



## GLIOBLASTOMA: ESTRATÉGIAS ATUAIS DE TRATAMENTO E DESAFIOS CLÍNICOS

## GLIOBLASTOMA: CURRENT TREATMENT STRATEGIES AND CLINICAL CHALLENGES

## GLIOBLASTOMA: ESTRATEGIAS ACTUALES DE TRATAMIENTO Y RETOS CLÍNICOS

 <https://doi.org/10.56238/levv16n55-142>

**Data de submissão:** 29/11/2025

**Data de publicação:** 29/12/2025

**Ryan Rafael Barros de Macedo**

Graduando em Medicina

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

**Auryane Ferreira de Queiroz**

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade Maurício de Nassau (UNINASSAU)

**Naiara Fernanda Avelar Horta Dias**

Graduanda em Farmácia

Instituição: Anhanguera Ipatinga

**Maria Isabele dos Santos Silva**

Bacharelenda em Enfermagem

Instituição: Centro Universitário UNIFAVIP WYDEN (UNIFAVIP)

**César Meneghetti Baratto**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

**Ana Carolina Tamara Alves Viana**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidad Central del Paraguay (UCP)

### **RESUMO**

O glioblastoma (GBM) é o tumor cerebral primário maligno mais agressivo em adultos, caracterizado por uma biologia complexa e prognóstico reservado. A classificação da OMS de 2021 refinou o diagnóstico, definindo o GBM pela ausência de mutações IDH (IDH-selvagem). Esta revisão narrativa analisa as estratégias terapêuticas atuais e os desafios clínicos persistentes. O padrão-ouro permanece o Protocolo de Stupp (ressecção máxima segura seguida de quimioradioterapia com temozolomida), sendo a metilação do promotor MGMT o principal biomarcador preditivo. Inovações como os Campos de Tratamento Tumoral (TTFields) e a terapia NanoTherm surgem como adjuvantes promissores. Contudo, a heterogeneidade intratumoral, a barreira hematoencefálica e o microambiente imunossupressor continuam a ser barreiras críticas para a eficácia das terapias-alvo e da imunoterapia, mantendo a recorrência como um desafio quase inevitável.

**Palavras-chave:** Glioblastoma. Temozolomida. Radioterapia. Campos de Tratamento Tumoral. Medicina de Precisão. Neuro-oncologia.

## ABSTRACT

Glioblastoma (GBM) is the most aggressive primary malignant brain tumor in adults, characterized by complex biology and poor prognosis. The 2021 WHO classification refined the diagnosis, defining GBM by the absence of IDH mutations (IDH-wildtype). This narrative review analyzes current therapeutic strategies and persistent clinical challenges. The gold standard remains the Stupp Protocol (maximum safe resection followed by chemoradiotherapy with temozolomide), with MGMT promoter methylation being the main predictive biomarker. Innovations such as Tumor Treating Fields (TTFields) and NanoTherm therapy emerge as promising adjuvants. However, intratumoral heterogeneity, the blood-brain barrier, and the immunosuppressive microenvironment remain critical barriers to the efficacy of targeted therapies and immunotherapy, keeping recurrence an almost inevitable challenge.

**Keywords:** Glioblastoma. Temozolomide. Radiotherapy. Tumor Treatment Fields. Precision Medicine. Neuro-oncology.

## RESUMEN

El glioblastoma (GBM) es el tumor cerebral primario maligno más agresivo en adultos, caracterizado por una biología compleja y un pronóstico reservado. La clasificación de la OMS de 2021 ha refinado el diagnóstico, definiendo el GBM por la ausencia de mutaciones IDH (IDH salvaje). Esta revisión narrativa analiza las estrategias terapéuticas actuales y los retos clínicos persistentes. El estándar de referencia sigue siendo el Protocolo de Stupp (resección máxima segura seguida de quimiorradioterapia con temozolomida), siendo la metilación del promotor MGMT el principal biomarcador predictivo. Innovaciones como los campos de tratamiento tumoral (TTFields) y la terapia NanoTherm surgen como adyuvantes prometedores. Sin embargo, la heterogeneidad intratumoral, la barrera hematoencefálica y el microambiente inmunosupresor siguen siendo barreras críticas para la eficacia de las terapias dirigidas y la inmunoterapia, lo que mantiene la recurrencia como un desafío casi inevitable.

