

Terapias-alvo no tratamento do glioblastoma em adultos: Uma revisão de escopo

Targeted therapies in the treatment of glioblastoma in adults: A scoping review

Terapias dirigidas en el tratamiento del glioblastoma en adultos: Una revisión del alcance

Recebido: 27/03/2024 | Revisado: 05/04/2024 | Aceitado: 06/04/2024 | Publicado: 10/04/2024

Rubia Nara Alves Ramos¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0068-7597>

Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil

E-mail: rubiaramos1999@gmail.com

Thelma Yuri Lago Matsuda¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0947-3780>

Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil

E-mail: tylmats@hotmail.com

Alexandra Czepula²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1622-997X>

Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil

E-mail: aleczepula@gmail.com

Resumo

Dentro do espectro das neoplasias primárias do sistema nervoso central, o glioblastoma é o subtipo mais prevalente, agressivo e letal, apesar das intervenções terapêuticas. Nesse cenário, a terapia-alvo, ao desenvolver medicamentos direcionados a moléculas específicas do processo carcinogênico, surge como uma opção verdadeiramente revolucionária. Portanto, esta revisão tem como objetivo mapear na literatura as terapias-alvo que são ou podem ser usadas no tratamento do glioblastoma em adultos visando a regressão do câncer. Este é um estudo metodológico de revisão de escopo. As bases de dados utilizadas foram: BVS, *Pubmed*, *Embase*, *Scopus* e BDTD. No total, foram identificados 637 estudos, dos quais 31 foram selecionados conforme critérios de inclusão; além disso, 4 artigos foram incluídos manualmente. Mediante a leitura, alguns fármacos, como o apatinibe, osimertinibe e cetuximabe, mostraram-se efetivos nos estudos realizados, contudo, carecem de aplicações em ensaios clínicos maiores para embasar sua incorporação nos esquemas de terapia padrão. O bevacizumabe já é consolidado no tratamento de glioblastoma recorrente e/ou terapia de segunda ou terceira linhas. Por fim, concluiu-se que embora o tratamento e prognóstico do paciente com glioblastoma ainda permaneça obscuro atualmente, acredita-se e tem-se esperança de que em um futuro promissor a terapia molecular direcionada servirá como aliada no tratamento curativo para esse câncer, visto que já há evidências de alguns melhorarem a qualidade de vida com alívio de sintomas, aumentarem o tempo livre de progressão da doença e/ou a sobrevida do paciente ainda que por determinado tempo.

Palavras-chave: Glioblastoma; Astrocitoma grau IV; Glioblastoma multiforme; Glioblastoma de células gigantes; Terapia-alvo; Terapia molecular dirigida.

Abstract

Within the spectrum of primary neoplasms of the central nervous system, glioblastoma is the most prevalent, aggressive and lethal subtype, despite therapeutic interventions. In this scenario, target therapy, by developing drugs targeted at specific molecules of the carcinogenic process, emerges as a truly revolutionary option. Therefore, this review aims to map in the literature the target therapies that are or can be used in the treatment of glioblastoma in adults aiming at cancer regression. This is a methodological scoping review study. The databases used were: VHL, PUBMED, EMBASE, SCOPUS and BDTD. In total, 637 studies were identified, of which 31 were selected according to inclusion criteria; In addition, 4 articles were included manually. Upon reading, some drugs, such as apatinib, osimertinib and cetuximab, proved to be effective in the studies carried out, however, they lack applications in larger clinical trials to support their incorporation into standard therapy regimens. Bevacizumab is already established in the treatment of recurrent glioblastoma and/or second- or third-line therapy. Finally, it was concluded that although the treatment and prognosis of patients with glioblastoma still remain unclear today, it is believed and hoped that in a promising future targeted molecular therapy will serve as an ally in the curative treatment for this cancer, as that there is already evidence that some improve quality of life with symptom relief, increase the time free from disease progression and/or patient survival, even for a certain period of time.

Keywords: Glioblastoma; Grade IV astrocytoma; Glioblastoma multiforme; Giant cell glioblastoma; Targeted therapy; Molecular targeted therapy.

¹ Acadêmica do Curso de Medicina das Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba (PR), Brasil.

² Professora Doutora do Curso de Medicina das Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba (PR), Brasil.

Resumen

Dentro del espectro de neoplasias primarias del sistema nervioso central, glioblastoma es lo más prevalente, agresivo y letal, a pesar de las intervenciones terapéuticas. Así, la terapia dirigida, que desarrolla fármacos dirigidos a moléculas específicas del proceso cancerígeno, surge como una opción verdaderamente revolucionaria. Así pues, esta revisión tiene como objetivo mapear en la literatura las terapias dirigidas que se usan o pueden usarse en el tratamiento del glioblastoma en adultos para lograr la regresión del cáncer. Esta es una revisión de alcance. Las bases de datos utilizadas fueron: BVS, PUBMED, EMBASE, SCOPUS y BDTD. En total se identificaron 637 estudios y 31 fueron seleccionados según criterios de inclusión; Además, se incluyeron 4 artículos manualmente. Al leer, algunos medicamentos, como apatinib, osimertinib y cetuximab, demostraron ser efectivos en los estudios realizados, aunque carecen de aplicaciones en ensayos clínicos más grandes que respalden su incorporación a regímenes terapéuticos estándar. Bevacizumab ya está establecido en el tratamiento del glioblastoma recurrente y/o en la terapia de segunda o tercera línea. Finalmente, se concluyó aún el tratamiento y pronóstico de los pacientes con glioblastoma siguen oscuros, se cree y espera que en un futuro promisorio la terapia dirigida sirva como aliada en el tratamiento curativo del cáncer, ya que existe evidencia de que algunos mejoran la calidad de vida con alivio de los síntomas, aumentan el tiempo libre de progresión y/o la supervivencia del paciente por un período de tiempo.

Palabras clave: Glioblastoma; Astrocitoma grado IV; Glioblastoma multiforme; Glioblastoma de células gigantes; Terapia dirigida; Terapia molecular dirigida.

1. Introdução

As células que compõem o Sistema Nervoso Central (SNC) são os neurônios e as células da glia, que são os astrócitos, os oligodendrócitos e as células ependimárias. Os neurônios correspondem à principal unidade funcional, interligando-se entre si para formar as redes neuronais, as quais recebem, processam e transmitem informações de todo o corpo, controlando as funções corporais e nossa percepção e interação com o meio externo. As células da glia, por sua vez, são essenciais para a homeostase, a nutrição e a proteção dessas redes neuronais e até são responsáveis por mediar suas interações (Lent, 2010).

1.1 Epidemiologia

Das neoplasias primárias do SNC, 80% têm origem das células gliais, correspondendo aos gliomas (Jiménez-Morales et al., 2022). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021), eles podem ser classificados em graus de 1 a 4, com base no nível de malignidade. Comumente, os gliomas de baixo grau (graus 1 e 2) apresentam boa diferenciação celular e são relativamente benignos. Em contraste, os gliomas de alto grau (graus 3 e 4) exibem anaplasia (indiferenciação celular) e são altamente malignos e invasivos. Os gliomas de grau 4 da linhagem astrocítica são especificamente chamados de glioblastomas (GBM) e são considerados a classe mais agressiva e letal de gliomas (Jiménez-Morales et al., 2022), além de também serem o tipo mais prevalente: 51% dos gliomas (Sousa et al., 2021), 38% de todos os tumores primários do SNC (*National Cancer Institute*, 2023) e aproximadamente 60% de todos os tumores cerebrais (EI Atat et al., 2023).

Conforme a OMS, o câncer representa a segunda principal causa de morte no mundo para todas as faixas etárias. E segundo dados de 2020 do Observatório Global do Câncer (Ferlay et al, 2020), os tumores do SNC foram responsáveis por mais de 250 mil mortes no mundo naquele ano. A sobrevida média de um paciente após o diagnóstico de glioblastoma é de apenas 15 meses (Molinari et al., 2019). Além da elevada mortalidade, os tumores malignos do SNC, especialmente o glioblastoma, apresentam alta agressividade, impactando grandemente não apenas a qualidade de vida do paciente, mas também afetando intensamente seu emocional e de sua família pelo declínio funcional e cognitivo do mesmo ao longo de sua terminalidade (Dias et al., 2022).

O glioblastoma afeta geralmente indivíduos acima dos 40 anos, aumentando a incidência com a idade (Sousa et al., 2021). Apesar das incertezas, parece ser claro que a ocorrência de GBM não envolve predisposição genética conhecida, nem existem evidências da sua associação a fatores de risco relacionados com estilos de vida como o tabagismo, drogas, hábitos

alimentares ou utilização de celulares. Está associada à ocorrência de polimorfismos, identificados por análise genômica, e também à exposição à radiação ionizante (Alves, 2022).

1.2 Apresentação Clínica

O paciente pode ser inicialmente assintomático ou apresentar sinais e sintomas inespecíficos, como cefaléia, irritabilidade, fadiga, apatia, esquecimento, náuseas e vômitos. Por sua rápida expansão e agressividade, em questão de meses aparecem sintomas neurológicos focais pela questão do efeito de massa, simulando sinais de acidente vascular encefálico (AVC) como: afasia, perda de controle motor, perda da consciência, paresias, parestesias e até mesmo plegia. O câncer também eleva a pressão intracraniana (PIC), que pode levar a sonolência, perda visual por compressão do quiasma ou nervo óptico, papiledema, síncope, convulsões, mal epiléptico e coma (Sousa et al., 2021). Também ocasiona, já inicialmente ou com a progressão do tumor, mudanças de personalidade e comportamento, alterações de humor e déficits cognitivos, afetando memória, linguagem, pensamento, raciocínio, aprendizagem e concentração (*National Cancer Institute*, 2023).

1.3 Diagnóstico e Tratamento

A ressonância magnética (RM) com contraste é a ferramenta diagnóstica de escolha para o glioblastoma. Estes tumores manifestam-se tipicamente como uma massa com aspecto necrótico, rodeada por anomalias de sinal sem realce, consistindo em edema e tumor infiltrativo. Hemorragia, alterações císticas ou realce multicêntrico também estão frequentemente presentes. A ressonância magnética também fornece detalhes anatômicos essenciais do tumor e de suas estruturas cerebrais adjacentes para o planejamento cirúrgico (Wen et al., 2020).

As mutações na IDH (isocitrato desidrogenase) são as primeiras a aparecer no processo de formação do tumor, onde têm um papel fundamental e são considerados marcadores confiáveis e objetivos para o diagnóstico e avaliação do prognóstico do GBM. A detecção destas mutações é possível usando técnicas, por exemplo, de imunohistoquímica, *Polymerase Chain Reaction* (PCR) ou espectrometria de massa a partir do tecido tumoral recolhido durante a biópsia. Outro biomarcador possivelmente presente e identificável é a co-deleção 1p/19q. A mutação do promotor TERT pode ser um marcador substituto ou confirmatório para essa co-deleção (Alves, 2022). Os doentes com esta co-deleção apresentam uma progressão da doença mais lenta quando tratados com agentes alquilantes, sendo, por isso, considerada um biomarcador preditivo do benefício da quimioterapia. A metilação do promotor de MGMT (*O6-methylguanine-DNA Methyltransferase*) é usada como biomarcador preditivo da resposta à temozolamida, podendo ser avaliado por PCR ou outras técnicas (Alves, 2022).

Em relação à terapia antitumoral, seja para o glioblastoma ou para os gliomas em geral, o tratamento cirúrgico com ressecção máxima segura, juntamente com a radioterapia e quimioterapia, são os métodos terapêuticos padrões utilizados (Silva et al., 2015). A temozolomida (TMZ) constitui o principal quimioterápico de uso no tratamento de GBM (Wen et al., 2020).

