrogliomas podem ser pouco visíveis em exames de RM e são mais bem-vistas na TC sem contraste em até 90% dos pacientes.

Em contraste, os astrocitomas normalmente não calcificam, não envolvem o córtex, têm intensidade de sinal homogênea em T2 na RM e geralmente têm uma borda distinta. A diferenciação do oligodendroglioma é um desafio: o realce pelo contraste é normalmente considerando uma característica de tumores de alto grau, mas tem apenas 63% de sensibilidade e 50% de especificidade na diferenciação de oligodendroglioma de grau 3 para o grau 2. No astrocitoma de grau 3, o realce pelo contraste geralmente não é visto e, se estiver presente, tem uma aparência irregular, focal ou nodular (em oposição ao glioblastoma, no qual o realce pelo contraste é extenso, intenso e comumente semelhante a um anel). A RM com perfusão apresenta alta precisão (90%) para distinguir o astrocitoma de alto grau do de baixo grau, apresentando volume de sangue relativo do tumor aumentado no astrocitoma de alto grau. No oligodendroglioma, a perfusão costuma estar moderadamente aumentada e novamente não contribui para a diferenciação dos tumores de alto grau. Novo realce em um tumor não realçado e não tratado previamente é sugestivo de transformação maligna⁷.

O desenvolvimento de assinaturas radiogenômicas em gliomas de grau 2 tem progredido nos últimos anos. Há relatos de que valores de ADC (coeficiente de difusão aparente), observados por meio de RM, se associam ao status de mutação de IDH. Os astrocitomas IDH-selvagem parecem ter um volume de sangue cerebral significativamente maior do que os astrocitomas mutantes para o IDH. A RM com espectroscopia com 2-hidroxiglutarato demonstrou alta especificidade para predição de glioma com mutação de IDH. A codeleção 1p/19q também foi associada a heterogeneidade do sinal em T2, envolvimento da subcortical, localização em lobo frontal e calcificação. O sinal de incompatibilidade T2-FLAIR (T2-FLAIR *mismatch sign*) é validado com assinatura radiogenômica específica para astrocitomas com mutação de IDH, com especificidade de 95% a 100%, e definido como presença de sinais hiperintensos completos e/ou quase completos em uma imagem ponderada T2 e um sinal relativamente hipointenso em FLAIR, exceto por uma borda periférica hiperintensa^{8,9}.

Tratamento

Cirurgia

A cirurgia em gliomas é amplamente considerada tanto uma abordagem diagnóstica quanto terapêutica. Embora não existam evidências de classe I que corroborem totalmente essa prática, diversos estudos têm investigado a relação entre o grau de ressecção cirúrgica e os desfechos clínicos, como sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG) e qualidade de vida em pacientes com gliomas difusos de graus 2 e 3. Entretanto, o papel da cirurgia ou biópsia precoce em gliomas sem captação de contraste, que são presumivelmente de

baixo grau, ainda não é completamente compreendido, especialmente em casos de lesões descobertas incidentalmente ou em tumores de pequeno tamanho.

Uma série retrospectiva de dois centros geograficamente distintos da Noruega avaliou o papel da cirurgia precoce *versus* biópsia em pacientes com glioma difuso de baixo grau e mostrou melhor sobrevida no centro que preconizou a cirurgia extensa precoce em comparação àquele que realizou apenas biópsia¹⁰. Contudo, quanto à extensão de ressecção, até o momento, não existe ensaio clínico randomizado sobre o benefício da cirurgia extensa, sendo todos os dados sobre o benefício de sobrevida após ressecções mais extensas obtidos de séries não controladas, que normalmente mostram o melhor resultado em pacientes com nenhuma ou quase nenhuma doença residual após a cirurgia⁷.

Transformação maligna do glioma de grau 2 para gliomas de graus 3 ou 4 da OMS pode variar dependendo da extensão da ressecção da lesão, do volume residual do tumor, da histopatologia e de características moleculares presentes no tumor^{11,12}. Extensão da ressecção cirúrgica na transformação maligna foi avaliada por Smith *et al*⁹, que identificaram tempo mediano para progressão de 5,5 anos e tempo mediano para transformação maligna de 10,1 anos em pacientes que foram submetidos a mais de 90% de ressecção tumoral. Além disso, o grau de extensão da ressecção cirúrgica interferiu favoravelmente no controle da epilepsia e, por sua vez, na qualidade de vida do paciente¹³.

A extensão da ressecção deve ser avaliada 24 a 48 horas após a cirurgia, por meio de RM, preferencialmente. Ou, quando não possível, TC com e sem contraste¹⁴.

Radioterapia

A radioterapia faz parte do tratamento dos pacientes com gliomas de graus 2 e 3. A decisão de radioterapia pós-operatória no glioma difuso de grau 2 deve incluir principalmente pacientes com doença progressiva, idade maior ou igual a 40 anos, histologia astrocítica, tamanho tumoral maior ou igual a 6cm, tumores que cruzam a linha média e presença de déficits neurológicos¹⁵. O estudo EORTC 22845 investigou o tempo para iniciar radioterapia em pacientes com glioma de grau 2 e, embora tenha sido demonstrado maior SLP para o grupo que recebeu radioterapia precoce, não houve ganho de SG. Nesse estudo, a radioterapia também mostrou benefício no controle de crises convulsivas¹⁶. Estudos atuais em glioma difusos de baixo grau usam 50,4Gy em 28 frações como regra de tratamento radioterápico. Em gliomas de grau 3, o tratamento é feito com 33 frações de 1,8Gy.

Quimioterapia

Sensibilidade à quimioterapia em gliomas difusos de graus 2 e 3 foi inicialmente estabelecida em ensaios com oligodendroglioma de grau 3 recorrente e astrocitoma, que documentaram sensibilidade ao esquema de quimioterapia com PCV (procarbazina, lomustina e vincristina) e temozolomida (TMZ)¹⁰. Estudos que avaliaram monoterapia com quimioterapia isolada comparada à radioterapia não mostraram eficácia superior^{17,18}.

O estudo EORTC 22033/26033 não mostrou diferença estatisticamente significativa em SLP quando comparou o tratamento com temozolomida à radioterapia em pacientes com glioma difuso de grau 2 após tratamento cirúrgico. Análise de subgrupos sugere que SLP foi mais longa em pacientes com tumores IDH-mutados não codeletados quando tratados inicialmente com radioterapia, em comparação àqueles que receberam temozolomida¹⁷.

A quimioterapia isolada após cirurgia com PCV ou temozolomida, em pacientes com gliomas de grau 3, não foi superior à radioterapia isolada. O estudo NOA-04, em pacientes com gliomas de grau 3 recém-diagnosticados, avaliou a eficácia e a segurança da radioterapia inicial, seguida de quimioterapia (TMZ ou PCV) na progressão ou na ocorrência de toxicidade inaceitável com a sequência inversa em pacientes com gliomas de grau 3. Dados de avaliações em longo prazo não demonstraram diferença significativa na eficácia entre a monoterapia com TMZ, a poliquimioterapia com PCV e a radioterapia em nenhum dos subgrupos histológicos ou moleculares de gliomas de grau 3. Especificamente, os pacientes com melhor prognóstico, como aqueles com gliomas de grau 3 IDH-mutados e codeleção de 1p/19q, não parecem se beneficiar de forma seletiva de uma dessas terapias em detrimento das outras¹⁹.

O desenho original do estudo CODEL, de fase III, incluiu pacientes recém-diagnosticados com oligodendroglioma com codeleção 1p/19q e os randomizou para radioterapia isolada, radioterapia concomitante e adjuvante à temozolomida ou temozolomida isolada. O desenho desse estudo se tornou obsoleto após análise madura de dados do estudo RTOG 9402 e EORTC 26951, que demonstraram sobrevida inferior com o uso de radioterapia isolada quando comparada à radioterapia associada à quimioterapia com PCV. Dados recentes mostram que o tratamento com TMZ isolado foi associado a um tempo mais precoce para a progressão do tumor e SLP significativamente menor em comparação à radioterapia (RT e RT + TMZ). Embora a mediana de SLP observada de 2,9 anos para pacientes codeletados recém-diagnosticados tratados com TMZ isolada pareça mais curta do que o esperado, é semelhante ao relatado anteriormente em estudos retrospectivos ou prospectivos envolvendo pacientes 1p/19q codeletados tratados apenas com TMZ²⁰.

Radioquimioterapia

Terapia-alvo

Na ASCO de 2023, foi apresentado o estudo INDIGO, publicado no New England Journal of Medicine (NEJM) no mesmo ano. Esse estudo, duplo-cego e de fase III, incluiu pacientes com diagnóstico de glioma de grau 2 IDH-mutado que apresentavam doença residual ou recorrente e que não haviam recebido tratamento sistêmico prévio ou radioterapia. Os pacientes foram randomizados para receber vorasidenibe, um inibidor das mutações IDH1 e IDH2 que atravessa a barreira hematoencefálica, na dose de 40mg por dia em ciclos contínuos de 28 dias, ou placebo.

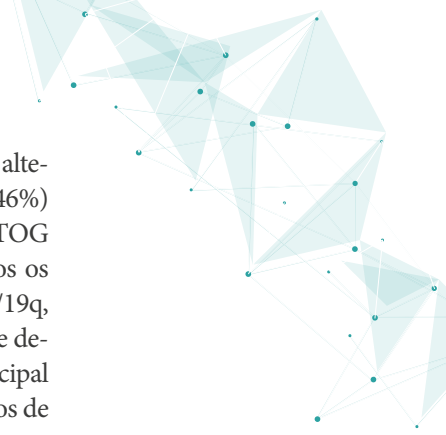
O estudo avaliou 331 pacientes e demonstrou que a mediana de SLP foi significativamente maior no grupo que recebeu vorasidenibe (27,7 meses) em comparação com o grupo placebo (11,1 meses), com uma razão de risco (HR) para progressão da doença ou morte de 0,39 (IC de 95%: 0,27-0,56; $p < 0,001$). Além disso, o tempo para a próxima intervenção terapêutica foi significativamente prolongado no grupo que recebeu vorasidenibe em comparação ao placebo (HR: 0,26; IC de 95%: 0,15-0,43; $p < 0,001$). No grupo placebo, 35,6% dos pacientes necessitaram de uma segunda intervenção, incluindo o uso de vorasidenibe.

Os efeitos colaterais observados foram geralmente bem tolerados, sendo o aumento dos níveis de TGP o mais comum. Esse estudo é particularmente relevante na Neuro-Oncologia, pois demonstra o benefício de uma terapia-alvo molecular em gliomas de grau 2 IDH-mutado, oferecendo uma estratégia eficaz para atrasar o início da radioterapia e da quimioterapia nessa população, o que pode reduzir os efeitos deletérios desses tratamentos.

a) Gliomas difusos grau 2 da OMS

O estudo RTOG 9802 randomizou pacientes com tumores considerados de “alto risco” (idade 18 a 39 anos após a ressecção subtotal ou biópsia; ou idade ≥ 40 anos com qualquer grau de ressecção) para receberem radioterapia isolada (dose total de 54Gy) ou radioterapia, em combinação com quimioterapia adjuvante com PCV. Em análise de longo prazo com acompanhamento médio de 11,9 anos, SG significativamente maior foi observada entre os pacientes que receberam radioterapia seguida de quimioterapia com PCV em comparação àqueles tratados apenas com radioterapia (13,3 *versus* 7,8 anos; $p=0,003$). Pacientes com oligodendroglioma apresentaram prognóstico melhor do que os com oligoastrocitoma (HR: para SG 2,06; $p<0,001$) e ambos apresentaram prognóstico melhor do que o astrocitoma difuso (HR: 2,54; $p<0,001$)²¹.

O RTOG 9802 foi um estudo que levou à mudança de prática clínica em pacientes com glioma de grau 2, sendo o primeiro estudo a demonstrar benefício de sobrevida com quimiorradioterapia adjuvante em relação à radioterapia isolada. Análise molecular *post hoc* desse estudo procurou determinar o impacto



prognóstico e preditivo dos subgrupos moleculares definidos pela OMS e alterações moleculares correspondentes no RTOG 9802. Um total de 116/251 (46%) pacientes considerados de “alto risco” dos dois braços de tratamento do RTOG 9802 tinham tecidos adequados disponíveis para análises genômicas. Ambos os subgrupos IDH-mutados, independentemente do status de codeleção 1p/19q, apresentaram benefício com a adição de PCV após a radioterapia. Essa análise demonstrou que a presença de mutação de IDH pode vir a servir como principal preditor de resposta ao PCV em adição à RT em pacientes com gliomas difusos de baixo grau de alto risco e pode ser um preditor de resposta mais preciso. Pacientes com codeleção 1p/19q apresentaram maior benefício de SLP e de SG por meio de tratamento com PCV e radioterapia. Por outro lado, o subgrupo IDH-selvagem não experimentou nenhum benefício de sobrevida com a adição de PCV após a radioterapia²².

O estudo RTOG 0424, fase II, não randomizado, foi desenhado para avaliar a atividade de temozolomida em gliomas difusos de baixo grau. Um total de 136 pacientes com tumores de “alto risco” (definidos como presença de três ou mais dos seguintes fatores de risco para recorrência: idade ≥ 40 anos, histologia astrocítica, extensão biemisférica, diâmetro do tumor pré-operatório ≥ 6 cm, função do status neurológico pré-operatório > 1) foram tratados com radioterapia e TMZ concomitante, seguidos por seis a 12 ciclos de TMZ. A taxa de SG em três anos foi de 73,1% ($p < 0,001$)²³.

b) Gliomas difusos grau 3 da OMS

A análise de sobrevida de longo prazo dos estudos EORTC 26951 e RTOG 9402 demonstrou benefício de SG em pacientes com glioma de grau 3 codeletados para 1p/19q que receberam tratamento com radioterapia seguida de PCV. O estudo EORTC 26951 randomizou 368 pacientes com diagnóstico de oligodendroglioma de grau 3, baseado na histologia, em dois braços: um de radioterapia isolada e outro de radioterapia seguida de PCV por seis ciclos. A SG foi de 42,3 meses no grupo de tratamento combinado *versus* 30 meses no grupo que recebeu radioterapia isolada (HR: 0,75; 95% CI; 0,6-0,95). Análise realizada nesse estudo, de acordo com a presença de codeleção 1p/19q, evidenciou que, em pacientes que receberam radioterapia seguida de PCV, a sobrevida não foi alcançada *versus* 112 meses nos que receberam radioterapia isolada (HR: 0,56; 95% CI; 0,31-1,03). Em pacientes não codeletados para 1p/19q, essa diferença foi de 25 *versus* 21 meses (HR: 0,83; 95% CI; 0,62-1,11)²⁴.

Dados similares do estudo RTOG 9402, que randomizou 291 pacientes com diagnóstico de oligodendroglioma de grau 3, baseado apenas na histologia, a receberem quimioterapia com PCV seguida de radioterapia ou radioterapia isolada, não demonstrou ganho de SG entre os braços estudados. Contudo, quando foi realizada análise de acordo com a presença de codeleção 1p/19q, a SG foi de 14,7 anos para aqueles que receberam PCV seguido de radioterapia

versus 7,3 anos para aqueles que receberam radioterapia isolada (HR: 0,59; 95% CI: 0,37-0,95) e somente de 2,6 *versus* 2,7 anos para pacientes não codeletados para 1p/19q (HR: 0,85; 95% CI: 0,58-1,23)²⁵.

O estudo CATNON (EORTC 26053-22054), um ensaio clínico randomizado de fase III, avaliou pacientes diagnosticados com glioma de grau 3 sem codeleção de 1p/19q. O objetivo principal foi determinar se a combinação de radioterapia com quimioterapia utilizando temozolomida poderia melhorar os resultados clínicos nesses pacientes. Além disso, o estudo investigou o impacto do uso concomitante e adjuvante de temozolomida na sobrevida dos pacientes. Para isso, foi desenhado um ensaio fatorial 2x2, permitindo a comparação de quatro regimes terapêuticos diferentes: radioterapia com ou sem temozolomida concomitante e com ou sem temozolomida adjuvante.

