

# Perfil Anatomopatológico e Imuno-histoquímico de Gliomas de Pacientes da Região de Maringá-PR

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n3.1287>

*Anatomopathological and Immunohistochemical Profile of Gliomas of Patients in the Region of Maringá-PR*

Perfil Anatomopatológico e Inmunohistoquímico de Gliomas en Pacientes la Región de Maringá-PR

Adriana Domingues Valadares<sup>1</sup>; Alice Maria Souza-Kaneshima<sup>2</sup>; Edilson Nobuyushi Kaneshima<sup>3</sup>; Igor Lima Fernandes<sup>4</sup>; Igor Passareli Jordão<sup>5</sup>; Paola da Costa Souza<sup>6</sup>; Tarik Radi Campos Maftoum<sup>7</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Os gliomas representam 80% dos tumores do sistema nervoso central. A Organização Mundial da Saúde (OMS) adicionou, em 2016, critérios moleculares na classificação dos gliomas. A fisiopatologia e os fatores de risco desses tumores ainda não são totalmente conhecidos. **Objetivo:** Realizar uma análise retrospectiva dos laudos anatomopatológicos e imuno-histoquímicos de gliomas. **Método:** Estudo transversal, retrospectivo e descritivo, a partir de exames anatomopatológicos e imuno-histoquímicos realizados entre janeiro de 2014 e dezembro de 2018 em um laboratório de anatomia patológica na cidade de Maringá-PR. Dos 234 laudos relacionados com o termo glioma, 204 foram selecionados para este estudo. **Resultados:** Foram encontrados tumores astrocitários, ependimários e oligodendrogliais, sendo que os astrocitomas corresponderam à maioria (86,8% dos casos encontrados). A média de idade ao diagnóstico foi de 51,8 anos e houve maior prevalência desses tumores no sexo masculino. Também foram analisadas mutações detectáveis por imuno-histoquímica como *p53* (mutada em 66,7% dos testados), isocitrato desidrogenase (IDH) (28,6% mutados), *X-linked alpha-thalassemia mental retardation* (ATRX) (21,0%) e marcadores diagnósticos como o *epithelial membrane antigen* (EMA) positivo em todos os ependimomas analisados. **Conclusão:** É inegável a necessidade de novas pesquisas sobre os gliomas tanto no campo epidemiológico, tendo em vista a nova classificação, quanto no escopo fisiopatológico e clínico, com o objetivo de melhorar o entendimento sobre a patologia e o tratamento dos pacientes. **Palavras-chave:** Glioma; Glioblastoma; Astrocitoma; Imuno-Histoquímica; Epidemiologia Molecular.

## ABSTRACT

**Introduction:** Gliomas represent 80% of the central nervous system tumors. World Health Organization (WHO) has added, in 2016, molecular features to the classification of gliomas. The pathophysiology and risk factors of these tumors are not yet fully understood. **Objective:** Perform a retrospective analysis of immunohistochemical and anatomopathological reports of gliomas. **Method:** Cross-sectional, retrospective and descriptive study carried out from anatomopathological and immunohistochemical exams made between January 2014 and December 2018 in a pathological anatomy laboratory in the city of Maringá-PR. Of the 234 reports related to the term glioma, 204 were selected for this study. **Results:** Astrocytic, ependymal and oligodendroglial tumors were found, with astrocytomas accounting for the majority (86.8% of the cases found). Mean age at diagnosis was 51.8 years and the prevalence was higher in men. Furthermore, immunohistochemically detectable mutations were analyzed, such as *p53* (mutated in 66.7% of those tested), isocitrate dehydrogenase (IDH) (28.6% mutated), *X-linked alpha-thalassemia mental retardation* (ATRX) (21.0%) and diagnostic markers such as positive epithelial membrane antigen (EMA) in all analyzed ependymomas. **Conclusion:** The necessity of further researches on gliomas is undeniable, both epidemiologically considering the new classification and within the clinical and pathophysiological scope in order to improve the understanding of the pathology and the treatment for the patients. **Key words:** Glioma; Glioblastoma; Astrocytoma; Immunohistochemistry; Molecular Epidemiology.

## RESUMEN

**Introducción:** Los gliomas representan 80% de los tumores del sistema nervioso central. La Organización Mundial de la Salud (OMS) agregó, en 2016, criterios moleculares sobre como clasificar los gliomas. La fisiopatología y los factores de riesgo de estos tumores aún no se comprenden completamente. **Objetivo:** Realizar un análisis retrospectivo de informes inmunohistoquímicos y anatomopatológicos de gliomas. **Método:** Estudio transversal, retrospectivo y descriptivo con base en pruebas anatomopatológicas e inmunohistoquímicas realizadas entre enero de 2014 y diciembre de 2018 en un laboratorio de anatomía patológica de la ciudad de Maringá-PR. De los 234 informes relacionados con el término glioma, se seleccionaron 204 para este estudio. **Resultados:** Se encontraron tumores astrocíticos, ependimarios y oligodendrogliales, siendo los astrocitomas la mayoría (86,8% de los casos encontrados). La edad media al diagnóstico fue de 51,8 años y hubo una mayor prevalencia de estos tumores en el sexo masculino. También se analizaron mutaciones detectables inmunohistoquímicamente, como *p53* (mutado en 66,7% de los analizados), isocitrato desidrogenase (IDH) (28,6% mutado), *X-linked alpha-thalassemia mental retardation* (ATRX) (21,0%) y marcadores de diagnóstico como *epithelial membrane antigen* (EMA) positivo en todos los ependimomas analizados. **Conclusión:** Es innegable la necesidad de profundizar las investigaciones sobre los gliomas, tanto en el campo epidemiológico, ante la nueva clasificación, como en el ámbito fisiopatológico y clínico, con el objetivo de mejorar el conocimiento sobre la patología y el tratamiento de los pacientes.