Entretanto, a complexidade anatômica apresentada pelo SNC, juntamente com a agressividade apresentada especialmente pelo glioblastoma, dificulta ou até inviabiliza a ressecção cirúrgica total e apesar dos progressos nos campos da quimioterapia e radioterapia, estes tipos de tratamento geram concomitantemente muitas reações adversas desagradáveis, impactando a qualidade de vida, além do fato desses pacientes continuarem com o risco de recidiva e progressão do tumor (Silva et al., 2015). Segundo estudos, todos os glioblastomas irão eventualmente progredir ou recidivar em quase todos os pacientes (Sim et al., 2018; Yang et al., 2022). Aproximadamente 70% apresentaram recorrência após um ano do diagnóstico (Szklenner et al., 2022). As opções terapêuticas nos casos de progressão ou recorrência incluem repetição de citorredução cirúrgica, radioterapia, temozolamida, lomustina, carmustina e bevacizumabe (Alves, 2022; Birzu et al., 2020; Sim et al., 2018).

No entanto, não existe um padrão global e o prognóstico é limitado. Os pacientes são então incentivados a se inscreverem em ensaios clínicos para terem acesso a novas terapias (Sim et al., 2018).

1.4 Terapia-Alvo

A terapia-alvo, também chamada de terapia molecular direcionada, tem emergido, então, como uma opção terapêutica revolucionária. Os agentes-alvo são direcionados contra vias oncogênicas específicas, incluindo receptores de fatores de crescimento, vias de sinalização aberrantes e ciclo celular ou pontos de controle imunológico (Scherm et al., 2023).

Os dois principais tipos de terapia-alvo são os anticorpos monoclonais e os inibidores de moléculas pequenas (Orzetti et al., 2022). Várias moléculas são o foco de ensaios clínicos para terapia-alvo no glioblastoma. Estes incluem moléculas implicadas em vias de sobrevivência, vias do ciclo celular e metabolismo (EI Atat et al., 2023).

A terapia molecularmente direcionada continua a ser um conceito favorável na medicina personalizada que levou a um aumento considerável no tempo de sobrevivência (Schäfer et al., 2019). Por serem direcionados a vias oncogênicas específicas, os agentes de terapia-alvo podem, portanto, ser mais efetivos e propiciar menos efeitos colaterais sistêmicos se comparados com as abordagens radioquimioterápicas tradicionais (Scherm et al., 2023). Os glioblastomas são altamente adequados para terapia molecular direcionada, porque possuem um conjunto de lesões moleculares já definidas e interrupções nas vias de sinalização que apresentam alvos claros (Mischel et al., 2003).

Em vista disso, a escolha do tema do projeto baseia-se no fato de que essa terapia pode ser considerada uma auspiciosa alternativa para o tratamento principal ou (neo)adjuvante do glioblastoma. De modo que essa revisão de escopo tem como objetivo consolidar o conhecimento atual sobre as terapias-alvo que são ou podem ser utilizadas no tratamento do glioblastoma em adultos, fornecendo informações valiosas para profissionais de saúde, pesquisadores e pacientes que buscam opções terapêuticas alternativas eficazes.

2. Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma Revisão de Escopo, estruturada com base no disposto por Arksey e O'Malley (2005) seguindo as diretrizes do protocolo PRISMA-Scr (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*). O título dessa revisão apresenta-se devidamente registrado no *Open Science Framework* (OSF), um projeto de *software* livre de código aberto que facilita a colaboração na pesquisa científica, sob o link: <https://osf.io/gws8n/>.

O protocolo PRISMA-Scr estabelece que a estratégia para formular a pergunta de pesquisa deve utilizar o acrônimo PCC (População, Conceito e Contexto). Diante disso, os elementos definidos para formular a pergunta norteadora deste trabalho foram: P, pacientes adultos oncológicos; C, tratamento do glioblastoma; e C, terapia alvo para a regressão do câncer. As informações referentes ao acrônimo PCC estão apresentadas no Quadro 1 abaixo:

Quadro 1 - Acrônimo PCC (População, Conceito e Contexto).

<i>Population/ População</i>	<i>Adult cancer patients/ Pacientes adultos oncológicos</i>
	AND
<i>Concept/ conceito</i>	<i>Glioblastoma treatment/ Tratamento do glioblastoma</i>
	AND
<i>Context/ contexto</i>	<i>Targeted therapy for regression/ Terapia alvo para a regressão do câncer</i>

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

Ao considerar o acrônimo, estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa: “*Entre as terapias-alvo disponíveis, quais são ou podem ser utilizadas no tratamento do glioblastoma em adultos visando a regressão do câncer?*”.

Para responder à pergunta de pesquisa, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: Pubmed, Embase, Scopus, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e BDTD (Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações), sendo os descritores utilizados em cada uma discriminados no Quadro 2 abaixo:

Quadro 2 - Estratégia de Busca por base de dados.

BASE DE DADOS	MESH/DeCS - DESCRITORES
BVS	(`glioblastoma` OR `astrocytoma grade IV` OR `grade IV astrocytoma` OR `glioblastoma multiforme` OR `giant cell glioblastoma`) AND (`Molecular Targeted Therapy`) AND (`adult`) NOT (`animals`)
PUBMED	(`glioblastoma` OR `astrocytoma grade IV` OR `grade IV astrocytoma` OR `glioblastoma multiforme` OR `giant cell glioblastoma`) AND (`Molecular Targeted Therapy`) AND (`adult`) NOT (`animals`)
EMBASE	(`glioblastoma` OR `astrocytoma grade iv` OR `grade iv astrocytoma` OR `glioblastoma multiforme` OR `giant cell glioblastoma`) AND `molecular targeted therapy` AND `adult` NOT `animals`
SCOPUS	((glioblastoma) OR ({glioblastoma multiforme}) OR ({high grade glioma}) AND ({targeted therapy}) AND (adult) AND NOT (animals) AND NOT (pediatric))
BDTD	(`glioblastoma` OR `astrocitoma`) AND (`terapia-alvo`)

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

Como critérios de inclusão foram incluídos estudos primários e secundários com seus diversos tipos e abordagens metodológicas, que abordem o tema *terapia-alvo para o tratamento de glioblastoma em adultos que apresentam regressão do tumor*, sem corte temporal e de idioma.

Como critérios de exclusão os estudos que não apresentarem uso da terapia-alvo como forma terapêutica principal ou (neo)adjuvante, estudos que não demonstrarem comprovada ou possível regressão do tumor com uso daquela terapia-alvo, estudos voltados para o tumor em crianças ou idosos, estudos em animais e estudos de acesso restrito.

A seleção das fontes de pesquisa foi conduzida por duas revisoras independentes em múltiplas etapas, baseadas na análise de títulos, resumos e textos completos dos artigos.

Na primeira etapa, uma busca inicial nas bases de dados mencionadas foi realizada, com foco na avaliação dos títulos e resumos dos artigos. Posteriormente, foram excluídas as duplicatas e uma segunda triagem foi conduzida entre os artigos previamente selecionados, envolvendo a leitura completa de cada um. Após a revisão integral dos trabalhos, estes foram classificados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, resultando em sua seleção ou descarte. Em situações de divergências relativas à inclusão ou exclusão de um estudo, as revisoras resolveram eventuais discordâncias por meio de discussões, alcançando um consenso mútuo.

Os artigos selecionados foram elencados em uma planilha (QUADRO 3) com os seguintes dados: título, autores, ano de publicação e revista, e serão apresentados na sequência. No intuito de complementar a discussão, foram incluídos quatro artigos que foram usados para a introdução, sendo estes identificados como artigos incluídos manualmente na FIGURA 1.

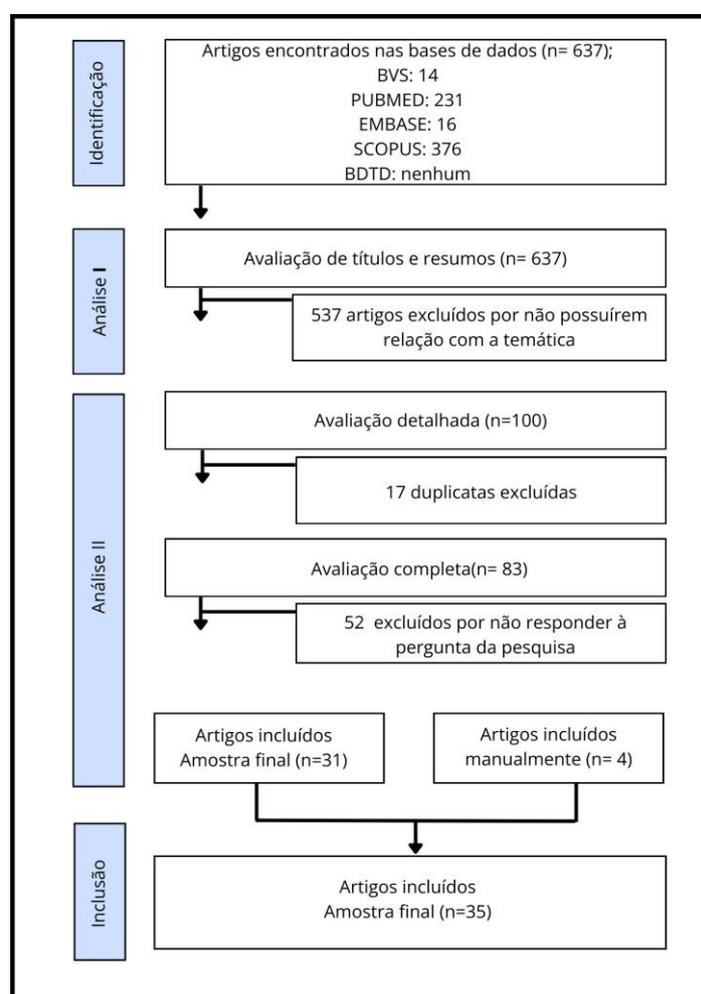
A extração de dados foi realizada pelas duas revisoras independentes, as quais incluíram informações específicas dos agentes de terapia-alvo contra o glioblastoma, evidenciando seu mecanismo de ação e os dados aparentes na literatura sobre sua aplicabilidade e efetividade na regressão tumoral.

3. Resultados

No total, foram identificados 637 estudos. Após triagem dos títulos e resumos, foram selecionados 100 artigos. Retirando-se as duplicatas, ficaram 83 documentos para a leitura completa. Posteriormente à leitura na íntegra, 31 estudos atendiam aos critérios de inclusão. Ademais, 4 estudos foram incluídos manualmente para complementar a discussão. As divergências entre os revisores foram discutidas, chegando-se ao consenso.

O processo de seleção dos estudos para esta revisão seguiu as recomendações do JBI (*Joanna Briggs Institute*) de acordo com a lista de verificação adaptada do PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*). O fluxograma desta metodologia está ilustrado abaixo na Figura 1:

Figura 1 - Processo de seleção dos estudos.



Fluxograma da metodologia utilizada no estudo. Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

A revisão abrangeu estudos publicados no período de 2003 a 2023. A maioria dos estudos selecionados foi publicada em inglês, enquanto alguns foram escritos em japonês ou chinês. O Quadro 3 abaixo apresenta as informações detalhadas dos artigos quanto a autores, título, ano de publicação e revista:

Quadro 3 - Artigos incluídos.