A análise interina desse estudo demonstrou benefícios significativos em termos de SG e SLP em pacientes com glioma de grau 3 sem codeleção de 1p/19q, tratados com radioterapia seguida de temozolomida por 12 ciclos. Com a adição de temozolomida adjuvante, a mediana de SLP aumentou de 19 para 42,8 meses, enquanto a SG em cinco anos aumentou de 44% para 56%. Esse benefício foi observado principalmente na população com mutação do gene IDH.

Uma análise post hoc do estudo CATNON, publicada em 2022, avaliou pacientes com astrocitoma de grau 3 IDH1/2-selvagem que apresentavam características moleculares de glioblastoma (amplificação de EGFR, mutação do promotor de TERT e/ou ganho do cromossomo 7 com perda do cromossomo 10), conforme a classificação da OMS de 2021. Dos 751 pacientes avaliados, 670 tiveram seus tumores avaliados molecularmente e 159 foram caracterizados como glioblastoma molecularmente. Entre esses 159 pacientes, 47 foram tratados apenas com radioterapia, enquanto 112 receberam a combinação de radioterapia e temozolomida. Não houve benefício significativo na adição de temozolomida à radioterapia, tanto em termos de SG (HR: 1,19; IC de 95%; 0,82-1,71) quanto de SLP (HR: 0,87; IC de 95%: 0,61-1,24). A metilação do promotor de MGMT foi identificada como um fator prognóstico para SG, mas não foi preditora de resposta à temozolomida, tanto em relação à SG quanto à SLP.

c) Tratamento na progressão

O tratamento na progressão do glioma deve considerar o status neurológico do paciente, o padrão de progressão e a terapia utilizada na primeira linha de tratamento. A cirurgia deve ser sempre considerada, podendo ser seguida de radioterapia, especialmente para aqueles que não foram irradiados previamente, ou por quimioterapia baseada em agentes alquilantes. Idealmente, todos os casos devem ser discutidos de forma individualizada em grupos multidisciplinares.

3 – ABORDAGEM DO GLIOBLASTOMA

Glioblastoma é o tumor cerebral primário maligno mais comum e mais agressivo, correspondendo a 57% de todos os gliomas. O glioblastoma apresenta como característica marcante alta morbidade e mortalidade relacionadas, com uma SG relativa em cinco anos de 6,8%, que varia de acordo com a idade ao diagnóstico e o sexo. É 1,58 vezes mais comum em homens quando comparado a mulheres²⁶.

O glioblastoma é mais comumente diagnosticado em pacientes acima de 65 anos. Fatores de risco associados ao desenvolvimento de glioblastoma são pouco definidos e representam apenas uma pequena proporção dos casos. Aproximadamente 5% de todos os gliomas são familiares e estão associados a síndromes de câncer hereditário, incluindo neurofibromatose tipos 1 e 2, síndrome de Turcot e síndrome de Li-Fraumeni^{27,28}.

O glioblastoma é associado a um prognóstico desfavorável. Fatores como idade avançada, baixo status de performance e ressecção cirúrgica incompleta são reconhecidos como indicadores de pior prognóstico. Em pacientes idosos, a sobrevida mediana é inferior a quatro meses quando tratados apenas com medidas de suporte.

Diversos estudos de fase III mostraram que a metilação do promotor do gene MGMT está associada a uma sobrevida mediana aproximadamente 50% maior em pacientes com glioblastoma tratados com temozolomida. O MGMT é uma proteína de reparo do DNA que atua neutralizando a alquilação do DNA induzida pela quimioterapia. Quando o promotor do gene MGMT é hipermetilado, ocorre o silenciamento desse gene, resultando em uma melhor resposta ao tratamento com temozolomida.

Diagnóstico

A maioria dos glioblastomas é diagnosticada após a apresentação de sintomas como crises convulsivas, cefaleia, confusão mental ou surgimento de déficits neurológicos, devido a sua rápida expansão e deslocamento ou destruição infiltrativa de estruturas cerebrais.

A RM com contraste é a ferramenta diagnóstica de escolha para o glioblastoma. Esses tumores geralmente se manifestam como uma massa, realçada pelo contraste em sua margem, como um correlato da ruptura da barreira hematoencefálica, de aparência necrótica em imagens ponderadas em T2, circundada por anormalidades de sinal sem realce e hiperintensidade perifocal em imagens ponderadas em T2 e FLAIR, que consistem em edema e tumor infiltrativo. Hemorragia, alterações císticas ou realce multicêntrico também podem estar frequentes. TC com contraste é menos sensível em detectar achados típicos de glioblastoma^{29,30}.

Para tumores localizados próximos a áreas eloquentes, a RM funcional pode ajudar a planejar a trajetória cirúrgica ideal e alcançar a ressecção máxima segura

do tumor realçado, com o objetivo de melhorar a sobrevida do paciente. As técnicas avançadas de RM estão cada vez mais disponíveis para auxiliar no diagnóstico do glioblastoma, avaliando suas propriedades fisiológicas ou metabólicas.

Devido à angiogênese induzida pelo tumor ser marca registrada do glioblastoma, o volume sanguíneo cerebral (CBV) pode permitir a diferenciação do glioblastoma de outros tipos de tumor ou de graus histológicos diferentes de gliomas. A RM com perfusão pode ser útil para a diferenciação de pseudoprogressão após a radioterapia, embora possam ocorrer estudos falsos-negativos e falsos-positivos. O coeficiente de difusão aparente (ADC), derivado de RM com difusão, correlaciona-se inversamente com a densidade de células tumorais. Os valores de ADC para glioblastomas são menores do que para gliomas de baixo grau, mas maiores do que para linfomas, por exemplo. A espectroscopia com RM pode detectar alterações nas concentrações de metabólitos dentro do tumor. Os glioblastomas geralmente mostram colina acentuadamente elevada devido ao aumento da proliferação celular e redução do N-acetil aspartato. Essas alterações são sensíveis, mas não específicas para o diagnóstico de glioblastoma, uma vez que alterações semelhantes também podem ser observadas com outras neoplasias ou doenças inflamatórias²⁸.

A determinação precisa da resposta e da progressão em glioblastoma permanece um desafio. Atualmente, os critérios de Avaliação de Resposta em Neuro-Oncologia (RANO) para gliomas de alto grau são a avaliação mais amplamente usada em ensaios clínicos para glioblastoma. Esses critérios usam medições do tumor e fornecem orientação sobre a avaliação de pseudoresposta, progressão sem realce e pseudoprogressão. Mais recentemente, modificações nos critérios RANO foram sugeridas usando uma linha de base pós-radioterapia. A confirmação da progressão em exames subsequentes é aconselhada, especialmente para agentes associados à pseudoprogressão, para, assim, garantir que os pacientes não sejam removidos das terapias prematuramente²⁸.

Abordagem cirúrgica

Análise tecidual é requerida para estabelecer o diagnóstico do glioblastoma. O diagnóstico pode ser feito por meio de biópsia estereotáxica ou aberta ou por meio de ressecção microcirúrgica do tumor. Numerosos estudos retrospectivos demonstram que a lesão macroscópica, incluindo o volume do tumor captante de contraste, deve ser ressecada totalmente sempre que possível, sendo esse considerado o padrão^{29,30}. O objetivo é deixar a menor quantidade possível de volume residual no pós-operatório, o que está associado à melhor sobrevida³¹.

Contudo, como princípio geral, prevenir novos déficits neurológicos que possam ser permanentes é mais importante do que maximizar a extensão da ressecção, já que os glioblastomas não são curados pela cirurgia, embora haja benefício na máxima ressecção segura²⁸. Os déficits devido a complicações pós-operatórias são

um fator prognóstico negativo. Nos casos em que o paciente apresente condição clínica ruim no pré-operatório ou em casos em que a localização do tumor ocorra em áreas eloquentes, uma biópsia estereotáxica ou aberta deve ser considerada.

Após ressecção cirúrgica, a RNM de crânio com 48 horas de pós-operatório deve ser realizada a fim de avaliar a doença residual de forma precoce³².

Tratamento complementar

Radioterapia combinada à quimioterapia

Após o diagnóstico de glioblastoma, o paciente é encaminhado para tratamento complementar com quimioterapia e radioterapia, seguindo o protocolo de Stupp et al. Este protocolo é baseado em um estudo randomizado de fase III que incluiu pacientes entre 18 e 70 anos, com status de performance igual ou inferior a 2 e diagnóstico histológico confirmado de glioblastoma. Os pacientes foram randomizados para receber radioterapia isolada ou tratamento combinado com temozolomida, administrada na dose de 75mg/m² por dia, durante sete dias por semana, em associação com radioterapia em 30 frações de 2Gy (totalizando 60Gy) ao longo de seis semanas. Após a conclusão do tratamento combinado, os pacientes continuaram com quimioterapia isolada com temozolomida, na dose de 150mg/m² a 200mg/m² por dia, durante cinco dias a cada 28 dias, por seis ciclos. Os pacientes que receberam temozolomida em combinação com radioterapia apresentaram uma sobrevida global (SG) de 14,6 meses, em comparação com 12,1 meses no grupo que recebeu apenas radioterapia (HR: 0,63; IC de 95%: 0,52-0,75; p < 0,001)³³.

O silenciamento epigenético do gene de reparo do DNA, por metilação do promotor de MGMT, compromete o reparo do DNA e está associado a uma sobrevida mais longa em pacientes com glioblastoma que recebem agentes alquilantes. A determinação do status de metilação do promotor de MGMT pode ser realizada, por exemplo, por PCR específico para metilação e pode permitir a seleção de pacientes com maior probabilidade de se beneficiar do tratamento com TMZ. Benefício de sobrevida foi observado em pacientes tratados com TMZ e radioterapia: sobrevida de 21,7 meses (CI 95%; 17,4-30,4), comparada a 15,3 meses (CI 95%; 13-20,9) entre aqueles que receberam apenas radioterapia (p=0.007 pelo teste de *log-rank*). Na ausência de metilação do promotor de MGMT, houve uma diferença menor e estatisticamente insignificante na sobrevida entre os grupos de tratamento. Pacientes cujos tumores não são metilados no promotor de MGMT parecem apresentar pouco ou nenhum benefício da adição de TMZ à radioterapia³⁴.

A radioquimioterapia pode produzir piora transitória do realce do contraste na RM por vários meses em aproximadamente 10% a 30% dos pacientes e pode estar associada, apesar de não ser comum, a sintomas de efeito de massa

intracraniana. A pseudoprogessão é um diagnóstico clínico cujo substrato biológico é uma resposta citotóxica robusta radioquimioterapia dentro de 12 semanas após a conclusão da radioterapia e que, eventualmente, se resolve espontaneamente sem tratamento³¹.

O dispositivo TTF (Optune®) inclui quatro transdutores, cada um consistindo em nove eletrodos isolados, aplicados ao couro cabeludo do paciente para fornecer campos elétricos alternados de baixa intensidade e frequência intermediária (200kHz). Em 2004, um modelo pré-clínico demonstrou o efeito inibitório do dispositivo TTF nas células em proliferação, enquanto as células não proliferativas permaneceram inalteradas. Acredita-se que o tratamento com o dispositivo TTF interfira com a polimerização e com a despolimerização normais dos microtúbulos do fuso mitótico, posicionando os dímeros de tubulina mais longe da extremidade crescente dos microtúbulos. Isso leva à ruptura mitótica e, por fim, à morte celular³⁵. Ensaio clínico multicêntrico de fase III em pacientes com glioblastoma recém-diagnosticado avaliou o uso do dispositivo TTF em combinação com a TMZ de manutenção, após término do tratamento combinado de radioterapia com TMZ. Análise interina apresentada em 2015 demonstrou melhora da SLP (7,1 meses de TTF associado à TMZ e 4 meses no grupo TMZ isolada, $p=0,001$). O resultado final foi publicado em 2017, evidenciando SG mediana de 20,9 meses com TTF associado à TMZ *versus* 16 meses no grupo que recebeu TMZ isolada ($p<0,001$). Cerca de metade dos pacientes que receberam tratamento com o dispositivo TTF apresentou toxicidade cutânea leve a moderada³⁶.

O estudo CeTeG/NOA-09, de fase III, avaliou a combinação de lomustina e TMZ associada à radioterapia em pacientes recém-diagnosticados para glioblastoma que apresentassem metilação do promotor de MGMT. Os pacientes foram randomizados a receber quimiorradioterapia com TMZ padrão (75mg/m² ao dia) concomitante à radioterapia (59Gy a 60Gy), seguida por seis ciclos de TMZ 150mg/m² a 200mg/m² ao dia por cinco dias, a cada 28 dias, ou até seis ciclos de lomustina (100mg/m² no D1) associada à TMZ (100mg/m² a 200mg/m² ao dia nos D2 a D6 em seis ciclos, a cada seis semanas), combinada à radioterapia (59Gy a 60Gy). A SG mediana foi de 31,4 meses (CI 95%; 27,7-47,1) com TMZ *versus* 48,1 meses (32,6 meses – não avaliável) com lomustina + TMZ (HR 0,60; CI 95%; 0,35-1,03; $p=0,0492$ em análise *log-rank*). Eventos adversos de grau 3 ou superior foram observados em 32 (51%) de 63 pacientes no grupo TMZ e 39 (59%) de 66 pacientes no grupo de lomustina + TMZ³⁷.

Outros regimes de tratamento avaliados no cenário após cirurgia em pacientes com glioblastoma recém-diagnosticados, baseados em TMZ dose-densa, extensão da duração do tratamento adjuvante com TMZ além de seis ciclos e com a adição de bevacizumabe associado a tratamento combinado com quimioterapia e radioterapia, não evidenciaram ganho de sobrevida adicionais²⁸.

Idosos

O manejo clínico de pacientes idosos com tumores cerebrais primários é difícil devido à presença de múltiplas comorbidades, polifarmácia, diminuição da tolerância à quimioterapia e aumento do risco de neurotoxicidade induzida pela radioterapia. Embora a sobrevida seja inferior em pacientes mais velhos com glioblastoma, a idade por si só não deve desqualificar os pacientes da terapia agressiva com ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia. Na verdade, a abordagem terapêutica também é influenciada por outros fatores prognósticos, como grau, status de desempenho de Karnofsky (KPS) e comorbidade. A cirurgia continua sendo a estratégia de tratamento de primeira linha, tanto para diagnóstico histopatológico como para determinar o perfil molecular do tumor. Após a cirurgia, o tratamento padrão dos gliomas inclui quimioterapia com ou sem radioterapia após a ressecção cirúrgica³⁸.

A quimioterapia isolada com temozolomida após a cirurgia é uma alternativa aceitável em pacientes idosos que apresentem metilação do promotor MGMT. O estudo Nordic, de fase III, que randomizou pacientes com idade igual ou superior a 60 anos a receber TMZ na dose de 150mg/m² a 200mg/m² ao dia por cinco dias, a cada 28 dias, por até seis ciclos, ou radioterapia hipofracionada (34Gy, administrados em frações de 3,4Gy, durante duas semanas), ou radioterapia padrão (60Gy, administrados em frações de 2Gy, em seis semanas).

Comparada à radioterapia padrão, a SG mediana foi significativamente maior com TMZ (8,3 meses; CI 95%; 7,1-9,5; n= 93 *versus* 6 meses; CI 95%; 5,1-6,8; n=100; HR 0,70; CI 95%; 0,52-0,93; p=0,01), mas não com radioterapia hipofracionada (7,5 meses; 6,5-8,6; n=98; HR 0,85; 0,64-1,1; p=0,24). Para todos os pacientes que receberam TMZ ou radioterapia hipofracionada (n=242), a SG foi semelhante (8,4 meses; 7,3-9,4; n=119 *versus* 7,4 meses; 6,4-8,4; n = 123; HR 0,82; CI 95%; 0,63-1,06; p=0,12). Para idade acima de 70 anos, a sobrevida foi melhor com TMZ e com radioterapia hipofracionada do que com radioterapia padrão (HR para TMZ *versus* radioterapia padrão 0,35; 0,21-0,56; p<0,0001; HR para hipofracionamento *versus* radioterapia padrão 0,59; CI 95%; 0,37-0,93; p=0,02). Os pacientes tratados com TMZ que tinham metilação do promotor de MGMT tiveram sobrevida significativamente maior do que aqueles sem metilação do promotor de MGMT (9,7 meses; CI 95%; 8-11,4 *versus* 6,8 meses; 5,9-7,77; HR 0,56; 95% CI; 0,34-0,93; p=0,02), mas nenhuma diferença foi observada entre aqueles com promotor de MGMT metilado e não metilado tratados com radioterapia padrão (HR 0,97; 95% CI; 0,69-1,38; p=0,81)³⁹.