**Palabras clave:** Glioma; Glioblastoma; Astrocitoma; Inmunohistoquímica; Epidemiología Molecular.

<sup>1</sup>Pesquisadora autônoma. Maringá (PR), Brasil.

<sup>2,3,5,6,7</sup>Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá (PR), Brasil.

<sup>4</sup>Laboratório Bacchi. Botucatu (SP), Brasil.

<sup>6</sup>Laboratório Souza. Maringá (PR), Brasil.

<sup>1</sup>E-mail: [advaladares@icloud.com](mailto:advaladares@icloud.com). Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-7891-9290>

<sup>2</sup>E-mail: [amskaneshima@uem.br](mailto:amskaneshima@uem.br). Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-9460-4643>

<sup>3</sup>E-mail: [enkaneshima@uem.br](mailto:enkaneshima@uem.br). Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-2725-8007>

<sup>4</sup>E-mail: [igor\\_lfernandes@hotmail.com](mailto:igor_lfernandes@hotmail.com). Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-0377-0441>

<sup>5</sup>E-mail: [igorjordao98@gmail.com](mailto:igorjordao98@gmail.com). Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-4217-5557>

<sup>6</sup>E-mail: [pcsouza2@uem.br](mailto:pcsouza2@uem.br). Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-9661-6736>

<sup>7</sup>E-mail: [tarikmaf@gmail.com](mailto:tarikmaf@gmail.com). Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-3266-7921>

**Endereço para correspondência:** Igor Passareli Jordão, Rua Marechal Hermes da Fonseca, 50 – Centro. Loanda (PR), Brasil. CEP 87900-000. E-mail: [igorjordao98@gmail.com](mailto:igorjordao98@gmail.com)



## INTRODUÇÃO

Os gliomas fazem parte de um grupo heterogêneo de tumores do sistema nervoso central (SNC), originários de células da glia; ou seja, astrócitos, oligodendrócitos e células ependimárias<sup>1</sup>. Estima-se que ocorram, anualmente, no Brasil, cerca de 11 mil casos de tumores primários do SNC, causando mais de nove mil mortes<sup>2</sup>. Aproximadamente 80% dos tumores malignos do SNC são gliomas<sup>3</sup>.

A incidência de gliomas é muito variável ao redor do mundo; a média mundial é de 3,4 casos por 100 mil habitantes por ano, com predominância no sexo masculino. Nos EUA, a estimativa é de 7,15 casos por 100 mil habitantes por ano, enquanto no Brasil é de 5,8 casos por ano para cada 100 mil habitantes. A ocorrência na Região Sul do Brasil é consideravelmente maior, apresentando 10,17 casos em homens por 100 mil habitantes por ano e de 8,52 casos em mulheres para cada 100 mil habitantes a cada ano<sup>2,4</sup>.

A classificação de 2016 da Organização Mundial da Saúde (OMS) baseia-se em critérios fenotípicos e moleculares para tipificar os tumores, somando, ao exame anatomopatológico clássico, a imuno-histoquímica e a biologia molecular<sup>1</sup>.

Os gliomas são subdivididos em astrocíticos difusos, outros astrocíticos, gliomas ependimários e outros gliomas. Os gliomas astrocíticos difusos incluem a maioria dos astrocitomas e os oligodendrogliomas. Fazem parte desse grupo o glioblastoma multiforme (GBM), o astrocitoma difuso, o astrocitoma anaplásico, o glioma difuso de linha média e todos os oligodendrogliomas. O gene isocitrato desidrogenase (IDH) tem papel fundamental no diagnóstico dos gliomas. A enzima IDH catalisa a reação do isocitrato para alfa-cetoglutarato; a mutação nas isoformas 1 e 2 produz o oncometabolito 2-hidroxiglutarato, inibindo as funções de enzimas dependentes do alfa-cetoglutarato. Mais de 90% dessas mutações ocorrem no resíduo 132 da IDH-1, que é a alteração identificada por técnica da imuno-histoquímica, permitindo identificar o gene em mutante ou selvagem<sup>5,6</sup>.

Outros astrocitomas podem ser distinguidos dos tumores astrocíticos difusos pelo padrão circunscrito de crescimento e por não apresentarem mutação do IDH. O xantastrocitoma pleomórfico e o astrocitoma pilocítico são componentes desse grupo. Os gliomas ependimários são tumores de origem ependimária, sendo o ependimoma o principal exemplo. Outros gliomas são variantes mais raras que não se encaixam nos outros grupos<sup>1,7</sup>.