Autores	Título	Ano de Publicação	Revista
Ahir BK, Engelhard HH, Lakka SS.	Tumor Development and Angiogenesis in Adult Brain Tumor: Glioblastoma.	2020	<i>Mol Neurobiol</i>
Aldaz P, Arozarena I.	Tyrosine Kinase Inhibitors in Adult Glioblastoma: An (Un)Closed Chapter?	2021	<i>Cancers (Basel).</i>
Alves, M.B	*Terapias Avançadas para o Glioblastoma	2022	<i>Monografia de Mestrado em Biotecnologia farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra</i>
Belda-Iniesta C, Carpeño Jde C, Saenz EC, Gutiérrez M, Perona R, Barón MG.	Long term responses with cetuximab therapy in glioblastoma multiforme	2006	<i>Cancer Biology and Therapy</i>
Birzu C, French P, Caccese M, Cerretti G, Idhah A, Zagonel V, Lombardi G.	Recurrent Glioblastoma: From Molecular Landscape to New Treatment Perspectives.	2020	<i>Cancers (Basel).</i>
Ding, X., Sun, J., Fan, T., Li, B.	A case report of targeted therapy with apatinib in a patient with recurrent high grade glioma	2018	<i>Medicine (United States)</i>
Eimer S, Belaud-Rotureau MA, Airiau K, Jeanneteau M, Laharanne E, Véron N, Vital A, Loiseau H, Merlio JP, Belloc F.	Autophagy inhibition cooperates with erlotinib to induce glioblastoma cell death	2011	<i>Cancer Biology and Therapy</i>
El Atat, O; Naser, R; Abdelhalek, M; Habib, RA; El Sibai, M.	Molecular targeted therapy: A new avenue in glioblastoma treatment (Review)	2023	<i>Oncology Letters</i>
Fanelli GN, Grassini D, Ortenzi V, Pasqualetti F, Montemurro N, Perrini P, Naccarato AG, Scatena C.	Decipher the glioblastoma microenvironment: The first milestone for new groundbreaking therapeutic strategies	2021	<i>Genes</i>
Faustino, A. C. C.	*Padrões de recorrência e desfecho de glioblastoma multiforme tratados com quimiorradioterapia e temozolomida adjuvante	2022	<i>Mestrado Profissionalizante na Universidade de São Paulo</i>
Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN.	Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system.	2022	<i>Cancer</i>
Hottinger AF, Stupp R, Homicsko K.	Standards of care and novel approaches in the management of glioblastoma multiforme.	2014	<i>Chin J Cancer.</i>
König D, Hench J, Frank S, Dima L, Bratic Hench I, Läubli H.	Larotrectinib Response in NTRK3 Fusion-Driven Diffuse High-Grade Glioma	2022	<i>Pharmacology</i>
Lombardi, G.,Caccese, M.,Padovan, M., Di Sarra, F.,Zagonel, V.	Regorafenib in recurrent glioblastoma patients: A large and monocentric real-life study	2021	<i>Cancers</i>
Mischel, P.S., Cloughesy, T.F.	Targeted molecular therapy of GBM	2003	<i>Brain Pathology</i>
Nguyen, H.; Guz-montgomery, K; Lowe, DB.; Saha, D.	Pathogenetic features and current management of glioblastoma	2021	<i>Cancers</i>
Okamoto, Saori; Nitta, Masayuki; Maruyama, Takashi; Sawada, Tatsuo; Komori, Takashi; Okada, Yoshikazu; Muragaki, Yoshihiro.	Bevacizumab changes vascular structure and modulates the expression of angiogenic factors in recurrent malignant gliomas	2016	<i>Brain Tumor Pathology</i>
Qin, A., Musket, A., Musich, P.R.,Schweitzer, J.B., Xie, Q.	Receptor tyrosine kinases as druggable targets in glioblastoma: Do signaling pathways matter?	2021	<i>Neuro-Oncology Advances</i>

Reardon D.A., Turner S., Peters K.B, Desjardins A, Gururangan S, Sampson JH, McLendon RE, Herndon JE, Jones LW, Kirkpatrick JP, Friedman AH, Vredenburgh JJ, Bigner DD, Friedman HS.	A review of VEGF/VEGFR-targeted therapeutics for recurrent glioblastoma.	2011	<i>J Natl Compr Canc Netw.</i>
Rhun E.L, Chamberlain M.C, Zairi F, Delmaire C, Idhah A, Renaud F, Mauraage C.A, Grégoire V,	Patterns of response to crizotinib in recurrent glioblastoma according to ALK and MET molecular profile in two patients	2015	<i>Case Reports</i>
Schäfer N, Gielen GH, Rauschenbach L, Kebir S, Till A, Reinartz R, Simon M, Niehusmann P, Kleinschnitz C, Herrlinger U, Pietsch T, Scheffler B, Glas M.	Longitudinal heterogeneity in glioblastoma: moving targets in recurrent versus primary tumors.	2019	<i>J Transl Med.</i>
Scherm A, Ippen FM, Hau P, Baurecht H, Wick W, Gempt J, Knüttel H, Leitzmann MF, Seliger C.	Targeted therapies in patients with newly diagnosed glioblastoma-A systematic meta-analysis of randomized clinical trials.	2023	<i>Int J Cancer.</i>
Sim HW, Morgan ER, Mason WP.	Contemporary management of high-grade gliomas.	2018	<i>CNS Oncol.</i>
Sousa, G. C. de ., Scantamburlo Junior, D., Simonato, L. E.	*A Heterogeneidade do Glioblastoma e Tratamentos	2021	<i>Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências E Educação</i>
Staedtke V, Bai RY, Laterra J.	Investigational new drugs for brain cancer.	2016	<i>Expert Opin Investig Drugs.</i>
Stensjoen, A. L., Solheim, O., Kvistad, K. A., Haberg, A. K., Salvesen, O., Berntsen, E. M.	* Growth dynamics of untreated glioblastomas in vivo	2015	<i>Neuro-oncology</i>
Szklener K., Rodzajewska A., Kurylo W., Mandziuk S.	New therapeutic strategies based on molecularly targeted therapy in glioblastoma - A case report and review of the literature	2022	<i>Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences</i>
Tejera, D.,Kushnirsky, M.,Gultekin, S.H., Steelman, L.,De La Fuente, M.I.	Ivosidenib, an IDH1 inhibitor, in a patient with recurrent, IDH1-mutant glioblastoma: A case report from a Phase i study	2020	<i>CNS Oncology</i>
Wagle N, Nguyen M, Carrillo J, Truong J, Dobrawa L, Kesari S.	Characterization of molecular pathways for targeting therapy in glioblastoma.	2020	<i>Chin Clin Oncol.</i>
Wang Y, Liang D, Chen J, Chen H, Fan R, Gao Y, Gao Y, Tao R, Zhang H.	Targeted Therapy with Anlotinib for a Patient with an Oncogenic FGFR3-TACC3 Fusion and Recurrent Glioblastoma	2021	<i>Oncologist</i>
Wen, P Y.; Weller, M; Lee, E.Q; Alexander, B.M.; Barnholtz-Sloan, J.S.; Barthel, F.P.; Batchelor, T.; Bindra, R S.; Chang, S.M.; Antonio C.E.; Cloughesy, T.F.; DeGroot, J F	Glioblastoma in adults: A Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions	2020	<i>Neuro-Oncology</i>
Winograd, E., Germano, I., Wen, P., Olson, J.J., Ormond, D.R.	Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines update on the role of targeted therapies and immunotherapies in the management of progressive glioblastoma	2022	<i>Journal of Neuro-Oncology</i>
Yang, K; Wu, Z; Zhang, H; Zhang, N;Wu, W; Wang, Z; Dai, Z; Zhang, X; Zhang, L; Peng, Y; Ye, W; Zeng, W	Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches	2022	<i>Molecular Cancer</i>
Yuntao L, Qi S, Ouyang H, Li Z, Yin Y, Shi J, Qiu X, Mo Y.	Preliminary clinical evaluations of bevacizumab for recurrent malignant glioma in Chinese patients	2014	<i>Chinese Medical Journal</i>
Zhang, H.,Chen, F.,Wang, Z.,Wu, S.	Successful treatment with apatinib for refractory recurrent malignant gliomas: A case series	2017	<i>Oncotargets and Therapy</i>

*artigos incluídos manualmente. Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

4. Discussão

Além das informações referentes aos agentes de terapia-alvo, foram compilados conhecimentos acerca do processo de gênese e crescimento tumorais do glioblastoma, influência da barreira hematoencefálica para a biodisponibilidade de agentes-alvo no tecido cerebral, características do microambiente tumoral, variabilidade genética e classificação relacionados ao glioblastoma - informações essas que são extremamente relevantes ao tema, pois influenciam na efetividade e resposta tumoral ao tratamento com terapia-alvo. Em seguida a esses dados, os principais agentes ou classes de terapia-alvo evidenciados na literatura serão apresentados. O estudo, contudo, apresenta algumas limitações, pois alguns relatos de caso usados nesta revisão não forneceram informações sobre o desfecho final dos pacientes e outros limitavam-se a relatos de casos com um número reduzido de participantes. Ademais, alguns artigos de revisão listaram vários ensaios clínicos e mencionaram diversos fármacos de terapia-alvo, mas não apresentaram conclusões sobre a eficácia da terapia.

Classificação

O glioblastoma, também chamado de astrocitoma de alto grau, astrocitoma grau 4 da OMS, glioblastoma multiforme ou glioblastoma de células gigantes, pode ser primário, quando surge sem um precursor clínico conhecido, ou secundário, quando oriundo da progressão molecular associada à elevação do grau de malignidade de um glioma prévio (Sousa et al., 2021). Embora sejam histologicamente semelhantes, apresentam perfis genéticos diferentes (Nguyen et al., 2021).

Com base na análise do *Cancer Genome Atlas*, quatro subclasses diferentes de GBM são definidas conforme sua assinatura genômica: I) subtipo neural; II) o subtipo pró-neural; III) o subtipo mesenquimal; e IV) o subtipo clássico (EI Atat et al., 2023), o que impacta na escolha do tratamento de terapia-alvo.

Mutações nos genes que codificam as enzimas metabólicas isocitrato desidrogenase 1 e 2 (IDH1 e IDH2) foram identificadas nos gliomas. Essas alterações moleculares foram, então, incorporadas pela primeira vez na classificação de tumores do SNC da OMS (Genebra, Suíça) em 2016, demonstrando o prognóstico clínico dessas mutações e seu impacto na sobrevida (Tejera et al., 2020).

Os GBMs são então divididos, de acordo com a OMS, em 2 categorias diferentes: GBM IDH-selvagem e GBM IDH-mutante. O GBM IDH-selvagem representa 90% dos casos de GBM (Alves, 2022). Os astrocitomas difusos IDH-mutante apresentam um prognóstico mais favorável em comparação com os IDH-selvagem (Gritsch et al., 2022).

Características Patogênicas do Glioblastoma

a) Gênese e Crescimento Tumoral

Aproximadamente metade dos GBM primários ocorrem nos lobos cerebrais, sendo em média 25% localizados no lobo frontal, 20% no lobo temporal, 13% no lobo parietal e 3% no lobo occipital. O tumor cresce de maneira infiltrativa, característica que dificulta sua remoção cirúrgica e piora o prognóstico da doença (Nguyen et al., 2021). Glioblastomas não tratados crescem a uma taxa média de 1,4% ao dia e dobram de tamanho aproximadamente a cada 49,6 dias, com significativa variabilidade entre os pacientes (Stensjoen et al., 2015).

Apesar das abordagens cirúrgicas agressivas, dos regimes de radioterapia otimizados e de uma ampla variedade de quimioterapias citotóxicas, a sobrevida média dos pacientes com GBM é de aproximadamente um ano a partir do momento do diagnóstico – a mesma que era há 10 anos (Mischel et al., 2003).