O estudo NOA-08 randomizou pacientes acima de 65 anos com KPS ≥ 60 com diagnóstico de glioblastoma (89%) ou astrocitoma difuso de grau 3 (11%) a receber radioterapia padrão (60Gy) ou TMZ em esquema dose-densa de 100mg/m² de D1a D7, a cada duas semanas (semana sim/semana não). A SG mediana foi de 8,6 meses (CI 95%; 7,3-10,2) no grupo TMZ *versus* 9,6 meses

(8,2-10,8) no grupo de radioterapia (HR 1,09; CI 95%; 0,84- 1,42; não inferioridade; $p=0,033$). A sobrevida livre de eventos (SLE) mediana não diferiu significativamente entre os grupos de TMZ e de radioterapia (3,3 meses; CI 95%; 3,2-4,1 *versus* 4,7 meses; 4,2-5,2; HR 1,15; CI 95%; 0,92-1,43; não inferioridade; $p=0,043$). A metilação do promotor de MGMT foi associada a uma SG mais longa do que os não metilados (11,9 meses; CI 95%; 9-não alcançado *versus* 8,2 meses; 7-10; HR 0,62; 95% CI; 0,42-0,91; $p=0,014$). A SLE foi maior em pacientes com metilação MGMT que receberam TMZ do que naqueles que foram submetidos à radioterapia (8,4 meses; 95% CI; 5,5-11,7 *versus* 4,6 meses; 4,2-5), ao passo que o oposto era verdadeiro para pacientes sem metilação do promotor de MGMT (3,3 meses; 3-3,5 *versus* 4,6 meses; 3,7-6,3)⁴⁰.

A quimioterapia concomitante à radioterapia hipofracionada foi avaliada em estudo fase III, em pacientes com idade maior ou igual a 65 anos com diagnóstico de glioblastoma e status de performance ≤ 2 . Pacientes foram randomizados a receber radioterapia hipofracionada 40,5Gy em 15 frações, isolada ou associada à TMZ 75mg/m² ao dia por 21 dias consecutivos, seguida de TMZ 150mg/m² a 200mg/m² ao dia, cinco dias por semana, a cada 28 dias, por 12 ciclos. A SG mediana foi maior com radioterapia associada à TMZ quando comparada à radioterapia isolada (9,3 meses *versus* 7,6 meses; CI 95%; 0,56-0,80; $p<0,001$), assim como a SLP mediana (5,3 meses *versus* 3,9 meses; CI 95%; 0,41-0,60; $p<0,001$). Em pacientes com metilação MGMT, a SG mediana foi de 13,5 meses com radioterapia associada à TMZ e de 7,7 meses com radioterapia isolada (HR 0,53; CI 95%; 0,38-0,73; $p<0,001$). A SG mediana para aqueles com MGMT não metilado foi de 10 meses com radioterapia associada à temozolomida e de 7,9 meses com radioterapia isolada (CI 95%; 0,56-1,01; $p=0,055$; $p=0,08$ para interação). A qualidade de vida foi semelhante nos dois grupos de ensaio⁴¹.

Glioblastoma recorrente

Pacientes com glioblastoma invariavelmente recorrem após um intervalo médio de menos de sete meses e não há tratamento padrão estabelecido para a recorrência. A cirurgia pode ser realizada. No entanto, apenas os pacientes submetidos a ressecções completas apresentam algum benefício de sobrevida. Outras opções incluem terapia sistêmica, como reexposição a TMZ, nitrosoureas, bevacizumabe, reirradiação e uso de TTF (nos Estados Unidos). Contudo, nenhuma dessas alternativas mostrou prolongar a sobrevida em estudos randomizados nesse cenário²⁸.

O estudo holandês BELOB, multicêntrico de fase II, comparou o uso de bevacizumabe isolado *versus* bevacizumabe associado à lomustina *versus* lomustina isolada em glioblastoma recorrente. A dose de lomustina no braço da terapia combinada foi diminuída de 110mg/m² para 90mg/m² devido à

toxicidade hematológica significativa. A taxa de SG em nove meses foi significativamente maior no braço da terapia combinada (59%) em comparação à lomustina isolada (43%) ou bevacizumabe isolado (38%). A taxa de SLP em seis meses em pacientes tratados com a combinação (41%) foi semelhante a estudos anteriores, enquanto a monoterapia com bevacizumabe, nesse estudo, foi associada a uma taxa de SLP de seis meses consideravelmente mais baixa (18%) em comparação a dados históricos (29% a 43%). Com base nesses resultados, o estudo planejado de fase II EORTC 26101, de três braços, foi modificado para um estudo de fase III explorando a combinação de bevacizumabe e lomustina *versus* lomustina isolada em pacientes na primeira recorrência de glioblastoma. Seus resultados mostraram que a adição de bevacizumabe prolonga a SLP (mediana de 4,2 meses *versus* 1,5 meses; HR 0,49), mas não confere uma vantagem de SG (mediana de 9,1 meses *versus* 8,6 meses; HR 0,95)⁴².

Vários estudos com bevacizumabe em glioblastoma não conseguiram demonstrar um benefício de sobrevida. No entanto, o bevacizumabe é frequentemente eficaz na redução de edema peritumoral e de sintomas e sinais clínicos relacionados à doença. O bevacizumabe também provou ser eficaz na necrose induzida por radiação, embora as doses usadas sejam inferiores à dosagem padrão para glioblastoma recorrente (normalmente 7,5mg/kg a cada três semanas, por no máximo quatro ciclos)⁴³.

Estudos randomizados de fase III usaram monoterapia com lomustina (ciclos de seis semanas com dose de 100mg/m² a 130mg/m² por até seis ciclos), evidenciando uma SG mediana de 7,1 a 8,6 meses e uma SLP de 1,5 a 3 meses. Os dados desses estudos também sugerem que os pacientes com tumores metilados MGMT são mais propensos a se beneficiar de nitrosoureas do que aqueles com MGMT não metilado⁴⁷. Reexposição à TMZ pode ser uma estratégia também utilizada, principalmente em pacientes que recorreram após alguns meses do término da TMZ de manutenção e em pacientes metilados para o MGMT^{44,45}.

Estudo clínico randomizado de fase II, o REGOMA sugere que o regorafenibe aumenta a sobrevida em pacientes com glioblastoma recorrente em comparação à lomustina: SG mediana de 7,4 meses (CI 95%; 5,8-12) no grupo de regorafenibe e de 5,6 meses (4,7-7,3) no grupo de lomustina (HR 0,50; CI 95%; 0,33-0,75; p=0,0009)⁴⁶.

A reirradiação com radioterapia hipofracionada (30Gy a 35Gy em 5 a 15 frações) vem sendo cada vez mais usada em glioblastoma recorrente, embora ainda não haja dados definitivos sobre o benefício. A análise do estudo RTOG 0525 não mostrou benefício de sobrevida com a reirradiação em relação à terapia sistêmica. Resultados preliminares do estudo fase II RTOG 1205, comparando bevacizumabe isolado com sua associação à reirradiação em pacientes com glioblastoma recorrente, mostraram que o tratamento concomitante evidenciou maior SLP (7,1 meses com a combinação *versus* 3,8 meses com o bevacizumabe isolado, p=0,05), mas sem benefício de SG^{47,48}.

REFERÊNCIAS

1. Brat DJ, Aldape K, Bridge JA et al. Molecular biomarker testing for the diagnosis of diffuse gliomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2022 May 1;146(5):547-74.
2. Louis DN, Perry A, Wesseling P et al. 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231-51.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021 (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6). [Internet] Acessado em: 25 mai 2022. Disponível em: <<https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/45>>.
4. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol*. 2018;20:iv1-iv86.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
6. Weller M, Van Den Bent M, Preusser M et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18:170-86.
7. Van den Bent MJ, Smits M, Kros JM et al. Diffuse infiltrating oligodendroglioma and astrocytoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 20;35(21):2394-401.
8. Deguchi S, Oishi T, Mitsuya K et al. Clinicopathological analysis of T2-FLAIR mismatch sign in lower-grade gliomas. *Sci Rep*. 2020;10:10113.
9. Lasocki MA, Rosenthal SJ, Roberts-Thomson A et al. Neuro-Oncology and radiogenomics: time to integrate? *Am J Neuro Nov*. 2020;41(11):1982-8.
10. Jakola AS, Myrnes KS, Kloster R et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA*. 2012;308(18):1881-8.
11. Snyder LA, Wolf AB, Oppenlander ME et al. The impact of extent of resection on malignant transformation of pure oligodendrogliomas. *J Neurosurg*. 2014;120(2):309-14.
12. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1338-45.
13. Englot DJ, Han SJ, Berger MS et al. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *Neurosurgery*. 2012;70(4):921-8.
14. Bette S, Gempt J, Huber T et al. Patterns and time dependence of unspecific enhancement in postoperative magnetic resonance imaging after glioblastoma resection. *World Neurosurg*. 2016;90:440-7.
15. Pignatti F, van de Bent M, Curran D et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low grade glioma. *J Clin Oncol*. 2002;20:2076-84.
16. Van de Bent M J, Afra D, De Witte O et al. Long term results of EORTC study 22845: a randomized trial on the efficacy of early versus delayed radiation therapy of low grade glioma astrocytoma and oligodendroglioma in the adult. *Lancet*. 2005;366:985-90.
17. Baumert BG, Heig M, Mason WP et al. Radiotherapy in relation to temozolamide: subgroup analysis of molecular markers of the randomized phase III study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033) in patients with a high risk low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2015;33(Suppl. 15):2006.
18. Wick W, Hartmann C, Engel C et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolamide. *J Clin Oncol*. 2009;27:5874-80.
19. Wick W, Roth P, Hartmann C et al. Neurooncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolamide. *Neuro Oncol*. 2016 Nov;18(11):1529-37.
20. Kurt A J, Karla V B, Martin van den Bent et al. CODEL: phase III study of RT, RT + TMZ, or TMZ for newly diagnosed 1p/19q codeleted oligodendroglioma. Analysis from the initial study design. *Neuro Oncol*. 2021;23(3):457-67.
21. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med*. 2016;374:1344-55.
22. Bell EH, Zhang P, Shaw EG et al. Comprehensive genomic analysis in NRG Oncology/RTOG 9802: a phase III trial of radiation versus radiation plus procarbazine, lomustine (CCNU), and vincristine in high-risk low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 10;38(29):3407-17.
23. Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR et al. Phase 2 study of temozolamide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91:497-504.
24. Van de Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB et al. Adjuvant procarbazine, lomustine and vincristine. Chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC Brain Tumor Group study 26951. *J Clin Oncol*. 2013;31(3):344-50.

25. Cairncross G, Wang M, Shaw E et al. Phase III trial of chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31:337-43.
26. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol.* 2020 Oct 30;22(12 Suppl.2):i- v1-iv96.
27. Ohgaki H, Kim YH, Steinbach JP. Nervous system tumors associated with familial tumor syndromes. *Curr Opin Neurol.* 2010 Dec;23(6):583-91.
28. Wen PY, Weller M, Lee EQ et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol.* 2020 Aug 17;22(8):1073-113.
29. Sanai N, Polley MY, McDeDermott MW et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011 Jul;115(1):3-8.
30. Weller M, van den Bent M, Hopkins K et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014 Aug;15(9):e395-403.
31. Haider AS, van den Bent M, Wen PY et al. Toward a standard pathological and molecular characterization of recurrent glioma in adults: a response Assessment in Neuro-Oncology effort. *Neuro Oncol.* 2020 Apr 15;22(4):450-6.
32. Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK et al. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. *Neurosurgery.* 2012;70(1):234-43.
33. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):987-96.
34. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:997-1003.
35. Fabian D, Eibl MDPGP, Alnahhas I et al. Treatment of glioblastoma (GBM) with the addition of tumor-treating fields (TTF): a review. *Cancers (Basel).* 2019 Feb;11(2):174.
36. Stupp R, Taillibert S, Kanner A et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(23):2306-16.
37. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F et al; Neurooncology Working Group of the German Cancer Society. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10172):678-88.
38. Iwamoto FM, Reiner AS, Panageas KS et al. Patterns of care in elderly glioblastoma patients. *Ann Neurol.* 2008 Dec;64(6):628-34.
39. Malmström A, Grönberg BH, Marosi C et al; Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG). Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):916-26.
40. Wick W, Platten M, Meisner C et al; NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jul;13(7):707-15.
41. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017 Mar 16;376(11):1027-37.
42. Wick W, Brandes AA, Gorlia T et al. EORTC 26101 phase III trial exploring the combination of bevacizumab and lomustine in patients with primary progression of a glioblastoma. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl. 15):2001.
43. Levin VA, Bidaut L, Hou P et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(5):1487-95.
44. Perry JR, Bélanger K, Mason WP et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2051-7.
45. Weller M, Tabatabai G, Kästner B et al; DIRECTOR Study Group. MGMT promoter methylation is a strong prognostic biomarker for benefit from dose-intensified temozolomide rechallenge in progressive glioblastoma: the DIRECTOR trial. *Clin Cancer Res.* 2015;21(9):2057-64.
46. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):110-9.

47. Shi W, Scannell Bryan M, Gilbert MR et al. Investigating the effect of reirradiation or systemic therapy in patients with glioblastoma after tumor progression: a secondary analysis of NRG Oncology/Radiation Therapy Oncology Group Trial 0525. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(1):38-44.
48. Tsien C, Pugh S, Dicker A et al. ACTR-232. NRG Oncology RTOG 1205: randomized phase II trial of concurrent bevacizumab and re-irradiation versus bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2019;21(suppl.6):vi 20.

Capítulo 2

Metástase cerebral e síndrome de compressão medular

1 – INTRODUÇÃO

A prevalência de metástase cerebral em adultos ao diagnóstico varia de acordo com o tipo histológico do câncer. Em 10% dos pacientes com metástases cerebrais ao diagnóstico, não é encontrado tumor primário. Dependendo do subtipo histológico da doença, a proporção de pacientes que desenvolvem metástases cerebrais em um ano pode chegar a 20% em pacientes com câncer de pulmão e 5% a 7% em pacientes com câncer de mama, câncer de células renais e melanoma¹.

Patogênese

Antes de se apresentarem como metástases hematogênicas no sistema nervoso central (SNC), as células tumorais devem completar com sucesso uma série de passos: fuga do tumor primário; entrada e sobrevivência na corrente sanguínea; parada e extravasamento no SNC; e sobrevivência e crescimento no microambiente do SNC. A base molecular da propagação do SNC nos vários tipos de tumores é pouco elucidada e requer um estudo mais aprofundado. Os tumores secundários de SNC podem também se desenvolver por extensão direta a partir de tumores primários em estruturas anatômicas adjacentes (por exemplo, seios paranasais e ossos). Tais tumores não são formalmente considerados metástases, porque permanecem em continuidade com a neoplasia primária. Uma vez em contato com os compartimentos que contêm líquido cefalorraquidiano, as células desses tumores podem se disseminar por todo o SNC^{2,3}.

Aspecto macroscópico

As metástases no cérebro e na medula espinhal formam frequentemente massas grosseiramente circunscritas e arredondadas, brancas acinzentadas ou bronzeadas, com necrose central variável e edema peritumoral. As metástases dos adenocarcinomas podem conter coleções de material mucoide. A hemorragia é relativamente frequente em metástases de coriocarcinoma, melanoma e carcinoma de células renais claras. As metástases de melanoma com abundante pigmento de melanina têm uma cor castanha a negra. A metástase leptomeningea pode produzir opacificação difusa das membranas ou se apresentar como múltiplos nódulos. As metástases durais podem crescer como placas localizadas ou nódulos e como lesões difusas. Neoplasias primárias na região da cabeça e pescoço que se estendem intracranialmente por invasão direta causam, geralmente, uma destruição significativa dos ossos do crânio. No entanto, em alguns casos, o crânio é penetrado por invasão relativamente sutil, perivascular ou perineural, sem grande destruição óssea^{1,4,5}.