A fisiopatologia dos gliomas permanece obscura em vários aspectos. Os fatores de risco mais estudados são o uso de telefones celulares e radiação ionizante. Alergias são

consideradas como fatores protetivos. Síndromes cancerosas familiares como, por exemplo, neurofibromatose tipos I e II, síndrome de Li-Fraumeni, entre outras, são causas de gliomas, entretanto, correspondem a menos de 5% dos casos<sup>4</sup>. Os agrotóxicos, especialmente os organofosforados, também têm sido estudados como possíveis fatores de risco para os gliomas<sup>8,9</sup>.

O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo retrospectivo da prevalência de tumores cerebrais do tipo glioma em um laboratório de Anatomia Patológica da cidade de Maringá-PR, referente ao período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018.

## MÉTODO

Estudo transversal, retrospectivo e descritivo a partir de laudos anatomopatológicos e imuno-histoquímicos, referentes ao período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018 em um laboratório de anatomia patológica da cidade de Maringá-PR. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá (Parecer n°. 4.254.657).

Para a coleta de dados, foi elaborado um formulário próprio, sendo coletadas informações gerais sobre os pacientes (idade; sexo e hipótese diagnóstica) e sobre a tumoração (identificação do tipo tumoral; estadiamento e graduação do tumor), além de marcadores moleculares identificados pela imuno-histoquímica, especialmente IDH, *alpha-thalassemia/mental retardation, X-linked* (ATRX) e *p53*. Para acessar as informações no sistema, foram utilizadas palavras-chave como: gliomas, astrocitomas e ependimomas e, nos laudos selecionados, a identificação dos pacientes encontrava-se codificada, não sendo possível o acesso ao nome do paciente, ou de qualquer informação que possibilitasse a sua identificação. Foram excluídos da análise todos os laudos em que a idade e o sexo dos pacientes não foram informados, ou os dados estavam incompletos, ou que não apresentavam achados morfológicos de gliomas. Os resultados anatomopatológicos e imuno-histoquímicos obtidos a partir da coleta de dados foram tabulados e classificados em diferentes categorias biológicas de acordo com o preconizado pelo *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System*<sup>1</sup>.

## RESULTADOS

Foram selecionados 237 laudos anatomopatológicos com diagnóstico ou suspeita de glioma (204 laudos foram utilizados no estudo; 33 foram eliminados) referentes ao período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018, além de 106 laudos de imuno-histoquímica.

Nesta casuística, foram encontrados 178 casos (87,2%) diagnosticados como astrocitomas, dos quais, 139 (78,1%) eram glioblastomas (um deles foi diagnosticado como gliossarcoma e um outro caso, como glioblastoma de células gigantes, subtipos de glioblastomas IDH selvagem pela OMS), 20 (11,2%), astrocitomas difusos grau II, seis (3,4%), astrocitomas anaplásicos grau III, dez (5,6%), astrocitomas pilocíticos e três (1,7%), xantastrocitomas. Dos 14 (6,9%) tumores endimários encontrados, nove (64,3%) eram endimomas grau II, dois (14,3%), subependimomas, dois (14,3%), endimomas com *RELA-fusion* positivos e um (7,1%), endimoma anaplásico. Entre as nove neoplasias oligodendrogliais (4,4%), duas eram oligodendroglioma anaplásicos (22,2%) e sete (77,8%), oligodendrogliomas grau II. Também foram encontrados um caso (0,5%) de oligoastrocitoma (tumor misto) e dois gliomas difusos de linha média (1%).

Na Tabela 1, observa-se uma maior ocorrência de tumores de linhagem astrocitária (178), seguidos pelas neoplasias endimárias e oligodendrogliais. Verifica-se, também, que os pacientes do sexo masculino representam mais de dois terços dos casos, com 69,1%; enquanto as pacientes do sexo feminino correspondem a 30,9% do total analisado neste trabalho. A idade média ao

diagnóstico foi 51,8 anos (DP±18,7). Em média, os gliomas, no sexo masculino, foram identificados aos 49,9 anos, enquanto, no sexo feminino, o diagnóstico foi em torno de 55,2 anos. Há aumento de incidência com a idade, até atingir o pico entre 50 e 59 anos, declinando posteriormente, como mostrado na Figura 1.

