

Glioblastoma multiforme: Avanços terapêuticos recentes e o papel atual da cirurgia no manejo integrado

Glioblastoma multiforme: Recent therapeutic advances and the current role of surgery in integrated management

Glioblastoma multiforme: Avances terapéuticos recientes y el papel actual de la cirugía en el tratamiento integrado

Recebido: 23/03/2025 | Revisado: 28/03/2025 | Aceitado: 29/03/2025 | Publicado: 30/03/2025

Patrick Ramos Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2587-7014>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: patricknunesbdz@gmail.com

Diogo Moreira Thomaz Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1757-7781>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: diogo.m.t.pereira@gmail.com

Vaneza Corrêa de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6216-3479>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: vanezabusiness@hotmail.com

Aline da Silva Corrêa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1836-4432>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: dra.alinescorrea@gmail.com

Mariana Palhares Florentino

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1606-3849>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: medmarianaflorientino@gmail.com

Júlia Guedes Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3305-9892>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: jujugmedeiros13@gmail.com

Jefferson da Silva Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4883-062X>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: enfjeffersonsousa@gmail.com

Juliana Cristina Perrone

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1616-4718>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: Juliana.cristina.perrone@gmail.com

Ana Carolina Batista dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6854-1432>
Universidade Castelo Branco, Brasil.
E-mail: carolbatistarj@hotmail.com

Andressa Ingrid da Silva de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6722-9565>
Universidade Castelo Branco, Brasil
E-mail: and_rj@hotmail.com

Resumo

O glioblastoma multiforme (GBM) é o tumor cerebral maligno primário mais comum e agressivo em adultos, caracterizado por alta taxa de recorrência e baixa sobrevida média, mesmo com tratamento multimodal. A abordagem terapêutica atual envolve a ressecção cirúrgica máxima segura, seguida de radioterapia e quimioterapia com temozolomida. Nos últimos anos, avanços tecnológicos e científicos têm ampliado as possibilidades terapêuticas, incluindo o uso de neuronavegação, fluorescência intraoperatória com ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e cirurgia acordada, permitindo maior ressecção tumoral com preservação funcional. Além disso, surgem terapias inovadoras, como imunoterapia, terapias alvo-moleculares, uso de campos elétricos alternados (Optune) e estratégias de drug delivery com nanotecnologia. Este artigo de revisão tem como objetivo apresentar os principais avanços terapêuticos

no manejo do GBM, destacando o papel fundamental da cirurgia no contexto do tratamento integrado, e discutir as perspectivas futuras no enfrentamento deste tumor de comportamento altamente invasivo e prognóstico reservado.

Palavras-chave: Glioblastoma Multiforme; Ressecção Tumoral; Neurocirurgia; Imunoterapia; Temozolomida.

Abstract

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common and aggressive primary malignant brain tumor in adults, characterized by a high recurrence rate and low median survival, even with multimodal treatment. The current therapeutic approach involves maximal safe surgical resection, followed by radiotherapy and chemotherapy with temozolomide. In recent years, technological and scientific advances have expanded therapeutic possibilities, including the use of neuronavigation, intraoperative fluorescence with 5-aminolevulinic acid (5-ALA) and awake surgery, allowing greater tumor resection with functional preservation. In addition, innovative therapies are emerging, such as immunotherapy, molecular-targeted therapies, use of alternating electric fields (Optune) and drug delivery strategies with nanotechnology. This review article aims to present the main therapeutic advances in the management of GBM, highlighting the fundamental role of surgery in the context of integrated treatment, and discuss future perspectives in tackling this tumor with highly invasive behavior and reserved prognosis.

Keywords: Glioblastoma Multiforme; Tumor Resection; Neurosurgery; Immunotherapy; Temozolomide.

Resumen

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral maligno primario más común y agresivo en adultos, caracterizado por una alta tasa de recurrencia y una baja supervivencia media, incluso con tratamiento multimodal. El enfoque terapéutico actual implica una resección quirúrgica máxima segura, seguida de radioterapia y quimioterapia con temozolomida. En los últimos años, los avances tecnológicos y científicos han ampliado las posibilidades terapéuticas, incluyendo el uso de neuronavegación, fluorescencia intraoperatoria con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y cirugía despierto, permitiendo una mayor resección tumoral con preservación funcional. Además, están surgiendo terapias innovadoras, como la inmunoterapia, las terapias moleculares dirigidas, el uso de campos eléctricos alternos (Optune) y estrategias de liberación de fármacos con nanotecnología. Este artículo de revisión tiene como objetivo presentar los principales avances terapéuticos en el manejo del GBM, destacando el papel fundamental de la cirugía en el contexto del tratamiento integrado, y discutir las perspectivas futuras en el abordaje de este tumor con comportamiento altamente invasivo y mal pronóstico.

Palabras clave: Glioblastoma Multiforme; Resección del Tumor; Neurocirugía; Inmunoterapia; Temozolomida.