Histopatologia

As características histológicas e imuno-histoquímicas dos tumores secundários de SNC são diversas como as dos tumores primários dos quais surgem. A maioria das metástases cerebrais são bem demarcadas, com crescimento perivascular variável (a chamada cooptação vascular) no tecido adjacente do SNC. Por vezes, carcinomas e linfomas de pequenas células podem mostrar infiltrações mais difusas (crescimento pseudogliomatoso) no parênquima cerebral adjacente. A necrose tumoral pode ser extensa, deixando o tecido tumoral reconhecível apenas na periferia da lesão e ao redor dos vasos sanguíneos.

Na metástase leptomeningea, as células tumorais estão dispersas nos espaços subaracnoideo e Virchow-Robin e podem invadir o parênquima adjacente do SNC e as raízes nervosas. Embora o padrão de infiltração seja frequentemente útil para distinguir um tumor metastático de um tumor primário de SNC (por exemplo, um glioma difuso), casos ocasionais de glioblastoma podem demonstrar uma margem de “empurrão” e/ou invasão através de espaços de Virchow-Robin em vez de um padrão de infiltração de uma única célula (especialmente em áreas focais) e podem, por isso, ocasionalmente ser confundidos com tumores metastáticos em uma base morfológica. Os tumores de SNC metastáticos mostram uma atividade mitótica variável e frequentemente marcada. O índice de proliferação pode ser significativamente maior do que na neoplasia primária.

Imunofenótipo

As características imuno-histoquímicas dos tumores secundários de SNC são geralmente semelhantes às dos tumores dos quais são originários. A análise imuno-histoquímica é frequentemente muito útil para distinguir tumores primários dos secundários de SNC e para avaliação da natureza e da origem exata da neoplasia metastática (particularmente, em casos com um tumor primário desconhecido)¹.

2 – ABORDAGEM INICIAL, PRINCÍPIOS E INDICAÇÃO DE RADIOTERAPIA E RADIOCIRURGIA NA METÁSTASE CEREBRAL

Metástases cerebrais têm sido diagnosticadas cada vez mais na população oncológica devido ao aumento da expectativa de vida nesse grupo de pessoas e aos novos tratamentos para doença sistêmica¹. À medida que se vive mais tempo devido a terapias sistêmicas cada vez mais eficazes para o tratamento da doença oncológica de base, aumenta-se a incidência de doença metastática cerebral. O cérebro até pouco tempo era considerado um santuário para células

tumorais metastáticas, que são protegidas da exposição a concentrações terapêuticas da maioria dos agentes antineoplásicos pela barreira hematoencefálica (BHE), pelo microambiente tumoral e pelo sistema imunológico.

Embora qualquer tipo de câncer possa ocasionar metástase cerebral, os três tumores primários mais comuns associados a metástases cerebrais são os de pulmão (20% a 56% dos pacientes), de mama (5% a 20%) e o melanoma (7% a 16%)⁶. Em 15% dos pacientes que apresentam metástases cerebrais ao diagnóstico, nenhum câncer primário é encontrado, apesar de extensa investigação clínica⁷. Recentemente, com a descoberta de biomarcadores seletivos, pôde-se prever quais tumores apresentam maior probabilidade de ocasionar metástases cerebrais, particularmente o HER-2 no câncer de mama, o rearranjo de ALK no câncer de pulmão e as mutações BRAF no melanoma⁸.

Opções de tratamento para as metástases cerebrais são limitadas e com foco principal em terapias locais, incluindo ressecção cirúrgica, radiocirurgia estereotáxica e radioterapia de crânio total⁸. Embora avanços no conhecimento do perfil molecular tenham levado a terapias mais eficazes para a doença sistêmica, a mesma terapia pode não ser eficaz no tratamento da doença no SNC, não apenas devido à falha na penetração da BHE, mas também devido à discordância entre o perfil molecular do tumor primário com a metástase para o SNC, por exemplo⁹.

Uma das razões para a falta de ensaios clínicos com terapias sistêmicas no câncer metastático para o SNC é a noção de que a BHE pode limitar a difusão de compostos sistêmicos, especialmente aqueles com grande tamanho molecular. No entanto, as propriedades vasculares dos vasos associadas a metástases cerebrais diferem da composição fisiológica da BHE e, portanto, a restrição da difusão limitada pode ser apenas, em parte, relevante para o tratamento de metástases cerebrais. Na verdade, metástases cerebrais que apresentam aumento da captação de contraste em exames de imagens têm uma quebra da BHE pelo menos nesses pontos e, portanto, podem ser sensíveis a compostos sistêmicos incapazes de cruzar o sangue cerebral fisiológico (BHE patológica)¹⁰.

Com o advento da ressonância magnética (RM) e a melhora na avaliação dos métodos de imagem, também foi possível visualizar de forma pormenorizada a anatomia cerebral e não somente lesões cerebrais maiores, com edema e desvio de linha média, mas também as lesões subcentimétricas que antes passavam despercebidas à tomografia¹¹. As metástases cerebrais normalmente são sólidas, com aspecto esférico, e apresentam realce anelar à injeção de contraste. Localizam-se normalmente nos hemisférios cerebrais (80%), no cerebelo (15%) e no tronco cerebral (< 5%)^{11,12}.

Em assintomáticos, a avaliação inicial deve levar em conta características dos pacientes e do status cerebral e sistêmico da doença.

Inicialmente, a classificação de prognóstico de pacientes acometidos por metástases cerebrais foi validada em estudo prospectivo conduzido pelo Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) com 1.200 pacientes¹³. A estimativa de sobrevida dos pacientes foi dividida pelo RPA (*recursive partitioning analysis*) em três grupos, com os fatores prognósticos-chave sendo representados por idade, status de performance de *Karnofsky* (KPS), evidência de controle do tumor primário e status de metástases extracranianas¹⁴.

Tabela 1. RPA e sobrevida global (SG)

RPA	SG
Classe I (KPS > 70, primário controlado, idade < 65 anos, doença restrita ao encéfalo)	7,1 meses
Classe II (qualquer um dos fatores listados acima, menos KPS < 70)	4,2 meses
Classe III (KPS < 70)	2,3 meses

O RPA tem uma importância histórica ímpar. Entretanto, desde sua validação, houve uma evolução desses critérios, com adição do número e do volume de metástases no SIRS (*score index for radiosurgery*) e grande mudança na expectativa de vida de muitas doenças por conta da melhoria no tratamento sistêmico, além de outros fatores, como estratificação por histologia e achados moleculares¹⁵⁻¹⁷.

Em uma coalisão para criar critérios prognósticos mais objetivos e assertivos, foi realizada uma análise de 1.960 pacientes tratados em um estudo do RTOG, o *Graded Prognostic Assessment* (GPA). Nesse escore prognóstico, quatro fatores foram avaliados: idade, KPS, número de metástases e presença de doença extracraniana.

Devido à grande influência do tumor primário no prognóstico desses pacientes, uma base de dados multi-institucional avaliou mais de 4 mil pacientes, identificando esses casos por fatores prognósticos específicos da doença (DS-GPA), incluindo câncer de pulmão, de mama, gastrointestinal, de rim e melanoma. Com essa diferenciação, a estratificação de sobrevida passou a alcançar valores muito mais precisos a partir de dados histológicos e moleculares. Como exemplo, podemos citar a mudança radical em pacientes com tumor de pulmão de não pequenas células. Pacientes com adenocarcinoma de pulmão com metástases cerebrais passaram a ser estratificados de acordo com KPS, idade, metástases extracranianas, número de metástases cerebrais, presença de mutação de EGFR e fusão de ALK. Em estudo subsequente, o PD-L1 identificado no tumor foi um fator adicional relacionado a melhor sobrevida. No melhor cenário, a sobrevida estimada no RPA para esses pacientes, que era de 7,1 meses, passou para 11 meses no GPA (3,5-4), 14,8 meses no DS-GPA e 46,8 meses no DS-GPA com os marcadores moleculares¹⁷.

Tratamento das metástases cerebrais

Pacientes que apresentam metástases cerebrais sintomáticas podem se beneficiar do uso de corticoides com regime preferencial de dexametasona 4mg a 8mg ao dia como dose inicial, podendo chegar a 16mg ao dia ou mais em caso de sintomas moderados a severos relacionados a efeito de massa. Seu uso não é recomendado em pacientes assintomáticos e sem efeito de massa¹⁸.

Outro cenário típico é a ocorrência de crise convulsiva, que deve ter manejo medicamentoso. Entretanto, duas revisões sistemáticas e uma meta-análise indicam que o uso de anticonvulsivantes em pacientes assintomáticos e sem história de crises convulsivas não é aconselhável¹⁹.

A cirurgia tem papel central em metástases volumosas ou com edema sintomático associado e que não apresenta melhora com o uso de corticoides. Regimes de radioterapia com altas doses, como radiocirurgia e radioterapia estereotóxica, podem piorar os sintomas dessas lesões devido ao aumento agudo do edema peri-lesional, devendo a cirurgia ser a escolha inicial nesses casos. A grande vantagem da cirurgia é a descompressão imediata causada pelo efeito de massa da metástase, além de também contribuir com material para diagnóstico, sendo preferida a exérese em bloco da lesão, o que contribui para diminuir a chance de recorrência local, particularmente em lesões de fossa posterior^{20,21}.

Radioterapia de crânio total (RCT) foi por décadas o tratamento padrão para metástases, seja de forma isolada ou adjuvante à abordagem cirúrgica. Patchell *et al*, em estudo de seguimento de pacientes metastáticos para encéfalo, mostraram que a RCT diminuiu a incidência de falha intracraniana de 70% para 18% e recorrência local de 46% para 10% em quatro meses²². Há 30 anos, a RCT associada a tratamento local, como cirurgia e radiocirurgia, mostrou benefício de controle local em pacientes com uma a quatro metástases e até melhora da SG em pacientes com metástase única²³.

Em 2004, Andrews *et al*, randomicamente, alocaram pacientes para tratamento com RCT *versus* adição de radiocirurgia. Somente pacientes com metástase cerebral única apresentaram vantagem em sobrevida (6,5 meses *versus* 4,9 meses). Em uma análise posterior, pacientes graduados de acordo com características histológicas favoráveis (DS-GPA 3,5 a 4) tiveram sobrevida de 21 meses *versus* 10,3 meses.

Chang *et al* fecharam precocemente seu estudo randomizado, que comparou radiocirurgia *versus* RCT em uma a três lesões cerebrais metastáticas. Os pacientes do braço que recebia RCT apresentaram maior deterioração de aprendizado e memória do que aqueles submetidos à radiocirurgia isolada (52% *versus* 24%, em quatro meses)²⁴. Brown *et al* avaliaram a função cognitiva como desfecho primário e, em seus achados, observaram que o declínio cognitivo foi menor após radiocirurgia em três e 12 meses²⁵. Assim, a irradiação de todo o crânio começou a ser questionada em alguns cenários, pois, apesar de mostrar controle local e distância no encéfalo, cursava com declínio cognitivo tardio²⁶.

Mundialmente, houve aumento expressivo de centros com tecnologia suficiente para radiocirurgia. A ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo de *screening* passou a ser rotina em alguns tipos de tumor. Além disso, o tratamento sistêmico personalizado, baseado na histologia e no perfil molecular, mudou o prognóstico desses pacientes, com respostas cerebrais duradouras.

A radiocirurgia foi se consolidando como tratamento de primeira escolha em pacientes com uma a quatro metástases cerebrais, dado a potencial neurotoxicidade causada pela irradiação de todo o encéfalo. Parâmetros considerados para levar em conta sobre o uso de tratamento focal *versus* RCT vão desde performance *status*, volume de doença craniana e extracraniana, tamanho e número de metástases, perfil molecular e sobrevida esperada²⁷⁻²⁹.

Em 2014, foi apresentado no congresso anual da American Society for Radiation Oncology (Astro) que radiocirurgia e radioterapia estereotáxica fracionada comporiam o esquema preferido em pacientes com limitado número de metástases (até três lesões).

Com o passar do tempo, o conceito de metástases cerebrais múltiplas incluídas nos grupos de estudo para radiocirurgia foi aumentando de > 3, > 10, > 15 e até 20 lesões sincrônicas. Yamamoto *et al* sugeriram que, em uma população selecionada, pacientes com metástases cerebrais com baixo volume tumoral e com cinco a dez metástases parecem ter o mesmo prognóstico de uma a cinco metástases. No mesmo estudo, não houve diferença em termos de resgate com radioterapia de encéfalo total no grupo com duas a quatro e no de cinco a dez metástases. O ponto de corte para a realização de radiocirurgia era o volume total das metástases < 15ml, maior tumor com no máximo 10ml de volume e < 3cm no maior diâmetro. Outros estudos em andamento excluem pacientes com volume tumoral metastático > 20cm³.³⁰

O estudo WHOBI-STER, apresentado na ASTRO 2020, estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado, que avaliou déficit cognitivo, nível de autonomia em atividades diária e qualidade de vida em pacientes que receberam radioterapia de crânio total ou radiocirurgia estereotáxica para cinco ou mais metástases cerebrais. O estudo avaliou pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, KPS maior ou igual a 70, expectativa de vida maior que três meses, sítio primário de doença conhecido, doença extracraniana controlada ou controlável, avaliação cognitiva de acordo com escala Montreal (MoCA) com escore maior ou igual a 20/20 e escore de atividades diárias de Barthel maior ou igual a 90/100. A função cognitiva foi mais bem preservada em pacientes que receberam SRS, quando comparados àqueles que receberam RCT. Quatro meses após a radioterapia, os pacientes do grupo SRS pontuaram mais alto no teste de função de memória do que no início do estudo (alteração média do escore Z em relação à linha de base do próprio paciente, +0,21). Os pacientes no braço do grupo WBRT pontuaram pior no teste de função de memória em comparação com a linha de base (alteração média do escore Z, -0,74; p=0,04). Quatro meses após o tratamento, 6% dos pacientes no braço SRS experimentaram um declínio clinicamente significativo na função cognitiva, em comparação com

50% dos pacientes no braço RCT ($p=0,018$). SG não teve diferença entre os grupos. As taxas de controle local favoreceram SRS, mas a diferença não atingiu diferença significativamente estatística (95% em quatro meses com SRS e 86,7% com RCT; $p=0,09$). O tempo médio para recorrência cerebral distante foi de 10,5 meses para RCT e 6,3 meses para SRS ($p=0,37$). Houve diminuição no intervalo da quimioterapia, tendo o grupo da radiocirurgia um intervalo de 1,7 semanas, enquanto o grupo de crânio total, intervalo de 4,1 semanas.

Quando é indicada a RCT?

A indicação de RCT tem diminuído com o passar do tempo, mas ainda é o tratamento padrão em casos de ausência de outras opções de tratamento, disseminação leptomeníngea, metástases “miliares”, ausência de tecnologia para tratamento focal ou pacientes com seguimento inadequado após o procedimento. É preciso lembrar que, apesar de potencialmente tóxica, a radioterapia pode evitar progressão e sintomatologia. Meyers *et al* demonstraram que o descontrole no compartimento craniano é um fator preponderante na função cognitiva³¹.

Em relação a pacientes com baixo status de performance (KPS), a RCT pode oferecer palição. Entretanto, alguns deles podem não se beneficiar desse tratamento. O estudo QUARTZ randomizou 538 pacientes com metástase de tumor de pulmão de não pequenas células para receberem cuidados paliativos ou RCT. Não houve diferença em SG, qualidade de vida ou mesmo diminuição do uso de dexametasona. Nessa coorte de pacientes, 38% tinham KPS < 60 e a maioria GPA < 2. Logo, esses achados parecem evidenciar que não há benefício claro da RCT entre pacientes com expectativa de vida menor que quatro meses, mas definitivamente é uma opção para os pacientes com melhor KPS³².

Conceitos mais recentes, como o Brain Velocity Index, consideram a indicação precoce de RCT³³ e a exclusão de radiocirurgia em pacientes que potencialmente teriam pouco benefício do procedimento. O volume tumoral intracraniano cumulativo (CITV, do Inglês *cumulative intracranial tumor volume*) se tornou um fator prognóstico independente, além de mais acurado do que o número e o tamanho das maiores metástases^{34,35}.

Tabela 2.