O GBM apresenta uma heterogeneidade tumoral (molecular, celular e imunológica) que é fundamental para seu desenvolvimento, crescimento e resistência ao tratamento (Nguyen et al., 2021). As diferenças entre os glioblastomas são ainda mais complicadas pela existência de heterogeneidade intratumoral tanto a nível molecular como funcional. Por exemplo,

diferentes regiões dentro do mesmo tumor podem conter células com composições genéticas distintas, subtipos transcricionais, e/ou cinética de proliferação (Wen et al., 2020).

RTKs (do inglês, receptor *tyrosine kinase*) são uma subclasse de receptores tirosina quinases que levam à fosforilação de uma proteína receptora transmembrana usando trifosfato de adenosina (ATP). A família RTK humana possui 58 membros conhecidos; estes são ainda classificados em 20 subfamílias de vários membros, incluindo EGFR, VEGFR, PDGFR, FGFR e MET, que são os RTKs mais comumente estudados na iniciação e progressão do glioma. A alteração genética dos RTKs é comum no GBM (Qin et al., 2021). A hiperativação oncogênica do RTK é impulsionada por múltiplos mecanismos, como amplificação e superexpressão do gene RTK, resultando em oligomerização do receptor independente do ligante, mutação do receptor resultando em ativação constitutiva e superexpressão do ligante (Staedtke et al., 2016). Mutações ou deleções adicionais de genes supressores de tumor, como TP53, NF1 e PTEN, aceleram ainda mais a atividade de RTK/RAS/PI3K, promovendo o início do glioma e a progressão maligna (Qin et al., 2021).

Além da sensibilidade diferencial intrínseca ao medicamento em diferentes subpopulações do câncer, as células de GBM também apresentam notável plasticidade como meio de contornar os efeitos tóxicos da terapia. Em resposta aos inibidores de RTK direcionados, foi demonstrado que o glioblastoma se adapta e sobrevive através de uma ampla variedade de mecanismos, incluindo a regulação dinâmica do DNA extracromossômico, remodelação da cromatina para um estado persistente de ciclo lento/tolerância a medicamentos, supressão do supressor de tumor PTEN e reativação de vias de sinalização oncogênica (Wen et al., 2020).

Um estudo com análise comparativa de 34 amostras de tecidos pareados de GBM primário versus recorrente, demonstrou que a distribuição e frequência de alvos potencialmente terapêuticos podem mudar substancialmente durante a evolução da doença. Outro fator que pode influenciar a heterogeneidade das amostras emparelhadas é o efeito da terapia primária, incluindo radio/quimioterapia com temozolomida. Desse modo, o *status* da expressão do alvo molecular, conforme determinado no momento da ressecção primária, pode não necessariamente apresentar um direcionamento do tratamento da recorrência do tumor, geralmente ocorrendo entre 6-9 meses depois (Schäfer et al., 2019).

Essa afirmação implica diretamente na prática clínica, visto que os procedimentos de rotina atuais dependem dos resultados da análise da ressecção primária do GBM para a previsão da terapia personalizada de segunda linha (Schäfer et al., 2019). Abordagens alternativas de combinação, como aquelas que têm como alvo redes funcionais de sinalização ortogonais para induzir letalidade no glioblastoma, são opções potenciais para aumentar as respostas às terapias contra o fator genético primário (Wen et al., 2020).

Sugere-se então realizar uma nova verificação da expressão alvo tecidual do GBM recorrente, viabilizando abordar com precisão uma terapia molecularmente direcionada de segunda e terceira linhas e assim por diante (Schäfer et al., 2019).

b) Barreira Hematoencefálica

A barreira hematoencefálica (BHE) é uma membrana muito seletiva que limita a entrada de medicamentos, biomoléculas e células no sistema nervoso central. Existem vários mecanismos para as substâncias atravessarem a BHE como difusão transmembrana, transporte ativo, entre outros. A difusão passiva de pequenas moléculas através da BHE depende da sua lipofilicidade; pequenas moléculas hidrofóbicas se difundem transcelularmente, enquanto pequenos compostos hidrofílicos podem entrar no cérebro pela rota paracelular (Aldaz et al., 2021).

O transporte ativo através do endotélio da BHE é regulado por transportadores cassetes de ligação ao ATP (transportadores ABC) localizados nas paredes dos vasos. Os transportadores ABC mais comuns são a glicoproteína P (gp-P; também conhecida como ABCB1) e a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP; também conhecida como ABCG2). Os transportadores ABC regulam o efluxo do endotélio para o compartimento luminal. No entanto, esses transportadores ABC

são frequentemente responsáveis por diminuir a taxa de captação de potenciais medicamentos que atravessam a BHE, uma vez que a maioria dos medicamentos antineoplásicos de baixo peso molecular são substratos para proteínas ABC. Por exemplo, o acúmulo cerebral de TKIs (inibidores de tirosina kinase), como regorafenibe, gefitinibe e tivozanibe, é restringido pela glicoproteína-P e BCRP (Aldaz et al., 2021).

c) Microambiente Tumoral

O microambiente tumoral (TME) do GBM é composto por vários tipos celulares, como: células residentes em tecidos (por exemplo: neurônios e astrócitos), células mieloides (por exemplo: micróglia), macrófagos derivados da medula óssea, células imunitárias (por exemplo: células linfóides) e células endoteliais (por exemplo: fibroblastos), cercados por uma matriz extracelular distinta. A interação entre essas células e o estroma associado é crucial para a homeostase do tecido neural e crescimento do tumor, incluindo início da doença, progressão e resultado do paciente (Fanelli et al., 2021).

O microambiente tumoral do GBM é imunodeprimido, principalmente devido a presença de células T disfuncionais e células supressoras. A disfunção das células T resulta de diversos mecanismos que envolvem: a senescência, devido ao estresse metabólico e possíveis danos nos telômeros; a tolerância, mediada pela indução de apoptose e recrutamento de células T reguladoras; a anergia, devido à disfunção genética e metabólica; a exaustão, resultante da co-expressão de moléculas de checkpoint imunológico, como PD-1; e a ignorância, possivelmente devido a perda de receptor (Fanelli et al., 2021; Nguyen et al., 2021). As células T reguladoras (Tregs) ou células T imunossupressoras desempenham o papel de tolerância imunológica e proteção contra a autoimunidade (Fanelli et al., 2021).

De maneira a ilustrar a relevância do microambiente tumoral na escolha e resposta terapêutica, sabe-se que o tratamento inicial ou recorrente com bevacizumabe (ou BEV, que se liga ao VEGF-A e impede a angiogênese através das vias que ele ativa) já é aprovado em vários países, pois é evidente a redução transitória, mas dramática, tanto das lesões quanto dos edemas periféricos, mas a recorrência e invasão tumoral rápida e incontrolável ocorrem vários meses após a administração dessa terapia-alvo. Os mecanismos de resistência tumoral à terapia com bevacizumabe são bem estudados, porém ainda incertos (Okamoto et al., 2016).

Em um estudo que teve como objetivo investigar as alterações nas estruturas vasculares e expressão de fatores angiogênicos, quatro pacientes com gliomas malignos recorrentes tratados com BEV foram avaliados. Amostras da peça cirúrgica inicial foram comparadas com aquela obtida após a morte, para esclarecer o mecanismo de resistência a bevacizumabe nesses casos. Como resultados, acharam que: I) não houve alteração significativa no número de vasos tumorais entre as peças cirúrgicas e autopsiadas; e II) em relação à expressão de fatores angiogênicos, o VEGF-A estava presente em todos os tumores na cirurgia inicial, mas sua expressão foi reduzida em todos os tecidos autopsiados, exceto em um dos casos, enquanto as expressões de Flt-1, bFGF e PDGF-BB (outros marcadores angiogênicos) estavam aumentadas. Isso sugere que a expressão de VEGF-A é suprimida persistentemente pelo BEV, e que a regulação positiva de outros fatores angiogênicos compensa sua perda em pericitos e células tumorais, levando à resistência à bevacizumabe (Okamoto et al., 2016).

O glioblastoma é reconhecido como um tumor agressivo, resistente e atualmente incurável. Os resultados terapêuticos com qualquer modalidade de tratamento são sombrios (Faustino, 2022). Seu microambiente é complexo e passível de mudanças durante a progressão da doença (Nguyen et al., 2021), sendo uma das principais explicações para a resistência ao tratamento e recorrência do tumor. Ademais, os variados subtipos de GBM apresentam distintos microambientes tumorais entre si, destacando a necessidade de tratamento individualizado (Fanelli et al., 2021). Novas abordagens, portanto, são necessárias (Mischel et al., 2003).

d) Variabilidade Genética

A multiplicidade de alterações genéticas observadas nos tumores do SNC inclui substituições de bases, inserções e deleções, alterações no número de cópias e rearranjos genéticos. Os genes comumente afetados incluem aqueles que codificam os receptores tirosina quinases [RTKs] e seus parceiros de sinalização a jusante: receptor do fator de crescimento epidérmico [ErbB1/EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4], receptor α do fator de crescimento derivado de plaquetas [PDGFR- α e PDGFR- β], receptores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR 1 à 4), receptores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR1, FGFR2), Met tirosina-proteína quinase [MET], sarcoma murino V-raf viral homólogo de oncogene B [BRAF], fosfoinositídeo 3-quinase [PI3K], regulação do ciclo celular (p53, inibidores de quinase dependentes de ciclina 2A e 2B [CDKN2A/B], quinase dependente de ciclina 4 [CDK4], gene de suscetibilidade ao retinoblastoma [RB1]), manutenção de telômeros (transcriptase reversa da telomerase [TERT], α -talassemia/retardo mental ligado ao X [ATRAX]) e organização da cromatina (isocitrato desidrogenase [IDH], mutações de histonas e modificações epigenéticas) (Gritsch et al., 2021; Staedtke et al., 2016).

A identificação destas alterações moleculares específicas do câncer e a compreensão mais profunda dos seus efeitos na biologia tumoral traduziram-se num melhor diagnóstico e classificação e prognóstico mais preciso da maioria dos tumores do SNC, transformando a prática clínica (Gritsch et al., 2022; Staedtke et al., 2016).

Em seguida, serão citadas as principais variações genéticas encontradas no glioblastoma e sua relevância:

MGMT (O6-metilguanina-DNA metiltransferase)

Vários ensaios de fase III demonstraram que a presença de metilação do promotor MGMT resulta em sobrevida média aproximadamente 50% mais longa para pacientes com glioblastoma tratados com TMZ. Em glioblastomas sem metilação do promotor MGMT (O6-metilguanina-DNA metiltransferase), a TMZ tem pouco ou nenhum benefício (Wen et al., 2020). MGMT é uma proteína de reparo de DNA que reverte o dano induzido por agentes quimioterápicos alquilantes. A metilação do promotor do gene resulta na diminuição da expressão desta enzima e, assim, torna as células tumorais mais suscetíveis a agentes alquilantes (Hottinger et al., 2014).

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) e VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é um dos principais elementos envolvidos no crescimento tumoral pela formação de vasculatura que “alimenta” as células neoplásicas. Os tumores sustentados por esse fator, tendem a expressar significativo número de seus receptores (VEGFR) (Ding et al., 2018).

É bem reconhecido que o VEGF é altamente expresso em células de glioma, e a expressão de VEGF em HGGs (gliomas de alto grau) é significativamente maior do que no glioma de baixo grau (Ding et al., 2018).

A família de genes VEGF inclui 6 glicoproteínas secretadas (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E e fator de crescimento placentário [PlGF]). A família de receptores VEGF (VEGFR) inclui VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3, neuropilina-1 (NRP-1) e NRP-2, que exibem diferentes afinidades de ligação dos homólogos de VEGF (Reardon et al., 2011).