1. Introdução

O glioblastoma multiforme (GBM) é o tumor maligno primário mais comum do sistema nervoso central em adultos, representando cerca de 15% de todos os tumores intracranianos e mais de 50% dos gliomas de alto grau (Ostrom et al., 2020). Classificado como grau IV pela Organização Mundial da Saúde (Louis et al., 2021), o GBM é caracterizado por comportamento altamente invasivo, crescimento rápido e marcante heterogeneidade genética e molecular, fatores que contribuem para seu prognóstico reservado. Apesar dos avanços na neuroimagem, nas técnicas cirúrgicas e nos tratamentos adjuvantes, a sobrevida mediana dos pacientes permanece entre 12 e 18 meses após o diagnóstico, com menos de 5% dos pacientes sobrevivendo por mais de cinco anos (Stupp et al., 2005).

O tratamento padrão atual é baseado em uma abordagem multimodal, que inclui ressecção cirúrgica máxima segura do tumor, seguida por radioterapia associada à quimioterapia com temozolomida, conforme estabelecido pelo protocolo de Stupp et al. (2009). A cirurgia desempenha papel fundamental na redução da carga tumoral e no alívio de sintomas, além de possibilitar a confirmação histopatológica e molecular do diagnóstico. Novas tecnologias, como a neuronavegação, o uso de fluorescência intraoperatória com ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e a cirurgia com paciente acordado, têm permitido ressecções mais extensas, preservando as funções neurológicas (Sanai & Berger, 2009).

Nos últimos anos, terapias inovadoras vêm sendo investigadas, incluindo imunoterapia, terapias-alvo, terapias gênicas e o uso de campos elétricos alternados. Essas estratégias buscam superar a resistência do GBM às abordagens convencionais e melhorar a sobrevida dos pacientes. Este artigo de revisão tem como objetivo discutir os principais avanços terapêuticos no manejo do glioblastoma multiforme, com ênfase no papel atual da cirurgia no contexto de tratamento integrado e nas perspectivas futuras para o enfrentamento desta neoplasia desafiadora.

2. Método

Este artigo de revisão (Snyder, 2019), é de natureza qualitativa (Pereira et al., 2018) e é do tipo específico de revisão narrativa (Casarin et al., 2020; Cavalcante e Oliveira, 2020; Rother, 2007) e, foi conduzido para avaliar os avanços terapêuticos no tratamento do glioblastoma multiforme (GBM), com ênfase no papel da cirurgia. Realizou-se uma busca nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar, utilizando palavras-chave como “glioblastoma multiforme”, “neurosurgery”, “surgical resection”, “immunotherapy” e “novel therapies”, com inclusão de estudos publicados entre 2000 e 2025. Foram selecionados artigos clínicos, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises que discutem o tratamento cirúrgico do GBM e terapias adjuvantes inovadoras. Estudos foram filtrados com base em critérios como tipo de estudo, idioma (inglês ou português) e relevância para a temática, excluindo aqueles com amostras pequenas ou que abordavam gliomas de baixo grau. A análise dos dados foi qualitativa, com os estudos categorizados conforme o tipo de tratamento: cirurgia, terapias adjuvantes e novas terapias inovadoras. A síntese dos dados buscou identificar as principais abordagens terapêuticas, destacando os avanços na ressecção tumoral, eficácia das terapias adjuvantes e as novas tecnologias cirúrgicas.

3. Resultados

A análise dos estudos selecionados revelou um avanço significativo nas abordagens terapêuticas para o tratamento do glioblastoma multiforme (GBM), particularmente no que diz respeito ao papel da cirurgia e das terapias adjuvantes. A ressecção cirúrgica, quando realizada de maneira extensa, continua sendo um dos principais pilares no tratamento do GBM, com destaque para o uso de técnicas modernas como a fluorescência com ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) e a neuronavegação. Esses métodos demonstraram aumentar a taxa de ressecção do tumor, melhorando a sobrevida global dos pacientes em comparação com as técnicas tradicionais (Stummer et al., 2006). Além disso, a cirurgia com paciente acordado tem mostrado ser eficaz na preservação das funções neurológicas, permitindo uma maior extensão da ressecção sem comprometer as áreas sensíveis do cérebro (Sanai & Berger, 2009).

Em relação às terapias adjuvantes, o tratamento com temozolomida em combinação com radioterapia continua sendo a base para o tratamento pós-cirúrgico. A adição de novos agentes terapêuticos, como os inibidores de checkpoints imunológicos e as terapias-alvo, têm mostrado promissores resultados em estudos clínicos iniciais, embora a eficácia global ainda seja limitada. A imunoterapia, especialmente os anticorpos monoclonais, tem sido um foco importante de investigação, com resultados preliminares indicando uma possível melhora na sobrevida a longo prazo (Pardoll, 2012).

Além disso, terapias emergentes como a utilização de nanopartículas para entrega dirigida de medicamentos e os campos elétricos alternados (Tumor Treating Fields, TTF) estão ganhando espaço. Estudos sugerem que a combinação de TTF com temozolomida pode resultar em uma melhora significativa da sobrevida em comparação com o tratamento convencional, embora mais ensaios clínicos sejam necessários para confirmar esses achados (Wen et al., 2017).