1- Brain velocity index (BVI): número cumulativo de novas metástases desde a radiocirurgia
Tempo de radiocirurgia inicial e novas metástases
- Valores > 13 metástases por ano: alto risco de RCT de resgate e pior sobrevida na era pós-imunoterapia - Morte por causa neurológica em um ano: - BVI < 4 = 9% - BVI > 4 = 38%
2- Volume tumoral intracraniano cumulativo (CITV) – volume total das metástases intracranianas
Tem sido incluído em escores prognósticos de DS-GPA com valor de corte de 4cc³. Por exemplo, histologia: rim com volume > 4 cc tem 60% chance de falecer pela doença comparativamente a valor < 4cc³⁰.

O estudo de fase III NCCTG N107C comparou prospectivamente a RCT com dose de 15 aplicações de 2,5Gy e dez aplicações de 3Gy, sem diferença entre os dois grupos³⁶. A conclusão de uma revisão Cochrane de 2018, conduzida por Tsao *et al*, deu suporte para a indicação de dez frações de 30Gy como padrão de tratamento, em detrimento a outros regimes mais longos, sendo, ao mesmo tempo, mais efetiva do que regimes mais curtos, com dose biológica efetiva menor. Portanto, o esquema preferencial para RCT é o de dez aplicações de 3Gy, sendo possível o regime de cinco aplicações de 4Gy em pacientes com baixa expectativa de vida ou em casos selecionados, quando é necessário iniciar rapidamente quimioterapia para controle sistêmico³⁷.

A toxicidade aguda/subaguda que pode ser encontrada nesse regime é a piora transitória de sintomas, alopecia, fadiga, otite média secretora e alterações neurossensoriais. A toxicidade tardia cursa com leucoencefalopatia e pode gerar déficit neurocognitivo em longo prazo, algo preocupante dada à sobrevida de pacientes oncológicos na atualidade. Somente nos últimos anos, estudos têm se dedicado ao tema de maneira mais profunda, mas sabidamente grande parte das pessoas submetidas à RCT apresenta problemas de atenção, memória e processamento de informação.

Entre os novos estudos que se dedicam a avaliar e mitigar o déficit cognitivo gerado pela radioterapia, citaremos os mais importantes. No RTOG 0614, estudo randomizado, duplo-cego, conduzido por Brown *et al*, pacientes submetidos à RCT, que fizeram uso de memantina, se beneficiavam com a diminuição do declínio cognitivo em 24 semanas (53% *versus* 64%). Além disso, apresentaram melhores resultados em testes de funções executivas em oito e em 16 semanas, velocidade de processamento e reconhecimento tardio. Outros estudos também avaliaram o efeito da radiação no sistema límbico, responsável por funções cognitivas, particularmente o hipocampo e a zona denteada subgranular (SGZ), área com alta plasticidade neural e capacidade de reparo celular³⁸.

O uso de alta tecnologia, como radioterapia por feixe de intensidade modulada (IMRT), poupa o hipocampo de doses altas de radiação, na tentativa de diminuir o déficit cognitivo. No estudo de fase II RTOG 0933, a adição de restrição de dose no hipocampo mostrou declínio relativo de cognição de 7% pelo teste HVTL-R (*Hopkins verbal learning test* – revisado) enquanto controles históricos apresentam queda de 30%³⁹.

Finalmente, o estudo de fase III NRG CC 001 reuniu 518 pacientes randomizados para o uso de memantina + RCT com ou sem poupar o hipocampo. Houve redução na deterioração da função executora (quatro meses), memória e aprendizado em seis meses. Poupar o hipocampo reduziu o déficit cognitivo em 26% e não houve diferença na progressão da doença intracraniana. Em seis meses, mais de 80% dos pacientes não apresentaram declínio de memória⁴⁰. O resultado foi reproduzido em outros estudos, com benefício inclusive com doses menores de radioterapia, como no estudo PREMIER, fase III, que avaliou a técnica em pacientes

submetidos à radioterapia profilática de crânio em tumores de pulmão de pequenas células. Poupar o hipocampo diminuiu em cinco vezes o declínio cognitivo.

Atualmente, alguns grupos se dedicam à comparação de modalidades terapêuticas, como o estudo NCT03550391 do grupo canadense (CCTG), que randomiza pacientes com cinco a 15 lesões para radiocirurgia *versus* RCT poupando hipocampo, com resultados previstos para 2022.

Outra questão que impacta a prática clínica é a associação da radioterapia com tratamento sistêmico no tecido nervoso. Drogas como gencitabina, erlotinibe e vemurafenibe estão associadas a complicações neurológicas grau 3-5, quando associadas à radioterapia⁴¹.

Inibidores de BRAF aumentam reações cutâneas severas na RCT, além de causar radionecrose e hemorragia em associação com radiocirurgia. O Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) recomenda parar inibidores de BRAF três dias antes e inibidores de MEK um dia antes e um dia depois do tratamento focal⁴².

Inibidores de tirosina-quinase (TKI) que inibem VEGFR e/ou EGFR parecem aumentar o risco de radionecrose quando são utilizados de maneira concomitante a RCT + radiocirurgia. Uma forma de evitar essa interação é respeitar o prazo de *wash-out* de cinco meias-vidas dessas drogas. Agentes antiangiogênicos parecem ser seguros, com pouca interação com a radiação ou sem aumento de complicações^{43,44}.

A imunoterapia foi reportada como segura e com aumento de resposta mensurável em pacientes submetidos à radiocirurgia e à radioterapia estereotáxica. A interação com RCT deve ser mais bem investigada. Entretanto, já se conhecem alguns efeitos adversos exacerbados com o ipilimumabe^{45,46}.

Irradiação profilática de crânio

A irradiação profilática de crânio (PCI, sigla em Inglês) tem a intenção de prevenir o desenvolvimento de metástases, criando um ambiente desfavorável a sua implantação. O tratamento é utilizado em tumores de pulmão de pequenas células, notadamente na doença limitada, com boa resposta ao tratamento.

Na meta-análise de Auperin *et al*, em 1999, foram avaliados sete estudos, envolvendo 987 pacientes com câncer de pulmão de pequenas células. Aqueles que receberam PCI tiveram 5,4% de melhora de SG em três anos, de 15,3% para 20,7%⁴⁷. Em outro estudo, conduzido por Slotman *et al*, foram randomizados 286 pacientes com tumor de pulmão de pequenas células e doença extensa. O risco de metástases cerebrais foi de 14% no grupo que recebeu PCI *versus* 40% no grupo controle. A SG em um ano dobrou no grupo que recebeu PCI (27% *versus* 13%)⁴⁸.

Entretanto, posteriormente, em um estudo japonês, fase III, multicêntrico, com 224 pacientes com doença extensa, conduzido por Takashi *et al*, houve uma discordância em relação aos achados prévios. Diferentemente dos outros estudos, todos os pacientes realizaram RM de encéfalo previamente ao PCI. A SG mediana foi de 11 meses no grupo que realizou radioterapia *versus* 13,7

meses no grupo observação. Devido a esses últimos achados, podemos dizer que o tratamento profilático de crânio ainda é recomendado em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células limitado, com resposta favorável à quimioterapia. Entretanto, é controverso no cenário de doença extensa⁴⁹.

Seguimento após tratamento

O seguimento após tratamento das metástases do crânio deve ser realizado de forma a não permitir perda de controle local ou sintomatologia por novas lesões, sendo desejável imagens periódicas de RM de encéfalo, com intervalos regulares entre dois a três meses.

Após a radiocirurgia, a RM de encéfalo pode apresentar, em um terço dos pacientes, aumento do volume da lesão, que normalmente se estabiliza ou se reverte ao tamanho original, fenômeno conhecido como pseudoprogressão. O grupo de trabalho do RANO criou *guidelines* para avaliação de resposta de pacientes tratados por metástases cerebrais, com ênfase na resposta radiológica. O grupo também desenvolveu guias para avaliação neurocognitiva, neurológica e de qualidade de vida. Para diferenciar a radionecrose da recidiva tumoral, é desejável que se utilizem métodos avançados de imagem com RNM de encéfalo multiparamétrica para avaliar o metabolismo local.

O tratamento para edema e radionecrose sintomáticos é baseado em corticoterapia e o regime preferencial é a dexametasona, podendo chegar a doses iguais ou maiores que 16mg ao dia, com descalonamento da dose de acordo com a melhora dos sintomas. Outra alternativa para o tratamento de radionecrose e edema não responsivo à corticoterapia é a cirurgia ou, como alternativa, a utilização de doses reduzidas de bevacizumabe⁵⁰.

Conclusões

O avanço na estratificação e no tratamento dos pacientes metastáticos para o SNC mudou radicalmente a sobrevida dessa população. As estratégias de tratamento atualmente visam a diminuir a toxicidade causada pela RCT, o que, em grande parte dos cenários, tem deixado de ser a primeira escolha para controle local, dando lugar ao tratamento focal com cirurgia ou radiocirurgia e manutenção com tratamentos sistêmicos com penetração na barreira hematoencefálica. Avanços na Medicina personalizada permitirão que cada vez mais o tratamento nessa população de pacientes oncológicos seja mais amigável e ao mesmo tempo desafiador.

3 – ABORDAGEM SISTÊMICA DA DOENÇA METASTÁTICA CEREBRAL E NO CÂNCER DE PULMÃO, MAMA E MELANOMA

Introdução

A abordagem sistêmica para o tratamento da doença metastática cerebral, em particular no contexto do câncer de pulmão, de mama e melanoma, requer uma compreensão aprofundada das interações entre o tumor primário e o microambiente cerebral, bem como das estratégias terapêuticas que podem melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, a integração e o sequenciamento adequado de terapias locais, como a radiocirurgia e a radioterapia, com tratamentos sistêmicos, incluindo quimioterapia, imunoterapia e terapias-alvo, tem se mostrado essencial para o manejo eficaz dessa condição complexa. Este capítulo tem como objetivo discutir as estratégias de tratamento sistêmico para a doença metastática cerebral.

Abordagem sistêmica da metástase cerebral no câncer de pulmão

Mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ocorrem em 10% a 15% dos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). A maioria das alterações genéticas ocorre como deleção do éxon 19 (60%) ou substituição missense de L858R (35%), ambas resultando na ativação constitutiva do receptor, levando ao crescimento e à proliferação celular. As mutações de EGFR são vistas com mais frequência em não fumantes do que em fumantes e a incidência varia substancialmente, dependendo da origem étnica (10% a 15% em pacientes europeus e americanos e 35% a 50% em asiáticos). A translocação ALK ocorre em 4% a 7% dos pacientes e outras mutações, como BRAF e ROS1, também são notadas em pacientes com CPNPC não epidermoide⁵¹.

Terapia-alvo: inibidores da tirosina quinase (EGFR)

A incidência de metástases no SNC, ao diagnóstico de CPNPC não epidermoide com mutação de EGFR, é de aproximadamente 24% e quase dobra em três anos, apesar do tratamento com inibidores de tirosina quinase (TKI) de primeira geração (erlotinibe, gefitinibe e icotinibe) ou de segunda geração (afatinibe, neratinibe e dacomitinibe), sendo a penetração desses agentes no SNC relativamente baixa. Recentemente, o osimertinibe (TKI de terceira geração) se tornou o TKI de primeira linha no CPNPC devido a sua tolerabilidade, benefício de sobrevida livre de progressão (SLP) prolongada e eficácia no SNC em comparação aos TKIs de primeira geração⁵².

O osimertinibe atua tanto em pacientes com mutação EGFR sensíveis quanto naqueles com mutações T790M (substituição de treonina por metionina no códon 790, considerada mutação de resistência). O osimertinibe apresenta penetração na BHE e atividade contra metástases cerebrais em pacientes que

apresentam progressão de doença com o uso de TKIs de primeira e de segunda geração^{53,54}, que também podem ser usados como terapia de primeira linha em pacientes com CPNPC não epidermoide mutados para o EGFR.

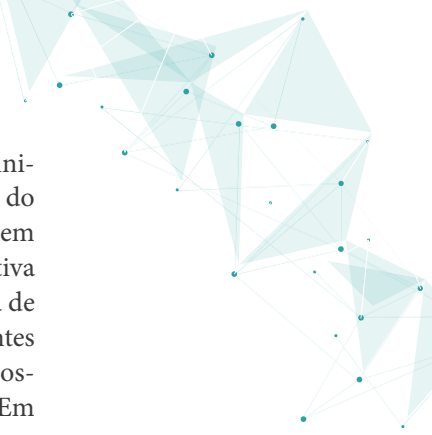
O estudo FLAURA, de fase III, que comparou o osimertinibe com TKIs de primeira geração (gefitinibe ou erlotinibe) em terapia de primeira linha, mostrou em análise de subgrupos que, em pacientes com lesões de SNC, a taxa de resposta objetiva foi de 91% *versus* 68 %, respectivamente, enquanto a mediana de SLP não foi alcançada com osimertinibe *versus* 13,9 meses com TKIs padrão. Em publicação posterior de acompanhamento, a SLP em 18 meses entre os pacientes com metástases no SNC foi de 58% no grupo de osimertinibe *versus* 40% no grupo comparador. Além disso, um benefício de sobrevida foi observado no grupo tratado com osimertinibe (38,6 meses) em comparação com TKIs de primeira geração (31,8 meses). Aos três anos, 28% dos pacientes no grupo do osimertinibe e 9% no grupo de primeira geração de TKI continuavam recebendo o regime de ensaio⁵⁴⁻⁵⁶. Em uma análise *post hoc* do estudo AURA 3, de fase III, que comparou o osimertinibe *versus* a combinação de platina e pemetrexede em pacientes com metástases cerebrais, a mediana de SLP no SNC foi de 11,7 meses e 5,6 meses, com taxa de resposta de 70% com osimertinibe e 31% para quimioterapia, respectivamente⁵⁴.

Além de sua eficácia no tratamento de metástases cerebrais estabelecidas, o osimertinibe pode exercer algum efeito protetor no SNC. No estudo FLAURA, o desenvolvimento de novas lesões cerebrais ocorreu em 12% dos pacientes no braço do osimertinibe *versus* 30% no braço TKI padrão⁵⁵.

Terapia-alvo: inibidores da tirosina quinase (ALK)

O ALK é um gene cujo rearranjo (mais comumente translocações) é relatado em 4% a 7% dos pacientes com CPNPC não epidermoide, sendo visto mais comumente em pacientes não fumantes e em fumantes leves do que em fumantes. Aproximadamente 30% a 40% desses pacientes apresentam metástase cerebral no momento do diagnóstico⁵⁷.

O crizotinibe, inibidor de primeira geração, possui atividade contra ALK, MET e ROS1 e foi o primeiro TKI aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos em pacientes com doença ALK-positiva com base no estudo PROFILE 1014. Contudo, a droga apresenta baixa penetração no SNC. Uma análise retrospectiva do crizotinibe em pacientes com metástases cerebrais dos estudos PROFILE 1005 e PROFILE 1007 revelou uma taxa de resposta intracraniana de 18% entre aqueles com metástases cerebrais não tratadas e 33% entre aqueles tratados. A mediana de SLP intracraniana foi de 5,9 meses e 6 meses entre aqueles com metástases cerebrais não tratados e tratados, respectivamente. Para pacientes com metástases cerebrais tratadas ou não, o SNC foi o local mais comum de progressão, ocorrendo em aproximadamente 70% dos pacientes⁵⁸.



Os inibidores de ALK de segunda geração (ceritinibe, alectinibe e brigatinibe) apresentam melhor penetração da BHE e maior atividade intracraniana do que crizotinibe. Em análise de subgrupo de estudo de fase II de ceritinibe em pacientes com metástases cerebrais, foi relatada uma taxa de resposta objetiva intracraniana de 61,5%, com uma taxa de controle da doença intracraniana de 77%. O alectinibe mostrou atividade intracraniana promissora em pacientes com CPNPC com translocação ALK resistente ao crizotinibe, com seis respostas completas e cinco parciais em 21 pacientes com metástases no SNC. Em estudo de fase III, 12% dos pacientes no braço do alectinibe apresentaram progressão no SNC em comparação com 45% no braço do crizotinibe, sugerindo que os medicamentos com melhor penetração na BHE (alectinibe em comparação com o crizotinibe) podem ter um efeito preventivo no SNC. Além disso, respostas completas no SNC foram observadas mais no grupo alectinibe do que no grupo crizotinibe (45% *versus* 9%)⁵⁹.