EGF (Epidermal Growth Factor) e EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

Do ponto de vista genético, a mutação e amplificação do EGFR são as alterações mais frequentes do RTK, ocorrendo em cerca de 45% dos tumores GBM (Qin et al., 2021). Apresenta relevância na proliferação, migração e escape da apoptose de células tumorais (Yang et al., 2022). A transdução do sinal EGFR também estimula as proteínas Ras. As proteínas Ras são

GTPases associadas à membrana, as quais, uma vez ativadas, estimulam a proliferação celular, a sobrevivência e a angiogênese (Wagle et al., 2020).

A mutação e amplificação de EGFR estão associadas a um pior prognóstico e pior resposta à radioterapia. Trata-se de um indicador de mau prognóstico e maior crescimento do tumor. Este biomarcador é avaliado usando imunohistoquímica (Alves, 2022).

O EGFRvIII, é a mutação de EGFR mais comum e é independente de ligante, sendo constitutivamente ativo (Wagle et al., 2020; Yang et al., 2022). Ocorre em cerca de 20% das amostras de GBM, e aproximadamente 70% destas também mostram amplificação de EGFR (Qin et al., 2021).

PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor)

A amplificação do gene PDGFR (receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas) é encontrada em 15% dos casos de GBM. A superexpressão de PDGFR e seus ligantes (PDGF-AA/-AB/-BB/-CC/-DD) é observada em gliomas de todos os graus e associada a mau prognóstico. Uma vez ativado, o PDGFR desencadeia cascatas de sinalização intracelular que regulam a sobrevivência, o crescimento e a progressão das células cancerígenas. A desregulação da sinalização PDGF também estimula a transformação maligna de células-tronco neurais normais em glioblastoma e aumenta o crescimento e a motilidade das células GBM através de sinalização autócrina (El Atat et al., 2023).

Gene TP53

O TP53 estimula a apoptose ou senescência como resposta a danos no DNA. O gene TP53 está localizado no cromossomo 17p13.1 e causa perda do controle regulatório se ocorrer mutação ou deleção homozigótica. A via p53 está mutada em 87% dos glioblastomas (Wagle et al., 2020).

O MDM2 (*murine double minute 2*), que inibe a entrada de células na apoptose, liga-se ao TP53, bloqueando sua capacidade de ativar a transcrição de sequências promotoras. Isto, por sua vez, pode essencialmente fazer com que as células de glioblastoma ganhem imortalidade por amplificação de MDM2. A ARF, produto do gene ARF, fica a montante do MDM2, e pode se ligar a ele. A ligação do ARF ao MDM2 inibe a função do p53. A desregulação de qualquer um desses produtos - MDM2, TP53 ou ARF - pode fazer com que as células percam a função normal porque há um forte *feedback* autorregulador entre esses genes (Wagle et al., 2020).

Proteína RB (proteína do retinoblastoma)

Mutações na via RB foram encontradas em 78% dos glioblastomas (Wagle et al., 2020).

A proteína RB é necessária para a progressão ao longo do ciclo celular, da fase G1 para a fase S. Ela é fosforilada pelos complexos proteicos CDK4/CCND2/CDK6 que inibem sua atividade. As proteínas p16 e CDKN2B atuam inibindo esses complexos. A alteração na expressão de qualquer um desses genes, complexos RB ou CDK pode levar à divisão celular descontrolada (Wagle et al., 2020).

Via PD-1/PD-L1

A via do ponto de verificação da proteína 1 de morte celular programada (PD-1)/ligante de morte programada 1 (PD-L1) suprime a função das células T na remoção de células tumorais. Vários tipos de tumores sólidos mostraram regulação positiva de PD-L1. Tumores que apresentam altos níveis de expressão de PD-L1 geralmente apresentam melhores resultados com bloqueios de pontos de verificação PD-1/PD-L1. Esses achados levam à avaliação da expressão de PD-L1 e à eficácia clínica dos bloqueios de checkpoint em pacientes com glioblastoma (Wagle et al., 2020).

Um estudo mostrou que 61% dos pacientes com glioblastoma apresentavam superexpressão de PD-L1. O glioblastoma recentemente diagnosticado aumentou a expressão de PD-L1 em 88% das amostras. E espécimes de glioblastoma recorrentes têm 72,2% de probabilidade de superexpressão de PD-L1 (Wagle et al., 2020).

Terapias-Alvo

A seguir serão apresentados os principais agentes ou classes de terapia-alvo evidenciados na literatura:

a) Inibidores de VEGF/VEGFR

O bevacizumabe (BEV) ou avastin (*Genentech, South San Francisco, CA*), anticorpo monoclonal humanizado, liga-se ao VEGF-A e inibe a angiogênese por evitar a interação desse fator aos seus receptores VEGFR1, VEGFR2 e Neuropilin-1 (NP-1)/NP-2 na superfície das células endoteliais (Ding et al., 2018). Ao anular a resistência reativa mediada pelo VEGF e pelo fator 1 induzível por hipóxia (HIF-1), o bevacizumabe sensibiliza as células endoteliais e cancerosas à terapia (Ahir et al., 2020; Ding et al., 2018; Okamoto et al., 2016; Qin et al., 2021). Acredita-se que o bevacizumabe tenha um efeito antitumoral ao inibir a neoangiogênese e também suprima o edema cerebral ao reduzir a permeabilidade dos vasos tumorais (Okamoto et al., 2016).

O bevacizumabe foi aprovado em 2009 nos EUA para tratamento de GBM e se tornou tratamento padrão para pacientes com GBM recorrente nas diretrizes NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) (Wang et al., 2021). Seu uso está associado a redução de edema cerebral e alívio de sintomas (Reardon et al., 2011; Winograd et al., 2022). Ademais, melhora a qualidade de vida e reduz o uso de corticosteroides (Schäfer et al., 2019).

Em estudos clínicos não controlados de Fase II, o BEV demonstrou alta atividade anti-glioma, alta taxa de resposta à radiação, e sobrevida livre de progressão (PFS) de 6 meses em pacientes com recém-diagnóstico de GBM. Os ensaios clínicos de fase III, também evidenciaram melhora significativa de PFS (Sim et al., 2018; Yang et al., 2022). No entanto, infelizmente, nenhum benefício de sobrevida global foi demonstrado, mesmo com quimiorradioterapia adjuvante (Reardon et al., 2011; Sim et al., 2018; Winograd et al., 2022; Yang et al., 2022).

Os principais efeitos colaterais do BEV incluem eventos tromboembólicos, hipertensão, complicações relacionadas à hematopoiese, proteinúria e má cicatrização da incisão. Entre eles, a incidência de hipertensão foi de 12,5% e 35,7% e a de tromboembolismo foi de 12,5% e 8,4%. A perfuração intestinal e a hemorragia intracraniana destacam-se como as complicações mais graves, felizmente são pouco comuns (Yuntao et al., 2014).

Além do bevacizumabe, foram desenvolvidos inibidores de pequenas moléculas contra o VEGFR para o tratamento do GBM, como o cediranibe (inibidor competitivo de ATP contra VEGFR2 com atividade adicional contra PDGFR β e c-Kit) e sunitinibe (inibidor do VEGFR e PDGFR α e β) (Qin et al., 2021). No entanto, apesar de induzirem redução da angiogênese, não apresentaram benefício acerca da sobrevida global ou retardo da progressão tumoral (Reardon et al., 2011; Qin et al., 2021).

Aflibercept (*Zaltrap, Sanofi e Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, EUA*), uma proteína de fusão recombinante, é capaz de se ligar e sequestrar VEGF-A, VEGF-B e fator de crescimento placentário (PlGF). Entretanto, em um estudo de fase II, foi evidenciada atividade antitumoral mínima do composto. Outros como vatalanibe (molécula pequena que tem como alvos: VEGFR, c-KIT e PDGFR) e cilengitida (peptídeo inibidor da integrina α 5 β 1 e da angiogênese) também apresentaram eficácia mínima ou nenhuma, respectivamente (Hottinger et al., 2014).

Embora o tratamento anti-VEGF tenha de fato alterado várias características anormais dos vasos tumorais e tenha sido geralmente bem tolerado, levando à desvascularização que limita o crescimento do tumor, uma grande fração de pacientes desenvolve toxicidade e resistência a este tratamento. Ademais, a exposição prolongada a medicamentos antiangiogênicos

bloqueia o fornecimento de sangue aos tumores, levando a um ambiente hipóxico que, por sua vez, é conhecido por induzir quimiorresistência e progressão tumoral. Portanto, a dose e o tempo de início do tratamento antiangiogênico podem desempenhar um papel significativo no benefício terapêutico, uma vez que os inibidores angiogênicos suprimem o crescimento do tumor ao inibir o crescimento dos vasos sanguíneos, mas não necessariamente matam as células cancerígenas (Ahir et al., 2020).

b) Apatinibe

Apatinibe (*Hengrui Pharmaceutical Co. Ltd, Xangai, China*) é um inibidor do receptor tirosina quinase (TKI) que tem como alvo seletivo o VEGFR-2. Ao ligar-se ao VEGFR-2, o apatinibe inibe não apenas os efeitos da ligação do VEGF e subsequente autofosforilação do VEGFR-2, mas também a quinase regulada pelo sinal extracelular fosforilada a jusante (Ding et al., 2018).

Zhang H et al. (2017) relataram 2 casos acerca dos resultados do uso de apatinibe no tratamento de glioblastoma resistente e recidivante às terapias padrões. A paciente 1 recebeu o diagnóstico de astrocitoma anaplásico (grau III da OMS). Durante o manejo da doença foram realizados ressecção cirúrgica, posteriormente iniciado radioterapia concomitante com temozolamida e bevacizumabe, no entanto, meses depois os exames demonstraram novas lesões cerebrais, optando-se por terapia com nimotuzumabe com etoposídeo e carboplatina. Foi empregado o uso de manitol e dexametasona para alívio dos sintomas. Devido ao ressurgimento dos sintomas e RM evidenciando progressão da doença o uso de apatinibe então foi iniciado. Após 6 semanas de medicação, a RM mostrou que todas as lesões haviam diminuído. Assim, por 12 semanas manteve-se o medicamento e a resposta permaneceu a mesma, sendo então iniciado a terapia de manutenção com apatinibe. A RM com 20 semanas de medicação ainda não mostrava progressão. O paciente permaneceu sem quaisquer sintomas do SNC. No entanto, após 24 semanas de medicação, ela repentinamente sofreu fortes dores de cabeça e hipertensão e posteriormente entrou em coma em um hospital externo. Infelizmente, a paciente faleceu após 3 semanas.

O paciente 2, um homem de 40 anos, recebeu o diagnóstico de glioblastoma multiforme (grau IV da OMS). Os métodos terapêuticos utilizados nesse caso foram quimioterapia com TMZ e radioterapia. Devido a recorrência do tumor indicou-se o uso de BEV, porém não foi realizado por motivos financeiros, sendo sugerido o apatinibe. A primeira dose de apatinibe era de 500 mg diárias utilizada por 4 semanas, todavia, o paciente apresentou toxicidade cutânea mão-pé grau 3 e estomatite grau 2 e a RM evidenciou resposta parcial da lesão recorrente e edema periférico. Portanto, a dosagem de apatinibe foi reduzida pela metade (250 mg por dia). Após 12 semanas a RM ainda demonstrava resposta parcial da lesão, e a metade da dose de apatinibe foi continuada na terapia de manutenção. Posteriormente, a RM foi realizada a cada 3 meses e não indicou progressão da doença. O paciente teve uma sobrevida livre de progressão de 12 meses até que uma nova lesão no lobo parietal contralateral fosse encontrada. Ele ainda estava vivo no período de escrita do relato de caso dos autores (2017) e com a consciência preservada, embora tenha desenvolvido fraqueza bilateral grave nos membros (Zhang et al., 2017).