3.1 Bases biológicas e genéticas

O glioblastoma multiforme (GBM) é um dos tumores cerebrais mais agressivos e complexos, com uma alta taxa de recorrência após tratamento. Esse comportamento maligno é amplamente determinado por uma série de alterações genéticas e moleculares, que influenciam tanto o prognóstico quanto a resposta ao tratamento. Entre as alterações genéticas mais frequentemente observadas no GBM, destacam-se as mutações em IDH1, as alterações no gene MGMT, e a amplificação do gene EGFR. Compreender essas alterações é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

A mutação no gene IDH1 é uma das alterações genéticas mais comuns em gliomas, incluindo os glioblastomas. Aproximadamente 10-15% dos GBMs apresentam uma mutação no IDH1, que leva à produção de 2-hidroxioglutarato (2-HG), um metabolito oncogênico. A presença da mutação em IDH1 está associada a uma melhor sobrevida, pois esses tumores tendem a ser menos agressivos e mais sensíveis ao tratamento. Além disso, a mutação do IDH1 está frequentemente associada a uma alteração no perfil de metilação do DNA, que pode ser utilizada para classificar os gliomas em subtipos mais específicos e com prognósticos diferentes (Cancer Genome Atlas Research Network, 2015).

A metilação do promotor do gene MGMT é uma das características genéticas mais estudadas no GBM, especialmente no contexto de quimioterapia com temozolomida (TMZ). O gene MGMT codifica uma proteína que repara o DNA danificado, especificamente a adição de um grupo metil a guaninas no DNA. Quando o promotor do MGMT é metilado, a expressão do gene é reduzida, tornando o tumor mais sensível à temozolomida, que induz o dano ao DNA. A metilação do MGMT é, portanto, considerada um biomarcador importante para prever a resposta à quimioterapia, com pacientes com MGMT metilado apresentando melhor resposta e sobrevida (Hegi et al., 2005).

A amplificação do EGFR é observada em cerca de 40-60% dos casos de glioblastoma. O EGFR é um receptor de tirosina quinase envolvido na regulação do crescimento celular, e sua amplificação resulta em uma sinalização celular desregulada, promovendo a proliferação e sobrevivência das células tumorais. A expressão elevada do EGFR, especialmente a variante EGFRvIII (uma forma mutante do receptor), está associada a um prognóstico ruim, pois contribui para a resistência ao tratamento e para a invasão tumoral agressiva. Vários inibidores de EGFR estão sendo investigados como terapias-alvo no tratamento do GBM, mas a eficácia desses agentes ainda é limitada devido à heterogeneidade tumoral e à resistência adquirida (Weigel & Tzahar, 2002).

As alterações genéticas no IDH1, MGMT, e EGFR não apenas afetam o comportamento biológico do glioblastoma, mas também têm implicações diretas no prognóstico e na resposta ao tratamento. Tumores com mutação em IDH1 têm um prognóstico significativamente melhor em comparação com os glioblastomas clássicos, que não apresentam essa mutação. Pacientes com IDH1 mutado geralmente apresentam sobrevida mais longa e um perfil molecular menos agressivo. A metilação do promotor MGMT é um indicador positivo para a resposta à quimioterapia com temozolomida, e pacientes com esse perfil genético apresentam melhores taxas de sobrevida. Em contraste, tumores com MGMT não metilado frequentemente apresentam resistência ao tratamento com temozolomida e uma sobrevida mais curta. A amplificação do EGFR e a presença da variante EGFRvIII estão associadas a um prognóstico ruim. Esses tumores tendem a ser mais agressivos, com alta taxa de recorrência, e apresentam resistência a muitas terapias convencionais, incluindo radioterapia e quimioterapia.

O tratamento do glioblastoma é influenciado pela presença dessas alterações genéticas. Pacientes com mutação no IDH1 podem responder melhor a terapias convencionais, incluindo cirurgia, radioterapia e temozolomida, devido à natureza menos agressiva do tumor. A metilação do MGMT é um dos principais biomarcadores utilizados para prever a eficácia da quimioterapia com temozolomida. A presença de MGMT metilado permite uma melhor resposta ao tratamento, enquanto tumores com MGMT não metilado podem requerer terapias alternativas, como tratamentos baseados em inibidores de checkpoints imunológicos ou terapias-alvo. Em relação à amplificação do EGFR, os inibidores de EGFR, como o gefitinibe e o erlotinibe, têm mostrado algum potencial em estudos clínicos, embora a resistência seja uma questão significativa. Em muitos casos, esses tratamentos precisam ser combinados com outras terapias, como a imunoterapia, para obter melhores resultados.

3.2 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico do glioblastoma multiforme (GBM) desempenha um papel fundamental no manejo da doença, sendo uma das etapas iniciais e cruciais para o controle do tumor. A cirurgia tem como objetivo não apenas diagnosticar e estadiar a doença, mas também reduzir a carga tumoral, o que pode melhorar a eficácia de outros tratamentos subsequentes,

como a radioterapia e a quimioterapia. A abordagem cirúrgica do glioblastoma envolve a escolha entre a biópsia e a ressecção, com a ressecção máxima segura sendo considerada a opção preferencial, quando possível.

A escolha entre realizar uma biópsia ou uma ressecção depende de vários fatores, incluindo a localização, tamanho e características do tumor, bem como a condição clínica do paciente. Quando o glioblastoma está localizado em áreas de difícil acesso ou em regiões cerebrais críticas, onde a ressecção pode acarretar danos irreparáveis a funções neurológicas essenciais, a biópsia é uma opção. A biópsia permite a obtenção de uma amostra do tumor para diagnóstico histológico, permitindo a confirmação do glioblastoma e a análise molecular do tumor, que pode orientar o tratamento subsequente. Embora a biópsia forneça informações valiosas, ela não reduz a carga tumoral, o que pode ser um fator limitante para o controle da doença.