**Palabras clave:** Glioblastoma. Temozolomida. Radioterapia. Campos de Tratamiento Tumoral. Medicina de Precisión. Neuro-oncología.

## 1 INTRODUÇÃO

O glioblastoma (GBM) é um tumor cerebral que se desenvolve por meio de um processo gradual de transformação celular (Smolarska, et al, 2023), representa o tumor cerebral primário maligno mais frequente e agressivo em adultos, sendo historicamente classificado como grau IV pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Recentemente, a classificação da OMS de 2021 refinou a definição molecular, restringindo o termo "glioblastoma" a astrocitomas com características histológicas de malignidade e ausência de mutações nos genes IDH1 ou IDH2 (IDH-selvagem) (Schaff e Mellinghoff, 2023). Atualmente somente são reconhecidos dois fatores de riscos para a ocorrência do glioblastoma: síndromes genéticas, e radiação ionizante, excluindo-se radiação diagnóstica (Czarnywojtek et al., 2023). Apesar dos avanços na compreensão biológica e nas tecnologias terapêuticas, o prognóstico permanece reservado, com uma sobrevida global mediana oscilando entre 15 e 18 meses após o diagnóstico, e uma taxa de sobrevida em cinco anos inferior a 10% (Sadowski et al., 2023; Smolarska et al., 2023).

O atual padrão de tratamento, estabelecido há quase duas décadas, consiste na ressecção cirúrgica máxima segura, seguida de radioterapia concomitante com o agente alquilante temozolomida (TMZ), e posteriormente TMZ adjuvante (Schaff e Mellinghoff, 2023). No entanto, a recorrência tumoral é praticamente inevitável, impulsionada por fatores como a heterogeneidade intratumoral, a presença de células-tronco do glioma e a proteção conferida pela barreira hematoencefálica, que limita a eficácia de diversos agentes farmacológicos (Ou et al., 2020; Sadowski et al., 2023).

Além disso, a complexidade molecular do GBM, evidenciada por múltiplas alterações genéticas e epigenéticas, desafia a eficácia de terapias-alvo únicas. A metilação do promotor do gene *MGMT* permanece como o principal biomarcador preditivo de resposta à quimioterapia com TMZ, influenciando diretamente as decisões terapêuticas, especialmente em populações vulneráveis como os idosos (Ou et al., 2020; Czarnywojtek et al., 2023). Diante deste cenário, esta revisão visa discutir as estratégias terapêuticas vigentes, as inovações tecnológicas recentes, como os campos de tratamento tumoral (TTFields), e os obstáculos clínicos que dificultam a melhoria dos desfechos oncológicos.

## 2 METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica narrativa, elaborada com o propósito de sintetizar e analisar criticamente as evidências científicas atuais referentes às abordagens terapêuticas e desafios no manejo do glioblastoma. A busca por referências foi conduzida na base de dados PubMed, empregando os descritores "Glioblastoma" e "Treatment", interligados pelos operadores booleanos AND e OR, seguindo a terminologia do Medical Subject Headings (MeSH). Foram selecionados artigos publicados predominantemente nos últimos cinco anos, disponíveis na íntegra e escritos em língua inglesa ou portuguesa, que tratassesem diretamente do tema em questão. Foram excluídos da

análise estudos que não abordavam o foco central da pesquisa, duplicações, revisões com metodologia pouco clara e artigos não indexados na base de dados referida. A triagem dos estudos ocorreu em duas fases: análise inicial de títulos e resumos, seguida pela leitura completa dos textos para confirmação de elegibilidade. Os dados pertinentes foram extraídos e organizados de maneira descritiva para compor os resultados e a discussão.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### Padrão Ouro e Avanços na Radioterapia