Ding et al. (2018) descreveram o relato de caso de uma paciente de 26 anos, com uma neoplasia glial difusamente infiltrativa, preenchendo os critérios para HGG (grau III da OMS). Resultados imunohistoquímicos: MGMT (+30%), IDH-1 (-), VEGF (+). Após falha do tratamento padrão para GBM, a paciente iniciou terapia com apatinibe (500 mg/d). Após 8 semanas com essa terapia, os sintomas aliviaram e os exames de imagem mostraram diminuição da lesão e do edema. Os efeitos colaterais incluíram hipertensão e erupção cutânea, mas foram tratados respectivamente com anti-hipertensivos e uréia e creme de vitamina E, ficando toleráveis. Até o período do relato de caso, ou seja, 3 anos depois de descoberta a neoplasia, a paciente estava ainda em tratamento e estava estável sem outros efeitos adversos, evidenciando sucesso da terapia com apatinibe.

c) Inibidores de EGFR

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é amplificado, superexpresso e/ou mutado no GBM, tornando-se uma opção terapêutica (Eimer et al., 2011). De modo geral há duas medidas consideradas para tratamento de GBM com EGFR como alvo: a primeira consiste em usar os inibidores de EGFR e a outra usar anticorpos, vacinas, CAR-T e outras terapias para limitar o conteúdo de EGFR (Yang et al., 2022).

O Osimertinibe, utilizado atualmente para tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas, apresenta entre essa classe de fármacos a melhor capacidade de penetração da BHE, porém carece de estudos para GBM (Yang et al., 2022). O Depatuzumab-mafodotin é um conjugado entre anticorpo-fármaco que utiliza o anticorpo EGFR como direção do receptor, apresentou ser eficaz em GBM recorrente após tratamento padrão com TMZ, melhorando sobrevida, mas ineficaz em GBM recém-diagnosticado (EI Atat et al., 2023; Yang et al., 2022). Nimotuzumabe mostrou benefícios na sobrevida quando associado à radioterapia (EI Atat et al., 2023).

Um estudo realizado com três pacientes diagnosticados com GBM positivo para EGFR, evidenciou a melhora clínica e tempo estendido de sobrevida dos três participantes em uso de cetuximabe semanal. O primeiro paciente com 47 anos foi inicialmente tratado com ressecção cirúrgica seguida de radioterapia e temozolomida. Em uma ressonância magnética realizada após dois meses de tratamento, notou-se progressão da doença. Após meses, foi iniciado a terapia com cetuximabe com dose de ataque seguida por uma dose semanal. Quatro semanas depois o paciente apresentou melhora clínica e estabilização radiológica de setembro de 2004 até novembro de 2005. Os outros dois pacientes de 65 e 45 anos também foram submetidos a ressecção cirúrgica, radioterapia, temozolomida e terapia de segunda linha com irinotecano e iniciaram o mesmo cronograma de cetuximabe descrito acima. A melhora clínica e estabilização radiológica foram mantidos por 11 e 13 meses, respectivamente (Belda-Iniesta et al., 2006).

O Erlotinibe, Gefitinibe e Dacomitinibe, exemplos de inibidores de EGFR, não são tão eficazes no tratamento do GBM com amplificação de EGFR, possivelmente devido ao bloqueio da barreira hematoencefálica (Yang et al., 2022). Lapatinibe, imatinibe, enzastaurina e temsirolimus também demonstraram pouca eficácia (Hottinger et al., 2014).

Em média 10-20% dos GBM apresentam um quadro clínico responsivo aos inibidores de EGFR, contudo, a maioria posteriormente apresenta rápida progressão tumoral. Os estudos atuais ainda carecem de compreensão sobre as vias moleculares conectadas ao inibidor EGFR e as alterações das vias de sinalização que resultam em resistência (Eimer et al., 2011).

d) Inibidores de FGFR

O FGFR (receptor do fator de crescimento de fibroblastos) é amplamente expresso no GBM, contudo seu valor terapêutico atualmente é limitado (Yang et al., 2022). As aberrações mais comuns ocorrem no receptor FGFR1 e FGFR3 em cerca de 8% de todos os gliomas (Szklenner et al., 2022).

Infigratinibe é um potente competidor seletivo de ATP do receptor tirosina quinase FGFR1 e 3, inibindo-os. O estudo de Lassman et al., no entanto, demonstrou que o infigratinibe como agente único teve eficácia limitada em pacientes com gliomas recorrentes, exceto para os subgrupos com mutações pontuais de FGFR1 ou FGFR3 ou fusões de FGFR3, tendo controle da doença com duração > 1 ano (Szklenner et al., 2022).

Em outro estudo, dois pacientes com fusão FGFR-TACC que receberam tratamento com Erdafitinibe apresentaram estabilização e resposta parcial (Yang et al., 2022).

e) Inibidores do receptor quinase tropomiosina (TRK)

Os inibidores do receptor quinase da tropomiosina, incluindo larotrectinibe e entrectinibe, são indicados para o tratamento de tumores sólidos avançados ou metastáticos que apresentam a fusão envolvendo o receptor neurotrófico de tirosina quinase (NTRK), detectado em menos de 2% dos glioblastomas. Quando presente em GBM de adultos a fusão NTRK1 é a mais prevalente, sendo associado a histologia predominantemente de alto grau (Szklenner et al., 2022).

O entrectinibe é aprovado para uso pela FDA (*Federal Drug Administration*) e EMA (*European Medical Administration*) em pacientes com tumores que abrigam um TRK fusão ou fusão ROS1. Ensaios demonstram que o fármaco é capaz de atravessar a BHE e manter níveis terapêuticos intracraniais (Szklenner et al., 2022).

Em um estudo, a terapia combinada de entrectinibe, trametinibe e abemaciclib aumentaram o efeito anti-tumoral. Além disso, o estudo também documentou que a combinação de entrectinibe com radioterapia ou a quimioterapia intratecal é inofensiva e também aumenta o efeito antitumoral (Szklenner et al., 2022).

O uso de larotrectinib em pacientes com fusão positiva de TRK evidenciou resposta terapêutica rápida, com um perfil de segurança favorável e mostrou uma taxa de resposta impressionante e controle durável da doença tanto em doenças cerebrais metastáticas quanto em tumores cerebrais primários (incluindo GBM) (Birzu et al., 2020; Szklenner et al., 2022).

Em um relato de caso, realizado na Suíça, uma paciente de 80 anos com glioma de alto grau irresssecável abrigando a fusão genética previamente desconhecida NTRK3-ARHGEP7, iniciou tratamento com larotrectinibe, logo após o término da radioterapia e uso de dexametasona para edema cerebral sintomático. Foi constatada uma melhora clínica com diminuição dos sintomas motores e cognitivos após 2 semanas do início do larotrectinib. A realização de uma ressonância magnética cerebral seis semanas após o início do tratamento, revelou uma resposta parcial de acordo com os critérios de RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*). Em outra ressonância magnética de acompanhamento, realizada três meses após o início do tratamento, ainda era possível observar a remissão do GBM (König et al., 2022).

As limitações do relato de caso consistem na impossibilidade de distinguir o efeito da radiação e do inibidor de NTRK, da interrupção do tratamento devido à hepatotoxicidade reversível de grau 4 devido ao uso de larotrectinibe. No entanto, o benefício clínico sustentado foi preservado 2 meses após a interrupção do larotrectinib e 6 meses após o diagnóstico (König et al., 2022).

f) Ivosidenibe

O ivosidenib é um inibidor oral potente e direcionado à proteína IDH1 mutante (Tejera et al., 2020).

Tejera, D. et al. (2020) descreveram um relato de caso de um paciente diagnosticado com glioblastoma com IDH1 mutante, irresssecável, o qual ficou 4 anos sob o tratamento de ivosidenibe, apresentando controle prolongado da doença e até redução do tumor. Alguns dos efeitos adversos conhecidos da droga são o prolongamento do intervalo QT e elevação de ALT/AST (enzimas hepáticas). O paciente em questão não apresentou nenhuma dessas toxicidades.

Contudo, após 4 anos e 1 mês de estudo, o paciente apresentou progressão clínica e radiográfica da doença. Ele interrompeu a medicação do estudo e foi tratado com nova irradiação. Cinco anos e 2 meses após o diagnóstico inicial, o paciente estava vivo e em tratamento com bevacizumabe (Tejera et al., 2020).

g) Regorafenibe

O regorafenibe é um inibidor multiquinase oral contra vários alvos, como VEGFR1-3, TIE2, KIT, RET, RAF1, BRAF, PDGFR e FGFR (Lombardi et al., 2021). Essas quinases estão envolvidas na regulação neoangiogênica e modificação do microambiente tumoral. Atualmente o regorafenibe apresenta benefício bem estabelecido no manejo de câncer colorretal metastático, tumores estromais gastrointestinais avançados e carcinoma hepatocelular irresssecável (Szklenner et al., 2022).

Lombardi et al (2021) realizaram um estudo em seu centro oncológico, em 2021, administrando regorafenibe em seus pacientes diagnosticados com glioblastoma e com falha no tratamento padrão. A sobrevida global média conseguida foi de 10,2 meses.

Em um estudo italiano, o uso de regorafenibe comparado a lomustine em GBM recorrente demonstrou uma melhora significativa na sobrevida global (7.4 *versus* 5.6) e tempo livre de progressão (PFS de 6 meses: 16,9% *versus* 8,3%). No geral, o tratamento resultou num perfil de toxicidade controlável, mostrando toxicidade hepática e cutânea de grau 3 em 10% dos pacientes, respectivamente (Szklenner et al., 2022). Com base nestes resultados, as diretrizes da *Clinical Practice Guidelines in Oncology* 2020 (NCCN 2020) incluíram o regorafenibe como regime preferido em pacientes com GBM recorrente e a Agência Italiana de Medicina (AIFA) aprovou o uso deste tratamento para pacientes italianos (Birzu et al., 2020; Szklenner et al., 2022).

h) Dabrafenibe

Um estudo mostrou que uma combinação de dabrafenibe com trametinib é clinicamente significativo em pacientes com mutação positiva no BRAFV600E glioma de alto grau recorrente ou refratário. A BRAF V600E é uma mutação rara no glioma maligno (Szklenner et al., 2022).

i) Crizotinibe

O Crizotinib é um inibidor duplo competitivo de ATP de 1^o geração de ALK e MET, com administração via oral. Apresenta como alvos terapêuticos os domínios receptores tirosina quinase c-ros oncogene 1 (ROS1) e ALK. O ROS1 é raramente observado em GBM, e a expressão ALK é mais frequentemente encontrada em GBM de alto grau em comparação ao de baixo grau (Rhun et al., 2015).

Em um relato de caso, um paciente com 39 anos, em uso de Crizotinib 250 mg, duas vezes ao dia, com GBM recorrente, apresentou doença estável por nove meses seguidos e melhora clínica acentuada, com possibilidade de independência nas atividades de vida diária. Inicialmente o paciente recebeu o tratamento padrão para GBM e após a conclusão do 6^o ciclo foi observado em ressonância magnética, tumor recorrente. Em seguida o paciente foi tratado com bevacizumabe em monoterapia por 10 meses e depois associado a outros medicamentos, como: fotemustina, lomustina e carboplatina até o quarto episódio de recorrência e piora clínica acentuada (Rhun et al., 2015).

É importante ressaltar que geralmente após a primeira recorrência de GBM e com terapia de resgate a sobrevida livre de progressão da doença em 6 meses varia de 17,2 a 52% e a sobrevida global varia de 6 a 10 meses. A progressão da sobrevida pós-bevacizumabe é limitada a uma sobrevida global de 3 a 4,6 meses independente do tratamento. Contudo, esse paciente se beneficiou do uso de crizotinib, mesmo após tratamento com bevacizumabe (Rhun et al., 2015).