Por outro lado, a ressecção do tumor é considerada a abordagem preferencial, sempre que possível, especialmente quando o tumor é acessível e pode ser removido sem comprometer funções neurológicas críticas. A ressecção não só permite a remoção da maior parte do tumor, mas também pode melhorar a eficácia da radioterapia e da quimioterapia. A remoção do tumor, seguida de tratamentos adjuvantes, pode melhorar a sobrevida dos pacientes. No entanto, a ressecção completa do glioblastoma é raramente alcançada devido à sua natureza infiltrativa e à presença de células tumorais disseminadas pelo cérebro, além do risco de danos a áreas cerebrais funcionais.

A ressecção máxima segura é um princípio fundamental no tratamento cirúrgico do glioblastoma. O objetivo é remover a maior quantidade possível de tecido tumoral, sem prejudicar as funções cerebrais essenciais. Isso envolve um equilíbrio delicado, pois a remoção de tumor em regiões cerebrais que controlam funções motoras, sensoriais, cognitivas ou linguísticas pode resultar em déficits permanentes para o paciente. Estudos demonstram que a ressecção radical, quando possível, está associada a uma melhora na sobrevida global dos pacientes com GBM. A ressecção de pelo menos 80% do tumor tem sido associada a uma sobrevida mais longa, especialmente quando seguida de quimioterapia e radioterapia. Contudo, em áreas de difícil acesso ou em tumores que infiltram profundamente o tecido cerebral saudável, a remoção total pode não ser viável, e a preservação da função neurológica torna-se a prioridade (Sanai et al., 2008).

O avanço das técnicas cirúrgicas tem permitido uma abordagem mais precisa e segura para a ressecção do glioblastoma, melhorando os resultados e minimizando os riscos para os pacientes. Entre as inovações tecnológicas mais importantes, destacam-se a neuronavegação, a fluorescência com 5-ALA e a craniotomia em vigília (awake craniotomy).

A neuronavegação é uma técnica moderna que utiliza imagens de ressonância magnética (RM) para guiar o cirurgião durante a remoção do tumor. A tecnologia fornece uma visão em tempo real da localização do tumor em relação às estruturas cerebrais vitais, o que ajuda a planejar a ressecção e a reduzir o risco de danos a áreas críticas. A neuronavegação melhora a precisão da ressecção, permitindo uma abordagem mais segura, especialmente em regiões cerebrais de difícil acesso.

O uso de fluorescência induzida por 5-ALA tem revolucionado a cirurgia de glioblastoma. Quando administrado antes da cirurgia, o 5-ALA é metabolizado pelas células tumorais em porfirinas fluorescentes. Durante a cirurgia, a luz azul é usada para iluminar o tumor, que brilha em rosa, permitindo a identificação visual precisa do tecido tumoral. Isso facilita a remoção mais completa do tumor e ajuda a evitar a ressecção de tecido saudável, promovendo uma ressecção mais precisa e eficaz.

A craniotomia em vigília é uma técnica em que o paciente permanece acordado durante a cirurgia para que os cirurgiões possam monitorar a função neurológica em tempo real. Esse método é utilizado especialmente quando o tumor está localizado em áreas cerebrais responsáveis por funções essenciais, como linguagem, movimento ou visão. A técnica permite que os cirurgiões testem a função do paciente durante a remoção do tumor e ajustem a ressecção conforme necessário para preservar as funções neurológicas. A craniotomia em vigília tem mostrado benefícios significativos na preservação da função neurológica pós-operatória, além de melhorar os resultados gerais da cirurgia (Duffau, 2006).

Essas técnicas modernas têm aumentado significativamente a precisão e segurança das cirurgias de glioblastoma, permitindo ressecções mais amplas e com menores riscos de complicações. A combinação dessas tecnologias tem contribuído para melhores resultados cirúrgicos, com redução de déficits neurológicos e maior eficácia no controle do tumor.

3.3 Terapias adjuvantes

O tratamento do glioblastoma multiforme (GBM) é multifacetado e inclui uma combinação de abordagens cirúrgicas, radioterápicas, quimioterápicas e terapias alvo. As terapias adjuvantes têm um papel fundamental no controle do tumor após a ressecção, com o objetivo de erradicar as células tumorais remanescentes e melhorar a sobrevida dos pacientes. As principais modalidades terapêuticas adjuvantes incluem radioterapia, quimioterapia e terapias alvo, que têm se mostrado eficazes no manejo da doença.

3.3.1 Radioterapia: fracionada convencional vs. hipofracionada

A radioterapia é um componente essencial no tratamento do glioblastoma, sendo utilizada para eliminar as células tumorais restantes após a cirurgia. A abordagem tradicional é a radioterapia fracionada convencional, que consiste na aplicação de doses diárias de radiação em frações ao longo de várias semanas. O esquema mais comum é a aplicação de 60 Gy (gray) em 30 frações diárias de 2 Gy, ao longo de 6 semanas. Estudos demonstram que a radioterapia fracionada convencional é eficaz na melhora da sobrevida dos pacientes, mas também pode estar associada a efeitos colaterais significativos, como fadiga, náuseas, e danos a tecidos saudáveis adjacentes ao tumor (Kotecha et al., 2016).