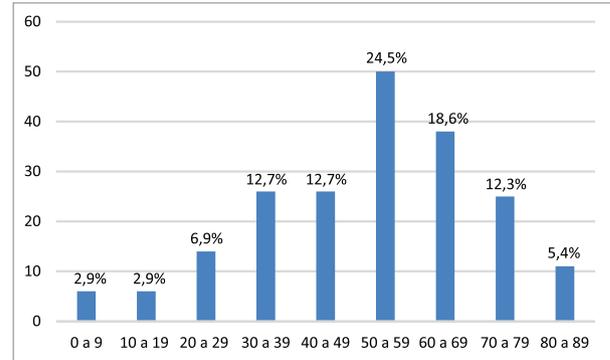


Figura 1. Tumores encontrados por faixa etária

A análise imuno-histoquímica dos tumores astrocíticos (Figura 2) mostra mutação no IDH em 18 tumores (27,7%) e o gene selvagem em 47 (72,3%). Nota-se uma crescente presença do IDH selvagem com a idade; o caso de paciente mais velho que apresentava IDH

Tabela 1. Classificação dos gliomas e incidência quanto ao sexo e idade

Origem	Diagnóstico	Homens (%)	Mulheres (%)	Total	Idade média	Faixa etária
Astrocitária	Glioblastoma	96 (69,1%)	43 (30,9%)	139	58,7 (DP±14,2)	12-88
Astrocitária	Astrocitoma difuso (grau II)	14 (70,0%)	6 (30,0%)	20	39,9 (DP±13,9)	21-80
Astrocitária	Astrocitoma anaplásico (grau III)	5 (83,3%)	1 (6,7%)	6	53,5 (DP±20,1)	28-70
Astrocitária	Astrocitoma pilocítico	8 (80,0%)	2 (20,0%)	10	14,9 (DP±11,3)	2-30
Astrocitária	Xantastrocitoma	2 (66,8%)	1 (33,3%)	3	36 (DP±19,7)	18-57
Ependimária	Ependimoma (grau II)	4	5	9	43 (DP±17,9)	23-69
Ependimária	Subependimoma	2	0	2	56,5 (DP±0,7)	56-57
Ependimária	Ependimoma com fusão positiva para <i>RELA-fusion</i>	2	0	2	13,5 (DP±10,6)	6-21
Ependimária	Ependimoma anaplásico	1	0	1	18	18
Oligodendrogliol	Oligodendroglioma	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9	46,78 (DP±12,6)	34-74
Mista	Oligoastrocitoma	0 (0)	1 (100%)	1	45	45
Astrocitária	Glioma difuso de linha média	1 (50%)	1 (50%)	2	18 (DP±14,1)	8-28
<b>Total</b>		<b>141 (69,1%)</b>	<b>63 (30,9%)</b>	<b>204</b>	<b>51,8 (DP±18,7)</b>	<b>2-88</b>

mutante foi aos 56 anos. Entre os astrocitomas grau II, 11 apresentavam mutação e cinco eram negativos; já dos quatro astrocitomas anaplásicos com imuno-histoquímica, dois possuíam IDH mutado e dois não apresentavam a mutação. Quanto aos glioblastomas, seis possuíam IDH mutante e 37, IDH selvagem.

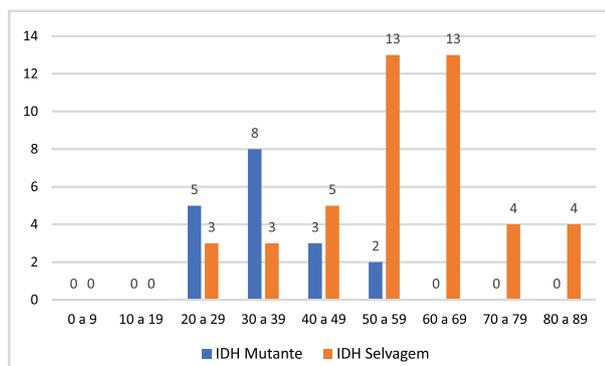


Figura 2. Distribuição do IDH selvagem e mutante por faixa etária nos astrocitomas difusos

Dos 106 tumores, nos quais foi realizado estudo imuno-histoquímico, 84 (76,4%) tiveram a proteína glial fibrilar ácida (GFAP) positiva. A mutação da histona H3.3K27M se fez presente nos dois gliomas difusos de linha média e não houve resultados negativos.

Houve perda do ATRX em 13 (21,0%) dos 62 tumores, nos quais o antígeno foi testado, todos com IDH mutante. Quanto aos 49 restantes (79,0%), sem perda de ATRX, houve predileção pelos IDH selvagem, somando 40 desse tipo (83,7% dos que não tinham a perda). Mutações do *p53* foram examinadas em 27 tumores, havendo positividade em 18 (66,7%); a maioria (9; 81,8%) dos IDH mutante tinha também alteração da *p53*; nos IDH selvagem, nove (56,3%) tinham a mutação e sete (43,8%) eram normais para o *p53*. Em todos os ependimomas, nos quais se testou o antígeno de membrana epitelial (do inglês, *epithelial membrane antigen* - EMA), havia positividade.

## DISCUSSÃO

A classificação de 2016 da OMS mudou os critérios de classificação dos tumores de SNC, dando papel central à análise imuno-histoquímica e adicionando critérios moleculares, possibilitando assim diagnósticos mais conclusivos<sup>1</sup>. Ainda são poucos os estudos que trazem esses novos marcadores, sendo muito importante revisar a epidemiologia dos gliomas sob essa nova ótica classificatória.