Os principais efeitos adversos do medicamento foram trombocitopenia e hepatotoxicidade de grau 3, exigindo a interrupção do medicamento por 4 meses, mas com sua retomada após esse período, mantendo o mesmo esquema terapêutico. O paciente faleceu 12 meses após a reintrodução do crizotinib devido a mal epilético (Rhun et al., 2015).

j) Anlotinibe

O Anlotinibe é um novo inibidor multialvo da tirosina quinase projetado para inibir principalmente VEGFR2/3, FGFR1–4, PDGFR α/β e c-Kit, desse modo apresenta a capacidade de inibir a angiogênese e crescimento tumoral (Wang et al., 2021).

Em um relato de caso, um paciente de 44 anos, com GBM recorrente e fusão FGFR3-TACC3, iniciou terapia dupla com temozolomida e anlotinibe. Após 2 meses de terapia, o paciente obteve uma resposta parcial que foi mantida por 17 meses. O paciente não apresentou reações adversas graves durante o tratamento, sendo observado hipertensão de grau 1,

controlada com medicamentos anti-hipertensivos, síndrome das mãos e pés grau 2, declínio dos glóbulos brancos grau 1, sem sangramento e sem proteinúria (Wang et al., 2021).

Adiante, está ilustrado no Quadro 4, um resumo das informações encontradas na literatura sobre os agentes ou classes de terapia-alvo, os quais foram abordados com mais detalhes na discussão desta revisão.

Quadro 4 - Resumo das Terapias Moleculares Direcionadas ao GBM em adultos:

Referência	Classe	Intervenção	Mecanismo de ação	Resposta terapêutica
Sim et al., 2018; Yang et al., 2022	Inibidores de VEGF/VEGFR	<i>Bevacizumabe</i>	Inibidor de angiogênese	PFS de 6 meses; Terapia padrão para GBM recorrente.
Hottinger et al., 2014		<i>Aflibercept</i>	É uma proteína capaz de ligar e sequestrar VEGF-A, VEGF-B e fator de crescimento placentário (PlGF)	Atividade antitumoral mínima em estudo de fase II.
Hottinger et al., 2014		<i>Vatalanibe</i>	Atua contra os alvos: VEGFR, c-KIT e PDGFR	Apresenta eficácia mínima ou nenhuma
Hottinger et al., 2014		<i>Cilengitida</i>	É um peptídeo inibidor da integrina $\alpha v \beta 3$ e da angiogênese	Apresenta eficácia mínima ou nenhuma
Qin et al., 2021	Inibidores de pequenas moléculas contra VEGFR	<i>Cediranibe</i>	Inibidor competitivo de ATP contra VEGFR2 com atividade adicional contra PDGFR β e c-Kit	Reduz angiogênese, porém sem benefício acerca da sobrevida global ou progressão tumoral.
Qin et al., 2021		<i>Sunitinibe</i>	Inibidor do VEGFR e PDGFR α e β	
Zhang H et al., 2017; Ding et al., 2018	Inibidor do receptor de tirosina quinase	<i>Apatinibe</i>	Inibe a ligação e autofosforilação do VEGFR-2	Zhang H et al. (2017) relataram 2 casos com resposta terapêutica satisfatória 1º paciente apresentou 24 semanas de doença estável. 2º paciente apresentou 12 meses de sobrevida livre de progressão. Ding et al. (2018) descreveu um relato de caso em que o paciente manteve doença estável por 3 anos.
Belda-Iniesta et al., 2006	Inibidor de EGFR	<i>Cetuximabe</i>	*	Belda-Iniesta et al. (2006) realizaram um estudo com três pacientes GBM positivo para EGFR, o 1º paciente manteve doença estável de setembro de 2004 até novembro de 2005, e o 2º e 3º pacientes mantiveram 11 e 13 meses de estabilização radiológica da doença.
Yang et al., 2022		<i>Osimertinibe</i>	*	Utilizado para tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas, apresenta capacidade de penetração na BHE, porém carece de estudos em GBM

EI Atat et al., 2023; Yang et al., 2022		Depatuxizumab-mafodotin	É um conjugado entre anticorpo-fármaco que utiliza o anticorpo EGFR como direção do receptor	Utilizado em conjunto com TMZ apresentou melhora da sobrevida em GBM recorrente; Ineficaz em GBM recém-diagnosticado.
EI Atat et al., 2023		Nimotuzumabe	*	Mostrou benefício na sobrevida quando associado à radioterapia.
Yang et al., 2022; Hottinger et al., 2014		Erlotinibe, Gefitinibe, Dacomitinibe, Lapatinibe, imatinibe, enzastaurina e temsirolimus	*	Apresentam pouca eficácia no tratamento de GBM.
Szklenner et al., 2022;	Inibidor de FGFR	Infigratinibe	Potente competidor seletivo de ATP do receptor de tirosina quinase FGFR1 e 3	Lassman et al. demonstrou controle do GBM recorrente com duração > 1 ano em pacientes com mutações pontuais de FGFR1 ou FGFR3 ou fusões de FGFR3.
Yang et al., 2022		Erdafitinibe		Dois pacientes com fusão FGFR-TACC apresentaram resposta parcial
Szklenner et al., 2022	Inibidores do receptor quinase tropomiosina (TRK)	Entrectinibe	*	Aprovado pelo FDA e EMA para tumores que abrigam um TRK fusão ou fusão ROS1. Em estudo a terapia combinada de entrectinibe, trametinibe e abemaciclib e entrectinibe com radioterapia ou a quimioterapia intratecal demonstraram efeito anti-tumoral.
Birzu et al., 2020; Szklenner et al., 2022; König et al., 2022		Larotrectinib	*	Seu uso em um paciente com fusão TRK evidenciou resposta terapêutica rápida e segurança favorável, em doença metastática e tumores cerebrais primários. König et al. (2022) descreveu um relato de caso benefício clínico sustentado de 2 meses após interrupção do larotrectinib e 6 meses após o diagnóstico.
Tejera, D. et al., 2020	Inibidor direcionado à proteína IDH1 mutante	Ivosidenib	*	Em relato de caso um paciente permaneceu 4 anos com controle da doença.
Lombardi et al., 2021; Szklenner et al., 2022	Inibidor multiquinase oral contra vários alvos, como VEGFR1-3, TIE2, KIT, RET, RAF1, BRAF, PDGFR e FGFR	Regorafenibe	*	Apresentou sobrevida global de 10,2 meses em pacientes com GBM recorrente (Lombardi et al., 2021). Seu uso em comparação a lomustine evidenciou sobrevida global (7.4 versus 5.6) e tempo livre de progressão (PFS de 6 meses: 16,9% versus 8,3%) (Szklenner et al., 2022).
Szklenner et al., 2022		*	Dabrafenibe com trametinib	*
Rhun et al., 2015	Inibidor duplo competitivo de ATP de 1º geração de ALK e MET	Crizotinib	*	Em relato de caso um paciente manteve doença estável por 9 meses.

Wang et al., 2021	Inibidor multialvo da tirosina quinase	Anlotinibe	Atua inibindo principalmente VEGFR2/3, FGFR1-4, PDGFR α/β e c-Kit, assim apresenta a capacidade de inibir angiogênese e crescimento tumoral.	Em um paciente a associação de anlotinibe e temozolomida proporcionou 17 meses de resposta parcial da doença
-------------------	--	-------------------	---	--

* Informação ausente entre os artigos selecionados para elaboração da discussão deste artigo. TMZ: Temozolomida. GBM: Glioblastoma. FDA: *Federal Drug Administration*. EMA: *European Medical Administração*. Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

5. Conclusão

Com base nas evidências, a maioria dos fármacos de terapia-alvo testados em pacientes com glioblastoma apresentou respostas insatisfatórias e/ou de curta duração, atribuídas principalmente aos mecanismos de resistência, agressividade e complexidade tumorais. A variabilidade nas respostas terapêuticas destaca a influência crucial das características genéticas específicas do glioblastoma, suscetíveis a modificações ao longo do tempo e do tratamento.

A abordagem cuidadosa na combinação de agentes-alvo é essencial, considerando a diversidade de vias de carcinogênese, sobrevivência e escape tumorais. A compreensão da variabilidade genética e adaptação estratégica nas terapias-alvo são fundamentais para superar os desafios impostos pela heterogeneidade desse câncer cerebral.

Dentre os fármacos analisados, o bevacizumabe destaca-se como terapia-alvo consolidada para glioblastoma recorrente, proporcionando controle parcial da progressão tumoral, redução do edema cerebral e melhorias sintomáticas. Outros agentes-alvo, como apatinibe, osimertinibe, cetuximabe, nimotuzumabe e alguns outros fármacos abordados nesta revisão, mostraram eficácia nos estudos realizados, mas necessitam de validação em ensaios clínicos mais amplos para inclusão nos protocolos padrão.

Em conclusão, apesar da complexidade, há otimismo quanto ao papel relevante das terapias moleculares direcionadas no tratamento do glioblastoma. Evidências sugerem benefícios, como melhoria na qualidade de vida, alívio de sintomas e aumento do tempo livre de progressão da doença. Esses avanços promissores alimentam a esperança de transformar positivamente o cenário do glioblastoma com abordagens terapêuticas mais eficazes.

Conflitos de Interesse

As autoras declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Ahir, B. K., Engelhard, H. H., & Lakka, S. S. (2020). Tumor Development And Angiogenesis In Adult Brain Tumor: Glioblastoma. *Molecular Neurobiology*, 57(5), 2461–2478. <https://doi.org/10.1007/S12035-020-01892-8>
- Aldaz, P., & Arozarena, I. (2021). Tyrosine kinase inhibitors in adult glioblastoma: An (un)closed chapter? *Cancers*, 13(22), 5799. <https://doi.org/10.3390/cancers13225799>
- Alves, M. B. B. (2022). *Terapias avançadas para o glioblastoma* [Advanced therapies for glioblastoma] (Dissertação de Mestrado [Master's thesis]). Universidade de Coimbra. <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/105779/1/Terapias%20Avan%C3%A7adas%20para%20o%20Glioblastoma.pdf>
- Arksey, H., & O'Malley, L. (2005). Scoping studies: Towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, 8(1), 19–32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
- Belda-Iniesta, C., Carpeño, C., Saenz, E. C., Gutiérrez, M., Perona, R., & Barón, M. G. (2006). Long term responses with cetuximab therapy in glioblastoma multiforme. *Cancer Biology & Therapy*, 5(8), 912–914. <https://doi.org/10.4161/cbt.5.8.3118>
- Birzu, C., French, P., Caccese, M., Cerretti, G., Idbaih, A., Zagonel, V., & Lombardi, G. (2020). Recurrent glioblastoma: From molecular landscape to new treatment perspectives. *Cancers*, 13(1), 47. <https://doi.org/10.3390/cancers13010047>
- Dias, T. A. O., Cout, D. S., & Cardoso, E. J. R. (2022). Quality of life in glioblastoma after the introduction of temozolomide: A systematic review. *Research, Society and Development*, 11(15), e311111537205. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i15.37205>