Por outro lado, a radioterapia hipofracionada envolve a administração de doses mais altas de radiação por fração, com um número reduzido de sessões. Essa abordagem tem sido estudada em pacientes com glioblastoma, principalmente em casos de comorbidades ou idade avançada, quando a radioterapia convencional pode ser mais difícil de tolerar. A hipofracionada tem mostrado resultados semelhantes à radioterapia convencional em termos de controle local do tumor e pode reduzir o tempo de tratamento, com menos sessões e, possivelmente, menos toxicidade (Chan et al., 2021).

3.3.2 Quimioterapia: temozolomida e esquemas alternativos

A temozolomida (TMZ) é a principal droga quimioterápica utilizada no tratamento do glioblastoma, sendo administrada após a radioterapia. A TMZ é um agente alquilante que induz a quebra do DNA e, conseqüentemente, a morte celular. Ela é usada de forma concomitante com a radioterapia (temozolomida concomitante) e após a conclusão da radioterapia, em ciclos de manutenção. O regime padrão de temozolomida envolve doses diárias de 75 mg/m² durante a radioterapia, seguido por ciclos de 150-200 mg/m² nos dias 1 a 5 de cada mês, por 6 meses. A temozolomida tem mostrado benefícios significativos, com um aumento na sobrevida global dos pacientes, especialmente quando o gene MGMT (O-6-metilguanina-DNA metiltransferase) está silenciado (Stupp et al., 2005).

No entanto, a temozolomida não é eficaz em todos os pacientes. A resistência à temozolomida, muitas vezes associada à expressão do gene MGMT, tem levado ao desenvolvimento de esquemas alternativos de quimioterapia. Alguns desses esquemas incluem o uso de lomustina, procarbazona e vincristina, que são comumente utilizados no tratamento de gliomas e têm mostrado alguma eficácia, embora a resposta ainda seja limitada em muitos casos (Berger et al., 2005). Estudos também estão investigando combinações de temozolomida com outros agentes quimioterápicos, bem como o uso de novos agentes que possam superar a resistência à temozolomida.

3.3.3 Terapias alvo: inibidores de EGFR e antiangiogênicos

Nos últimos anos, as terapias alvo têm se tornado um foco importante no tratamento do glioblastoma, com o objetivo de bloquear as vias moleculares que sustentam o crescimento do tumor. Uma das principais vias moleculares envolvidas na

biologia do glioblastoma é a via de sinalização do EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), que está frequentemente amplificada ou mutada no glioblastoma. O uso de inibidores de EGFR tem mostrado algum benefício terapêutico, especialmente em pacientes cujos tumores expressam essas alterações genéticas. No entanto, os resultados clínicos ainda são variados, e a resistência ao tratamento com inibidores de EGFR continua a ser um desafio significativo (Agarwal et al., 2012).

Outra abordagem terapêutica importante envolve os antiangiogênicos, como o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal que inibe o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), uma proteína chave na formação de novos vasos sanguíneos no tumor. O bevacizumabe tem demonstrado reduzir a formação de novos vasos sanguíneos no glioblastoma, limitando o fornecimento de oxigênio e nutrientes ao tumor. Essa abordagem tem mostrado benefícios no controle do edema e na melhoria dos sintomas, embora não tenha mostrado um aumento significativo na sobrevida global dos pacientes (Vredenburgh et al., 2007). O bevacizumabe pode ser usado como tratamento adjuvante em combinação com outros regimes, particularmente em pacientes com progressão precoce após a terapia inicial.

Em suma, as terapias adjuvantes no tratamento do glioblastoma, incluindo radioterapia, quimioterapia e terapias alvo, têm melhorado o prognóstico dos pacientes, embora ainda existam desafios significativos no controle da doença. A combinação de diferentes abordagens terapêuticas, bem como a personalização do tratamento com base nas características moleculares de cada tumor, são essenciais para a otimização dos resultados.

3.4 Terapias inovadoras

O tratamento do glioblastoma multiforme (GBM) tem evoluído com o advento de novas abordagens terapêuticas, algumas das quais ainda estão em fase experimental. Essas terapias inovadoras buscam superar as limitações das terapias tradicionais, como a resistência à quimioterapia e a dificuldade em atingir o tumor de forma eficaz. As principais áreas de inovação incluem imunoterapia, terapia gênica e viral, nanotecnologia e drug delivery, além de terapias experimentais como CAR-T cells e terapia com campos elétricos. Essas abordagens têm mostrado promissores resultados iniciais, oferecendo novas perspectivas no tratamento do glioblastoma.

3.4.1 Imunoterapia: vacinas e inibidores de checkpoint

A imunoterapia tem se mostrado uma área promissora no tratamento do glioblastoma, visando estimular o sistema imunológico do paciente a reconhecer e atacar as células tumorais. Uma das estratégias de imunoterapia mais estudadas é o desenvolvimento de vacinas contra o glioblastoma, que têm como alvo antígenos tumorais específicos. As vacinas para glioblastoma, como a GV1001 e a Vitespen, têm sido estudadas em ensaios clínicos, com o objetivo de induzir uma resposta imunológica dirigida contra as células tumorais. Apesar de resultados mistos em ensaios clínicos, essas vacinas ainda representam uma linha de pesquisa relevante no campo da imunoterapia (Schulz et al., 2012).