Também é importante ressaltar que nem sempre as técnicas baseadas na biologia molecular estão disponíveis,

dificultando o diagnóstico considerado ideal pela OMS. No Brasil, há dificuldade para a utilização dessas técnicas, uma vez que, neste estudo, não foi possível realizar a análise imuno-histoquímica de todos os pacientes e dos demais testes moleculares sugeridos pela classificação de 2016 da OMS<sup>1</sup>.

Por muitos anos, as expressões específicas de proteínas de filamento intermediário pelos tecidos têm sido úteis no diagnóstico dos tumores. A GFAP é um exemplo de filamento intermediário, está presente nos astrócitos (maduros e em desenvolvimento), células ependimárias e glia radial do cérebro em desenvolvimento; além disso, é o marcador mais frequentemente utilizado em neuropatologia diagnóstica<sup>10</sup>. A reação positiva à GFAP foi demonstrada em astrocitomas, ependimomas e células astrocíticas de gliomas mistos, astrocitoma de células gigantes subependimárias, xantastrocitoma pleomórfico, astroblastoma e gliossarcoma. No presente estudo, dos 106 tumores nos quais foi realizado estudo imuno-histoquímico, 84 (76,4%) apresentaram positividade para GFAP.

## GLIOMAS DIFUSOS

Os pacientes portadores de glioblastoma pertencem a um grupo que possui maior incidência e maior mortalidade entre os gliomas e entre os tumores de SNC. Na amostragem em estudo, há uma incidência em homens levemente maior do que a descrita pela literatura e uma idade mais precoce<sup>7</sup>. O GBM tem uma sobrevida de 6,8% em cinco anos<sup>11</sup>; sua forma errática, que necessita de grande margem de dissecação e as altas taxas de recidivas, explica a mortalidade elevada. Os glioblastomas representam mais de dois terços dos gliomas encontrados nesta casuística. Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos similares, fazendo com que seja imprescindível uma melhor compreensão de um tumor cuja mortalidade é tão alta<sup>12-15</sup>.

Não foi possível identificar o fator que levou a uma predileção dos GBM deste estudo pelo sexo masculino (69,1%), enquanto outros autores nacionais trazem essa predileção entre 55% e 66%<sup>12,14,15</sup>.

A identificação de mutação ou não da isocitratodesidrogenase nos glioblastomas é fundamental no prognóstico e na resposta à temozolomida, principal quimioterápico no tratamento desses tumores<sup>16</sup>. Os glioblastomas que possuem essa mutação, também chamados de glioblastomas secundários, evoluem de formas menos agressivas (astrocitomas graus II e III) e possuem melhor prognóstico/resposta ao quimioterápico – especialmente a temozolomida. Os GBM primários, que já surgem como astrocitomas grau IV, são mais comuns e têm pior sobrevida<sup>3,17</sup>.

Os glioblastomas IDH mutante têm prognóstico de 31 meses de vida e representam 10% dos GBM, enquanto os glioblastomas IDH selvagem têm prognóstico de 15 meses e representam 90% dos tumores. Os glioblastomas IDH mutante e selvagem ocorrem, segundo a literatura, aos 44 e 62 anos, em média, respectivamente<sup>17</sup>. No presente estudo, os glioblastomas IDH mutante constituem 13,6% com idade média de 37,3 anos contra 86,4% de IDH selvagem e idade média de 59,6. Na Figura 2, visualiza-se a clara tendência de aumento do IDH selvagem de acordo com a idade nos astrocitomas como um todo.

Nos astrocitomas graus II e III, a porcentagem de mutação esperada para o IDH é de 70% a 80%, diferindo do grau IV, que apresenta quase relação contrária<sup>17</sup>. Esses tumores evoluem para formas mais avançadas em muitos casos e são os chamados glioblastomas secundários. Entre os 18 astrocitomas grau II e III com IDH estudado, dois terços apresentam alteração. A mortalidade é variável, e estudos recentes têm relacionado esse número com mutações específicas que ainda não são utilizadas clinicamente. Com exceção da faixa etária pediátrica, encontraram-se tais tumores em praticamente todas as idades, com pico entre os 30 e 40 anos, declinando progressivamente conforme a idade avança<sup>18</sup>. Frequentemente, há progressão tumoral ao longo dos anos, mesmo após tratamento adequado<sup>7</sup>. A mutação da K27M da histona H3 define uma nova entidade criada pela classificação de 2016, o glioma difuso de linha média H3 K27M-mutante. Além da mutação, também se destaca a localização em locais próximos à linha média no tálamo, tronco cerebral e medula espinal. Crianças e adultos jovens são os grupos geralmente afetados pelo gliomas de linha média<sup>7,19</sup>, como demonstram os resultados – um paciente de 8 e outro de 28 anos.

O gene ATRX é um regulador transcricional, suas mutações herdadas causam as doenças que lhe dão nome: alfatalasemia e retardo mental ligado ao cromossomo X. No entanto, são as mutações adquiridas que participam da carcinogênese, não apenas dos gliomas, como do tumor neuroendócrino pancreático e feocromocitoma. Há estreita correlação de alterações inativadoras do ATRX com mutações do IDH<sup>5</sup>; corroborando tal fato, todos os casos de inativação do ATRX foram concomitantes com mutação do IDH na presente amostragem. Contudo, nove tumores com IDH mutado não tinham inativação do ATRX; ou seja, 14,5% do total de neoplasias com ATRX testado.