- Ding, X., Sun, J., Fan, T., & Li, B. (2018). A case report of targeted therapy with apatinib in a patient with recurrent high grade glioma. *Medicine*, 97(22), e10859. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010859>
- El Atat, O., Naser, R., Abdelkhalek, M., Habib, R. A., & El Sibai, M. (2023). Molecular targeted therapy: A new avenue in glioblastoma treatment. *Oncology Letters*, 25(2), 46. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13632>
- Eimer, S., Belaud-Rotureau, M. A., Airiau, K., Jeanneteau, M., Laharanne, E., Véron, N., Vital, A., Loiseau, H., Merlio, J. P., & Belloc, F. (2011). Autophagy inhibition cooperates with erlotinib to induce glioblastoma cell death. *Cancer Biology & Therapy*, 11(12), 1017–1027. <https://doi.org/10.4161/cbt.11.12.15693>
- Fanelli, G. N., Grassini, D., Ortenzi, V., Pasqualetti, F., Montemurro, N., Perrini, P., Naccarato, A. G., & Scatena, C. (2021). Decipher the glioblastoma microenvironment: The first milestone for new groundbreaking therapeutic strategies. *Genes*, 12(3), 445. <https://doi.org/10.3390/genes12030445>
- Faustino, A. C. C. (2022). *Padrões de recorrência e desfecho de glioblastoma multiforme tratados com quimiorradioterapia e temozolomida adjuvante* [Dissertação de mestrado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto]. <https://doi.org/10.11606/D.17.2022.tde-08092022-160858>
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- Gritsch, S., Batchelor, T. T., & Gonzalez Castro, L. N. (2022). Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer*, 128(1), 47–58. <https://doi.org/10.1002/cncr.33918>
- Hottinger, A.F., Stupp, R., & Homicsko, K. (2014). Standards of care and novel approaches in the management of glioblastoma multiforme. *Chinese Journal of Cancer*, 33(1), 32–39. <https://doi.org/10.5732/cjc.013.10207>
- Jiménez-Morales, J. M., Hernández-Cuenca, Y. E., Reyes-Abrahantes, A., Ruiz-García, H., Barajas-Olmos, F., García-Ortiz, H., Orozco, L., Quiñones-Hinojosa, A., Reyes-González, J., & Abrahantes-Pérez, M. D. C. (2022). MicroRNA delivery systems in glioma therapy and perspectives: A systematic review. *Journal of Controlled Release*, 349, 712–730. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.07.027>
- König, D., Hench, J., Frank, S., Dima, L., Bratic Hench, I., & Läubli, H. (2022). Larotrectinib response in NTRK3 fusion-driven diffuse high-grade glioma. *Pharmacology*, 107(7-8), 433–438. <https://doi.org/10.1159/000524399>
- Lent, R. (2010). *Cem Bilhões de Neurônios* (2a ed). Editora Atheneu.
- Lombardi, G., Caccese, M., Padovan, M., Cerretti, G., Pintacuda, G., Manara, R., Di Sarra, F., & Zagonel, V. (2021). Regorafenib in recurrent glioblastoma patients: A large and monocentric real-life study. *Cancers*, 13(18), 4731. <https://doi.org/10.3390/cancers13184731>
- Mischel, P.S., & Cloughesy, T.F. (2003). Targeted molecular therapy of GBM. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 13(1), 52-61. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2003.tb00006.x>
- Molinari, A.M., Taylor, J.W., Wiencke, J.K., & Wrensch, M.R. (2019). Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma. *Nature Reviews Neurology*, 15(7), 405-417. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0220-2>
- National Cancer Institute. (2023). Adult Central Nervous System Tumors Treatment – Health Professional Version. Available at https://www.cancer.gov/types/brain/hp/adult-brain-treatment-pdq#_1.
- Nguyen, H. M., Guz-Montgomery, K., Lowe, D. B., & Saha, D. (2021). Pathogenetic features and current management of glioblastoma. *Cancers*, 13(4), 856. <https://doi.org/10.3390/cancers13040856>
- Okamoto, S., Nitta, M., Maruyama, T., Sawada, T., Komori, T., Okada, Y., & Muragaki, Y. (2016). Bevacizumab changes vascular structure and modulates the expression of angiogenic factors in recurrent malignant gliomas. *Brain Tumor Pathology*, 33(2), 129–136. <https://doi.org/10.1007/s10014-016-0248-6>
- Orzetti, S., Tommasi, F., Bertola, A., Bortolin, G., Caccin, E., Cecco, S., Ferrarin, E., Giacomini, E., & Baldo, P. (2022) Genetic therapy and molecular targeted therapy in oncology: Safety, pharmacovigilance, and perspectives for research and clinical practice. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3012. <https://doi.org/10.3390/ijms23063012>
- Qin, A., Musket, A., Musich, P. R., Schweitzer, J. B., & Xie, Q. (2021). Receptor tyrosine kinases as druggable targets in glioblastoma: do signaling pathways matter?. *Neuro-oncology Advances*, 3(1). <https://doi.org/10.1093/nojnl/vdab133>
- Reardon, D.A., Turner, S., Peters, K.B., Desjardins, A., Gururangan, S., Sampson, J.H., McLendon, R.E., Herndon, J.E., Jones, L.W., Kirkpatrick, J.P., Friedman, A.H., Vredenburgh, J.J., Bigner, D.D., & Friedman, H.S. (2011). A review of VEGF/VEGFR-targeted therapeutics for recurrent glioblastoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, (4), 414-427. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2011.0038>
- Rhun, E. L., Chamberlain, M. C., Zairi, F., Delmaire, C., Idbaih, A., Renaud, F., Maurage, C. A., & Grégoire, V. (2015). Patterns of response to crizotinib in recurrent glioblastoma according to ALK and MET molecular profile in two patients. *CNS Oncology*, 4(6), 381–386. <https://doi.org/10.2217/cns.15.30>
- Schäfer, N., Gielen, G. H., Rauschenbach, L., Kebir, S., Till, A., Reinartz, R., Simon, M., Niehusmann, P., Kleinschnitz, C., Herrlinger, U., Pietsch, T., Scheffler, B., & Glas, M. (2019). Longitudinal heterogeneity in glioblastoma: Moving targets in recurrent versus primary tumors. *Journal of Translational Medicine*, 17(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1846-y>
- Scherm, A., Ippen, F. M., Hau, P., Baurecht, H., Wick, W., Gempt, J., Knüttel, H., Leitzmann, M. F., & Seliger, C. (2023). Targeted therapies in patients with newly diagnosed glioblastoma—A systematic meta-analysis of randomized clinical trials. *International Journal of Cancer*, 152(11), 2373–2382. <https://doi.org/10.1002/ijc.34433>

- Silva, R. A., Da Costa, P. R., & Dos Santos, R. G. (2015). Avaliação dos efeitos da radiação gama de alta taxa de dose sobre glioma humano. In *International Nuclear Atlantic Conference - INAC 2015*. São Paulo, SP, Brazil, October 4-9, 2015. Associação Brasileira de Energia Nuclear - ABEN. https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/60838785/INAC_2015_-_Avaliacao_dos_efeitos_da_radiacao_de_alta_taxa_de_dose_sobre_glioma_humano120191008-123503-4vzco5-libre.pdf?1570559516=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DAvaliacao_dos_efeitos_da_radiacao_gama_d.pdf&Expires=1712330133&Signature=MRYShvdzgwS1bR8e5rdiMua4w~~RndVOLScOcRBprV2HJ42eBNP-runH88QwZcQEepitXHxF7gp3O5Byeg0lg6-6V14sjhNK21grFW236H2CGuDGS80yRVAY3Yk3NfPZMtfjdyEDtFD274Oqqploj8vXPVhoU9BqmKyWXQFG3fy1v~AOnshpr1JnLT7h1oTrJgaNVWtNB97PM~0N8P~ukNZOV7S0yGR3s9c2WjqIIV0WtZ45BjdOwkBqG5MdwXJEe96XvMwwD-qPrQanStKLgOPnk1xV0V20TAFo2zQ06Mccy6JOomtQ8i7P03qBxt8gTGK0Xv~9qGNS8HOtqXvw__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA
- Sim, H. W., Morgan, E. R., & Mason, W. P. (2018). Contemporary management of high-grade gliomas. *CNS Oncology*, 7(1), 51-65. <https://doi.org/10.2217/cns-2017-0026>
- Sousa, G. C. de., Scantamburlo Junior, D., & Simonato, L. E. (2021). A heterogeneidade do glioblastoma e tratamentos. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, 7(12), 194-205. <https://doi.org/10.51891/rease.v7i12.3387>
- Staedtke, V., Bai, R. Y., & Laterra, J. (2016). Investigational new drugs for brain cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 25(8), 937-956. <https://doi.org/10.1080/13543784.2016.1182497>
- Stensjoen, A. L., Solheim, O., Kvistad, K. A., Haberg, A. K., Salvesen, O., & Berntsen, E. M. (2015). Growth dynamics of untreated glioblastomas in vivo. *Neuro-Oncology*, 17(10), 1402-1411. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov029>
- Szklenner, K., Rodzajewska, A., Kurylo, W., & Mandziuk, S. (2022). New therapeutic strategies based on molecularly targeted therapy in glioblastoma – a case report and review of the literature. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 35(4), 206-211. <https://doi.org/10.2478/cipms-2022-0036>
- Tejera, D., Kushnirsky, M., Gultekin, S. H., Lu, M., Steelman, L., & de la Fuente, M. I. (2020). Ivosidenib, an IDH1 inhibitor, in a patient with recurrent, IDH1-mutant glioblastoma: a case report from a Phase I study. *CNS Oncology*, 9(3), CNS62. <https://doi.org/10.2217/cns-2020-0014>
- Wagle, N., Nguyen, M., Carrillo, J., Truong, J., Dobrawa, L., & Kesari, S. (2020). Characterization of molecular pathways for targeting therapy in glioblastoma. *Chinese Clinical Oncology*, 9(6), 77. <https://doi.org/10.21037/cco-20-124>
- Wang, Y., Liang, D., Chen, J., Chen, H., Fan, R., Gao, Y., Gao, Y., Tao, R., & Zhang, H. (2021). Targeted therapy with anlotinib for a patient with an oncogenic FGFR3-TACC3 fusion and recurrent glioblastoma. *The Oncologist*, 26(3), 173-177. <https://doi.org/10.1002/onco.13530>
- Wen, P. Y., Weller, M., Lee, E. Q., Alexander, B. M., Barnholtz-Sloan, J. S., Barthel, F. P., Batchelor, T. T., Bindra, R. S., Chang, S. M., Chiocca, E. A., Cloughesy, T. F., DeGroot, J. F., Galanis, E., Gilbert, M. R., Hegi, M. E., Horbinski, C., Huang, R. Y., Lassman, A. B., Le Rhun, E., Lim, M., ... van den Bent, M. J. (2020). 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-Oncology*, 22(8), 1073-1113. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa106>
- Winograd, E., Germano, I., Wen, P., Olson, J. J., & Ormond, D. R. (2022). Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines update on the role of targeted therapies and immunotherapies in the management of progressive glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 158(2), 265-321. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03876-7>
- Yang, K., Wu, Z., Zhang, H., Zhang, N., Wu, W., Wang, Z., Dai, Z., Zhang, X., Zhang, L., Peng, Y., Ye, W., Zeng, W., Liu, Z., & Cheng, Q. (2022). Glioma targeted therapy: Insight into future of molecular approaches. *Molecular Cancer*, 21(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01513-z>
- Yuntao, L., Songtao, Q., Hui, O., Zhiyong, L., Yi, Y. Y., Jin, S., Xiaoyu, Q., & Yiping, M. (2014). Preliminary clinical analysis and evaluation of bevacizumab in the treatment of recurrent malignant glioma in Chinese patients. *Chinese Medical Journal*, 94 (15): 1165-1168. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.15.012>
- Zhang, H., Chen, F., Wang, Z., & Wu, S. (2017). Successful treatment with apatinib for refractory recurrent malignant gliomas: A case series. *OncoTargets and Therapy*, 10, 837-845. <https://doi.org/10.2147/OTT.S119129>