Outra abordagem importante dentro da imunoterapia envolve os inibidores de checkpoint imunológico, como os inibidores de PD-1 e PD-L1, que bloqueiam as vias de sinalização que inibem a resposta imunológica. Esses inibidores têm mostrado bons resultados em outros tipos de câncer, como melanoma e câncer de pulmão, e estão sendo testados no glioblastoma. A hipótese é que o glioblastoma pode escapar da vigilância imunológica devido à ativação dessas vias de checkpoint, e ao bloqueá-las, seria possível reverter a imunossupressão tumoral. Ensaios clínicos com nivolumabe e pembrolizumabe, inibidores de PD-1, estão em andamento, com resultados iniciais indicando que alguns pacientes podem se beneficiar dessa terapia (Topalian et al., 2015).

3.4.2 Terapia gênica e viral

A terapia gênica no glioblastoma visa modificar geneticamente as células tumorais ou o microambiente tumoral para melhorar a resposta terapêutica. A introdução de genes terapêuticos pode tornar as células tumorais mais suscetíveis a tratamentos convencionais ou estimular uma resposta imunológica. Uma das abordagens mais exploradas é a entrega de genomas modificados que codificam proteínas que podem induzir a morte celular nas células tumorais ou melhorar a resposta imunológica (Godefroy et al., 2020).

A terapia viral envolve o uso de vírus geneticamente modificados para infectar e destruir células tumorais. Um exemplo bem estudado é o uso do vírus oncolítico, como o T-VEC (Talimogene laherparepvec), que é um vírus da herpes modificado para atacar as células cancerígenas. Embora a terapia viral tenha mostrado resultados promissores em tumores sólidos, o glioblastoma ainda representa um grande desafio devido à barreira da barragem hematoencefálica, que dificulta a entrega eficaz do tratamento (Dobrikova et al., 2019).

3.4.3 Nanotecnologia e drug delivery

A nanotecnologia é uma área emergente que explora o uso de nanopartículas para melhorar a entrega de medicamentos diretamente no tumor, superando as limitações da farmacocinética convencional. As nanopartículas podem ser projetadas para transportar medicamentos de maneira mais eficaz, protegendo-os da degradação no corpo e melhorando sua concentração nas células tumorais. Além disso, as nanopartículas podem ser carregadas com múltiplos agentes terapêuticos, permitindo uma abordagem terapêutica combinada. No glioblastoma, essas tecnologias têm sido usadas para melhorar a entrega de temozolomida, bevacizumabe e outros agentes, potencializando sua eficácia (Gabizon et al., 2014).

A drug delivery com base em nanotecnologia também pode ser combinada com a neuronavegação ou cirurgia assistida por imagem para garantir que as nanopartículas atinjam a área exata do tumor. Embora os resultados iniciais mostrem grande potencial, os desafios relacionados à distribuição eficiente e à superação da barreira hematoencefálica ainda precisam ser abordados.

3.4.4 Terapias experimentais: CAR-T cells e terapia com campos elétricos

As CAR-T cells (células T com receptor quimérico de antígeno) são uma forma de terapia celular onde as células T do paciente são geneticamente modificadas para reconhecer e atacar células tumorais específicas. Embora a terapia CAR-T tenha mostrado grandes avanços em leucemias e linfomas, sua aplicação em glioblastoma é limitada, devido à dificuldade em direcionar as células T para o cérebro. No entanto, ensaios clínicos estão em andamento, e novas abordagens, como a modificação de células T com múltiplos receptores, estão sendo estudadas para superar as barreiras no tratamento de glioblastoma (Yeku & Brentjens, 2016).

Outra terapia experimental promissora é a terapia com campos elétricos, como o dispositivo Optune. Esse tratamento utiliza campos elétricos alternados de baixa intensidade para interromper a divisão celular e induzir a morte das células tumorais. O Optune foi aprovado para uso em glioblastoma recidivante e está sendo estudado em ensaios clínicos para glioblastoma recém-diagnosticado. Embora o mecanismo exato ainda não seja completamente compreendido, os resultados iniciais sugerem que a terapia com campos elétricos pode melhorar a sobrevida em alguns pacientes, especialmente quando combinada com outros tratamentos como a quimioterapia (Stupp et al., 2017).

4. Discussão

Os resultados desta revisão destacam os avanços significativos nas abordagens terapêuticas do glioblastoma multiforme, especialmente no que diz respeito à combinação de novas tecnologias cirúrgicas com terapias adjuvantes

inovadoras. A ressecção cirúrgica, em particular, tem evoluído com o uso de 5-ALA e neuronavegação, que não só aumentam a taxa de ressecção tumoral, mas também proporcionam uma melhoria na sobrevida dos pacientes. Essas tecnologias têm permitido ressecções mais amplas com menores taxas de morbidade, o que representa um passo importante no tratamento do GBM, onde a remoção total do tumor está diretamente associada a melhores prognósticos.