Um dos genes mais envolvidos e estudados na carcinogênese humana é o *p53*. Sua mutação está altamente relacionada com a mutação do IDH e é útil na diferenciação entre oligodendrogliomas e astrocitomas<sup>5</sup>. Encontrou-se concomitância entre as mutações dos genes

em 81,8% dos casos em que houve análise dos dois, sendo, portanto, astrocitomas. Nos IDH do tipo selvagem, o *p53* se mostra alterado em 56,3% do total.

Oligodendrogliomas e oligoastrocitomas somam menos de 10% dos gliomas difusos encontrados em estudos epidemiológicos. Estudos recentes revelaram que as características moleculares e epigenéticas/metilação permitem a reclassificação de oligoastrocitomas ou gliomas difusos morfológicamente ambíguos em oligodendroglioma ou astrocitoma. Com base nessas conclusões, alguns autores sugerem a exclusão do oligoastrocitoma como entidade. Na verdade, o diagnóstico de gliomas mistos apresenta os maiores níveis de discordância, mesmo entre neuropatologistas especialistas. Já em 1997, a descoberta de que oligoastrocitomas de baixo grau geralmente têm codeleção 1p/19q ou mutação TP53 fez os autores questionarem a presença de gliomas verdadeiramente mistos<sup>20</sup>.

Os oligodendrogliomas apresentam padrão menos infiltrativo e têm um prognóstico melhor do que os astrocitomas<sup>21</sup>. Há predominância em homens<sup>20</sup>, como demonstrado nos resultados. Dos nove diagnósticos de oligodendroglioma, apenas dois são anaplásicos. A OMS recomenda que tanto a mutação do IDH quanto a codeleção 1p/19q devam ser confirmadas para o diagnóstico de oligodendroglioma<sup>1,21</sup>. Os oligoastrocitomas são tumores de origem mista oligodendroglial e astrocitária. Apenas um oligoastrocitoma foi diagnosticado em uma paciente de 45 anos do sexo feminino. Há um desencorajamento ao diagnóstico de oligoastrocitoma nos últimos anos, já que a maioria dos tumores, que antes eram classificados como tal, pode ser astrocitoma ou oligodendroglioma, utilizando critérios moleculares<sup>1,22</sup>.

## TUMORES EPENDIMÁRIOS

Ependimomas são gliomas que recapitulam as células ependimárias normais. O EMA mostra padrões de coloração “em forma de ponto” e “em forma de anel”, destacando “microlúmens” ou rosetas intracitoplasmáticas, característica ultraestrutural patognomônica dessa neoplasia. O EMA é considerado um marcador de epitélio normal e neoplásico e de células perineurais. Também é expresso em uma variedade de neoplasias mesenquimais, mesoteliomas e até mesmo em linfomas e, no SNC, é caracteristicamente visto em meningiomas, cordomas, carcinomas metastáticos e ependimomas<sup>23</sup>. O antígeno EMA está presente em ependimomas e pode ser detectado por técnica imuno-histoquímica, confirmando a origem ependimária.

O *RELA-fusion* é o mais importante teste molecular dos ependimomas preconizado atualmente, embora com implicação clínica limitada. O *L1 cell adhesion molecule*

(L1CAM) ainda carece de estudos, sua expressão emependimomas supratentoriais está associada ao *RELA-fusion*, o que indica pior prognóstico<sup>1,24</sup>. Apenas dois tumores com *RELA-fusion* foram testados, ambos com positividade. Quanto ao L1CAM, dois tumores foram positivos e um, negativo. Também foi observada, neste estudo, uma maior percentagem de pacientes do sexo masculino (64,3%). Apesar de ocorrer em qualquer idade, a maioria dos ependimomas se apresenta na população pediátrica<sup>24</sup>, o que não ocorreu neste estudo, possivelmente em razão da baixa amostragem desse subtipo.

## OUTROS TUMORES ASTROCÍTICOS

O astrocitoma pilocítico é um tumor tipicamente da população jovem, sendo o tumor cerebral mais comum da faixa etária de 0 a 19 anos, representando 5% dos gliomas, com predomínio em homens. O prognóstico é bom após ressecção cirúrgica. Difere-se epidemiologicamente pela idade e morfológicamente dos outros astrocitomas (apresenta padrão circunscrito em oposição ao padrão errático dos astrocitomas difusos). Além disso, o astrocitoma pilocítico também tem alterações moleculares próprias, como a fusão do *BRAF* e do *KIAA1549*, que está presente em 70% desses tumores<sup>1,25</sup>. Constatou-se, neste estudo, dez casos de astrocitoma pilocítico (4,9% da amostra), com diagnóstico, em média, aos 14,9 anos e 80% de pacientes do sexo masculino.