O lorlatinibe, um inibidor de ALK de terceira geração altamente potente e com penetração no cérebro, inibe ALK, ROS1 e a maioria das mutações de resistência de ALK, incluindo Gly1202Ar. Com base nos resultados de um estudo de fase I em uma população de pacientes pré-tratados com ALK-positivo e ROS1, o FDA aprovou o lorlatinibe em terceira e segunda linhas (após falha de alectinibe ou ceritinibe), com uma resposta intracraniana de 63% em um ensaio clínico de fase II em pacientes que progrediram após pelo menos um inibidor de ALK^{52,59}.

Terapia-alvo: translocação do gene ROS1

A translocação do gene ROS1 ocorre em aproximadamente 1% a 2% dos pacientes com CPNPC. A incidência de metástases cerebrais nesse subgrupo de pacientes é amplamente variável, de 3,2% a 36%. O crizotinibe é aprovado pelo FDA para doença ROS1-positiva e o ceritinibe mostrou atividade nessa população de pacientes. Contudo, a atividade do crizotinibe em pacientes com tumores com translocação ROS1 e metástase cerebral permanece amplamente desconhecida. Em um estudo de fase II, o ceritinibe demonstrou taxa de resposta intracraniana de 25%⁵².

Outros alvos moleculares

Drogas como os inibidores de BRAF (dabrafenibe) e inibidores de MEK (trametinibe) podem ser úteis em pacientes com metástases cerebrais de CPNPC com mutações BRAF. Da mesma forma, agentes aprovados para pacientes que apresentem fusões NTRK, como o larotrectinibe, podem ser ativos nas metástases cerebrais. O larotrectinibe demonstrou uma taxa de resposta objetiva de 71% em pacientes com metástases cerebrais de CPNPC com fusões de NTRK. Outra droga de potencial interesse em metástases cerebrais é o entrectinibe, aprovado para tumores com fusões do gene NTRK e ROS1⁵⁹.

Imunoterapia

Em estudos que avaliaram a expressão de PD-L1 em amostras de CPNPC, o PD-L1 foi detectado em células tumorais em 34% dos casos. A expressão de PD-L1 foi associada a mutações TP53, KRAS e STK11 em adenocarcinomas e as mutações NFE2L2, em carcinomas de células escamosas, respectivamente. Notavelmente, as metástases cerebrais de CPNPC também podem expressar PD-L1. Em estudo com 32 pacientes, a expressão de PD-L1 foi observada em 22% das metástases cerebrais e foi associada a uma pior SG. Em outro estudo, com 73 pacientes com CPNPC com amostras pareadas de tumor primário e de metástases cerebrais, o microambiente tumoral e a expressão de PD-L1 em células tumorais foram discordantes em 14% dos tumores primários e 26% das metástases cerebrais. Assim, a expressão de PD-L1 parece menos frequente nas metástases cerebrais do que na malignidade sistêmica. Em um estudo de fase II, com 42 pacientes com metástases cerebrais de CPNPC tratados com pembrolizumabe, a taxa de resposta intracraniana na coorte com expressão de PD-L1 foi de 29,7%, enquanto nenhum dos pacientes no grupo PD-L1 negativo teve uma resposta intracraniana. Curiosamente, 34% dos pacientes com PD-L1 positivo estavam vivos em dois anos, o que se compara favoravelmente ao valor histórico de 14,3% para pacientes com metástases cerebrais de CPNPC.

Esses dados são preliminares e podem sugerir que a expressão de PD-L1 no tumor seja um biomarcador preditivo para a resposta à imunoterapia em metástases cerebrais de CPNPC. No entanto, o limiar de expressão de PD-L1 varia muito entre os diferentes estudos (1%, 5% e 50% das células) e foi medido de uma forma variável nas células tumorais, nas células imunológicas infiltrantes de tumores ou em ambas. Uma análise de subgrupo de estudo de fase III em pacientes com metástases cerebrais assintomáticas previamente tratadas mostrou que o atezolizumabe, um anticorpo monoclonal anti-PD-L1, reduziu a probabilidade de desenvolver novas lesões cerebrais em comparação à quimioterapia⁵⁹.

Abordagem sistêmica de metástase cerebral no câncer de mama

O câncer de mama representa a segunda causa mais frequente de metástase cerebral após o câncer de pulmão. O risco de desenvolver metástase cerebral é estimado em até 25% dos pacientes com câncer de mama avançado, com um tempo médio de ocorrência de dois a três anos após o diagnóstico inicial⁶⁰.

Fatores de risco identificados para a ocorrência de metástase cerebral são: diagnóstico de câncer de mama antes de 40 anos de idade; receptor de estrogênio negativo (ER); status triplo-negativo (ER negativo, receptor de progesterona – PR negativo e HER-2 negativo); alto grau histológico; superexpressão de HER-2; presença de metástases extracranianas (pulmonares, hepáticas e linfáticas); número de locais metastáticos extracranianos e localização de metástases extracranianas; curto espaço de tempo entre o diagnóstico de câncer e a doença metastática; e níveis

elevados de lactato desidrogenase (LDH) antes do tratamento⁶¹.

Entre os pacientes com câncer de mama metastático, aproximadamente 50% dos que apresentam doença HER-2 positiva, 25% a 46% com câncer de mama triplo-negativo (TNBC) e 10% a 15% com câncer de mama ER positivo e HER-2 negativo serão diagnosticados com metástases cerebrais no decorrer de suas vidas. A verdadeira incidência é provavelmente maior, visto que a vigilância de rotina por imagem do cérebro não é atualmente o padrão de atendimento em pacientes com câncer de mama⁵⁹.

O risco de desenvolver metástases cerebrais e o prognóstico da doença mudaram drasticamente no subgrupo de pacientes com doença HER-2 positiva após a introdução de terapias direcionadas ao HER-2 (em particular, trastuzumabe), devido ao melhor controle da doença sistêmica. Por outro lado, o risco de recidiva no SNC aumentou e isso muito se deve à incapacidade do trastuzumabe de cruzar a BHE intacto e prevenir o desenvolvimento de micrometástases. Além disso, esse aumento da incidência pode ser parcialmente atribuível a uma predileção inerente do câncer de mama HER-2 positivo em se espalhar para o cérebro. Pacientes com câncer de mama HER-2 positivo tratados com regimes à base de trastuzumabe também experimentam progressão isolada no SNC no contexto de doença extracraniana controlada e até metade morre, predominantemente devido à doença progressiva do SNC⁵⁹.

Terapia-alvo: HER-2 positivo

Até o momento, evidências sobre a eficácia direta dos anticorpos monoclonais direcionados ao HER-2, como o trastuzumabe, o trastuzumabe-entansina (T-DM1) e o pertuzumabe, na metástase cerebral do câncer de mama, são baseadas em análises retrospectivas de subgrupos de ensaios clínicos ou de pequenas coortes. No entanto, a maioria das evidências argumenta a favor da eficácia clínica dessas moléculas. O desenvolvimento de opções de tratamento eficazes para pacientes com metástases cerebrais HER-2 positivas continua sendo uma grande necessidade médica não atendida⁶¹.

TKIs de primeira geração para o tratamento de câncer de mama HER-2

O lapatinibe é um TKI oral com alvo nos receptores HER-2 e EGFR, que apresenta penetração no SNC. Dois estudos de fase II em pacientes com metástases cerebrais de câncer de mama que progrediram ao trastuzumabe relataram uma taxa de resposta de 3% a 6% com lapatinibe⁶². A combinação de lapatinibe e capecitabina foi avaliada em um estudo de fase II, de braço único, que envolveu 45 pacientes com metástases cerebrais de câncer de mama HER-2 positivo. A combinação apresentou uma taxa de resposta intracraniana de 66% e atrasou o uso de radioterapia de crânio total em 8,6 meses, com uma SG mediana de 17 meses⁶³⁻⁶⁸.

A combinação de radiocirurgia e lapatinibe foi avaliada visando a comparar

sua eficácia ao do uso de lapatinibe isolado. Duas análises retrospectivas, da mesma instituição, com um grande número de pacientes com câncer de mama HER-2 positivo com metástases cerebrais, mostraram que aqueles que receberam o tratamento combinado tiveram uma taxa maior de respostas completas (35% *versus* 11%) e uma redução de falha local em 12 meses (5,7% *versus* 15,1%) em comparação àqueles que receberam apenas radiocirurgia. No entanto, o benefício foi restrito a lesões menores ($\leq 1,10\text{cm}^3$). O lapatinibe associado à radiocirurgia não aumentou o risco de radionecrose em 12 meses. Em um pequeno estudo de fase I, a combinação de lapatinibe associado à radioterapia de crânio total foi associada a alta taxa de respostas objetivas no SNC (79%).

O neratinibe é um inibidor irreversível do receptor da família tirosina quinase HER-2. Estudo de fase II, o Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC) 022, que envolveu 40 pacientes com progressão intracraniana após pelo menos um tratamento direcionado ao SNC, relatou uma taxa de resposta de 8% em pacientes que foram submetidos ao uso de neratinibe⁶⁹. O neratinibe foi testado em combinação com a capecitabina em pacientes com metástase cerebral HER-2 positivo. Dos 37 pacientes avaliados, 89%, 22% e 14% haviam usado anteriormente trastuzumabe, T-DM1 e outro agente investigacional dirigido para HER-2, respectivamente, além da maioria ter recebido radioterapia anterior (65% radioterapia e 32% radiocirurgia) e vários agentes quimioterápicos. O resultado desse estudo evidenciou 18 respostas parciais, com uma resposta volumétrica na metástase cerebral de 49%, SLP em seis meses de 38% e tempo médio para progressão da metástase cerebral de 5,5 meses. Esse resultado foi apoiado pelo estudo de segunda e de terceira linha, randomizado, NALA, que incluiu pacientes com metástase cerebral ao início do estudo. A incidência cumulativa geral de intervenção para metástase cerebral foi reduzida de 29,2% com lapatinibe + capecitabina para 22,8% com neratinibe + capecitabina ($p=0,043$)^{70,71}.

O tucatinibe, um inibidor de tirosina-quinase do HER-2, teve sua atividade avaliada no tratamento da metástase cerebral como desfecho secundário pré-especificado, no estudo HER-2 CLIMB. Pacientes com metástase cerebral foram incluídos, mesmo que a metástase não tivesse recebido tratamento local prévio ou se estivesse ativa após tratamento local. Para pacientes com história de metástase cerebral (291 pacientes), o risco de progressão ou morte foi reduzido em 68% com a adição de tucatinibe *versus* placebo (HR: 0,32; $p<0,00001$), com SLP mediana de 9,9 meses *versus* 4,2 meses, respectivamente. A SG média foi de 18,1 meses no braço de tucatinibe *versus* 12 meses no braço de placebo (HR: 0,58; IC de 95%; 0,40-0,85; $p=0,005$). Esse estudo é o maior ensaio clínico randomizado até o momento, com um desfecho específico para metástase cerebral. Consequentemente, fornece os mais altos níveis de evidência em relação ao tratamento médico de pacientes com metástase cerebral por câncer de mama HER-2 positivo⁷².



A adição de pertuzumabe ao taxano/trastuzumabe aumentou o tempo para o desenvolvimento de metástase cerebral em primeira linha e melhorou a SG em pacientes que progridem e desenvolvem metástase cerebral. Alta dose de trastuzumabe com pertuzumabe foi estudada no estudo de fase II PATRICIA em pacientes com HER-2 positivo e metástase cerebral em progressão, apesar da radioterapia prévia. Taxa de resposta objetiva intracraniana modesta de 11% com uma taxa de benefício clínico em seis meses de 51% foi vista nesse estudo. Ado-trastuzumabe entansina (T-DM1), um conjugado anticorpo-droga (ADC) que combina o anticorpo monoclonal direcionado a HER-2 com um fármaco inibidor de microtúbulos, foi avaliado em pacientes com câncer de mama e metástase cerebral estável tratadas e obteve uma melhora significativa na SG no braço T-DM1 em comparação com o braço capecitabina/lapatinibe (taxa de risco – HR: 0,38; $p=0,008$; mediana: 26,8 *versus* 12,9 meses). Na coorte de pacientes com câncer de mama com metástases cerebrais estáveis no estudo de fase IIIb KAMILLA, a resposta intracraniana e as taxas de benefício clínico foram de 21,4% e 42,9%, respectivamente, ilustrando a resposta intracraniana ao agente único T-DM1. No entanto, resultados recentes do DESTINY-Breast03 com trastuzumabe-deruxtecano (T-DXd) levaram a uma mudança de paradigma. T-DXd é um novo ADC composto por um anticorpo monoclonal HER-2 semelhante ao trastuzumabe, um ligante baseado em tetrapeptídeo clivável e uma carga útil de inibidor citotóxico da topoisomerase I. Na população com intenção de tratar DESTINY-Breast03, a SLP mediana pela avaliação do investigador foi de 25,1 meses com T-DXd e 7,2 meses com T-DM1 (HR: 0,2649; $p=6,5$ *versus* 10-24). Quase um quarto dos pacientes no DESTINY-Breast03 tinha doença estável, e a análise de subgrupo nesses pacientes relatou um grande benefício SLP de T-DXd sobre T-DM1 (HR: 0,3796; 0,2267-0,6357)⁷³.

Pacientes HER-2 negativo, receptor hormonal positivo

Aproximadamente menos de 5% dos pacientes com câncer de mama metastático receptor hormonal positivo desenvolvem metástase cerebral. O crescimento de células de câncer de mama ER positivo é dependente da ciclina D1, que ativa as quinases 4 e 6 ciclina-dependentes (CDK4 e CDK6), induzindo, assim, a transição de fase G1-S e a entrada no ciclo celular. Os inibidores de CDK4 e CDK6 tornaram-se firmemente estabelecidos no tratamento de pacientes com câncer de mama ER positivo com envolvimento metastático extracraniano. Entre os inibidores de CDK4 e CDK6 disponíveis, o abemaciclibe parece ter melhor penetração no SNC do que o palbociclibe.

Até o momento, apenas um estudo foi realizado com abemaciclibe (o estudo JPBO), com pacientes com câncer de mama ER positivo e HER-2 negativo, apresentando taxa de resposta objetiva intracraniana confirmada de apenas 5,6%, embora 25% dos pacientes tenham experimentado benefício clínico (resposta completa, resposta parcial ou doença estável por mais de

seis meses). A real utilidade dos inibidores de CDK4 e CDK6 em metástases cerebrais do câncer de mama ER positivo ainda precisa ser demonstrada em estudos clínicos futuros^{59,61,74,75}.

Pacientes triplo-negativo

Para pacientes com câncer de mama com metástase cerebral e triplo-negativo, dois regimes de quimioterapia mostraram atividade no SNC: bevacizumabe associado ao paclitaxel em um pequeno estudo de fase II (70% de taxa de resposta objetiva, mas apenas seis pacientes eram triplo-negativos); e o inibidor de microtúbulos (eribulina) em relatos de casos^{76,77}.

Imunoterapia

O PD-L1 pode estar expresso em até 53% das metástases cerebrais do câncer de mama e pode estar presente em diferentes subtipos de tumor de mama. Ao mesmo tempo, alguns grupos relatam menor infiltrado de linfócitos em metástases cerebrais de câncer de mama do que nos tumores primários. Vários estudos estão em andamento, avaliando o potencial da imunoterapia (como pembrolizumabe, o nivolumabe e o atezolizumabe) no tratamento de pacientes com metástases cerebrais ativas ou progressivas, de forma isolada ou em combinação com terapia direcionada ou radiocirurgia^{78,79}.

Abordagem sistêmica de metástase cerebral no melanoma

Vários fatores estão associados a um risco aumentado de metástases cerebrais no melanoma, incluindo idade mais jovem, melanoma localizado na cabeça e pescoço, tumores primários ulcerados, níveis elevados de lactato desidrogenase sérica (LDH), alterações moleculares em genes, como PTEN, BRAF e BRAF, e uma assinatura de quatro microRNAs combinada aos critérios de estadiamento usados atualmente. No entanto, as razões por trás desse neurotropismo do melanoma ainda não foram elucidadas. Historicamente, o prognóstico de pacientes com metástases cerebrais de melanoma é desanimador, com sobrevida média variando de 1,8 a 2,3 meses para pacientes não tratados e 7 a 10 meses naqueles que recebem radiocirurgia ou cirurgia⁶⁸. Agentes cito- tóxicos, como a temozolamida e a fotemustina, assim como altas doses de interleucina-2, apresentam pouca eficácia no tratamento das metástases cerebrais do melanoma^{80,81}.