A combinação de radioterapia com temozolomida, estabelecida como o padrão de tratamento desde os estudos de Stupp et al. (2005), ainda é considerada a principal terapia adjuvante. No entanto, as terapias-alvo e a imunoterapia oferecem novas possibilidades de tratamento, com o objetivo de superar a resistência ao tratamento convencional. A imunoterapia, que foi inicialmente mais eficaz em outros tipos de câncer, apresenta um desafio adicional no GBM devido à sua habilidade de evadir o sistema imunológico. A melhoria das estratégias imunológicas, incluindo o uso de inibidores de checkpoint e vacinas terapêuticas, pode trazer novas perspectivas no tratamento do GBM, mas esses resultados precisam ser validados em ensaios clínicos maiores (Pardoll, 2012).

Outro aspecto importante que surgiu durante a análise foi o papel das terapias emergentes, como os Tumor Treating Fields (TTF), que mostraram resultados promissores, especialmente quando combinados com temozolomida. Embora esses tratamentos ainda estejam sendo avaliados em ensaios clínicos, os primeiros resultados indicam que podem oferecer uma alternativa eficaz para pacientes com GBM que não respondem ao tratamento convencional. Além disso, a introdução de nanopartículas como sistemas de entrega de medicamentos também está abrindo novas fronteiras no tratamento direcionado, com a capacidade de aumentar a concentração de agentes terapêuticos diretamente nas células tumorais, minimizando efeitos colaterais.

Apesar dos avanços significativos, o GBM continua sendo um dos cânceres mais desafiadores devido à sua alta taxa de recorrência e resistência ao tratamento. A combinação de diferentes abordagens terapêuticas, incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e terapias emergentes, parece ser a chave para o tratamento eficaz, mas mais estudos são necessários para entender melhor como essas terapias podem ser integradas para melhorar os resultados a longo prazo.

5. Considerações Finais

O Glioblastoma Multiforme (GBM) continua sendo um dos cânceres mais desafiadores, tanto em termos de diagnóstico quanto de tratamento, devido à sua agressividade, alta taxa de recorrência e resistência a terapias convencionais. No entanto, os avanços nas abordagens terapêuticas têm mostrado resultados promissores e oferecido novas perspectivas no tratamento dessa doença devastadora.

A cirurgia permanece um pilar fundamental no tratamento do GBM, com a ressecção tumoral sendo a estratégia mais eficaz para prolongar a sobrevida dos pacientes. O uso de tecnologias modernas, como 5-ALA e neuronavegação, tem possibilitado ressecções mais amplas e precisas, melhorando as taxas de ressecção tumoral e reduzindo os riscos de morbidade. A importância da ressecção máxima segura foi reiterada, com evidências demonstrando que a remoção total do tumor está associada a melhores prognósticos. Contudo, a complexidade da localização do tumor e a agressividade celular do GBM exigem a combinação de múltiplas modalidades terapêuticas para otimizar os resultados.

A radioterapia associada à temozolomida, conforme estabelecido nos estudos de Stupp et al. (2005), ainda é considerada a principal abordagem adjuvante no tratamento do glioblastoma. Embora eficaz, novas terapias estão sendo investigadas para superar a resistência e melhorar a eficácia do tratamento. Terapias-alvo e imunoterapia, que incluem o uso de inibidores de checkpoint e vacinas terapêuticas, têm mostrado potencial em outros tipos de câncer, e estão sendo avaliadas para o tratamento do GBM. Contudo, a evasão imunológica do tumor representa um desafio adicional, sendo necessária a realização de mais estudos clínicos para validar a eficácia dessas abordagens.

As terapias emergentes, como os Tumor Treating Fields (TTF) e a nanotecnologia, também estão no centro das investigações. A combinação de TTF com temozolomida tem mostrado promissores resultados, particularmente em pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais. Além disso, a utilização de nanopartículas como sistemas de entrega de medicamentos tem o potencial de aumentar a concentração de agentes terapêuticos diretamente nas células tumorais, reduzindo efeitos colaterais e melhorando a eficácia do tratamento.

Apesar das inovações, o glioblastoma multifome continua sendo um desafio clínico, com altas taxas de recaída e resistência ao tratamento. A integração de diferentes modalidades terapêuticas, como cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e terapias emergentes, será provavelmente a chave para um tratamento mais eficaz e personalizado. No entanto, mais pesquisas e ensaios clínicos são necessários para estabelecer protocolos de tratamento combinados que possam maximizar a eficácia e melhorar os resultados a longo prazo.

Em conclusão, os avanços terapêuticos para o tratamento do GBM são notáveis, mas a luta contra o câncer ainda está longe de ser vencida. A constante evolução das tecnologias e abordagens terapêuticas, juntamente com uma compreensão mais profunda da biologia molecular do tumor, representa a melhor esperança para o futuro dos pacientes com glioblastoma.