O manejo inicial do glioblastoma fundamenta-se na cirurgia, cujo objetivo é a remoção máxima do tumor sem comprometer funções neurológicas críticas. A extensão da ressecção correlaciona-se positivamente com a sobrevida global (Smolarska et al., 2023). Após a cirurgia, o protocolo de Stupp (radioterapia combinada com temozolomida) permanece a base do tratamento. Avanços tecnológicos na radioterapia, como a Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT) e a terapia de prótons, têm permitido a entrega de doses mais precisas ao volume alvo, poupando tecidos saudáveis adjacentes, como o hipocampo, o que é crucial para preservar a função cognitiva dos pacientes (Tsien et al., 2021). Contudo, a resistência à radiação continua sendo um desafio, frequentemente mediada por mecanismos de reparo de DNA e hipoxia tumoral (Sadowski et al., 2023).

#### 3.1 TERAPIAS SISTÊMICAS E CAMPOS DE TRATAMENTO TUMORAL

Atualmente, o tratamento padronizado para pacientes com diagnóstico de Glioblastoma é a ressecção cirúrgica, seguida de tomoterapia associada a quimioterapia com Temozolomida (TMZ). A tomoterapia consiste em radioterapia com intensidade modulada, guiada por imagem. Isso permite a aplicação da radiação focada no tecido tumoral. Essa modulação baseada na imagem permite que, a depender da condição apresentada no tecido, como edema cerebral, redução da massa tumoral ou efeitos colaterais do paciente, a dose possa ser adaptada para melhor resposta e conforto do paciente. (Czarnywojtek et al., 2023)

A temozolomida (TMZ) é o quimioterápico padrão, mas sua eficácia é significativamente maior em pacientes cujos tumores apresentam metilação do promotor MGMT, um mecanismo epigenético que silencia a enzima de reparo do DNA (Ou et al., 2020). Para pacientes com promotor MGMT não metilado, o benefício é marginal, levantando a necessidade de alternativas. Uma adição recente ao arsenal terapêutico são os Campos de Tratamento Tumoral (TTFields), um dispositivo que emite campos elétricos alternados de baixa intensidade para interromper a mitose das células cancerígenas. Estudos clínicos demonstraram que a adição de TTFields à quimioterapia de manutenção prolonga a sobrevida global e livre de progressão, embora a adesão ao tratamento (necessidade de uso por >18 horas/dia) possa impactar a qualidade de vida (Schaff e Mellinghoff, 2023; Ou et al., 2020).

Um método promissor que está sendo usado para casos de glioblastoma refratários é chamado terapia NanoTherm. Ela consiste em injetar nanopartículas magnéticas diretamente no tumor, ou na parede da cavidade pós ressecção tumoral. A técnica consiste em induzir um campo magnético alternado, gerando lise tumoral pelo calor gerado pela movimentação dessas partículas. Esse método tem como vantagem poupar o tecido saudável, agindo somente no tecido neoplásico. (Czarnywojtek et al., 2023)

A carmustina é um implante biodegradável aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) e indicado para o tratamento de glioblastomas recém-diagnosticados, sendo utilizada em associação à cirurgia e à radioterapia. Estudos apontam um aumento da sobrevida em pacientes que recebem esse tratamento; entretanto, sua aplicação ainda não é amplamente difundida devido às incertezas quanto aos resultados e ao seu potencial de toxicidade. (Smolarska et al., 2023)

Em contraste, a lomustina é um agente alquilante que provoca danos ao DNA e apresenta mecanismo de ação semelhante ao da temozolomida (TMZ) e da carmustina. De acordo com a Associação Europeia de Neuro-Oncologia, esse fármaco constitui o principal tratamento padrão na Europa. Ensaios clínicos indicam que a lomustina representa uma alternativa terapêutica eficaz, embora seu uso seja limitado a pacientes cujos tumores apresentam metilação do promotor MGMT. (Smolarska et al., 2023)

### 3.2 DESAFIOS MOLECULARES E NOVAS FRONTEIRAS

A heterogeneidade celular do glioblastoma é um dos maiores obstáculos para a cura. Dentro de um mesmo tumor, coexistem subpopulações de células com diferentes perfis genéticos e sensibilidades a drogas, o que favorece a seleção clonal e a resistência terapêutica (Sadowski et al., 2023). Agentes que visam vias de sinalização específicas, como inibidores de EGFR ou PI3K/mTOR, têm mostrado resultados limitados em monoterapia devido a vias de escape compensatórias (Czarnywojtek et al., 2023).