O xantastrocitoma pleomórfico também é um tumor que acomete populações mais jovens e apresenta bom prognóstico, após ressecção cirúrgica, com mais de 90% de sobrevivência em cinco anos. No entanto, é um tumor mais raro do que os ependimomas, e é descrito como menos de 1% dos gliomas em estudos epidemiológicos. A mutação do *BRAF* tem sido a mais estudada para esse subtipo de tumor. A idade média ao diagnóstico é de 29 anos<sup>26</sup>. Somente três pacientes tiveram diagnóstico de xantastrocitoma pleomórfico, com 18, 33 e 57 anos.

## FATORES DE RISCO PARA TUMORES DO SNC

Nesse tópico, alguns fatores de risco são citados, mas necessitam ter uma melhor avaliação, visando a estabelecer uma possível relação com outras causas, e assim possibilitar o entendimento do alto número de casos de neoplasias do SNC no Estado do Paraná, representado, pelo menos em parte, por esta casuística.

Entre 5% e 10% dos pacientes acometidos por gliomas também apresentam familiares doentes, o que pode indicar uma herança genética e/ou fatores de risco ambientais compartilhados<sup>27</sup>.

A síndrome de Li-Fraumeni, uma mutação herdada do gene *p53*, é importante na gênese de diversos tumores, incluindo os gliomas<sup>7,27,28</sup>. As regiões Sul e Sudeste do Brasil

concentram os casos dessa síndrome, tendo o Paraná uma prevalência de 0,3%, sendo mais comum em descendentes de europeus, o que pode ser uma das causas que leva essa população a desenvolver mais gliomas<sup>29</sup>.

Os pesticidas também são considerados possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de tumores do SNC e o Paraná, Estado onde foi desenvolvido este estudo, é o segundo maior consumidor de agrotóxicos do país<sup>30</sup>. Desde 2009, o Brasil se tornou o maior consumidor de pesticidas do mundo<sup>31</sup>, principalmente o glifosato, que representa 45% do volume total<sup>30</sup>. Diversos trabalhos têm relacionado a ocupação agrícola e a exposição a esses produtos, especialmente os organofosforados (como o glifosato), a um maior risco de gliomas em adultos jovens, além de leucemia, câncer de próstata e de mama<sup>8,9,32</sup>. No entanto, deve ser salientado que ainda são necessários estudos genéticos e sociodemográficos minuciosos para que seja possível estabelecer essas correlações.

## CONCLUSÃO

A maioria dos dados encontrados neste estudo corrobora aqueles da literatura estudada, como a maior prevalência de gliomas no sexo masculino e em idade avançada. Além disso, os astrocitomas e, entre eles, os glioblastomas, foram os mais incidentes; também o IDH selvagem predomina sobre o mutante.

É inegável a necessidade de novas pesquisas sobre os gliomas tanto no campo epidemiológico, tendo em vista a nova classificação, quanto no escopo fisiopatológico e clínico, com o objetivo de melhorar o entendimento sobre a patologia e o tratamento dos pacientes.

## CONTRIBUIÇÕES

Alice Maria Souza Kaneshima, Edilson Nobuyushi Kaneshima, Igor Passareli Jordão, Paola da Souza Costa e Tarik Radi Campos Maftoum contribuíram na concepção ou desenho do trabalho; na aquisição, análise, interpretação dos dados da pesquisa; e na redação ou revisão crítica com contribuição intelectual. Adriana Domingues Valadares e Igor Lima Fernandes contribuíram na concepção ou desenho do trabalho; e aquisição, análise, interpretação dos dados da pesquisa. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