Referências

- Agarwal, A., Teh, B. S., & McGarry, R. C. (2012). Targeted therapies in glioblastoma. *Cancer Journal*, 18(5), 483-487. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e318267b3b1>
- Agarwal, A., Teh, B. S., & McGarry, R. C. (2012). Targeted therapies in glioblastoma. *Cancer Journal*, 18(5), 483-487. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e318267b3b1>
- Berger, M. S., & Bindra, R. (2005). New approaches to the management of glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 23(27), 6195-6201. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.1416>
- Brenner, A. J., et al. (2025). Rhenium Obisbameda (186RNL) no tratamento de glioblastoma recorrente: Resultados promissores de um ensaio clínico de fase I. *Nature Communications*. Disponível em <https://academiamedica.com.br/blog/medicamento-inovador-pode-dobrar-sobrevida-de-pacientes-com-glioblastoma>
- Casarin, A. V., Seiffert, L. S., & Bilibio, L. (2020). Revisão narrativa: conceituação e método. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 12(12), e4025
- Cavalcante, A. L. F., & Oliveira, A. M. N. (2020). Revisão narrativa: aspectos relevantes para a construção na área da saúde. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 2(1), 44-51
- Chan, M. H., Harris, B., & Lee, A. S. (2021). Comparison of hypofractionated versus conventional fractionated radiation for glioblastoma. *The Lancet Oncology*, 22(4), 539-548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00032-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00032-6)
- Dobrikova, A. Y., Shcherbinin, D. P., & Sharipov, M. A. (2019). Oncolytic viral therapy: Current status and perspectives for glioblastoma. *Oncology Reports*, 42(4), 1291-1301. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7267>
- Duffau, H. (2006). Functional neuroplasticity in brain glioma: A review. *Journal of Neuro-Oncology*, 78(3), 353-358. <https://doi.org/10.1007/s11060-006-9125-3>
- Gabizon, A., Shmeeda, H., & Barenholz, Y. (2014). Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxil: Theory and reality. *Clinical Pharmacokinetics*, 43(5), 323-334. <https://doi.org/10.2165/00003088-200443050-00001>
- Godefroy, N., Foray, C., & Berthault, N. (2020). Gene therapy for glioblastoma: Current approaches and challenges. *Current Cancer Drug Targets*, 20(3), 221-230. <https://doi.org/10.2174/1568009620666200323151604>
- Hegi, M. E., Diserens, A. C., Gorlia, T., et al. (2005). MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, 352(10), 997-1003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043331>
- Kotecha, R., Ghia, A. J., & Suh, J. H. (2016). Radiotherapy for glioblastoma: Standard regimens and new developments. *Seminars in Radiation Oncology*, 26(2), 115-126. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2015.12.001>
- Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., ... & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro-Oncology*, 23(8), 1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
- Ostrom, Q. T., Cioffi, G., Gittleman, H., Patil, N., Waite, K., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2020). CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro-Oncology*, 22(Supplement_1), iv1-iv96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa200>
- Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>

- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Universidade Federal de Santa Maria. Disponível em <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/15824>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), v-vi. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Sanai, N., Berger, M. S., & Bindra, R. (2005). New approaches to the management of glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 23(27), 6195-6201. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.1416>
- Sanai, N., & Berger, M. S. (2009). Operative techniques for gliomas and the value of extent of resection. *Neurotherapeutics*, 6(3), 478-486. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2009.04.002>
- Sanai, N., & Berger, M. S. (2009). Glioma surgery in adults. *Handbook of Clinical Neurology*, 92, 581-602. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-3.00048-0>
- Sanai, N., Mirzadeh, Z., & Berger, M. S. (2008). Functional outcomes after resection of glioblastoma multiforme in eloquent brain regions. *Journal of Neurosurgery*, 108(1), 71-78. <https://doi.org/10.3171/jns.2007.108.1.71>
- Schulz, M., Van Gool, S. W., & Lee, J. K. (2012). Vaccination strategies for glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 30(8), 891-900. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.3697>
- Stupp, R., Hegi, M. E., Mason, W. P., et al. (2009). Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*, 10(5), 459-466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
- Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., et al. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, 352(10), 987-996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
- Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M. J. B., ... & Mirimanoff, R. O. (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, 352(10), 987-996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
- Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., et al. (2017). Effect of tumor-treating fields on survival in glioblastoma: A randomized clinical trial. *JAMA*, 318(23), 2306-2316. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18748>
- Topalian, S. L., Hodi, F. S., & Brahmer, J. R. (2015). Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(26), 2443-2454. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>
- Vora, S., et al. (2024). Abordagem inovadora no tratamento do glioblastoma: Terapia por feixe de prótons hipofracionada de curta duração em pacientes idosos. *The Lancet Oncology*. Disponível em <https://newsnetwork.mayoclinic.org/pt/2024/12/18/avanco-na-abordagem-no-tratamento-mostra-se-promissor-na-luta-contra-o-glioblastoma-o-tipo-mais-mortal-e-agressivo-de-cancer-no-cerebro/>
- Vredenburgh, J. J., Desjardins, A., & Herndon, J. E. (2007). Bevacizumab and irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical Oncology*, 25(30), 4722-4728. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.1170>
- Weigel, R. J., & Tzahar, E. (2002). Epidermal growth factor receptor mutations in glioblastoma and their implications for therapy. *Cancer Research*, 62(4), 999-1003. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-61-2-1>
- Wen, P. Y., Weller, M., Lee, E. Q., et al. (2017). Glioblastoma in adults: A society for neuro-oncology (SNO) and European Association of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on management. *Neuro-Oncology*, 19(8), 1043-1060. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox106>
- Yeku, O. O., & Brentjens, R. J. (2016). Immunotherapy for glioblastoma: Recent advances and future directions. *Clinical and Translational Oncology*, 18(4), 344-350. <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1529-5>