O bevacizumabe, um anticorpo monoclonal contra o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), é aprovado para glioblastoma recorrente. Embora seja eficaz na redução do edema peritumoral e na melhora dos sintomas neurológicos e qualidade de vida, ele não demonstrou aumento significativo na sobrevida global em ensaios clínicos de fase III (Tsien et al., 2021; Schaff e Mellinghoff, 2023).

### 3.3 IMUNOTERAPIA E PERSPECTIVAS FUTURAS

A imunoterapia, revolucionária em outros tipos de câncer, enfrenta barreiras no glioblastoma devido ao microambiente tumoral imunossupressor, caracterizado como "frio" imunologicamente. Inibidores de checkpoint imunológico (como anti-PD-1) não mostraram benefícios robustos em

ensaios randomizados para GBM primário ou recorrente (Schaff e Mellinghoff, 2023). Estratégias emergentes incluem vacinas de células dendríticas, terapias com vírus oncolíticos e células CAR-T, que buscam contornar a imunossupressão e atingir抗ígenos específicos do tumor, como o EGFRvIII, embora a perda de抗ígenos e a neurotoxicidade permaneçam desafios a serem superados (Smolarska et al., 2023; Czarnywojtek et al., 2023).

#### **4 CONCLUSÃO**

O manejo do glioblastoma permanece como um dos maiores desafios da oncologia moderna. Embora o Protocolo de Stupp continue sendo o pilar do tratamento há quase duas décadas, a compreensão molecular aprofundada permitiu uma estratificação mais precisa dos pacientes, especialmente através do status de metilação do promotor MGMT. A integração de novas modalidades, como os campos elétricos alternados (TTFields) e técnicas de hipertermia magnética (NanoTherm), demonstra um esforço contínuo para superar a resistência terapêutica e prolongar a sobrevida global.

Entretanto, as conclusões desta revisão reiteram que a cura definitiva ainda é dificultada pela extrema heterogeneidade celular e pelo microambiente tumoral imunologicamente "frio", que limita o sucesso dos inibidores de *checkpoint* e terapias-alvo isoladas. O futuro do tratamento do glioblastoma depende da superação da barreira hematoencefálica e do desenvolvimento de estratégias multimodais combinadas, como vacinas personalizadas e vírus oncolíticos, que possam enfrentar simultaneamente as diversas vias de escape do tumor. Até que tais inovações se consolidem, o foco clínico deve permanecer na máxima preservação da função neurológica e na personalização do cuidado para otimizar a qualidade de vida dos pacientes.



## REFERÊNCIAS

CZARNYWOJTEK, A. et al. Glioblastoma Multiforme: From Molecular Pathology to Targeted Therapies. **Biomedicines**, v. 11, n. 3, p. 1-19, 2023.

OU, A. et al. Management of Glioblastoma in the Elderly. **Oncology Reviews**, v. 14, n. 1, p. 22-29, 2020.

SADOWSKI, K. et al. Heterogeneity of Glioblastoma and its Clinical Implications. **Cancers**, v. 15, n. 8, p. 1-15, 2023.

SCHAFF, L. R.; MELLINGHOFF, I. K. Glioblastoma: the current state of affairs. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 73, n. 3, p. 223-247, 2023.

SMOLARSKA, A. et al. Treatment of Glioblastoma Multiforme - A Review. **Biomedicines**, v. 11, n. 7, p. 1-17, 2023.

TSIEN, C. I. et al. Radiation Therapy for Glioblastoma. **JCO Oncology Practice**, v. 17, n. 1, p. 25-33, 2021.