Terapia-alvo: BRAF

Mutações no BRAF são encontradas em 40% a 50% dos melanomas e resultam em ativação via MAPK, levando a apoptose e proliferação oncogênica. A V600E é a mutação mais comum, observada em 70% a 90% dos melanomas com mutação no BRAF e a V600K pode estar presente em 20% dos casos⁸².

O vemurafenibe, inibidor do BRAF, foi o primeiro agente a mostrar

benefício de sobrevida no melanoma metastático quando comparado à dacarbazina, apresentando respostas parciais em 16% dos pacientes e respostas menores em 37% dos pacientes, com SLP de 3,9 meses e SG de 5,3 meses, em estudo de fase II, em pacientes com metástases cerebrais cuja doença não respondeu a radiocirurgia ou radioterapia previamente. Em estudo subsequente, de fase II, em pacientes com metástases cerebrais não tratadas ou tratadas previamente, as taxas de resposta foram de 18% e 20% e a SG foi de 8,9 meses e 9,6 meses, respectivamente, com valores semelhantes para pacientes com doença extracraniana⁸³⁻⁸⁵.

O dabrafenibe é também um inibidor BRAF aprovado para melanoma com mutação BRAF V600E. O estudo de fase II BREAKMB avaliou a segurança e a eficácia do dabrafenibe em pacientes com metástases cerebrais por melanoma com mutação BRAFV600 que progrediram ou não foram tratadas previamente. Para pacientes com metástases cerebrais não tratadas e mutação BRAFV600E, a taxa de resposta intracraniana e SLP mediana foram de 39,2% e 16,1 semanas, respectivamente, enquanto que, para aqueles com terapias anteriores direcionadas ao SNC, os valores foram de 30,8% e 16,6 semanas, respectivamente⁸⁶.

A combinação de dabrafenibe e inibidor de MEK (trametinibe) melhorou a SG em comparação com a monoterapia com dabrafenibe em pacientes com melanoma avançado sem metástases cerebrais^{87,88}. Da mesma forma, essa combinação foi avaliada em pacientes com metástase cerebral de melanoma com mutação BRAF V600, no estudo de fase II COMBI-MB. O estudo teve quatro coortes de pacientes. A coorte A foi a maior e incluiu pacientes com tumores portadores de mutação V600E, sem terapia anterior dirigida ao SNC e sintomas ausentes ou menores. A SG mediana foi de 10,8 meses. As taxas de respostas objetivas intracranianas e extracranianas foram de 58% e 55%, respectivamente, e o controle da doença intracraniana (resposta completa, resposta parcial e doença estável) foi observado em 78% dos pacientes. A taxa de resposta objetiva intracraniana para pacientes com mutações BRAFV600E que receberam anteriormente terapia direcionada ao SNC (coorte B, muito pequena) foi da mesma ordem (56%). No entanto, a duração mediana da resposta intracraniana na coorte A (6,5 meses) foi significativamente menor do que no compartimento extracraniano (10,2 meses). É importante notar que 47% dos pacientes desenvolveram uma recidiva isolada no cérebro como o primeiro local de progressão, em comparação a 9% com progressão extracraniana isolada. A duração mais curta da resposta intracraniana pode ser devido à inibição inadequada de MAPK causada pela penetração insuficiente no cérebro do dabrafenibe e do trametinibe⁸⁹.

Imunoterapia

Um estudo de fase II avaliou o uso de ipilimumabe em 51 pacientes com diagnóstico de melanoma e metástase cerebral. A coorte A era composta de

pacientes neurologicamente assintomáticos e que não estavam recebendo tratamento com corticoides no momento da randomização. Na coorte B, 21 pacientes eram sintomáticos e encontravam-se com dose estável de corticoides. A resposta intracraniana foi alcançada em 16% e 5% dos pacientes das coortes A e B, respectivamente. A SG média foi de 7 meses na coorte A e de 3,7 meses na coorte B. Esse estudo confirmou a segurança e a eficácia intracraniana do ipilimumabe e destacou a necessidade de pacientes estarem sem corticoides no momento de início do ipilimumabe⁹⁰.

O estudo de fase II CHECKMATE 204 investigou a combinação de nivolumabe e ipilimumabe em pacientes com metástases cerebrais. A coorte A incluiu 101 pacientes que não receberam esteroides e com lesões assintomáticas, pré-tratados com inibidores BRAF (uma minoria) ou radiocirurgia ou sem tratamento anterior. Com um acompanhamento médio de 14 meses, a taxa de resposta intracraniana foi de 55% (26% foram respostas completas), SLP intracraniana em 6 e 9 meses foi de 64,2% e 59,5%, e a SG em 6 e 9 meses foi de 92,3% e 82,8%. A atividade intracraniana foi amplamente concordante com a atividade extracraniana, conforme já observado com ipilimumabe ou pembrolizumabe. Em análise atualizada, com um acompanhamento médio de 20,6 meses, o benefício clínico (respostas completas ou parciais e doenças estáveis) foi de 58,4%. Na coorte B (18 pacientes), que incluiu pacientes com sintomas neurológicos com ou sem uso de corticoides, a taxa de resposta intracraniana foi de 16,7% e a taxa de benefício clínico foi de 22,2%.

O estudo ABC, de fase II randomizado, comparou nivolumabe associado ao ipilimumabe (coorte A) ao nivolumabe isolado (coorte B) em uma população semelhante ao CHECKMATE 204, mas, nesse estudo, o tratamento prévio com radiocirurgia não foi permitido. Em uma análise atualizada, as taxas de respostas objetivas intracranianas e extracranianas na coorte A foram de 51% e 57%, respectivamente, *versus* 20% e 29% na coorte B, com respostas completas representando 26% *versus* 16%. A SLP intracraniana de 12 e 24 meses foi de 49% para a coorte A *versus* 20% e 15% para a coorte B. A SG de 12 meses e 24 meses foi de 63% para ambas na coorte A *versus* 60% e 51% na coorte B. Entre os pacientes que não haviam sido tratados previamente com inibidores BRAF e MEK, a taxa de resposta foi ligeiramente maior e a SLP mais longa em ambos os braços. Os pacientes que falharam a tratamentos anteriores e com sintomas neurológicos (coorte C) tiveram uma resposta intracraniana mais baixa (6%), bem como SLP intracraniana e SG mais curta⁹¹⁻⁹⁶.

O pembrolizumabe mostrou atividade em um pequeno estudo que incluiu pacientes com metástases cerebrais assintomáticas, com lesões pequenas (5mm a 20mm) não tratadas e que não estavam em uso de corticoides: 26% dos pacientes apresentaram resposta tanto intracraniana quanto extracraniana e a mesma foi mantida em 24 meses. A maioria dos respondedores tinha alta densidade de CD8 antes de iniciar o tratamento e expressão de PD-L1, enquanto todos os que não responderam não tinham⁹⁷.



A radiocirurgia vem sendo cada vez mais utilizada no tratamento de metástases cerebrais, principalmente nas de melanoma, devido à alta radiorresistência dessa doença. Modelos pré-clínicos relataram a existência de propriedades radiosensibilizantes dos inibidores BRAF. Estudos recentes analisaram a eficácia de diferentes combinações de vemurafenibe, dabrafenibe e trametinibe com radiocirurgia, sem distinguir a contribuição de cada medicamento. No geral, entre os pacientes submetidos à radiocirurgia, aqueles com doença BRAF mutante que receberam inibidores BRAF tiveram falha local substancialmente menor em 12 meses (6% *versus* 22%) e maior SG (13 meses *versus* 7 meses) do que pacientes com doença do tipo BRAF selvagem. No entanto, nenhuma diferença substancial na sobrevida foi observada entre os pacientes com mutação BRAF, independentemente de terem recebido inibidores BRAF ou não, sugerindo assim uma contribuição importante da radiocirurgia. Em termos de segurança, principalmente devido a um risco aumentado de toxicidade cutânea, as diretrizes recomendam que os inibidores de BRAF sejam suspensos por um dia ou mais antes e depois da radiocirurgia⁵⁹.

A combinação de radioterapia e imunoterapia pode aumentar a resposta não apenas nas áreas irradiadas, mas também em lesões à distância não irradiadas. Este “efeito abscopal”, que foi inicialmente sugerido com o uso de ipilimumabe, pode ser o resultado da liberação de antígeno (devido à morte celular causada pela radiação), levando ao aumento da resposta imunológica.

Estudos retrospectivos promissores relataram um aumento na sobrevida mediana (de 4,9 meses até 21 meses) após a combinação de radiocirurgia com ipilimumabe em comparação com radiocirurgia isolada. Os inibidores de PD-1 podem exercer um efeito mais pronunciado em pacientes com doença do tipo selvagem BRAF do que naqueles com BRAF mutado⁵⁹.

4 – SÍNDROME DA COMPRESSÃO MEDULAR TUMORAL

A síndrome da compressão medular se desenvolve entre 2,5% a 5% dos pacientes com câncer e configura uma urgência devido à perda de performance e qualidade de vida que pode causar⁹⁸⁻¹⁰⁰. A história natural da doença cursa com disseminação hematogênica de uma metástase para o corpo vertebral. A lesão aumenta de volume e passa a comprimir o plexo venoso epidural, a artéria espinal, o saco tecal e a medula espinal.

A localização mais frequente da compressão medular é a coluna torácica, seguida pela coluna lombossacral e cervical. A apresentação clínica inclui dor-salgia, fraqueza, déficit neurológico e disfunção esfíncteriana¹⁰¹⁻¹⁰³. O sintoma mais comum é dor localizada, que pode ser causada por fratura, instabilidade da coluna vertebral ou compressão radicular. Déficit motor pode ser encontrado ao diagnóstico em 35% a 75% dos casos¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, sendo normalmente simétrico, quando atinge o neurônio motor superior, e assimétrico, quando atinge o

inferior. Pacientes oncológicos com dorsalgia persistente ou com novo déficit neurológico devem iniciar rapidamente investigação e o exame padrão-ouro para identificar compressão medular é a RM.

A RM de coluna tem sensibilidade de 93% e especificidade de 97% para esse diagnóstico e deve ser feita em toda a extensão da medula, pois até 35% dos pacientes podem apresentar metástases não contíguas com algum nível de compressão^{107,108}. Além disso, a dor e o déficit neurológico podem não corresponder ao nível da medula acometido¹⁰⁹. Quando a RM não pode ser realizada por alguma questão técnica, a mielografia deve ser o exame de escolha devido a sua superioridade em relação a outros exames, como radiografia e tomografia¹¹⁰.

Abordagem inicial

O manejo inicial deve ser realizado com o uso de corticoides, que, além da analgesia, podem, em certo grau, preservar a função neurológica¹¹¹. O corticoide de escolha é a dexametasona, que diminui a produção de fator de crescimento endotelial vascular e a prostaglandina E2, diminuindo o edema local e atrasando, assim, a piora neurológica. A dosagem ótima de dexametasona é controversa, mas altas doses devem ser manejadas com cautela para evitar risco de efeitos colaterais, como hipomania, psicose ou úlcera gástrica perfurada.

No estudo de Graham *et al*¹¹², de 2016, foi comparada alta dose de dexametasona de 96mg por três dias *versus* 16mg por três dias e não houve diferença entre os grupos, mas o pequeno número da amostra dificulta a conclusão. Na mesma linha, uma revisão Cochrane, de 2015, concluiu que altas doses (96mg a 100mg em *bolus*) têm potencial tóxico elevado para esses pacientes¹¹³. A prática clínica sugere *bolus* inicial de 10mg a 16mg seguido por 4mg a 6mg a cada seis horas, até sua retirada após o tratamento definitivo^{113,114}.

Abordagem cirúrgica

A abordagem cirúrgica é indicada para descompressão imediata da compressão medular, bem como para casos de instabilidade da coluna vertebral ou de espículas ósseas dentro do canal medular. A cirurgia é o tratamento preferencial em quadros agudos com menos de 24 a 36 horas de evolução, por ter melhor relação com restauo da deambulação e maior tempo de manutenção da capacidade deambulatoria¹¹⁵.

Procedimentos cirúrgicos mais comuns incluem a laminectomia (remoção completa do arco vertebral ao nível de maior estenose do canal), cifoplastia (injeção de cimento intravertebral pelo método de balão) e artrodesse (fusão de vértebras para fixação e maior estabilidade de área fraturada ou com risco de fratura).

Tabela 3. Critérios de instabilidade (SINS – *spine instability in neoplasia scoring system*)¹¹⁶

Critérios	Escore
Localização	
Juncional (occipito-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
Região móvel (C3-C6, L2-L4)	2
Semirrígida (T3-T10)	1
Rígida (S2-S5)	0
Alívio da dor ao deitar e/ou dor ao movimento ou sob carga	
Sim	3
Não (dor ocasional, mas não sob tensão mecânica)	1
Ausência de dor associada	0
Tipo de lesão óssea	
Lítica	2
Mista (lítica e blástica)	1
Blástica	0
Alinhamento radiográfico	
Subluxação/translação	4
Deformidade “de novo”	2
Alinhamento normal	0
Colapso do corpo vertebral	
> 50%	3
< 50%	2
Acometimento > 50%, mas sem colapso associado	1
Nenhum acima	0
Envolvimento posterolateral da vértebra (fratura do pedículo, da faceta ou da articulação ou substituição por tumor)	
Bilateral	3
Unilateral	1
Nenhum	0
Pontuações de 0 a 6: demonstram estabilidade Pontuações de 7 a 12: instabilidade indeterminada Pontuações de 13 a 18: instabilidade	
<i>Pacientes com escores entre 7 e 18 devem realizar uma consulta com neurocirurgião para avaliar necessidade de fixação</i>	

Radioterapia

Utilizada principalmente como tratamento adjuvante após manejo cirúrgico, mas, eventualmente, pode ser considerada como tratamento exclusivo (tumores radiosensíveis, quadro com evolução com mais de 48 horas ou expectativa de vida menor que três meses). Para melhora do quadro de urgência, todos os fracionamentos de radioterapia apresentam boas taxas de resposta. Entretanto, aqueles com dose biológica maior têm menor chance de recidiva em longo prazo.

Rades *et al*¹¹⁷ avaliaram o desfecho de cinco tipos de tratamento de radioterapia isolada, incluindo dose única de 8Gy, cinco aplicações de 4Gy, dez aplicações de 3Gy e 20 aplicações de 2Gy. Não houve diferença de função motora entre os braços durante o seguimento. Entretanto, recorrência local foi maior nos braços com dose única e cinco aplicações (24% a 26% *versus* 7% a 14%).

Outros estudos mostraram resultados semelhantes. Por isso, rotineiramente, optamos por realizar 30Gy em dez frações como padrão e por diminuir o número de aplicações em pacientes com sobrevida menor que seis meses¹¹⁸⁻¹²⁰.

Os fracionamentos mais comuns são:

- Dez aplicações de 3Gy (bom prognóstico e performance);
- Cinco aplicações de 4Gy;
- Dose única de 8Gy.

Outra forma de tratamento com radiação ionizante que tem ganhado espaço é a radioterapia estereotáxica fracionada com dose ablativa (SBRT). A indicação de SBRT é restrita a pacientes oligometastáticos, com doença óssea pouco volumosa (arcabouço ósseo com baixo risco de fratura) e pequena invasão de canal medular (para evitar edema sintomático e mielite). Esse regime pode ser realizado em uma a cinco aplicações com alta taxa de resposta e pode ser utilizado em casos em que seja necessária reirradiação, por sua capacidade de proteger a medula espinhal¹²¹.