## REFERÊNCIAS

1. 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. doi: <http://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2019 [acesso 2020 maio 1]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
3. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA.* 2013;310(17):1842-50. doi: <http://doi.org/10.1001/jama.2013.280319>
4. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, et al. Epidemiology of Gliomas. In: Raizer J, Parsa A, editors. *Current understanding and treatment of gliomas.* Switzerland: Springer International Publishing; 2015. p. 1-14. doi: [http://doi.org/10.1007/978-3-319-12048-5\\_1](http://doi.org/10.1007/978-3-319-12048-5_1)
5. Brat DJ, Cagle PT, Dillon DA, et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with tumors of the central nervous system. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(9):1087-93. doi: <http://doi.org/10.5858/arpa.2014-0588-CP>
6. Vega JEV, Brat DJ. Incorporating advances in molecular pathology into brain tumor diagnostics. *Adv Anat Pathol.* 2018;25(3):143-71. doi: <http://doi.org/10.1097/PAP.000000000000186>
7. Wood MD, Halfpenny AM, Moore SR. Applications of molecular neuro-oncology - a review of diffuse glioma integrated diagnosis and emerging molecular entities. *Diagn Pathol.* 2019;14(1):29. doi: <http://doi.org/10.1186/s13000-019-0802-8>
8. Li HX, Meng HY, Peng XX, et al. A meta-analysis of association between pesticides exposure and glioma risk in adults. *J Craniofac Surg.* 2015;26(7):e672-3. doi: <http://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001707>
9. Yiin JH, Ruder AM, Stewart PA, et al. The upper Midwest health study: a case-control study of pesticide applicators and risk of glioma. *Environ Health.* 2012;11:39. doi: <http://doi.org/10.1186/1476-069X-11-39>
10. Goyal R, Mathur SK, Gupta S, et al. Immunohistochemical expression of glial fibrillary acidic protein and CAM5.2 in glial tumors and their role in differentiating glial tumors from metastatic tumors of central nervous system. *J Neurosci Rural Pract.* 2015;6(4):499-503. doi: <http://doi.org/10.4103/0976-3147.168426>
11. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019;21(Suppl 5):v1-v100. doi: <http://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>
12. Correa C, Soares MS, Cabrera HTN, et al. Gliomas: casuística cirúrgica em um hospital-escola quaternário. *Arq Bras Neurocir.* 2011;30(1):34-7. doi: <http://doi.org/10.1055/s-0038-1625629>
13. Stark AM, Nabavi A, Mehdorn HM, et al. Glioblastoma multiforme-report of 267 cases treated at a single institution. *Surg Neurol.* 2005;63(2):162-9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.surneu.2004.01.028>
14. Carvalho LA, Lino AIA, Sabiá AF, et al. Avaliação epidemiológica dos gliomas operados, unidade de neurocirurgia, no hospital de base do Distrito Federal. *Com Ciênc Saúde.* 2018;29(1):7-14. doi: <https://doi.org/10.51723/ccs.v29i01.60>
15. Lucena RCG, Mello RJV, Lessa Júnior JR, et al. Correlação clínico-topográfica em glioblastomas multiformes nas síndromes motoras: significados fisiopatológicos. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2006;64(2b):441-5. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2006000300017>
16. Alexander BM, Cloughesy TF. Adult glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(21):2402-9. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.0119>
17. Strepkos D, Markouli M, Klonou A, et al. Insights in the immunobiology of glioblastoma. *J Mol Med.* 2020;98:1-10. doi: <https://doi.org/10.1007/s00109-019-01835-4>
18. Kumthekar P, Raizer J, Singh S. Low-grade glioma. In: Raizer J, Parsa A, editors. *Current understanding and treatment of gliomas.* Switzerland: Springer International Publishing; 2015. p. 75-87. doi: [http://doi.org/10.1007/978-3-319-12048-5\\_1](http://doi.org/10.1007/978-3-319-12048-5_1)
19. Enomoto T, Aoki M, Hamasaki M, et al. Midline glioma in adults: clinicopathological, genetic, and epigenetic analysis. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2020;60(3):136-46. doi: <http://doi.org/10.2176/nmc.0a.2019-0168>
20. Wesseling P, van den Bent M, Perry A. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol.* 2015;129(6):809-27. doi: <http://doi.org/10.1007/s00401-015-1424-1>
21. van den Bent MJ, Smits M, Kros JM, et al. Diffuse infiltrating oligodendroglioma and astrocytoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(21):2394-401. doi: <http://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.6737>
22. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, et al. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Rev Neurol.* 2006;2(9):494-503. doi: <http://doi.org/10.1038/ncpneuro0289>
23. Nambirajan A, Sharma MC, Rajeshwari M, et al. A comparative immunohistochemical study of epithelial membrane antigen and NHERF1/EBP50 in the diagnosis of ependymomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018;26(1):71-8. doi: <http://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000384>
24. Gerstner ER, Pajtler KW. Ependymoma. *Semin Neurol.* 2018;38(1):104-11. doi: <http://doi.org/10.1055/s-0038-1636503>

25. Collins VP, Jones DTW, Giannini C. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol.* 2015;129(6):775-88. doi: <http://doi.org/10.1007/s00401-015-1410-7>
26. Shaikh N, Brahmabhatt N, Kruser TJ, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma: a brief review. *CNS Oncol.* 2019;8(3):CNS39. doi: <https://doi.org/10.2217/cns-2019-0009>
27. Kim B, Tabori U, Hawkins C. An update on the CNS manifestations of brain tumor polyposis syndromes. *Acta Neuropathol.* 2020;139(4):703-15. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02124-y>
28. Archer TC, Sengupta S, Pomeroy SL. Brain cancer genomics and epigenomics. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:785-97. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00050-8>
29. Achatz MI, Hainaut P, Ashton-Prolla P. Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening? *Lancet Oncol.* 2009;10(9):920-5. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70089-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70089-0)
30. Pignati WA, Lima FANS, Lara SS, et al. Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a vigilância em saúde. *Cien Saúde Colet.* 2017;22(10):3281-93. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-812320172210.17742017>
31. Cassal VB, Azevedo LF, Ferreira RP, et al. Agrotóxicos: uma revisão de suas consequências para a saúde pública. *Rev Eletrônica Gest Educ Tecnol Ambient.* 2014;18(1):437-45. doi: <https://doi.org/10.5902/2236117012498>
32. Louis LM, Lerro CC, Friesen MC, et al. A prospective study of cancer risk among agricultural health study farm spouses associated with personal use of organochlorine insecticides. *Environ Health.* 2017;16:95. doi: <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0298-1>

Recebido em 3/11/2020  
Aprovado em 3/2/2021