Manejo prático do paciente

- Analgesia: por ser uma entidade que cursa com dor de forte intensidade, a analgesia deve ser prioridade para alívio de sintomas e posicionamento do paciente durante tratamento com radioterapia. Derivados de opioides são recomendados como tratamento inicial.
- Repouso relativo: deve ser incentivado devido a episódios agudos de dor e risco de fratura antes do tratamento.
- Anticoagulação: deve ser considerada em pacientes restritos ao leito.
- Prevenção de constipação: devido ao uso de opioides, inatividade e, em alguns casos, ao próprio quadro clínico neurológico.



REFERÊNCIAS

1. Nieder C, Spanne O, Mehta MP et al. Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases: what has changed in the last 20 years? *Cancer*. 2011 Jun 1;117(11):2505-12.
2. Saunus JM, Momeny M, Simpson PT et al. Molecular aspects of breast cancer metastasis to the brain. *Genet Res Int*. 2011;2011:219189.
3. Silva L, Simpson PT, Smart CE et al. HER3 and downstream pathways are involved in colonization of brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):R46.
4. Mut M, Schiff D, Shaffrey ME. Metastasis to nervous system: spinal epidural and intramedullary metastases. *J Neurooncol*. 2005 Oct;75(1):43-56.
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20.
6. Achrol AS, Rennett RC, Anders C et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):5.
7. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N et al. Cancers of unknown primary site: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22(suppl.6):vi64-8.
8. Tsimberidou AM, Letourneau K, Wen S et al. Phase I clinical trial outcomes in 93 patients with brain metastases: the MD Anderson Cancer Center experience. *Clin Cancer Res*. 2011;17(12):4110-8.
9. Steindl A, Brastianos PK, Preusser M et al. Precision medicine biomarkers in brain metastases: applications, discordances, and obstacles. *Neurooncol Adv*. 2021;3(suppl.5):v35-v42.
10. Berghoff AS, Preusser M. Chapter 4 – Role of the blood-brain barrier in metastatic disease of the central nervous system. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2018; v.149, pp.57-66.
11. Lin NU, Wefel JS, Lee EQ et al. Challenges relating to solid tumour brain metastases in clinical trials, part 2: neurocognitive, neurological, and quality-of-life outcomes: a report from the RANO group. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):e407-16.
12. Dhermain F, Noel G, Antoni D et al. A role of radiation therapy in brain metastases management. *Cancer Radiother*. 2020;24(6-7):463-9.
13. Gaspar L, Scott C, Rotman M et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(4):745-51.
14. Gaspar LE, Scott C, Murray K et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(4):1001-6.
15. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:510-4.
16. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(3):655-61.
17. Sperduto PW, Yang TJ, Beal K et al. Estimating survival in patients with lung cancer and brain metastases: an update of the Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer using Molecular Markers (Lung-mol-GPA). *JAMA Oncol*. 2017;3(6):827-31.
18. Brainin M, Barnes M, Baron JC et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur J Neurol*. 2004;11(9):577-81.
19. Kong X, Guan J, Yang Y et al. A meta-analysis: do prophylactic antiepileptic drugs in patients with brain tumors decrease the incidence of seizures? *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;134:98-103.
20. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg*. 2010;113(2):181-9.
21. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA et al. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J Neurosurg*. 2015;122(5):1132-43.
22. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322(8):494-500.
23. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG9508 randomised trial. *Lancet*. 2004;363:1665-72.
24. Chang EL, Wefel JS, Hess KR et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:1037-44.
25. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:401-9.
26. Sperduto PW, Shanley R, Luo X et al. Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain

radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 brain metastases; post stratified by the graded prognostic assessment (GPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90:526-31.

27. Hughes RT, Masters AH, McTyre ER et al. Initial SRS for patients with 5 to 15 brain metastases: results of a multi-institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104:1091-8.

28. Serizawa T, Yamamoto M, Higuchi Y et al. Local tumor progression treated with gamma knife radiosurgery: differences between patients with 2-4 versus 5-10 brain metastases based on an update of a multi-institutional prospective observational study (JLKG0901). *J Neurosurg.* 2019;132(5):1480-9.

29. Soike MH, Hughes RT, Farris M et al. Does stereotactic radiosurgery have a role in the management of patients presenting with 4 or more brain metastases? *Neurosurgery.* 2019;84:558-66.

30. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014;15:387-95.

31. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:157-65.

32. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2016;388(10055):2004-14.

33. LeCompte MC, McTyre E, Henson A et al. Survival and failure outcomes predicted by brain metastasis volumetric kinetics in melanoma patients following upfront treatment with stereotactic radiosurgery alone. *Cureus.* 2017;9(12):e1934.

34. Ali MA, Hirshman BR, Wilson B et al. Improving the prognostic value of disease-specific graded prognostic assessment model for renal cell carcinoma by incorporation of cumulative intracranial tumor volume. *World Neurosurg.* 2017;108:151-6.

35. Ahluwalia M, Ali MA, Joshi RS et al. An integrated disease-specific graded prognostic assessment scale for melanoma: contributions of KPS, CTV, number of metastases, and BRAF mutation status. *Neurooncol Adv.* 2020;3(1):vdaa152.

36. Trifiletti DM, Ballman KV, Brown PD et al. Optimizing whole brain radiation therapy dose and fractionation: results from a prospective phase 3 trial (NCCTG N107C [Alliance]/CEC.3). *Int J Radiat Oncol-Biol Phys.* 2020;106:255-60.

37. Tsao MN, Lloyd N, Wong RKS et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(4):CD003869.

38. Brown PD, Pugh S, Laack NN et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol.* 2013;15(10):1429-37.

39. Gondi V, Pugh SL, Tome WA et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural-stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:3810-6.

40. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1049-60.

41. Verduin M, Zindler JD, Martinussen HM et al. Use of systemic therapy concurrent with cranial radiotherapy for cerebral metastases of solid tumors. *Oncologist.* 2017;22:222-35.

42. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB et al. Avoiding severe toxicity from combined braf inhibitor and radiation treatment: consensus guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95:632-46.

43. Tallet AV, Dhermain F, Le Rhun et al. Combined irradiation and targeted therapy or immune checkpoint blockade in brain metastases: toxicities and efficacy. *Ann Oncol.* 2017;28:2962-76.

44. Antoni D, Jastaniah Z, Haoming QC et al. Patterns of relapse in patients with high grade glioma receiving combined treatments including stereotactic reirradiation for a first relapse. *Cancer Radiother.* 2016;20:282-91.

45. Suh JH, Kotecha R, Chao ST et al. Current approaches to the management of brain metastases. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17:279-99.

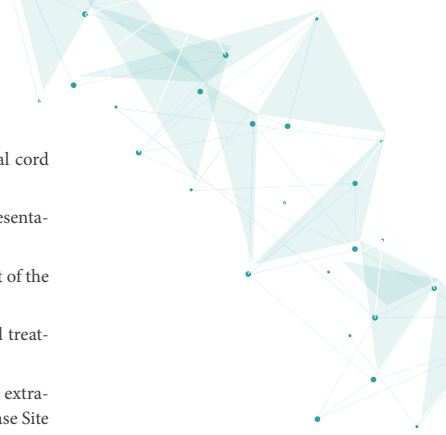
46. Aoyama H, Tago M, Kato N et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:1388-95.

47. Auferin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1999;341(7):476-84.

48. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):78-84.

49. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):663-71.
50. Liao G, Khan M, Zhao Z et al. Bevacizumab treatment of radiation-induced brain necrosis: a systematic review. *Front Oncol.* 2021;11:593449.
51. Eichler AF, Kahle KT, Wang DL et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in non-small-cell lung cancer. *Neuro Oncol.* 2010;12:1193-9.
52. Ernani V, Stinchcombe TE. Management of brain metastases in non-small-cell lung cancer. *J Oncol Pract.* 2019;15(11):563-70.
53. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA et al. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two phase II trials. *Ann Oncol.* 2018;29:687-93.
54. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC et al. CNS efficacy of osimertinib in patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: data from a randomized phase III trial (AURA3). *J Clin Oncol.* 2018;36:2702-9.
55. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC et al. CNS response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018;JCO2018783118.
56. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50.
57. Wong DW, Leung EL, So KK et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer.* 2009;115(8):1723-33.
58. Costa DB, Shaw AT, Ou SH et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 2015;33:1881-8.
59. Soffietti R, Ahluwalia M, Lin N et al. Management of brain metastases according to molecular subtypes. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(10):557-74.
60. Darlix A, Louvel G, Fraisse J et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer.* 2019;121:991-1000.
61. Bailleux C, Eberst L, Bachelot T. Treatment strategies for breast cancer brain metastases. *Br J Cancer.* 2021;124(1):142-55.
62. Taskar KS, Rudraraju V, Mittapalli RK et al. Lapatinib distribution in HER-2 overexpressing experimental brain metastases of breast cancer. *Pharm Res.* 2012;29(3):770-81.
63. Lin NU, Carey LA, Liu MC et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):1993-9.
64. Lin NU, Diéras V, Paul D et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER-2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(4):1452-9.
65. Sutherland S, Ashley S, Miles D et al. Treatment of HER-2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases – the UK experience. *Br J Cancer.* 2010;102(6):995-1002.
66. Lin NU, Eierman W, Greil R et al. Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER-2-positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol.* 2011;105(3):613-20.
67. Metro G, Foglietta J, Russillo M et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER-2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol.* 2011;22(3):625-30.
68. Bachelot T, Romieu G, Campone M et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER-2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):64-71.
69. Freedman RA, Gelman RS, Wefel JS et al. Translational breast cancer research consortium (TBCRC) 022: a phase II trial of neratinib for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):945-52.
70. Saura C, Oliveira M, Feng YH et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER-2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER-2-directed regimens: findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:1002.
71. Saura C, Oliveira M, Feng YH et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER-2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER-2-directed regimens: phase III NALA trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3138-49.
72. Lin NU, Borges V, Anders C et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously treated HER-2-positive breast cancer with brain metastases in the HER-2 CLIMB trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:2610-9.

73. Sammons S, van Swearingen AED, Chung C et al. Advances in the management of breast cancer brain metastases. *Neurooncol Adv.* 2021;3(suppl.5):v63-v74.
74. Raub TJ, Wishart GN, Kulanthaivel P et al. Brain exposure of two selective dual CDK4 and CDK6 inhibitors and the antitumor activity of CDK4 and CDK6 inhibition in combination with temozolomide in an intracranial glioblastoma xenograft. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(9):1360-71.
75. Anders CK, Rhun EL, Bachelot TD et al. Phase 2 study of abemaciclib in patients (pts) with brain metastases (BM) secondary to HR+, HER-2-metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl.15):1017.
76. Labidi SI, Bachelot T, Ray-Coquard I et al. Bevacizumab and paclitaxel for breast cancer patients with central nervous system metastases: a case series. *Clin. Breast Cancer.* 2009;9:118-21.
77. Matsuoka H, Tsurutani J, Tanizaki J et al. Regression of brain metastases from breast cancer with eribulin: a case report. *BMC Res Notes.* 2013;6:541.
78. Duchnowska R, Peksa R, Radecka B et al. Immune response in breast cancer brain metastases and their microenvironment: the role of the PD-1/PD-L axis. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):43.
79. Ogiya R, Niikura N, Kumaki N et al. Comparison of immune microenvironments between primary tumors and brain metastases in patients with breast cancer. *Oncotarget.* 2017;8(61):103671-81.
80. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: phase II study. *J Clin Oncol.* 2004;22:2101-7.
81. Guirguis LM, Yang JC, White DE et al. Safety and efficacy of high-dose interleukin-2 therapy in patients with brain metastases. *J Immunotherapy.* 2002;25:82-7.
82. Colombino M, Capone M, Lissia A et al. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2522-9.
83. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al; BRIM-3 study group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-16.
84. Dummer R, Goldinger SM, Turtzsch CP et al. Vemurafenib in patients with BRAF- (V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer.* 2014;50(3):611-21.
85. McArthur GA, Maio M, Arance A et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open-label, single-arm, phase 2, multicentre study. *Ann Oncol.* 2017;28(3):634-41.
86. Long GV, Trefzer U, Davies MA et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1087-95.
87. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:444-51.
88. Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372:30-9.
89. Davies MA, Saiag P, Robert C et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):863-73.
90. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):459-65.
91. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: results of the phase II study CHECKMATE 204. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl.15):9501.
92. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med.* 2018;379(8):722-30.
93. Long G, Atkinson V, Menzies A et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): the anti-PD1 brain collaboration (ABC). *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl.15):9508.
94. Tawbi HA, Forsyth PA, Hodi FS et al. Efficacy and safety of the combination of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with symptomatic melanoma brain metastases (CHECKMATE 204). *Neuro Oncol.* 2021;noab094.
95. Long GV, Atkinson V, Lo S et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):672-81.
96. Long GV, Atkinson V, Lo S et al. Long-term outcomes from the randomized phase II study of nivolumab (nivo) or nivo + ipilimumab (IPI) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): anti-PD1 brain collaboration (ABC). *Ann Oncol.* 2019;30:v533-v563.
97. Kluger HM, Chiang V, Mahajan A et al. Long-term survival of patients with melanoma with active brain metastases treated with pembrolizumab on a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:52-60.
98. Loblaw DA, Laperriere NJ, Mackillop WJ. A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2003;15:211-7.

- 
99. Mak KS, Lee LK, Mak RH et al. Incidence and treatment patterns in hospitalizations for malignant spinal cord compression in the United States, 1998-2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:824-31.
 100. Bach F, Larsen BH, Rohde K et al. Metastatic spinal cord compression: occurrence, symptoms, clinical presentations and prognosis in 398 patients with spinal cord compression. *Acta Neurochir (Wien).*1990;107:37-43.
 101. Levack P, Graham J, Collie D et al. Don't wait for a sensory level-listen to the symptoms: a prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2002;14:472-80.
 102. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol.* 1978;3:40-51.
 103. Loblaw DA, Perry J, Chambers A et al. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol.* 2005;23:2028-37.
 104. Schiubba DM, Petteys RJ, Dekutoski MB et al. Diagnosis and management of metastatic spine disease: a review. *J Neurosurg Spine.* 2010;13:94-108.
 105. Harel R, Angelov L. Spine metastases: current treatments and future directions. *Eur J Cancer.* 2010;46:2696-707.
 106. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001;27:165-76.
 107. Li KC, Poon PY. Sensitivity and specificity of MRI in detecting malignant spinal cord compression and in distinguishing malignant from benign compression fractures of vertebrae. *Magn Reson Imaging.* 1998;6:547-56.
 108. Venkitaraman R, Sohaib SA, Barbachano Y et al. Detection of occult spinal cord compression with magnetic resonance imaging of the spine. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007;19:528-31.
 109. Schiff D, O'Neill BP, Wang CH et al. Neuroimaging and treatment implications of patients with multiple epidural spinal metastases. *Cancer.* 1998;83:1593-601.
 110. Carmody RF, Yang PJ, Seeley GW et al. Spinal cord compression due to metastatic disease: diagnosis with MR imaging versus myelography. *Radiology.* 1989;173:225-9.
 111. Abraham JL. A physician's guide to pain and symptom management in cancer patients. 3rd ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 2014.
 112. Graham PH, Capp A, Delaney G et al. A pilot randomised comparison of dexamethasone 96 mg vs 16 mg per day for malignant spinal-cord compression treated by radiotherapy: TROG 01.05 Superdex study. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006;18:70-6.
 113. George R, Jeba J, Ramkumar G et al. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9):CD006716.
 114. Abraham JL, Banffy MB, Harris MB. Spinal cord compression in patients with advanced metastatic cancer: "all I care about is walking and living my life". *JAMA.* 2008;299:937-46.
 115. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366:643-8.
 116. Fisher C, DiPaola CP, Ryken TC et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(22):E1221-9.
 117. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol.* 2005;23:3366-75.
 118. Hoskin P, Misra V, Hopkins K et al. SCORAD III: randomized noninferiority phase III trial of single-dose radiotherapy (RT) compared to multifraction RT in patients (pts) with metastatic spinal canal compression (SCC). *J Clin Oncol.* 2017;35:LBA10004.
 119. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH et al. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:851-5.
 120. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH et al. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional data from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:1446-9.
 121. Gliksman RM, Tjong MC, Neves-Junior WFP et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the management of spinal metastases: a review. *JAMA Oncol.* 2020;6(4):567-77.

