

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DE TUMORES GLIAIS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO
ENCÉFALO E CORRELAÇÃO COM ESTUDO HISTOPATOLÓGICO**

LILLIAN GONÇALVES CAMPOS

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Campos, Lillian Gonçalves
AVALIAÇÃO DE TUMORES GLIAIS POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA DO ENCÉFALO E CORRELAÇÃO COM ESTUDO
HISTOPATOLÓGICO / Lillian Gonçalves Campos. -- 2022.
71 f.
Orientadora: Juliana Ávila Duarte.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2022.

1. grau glioma. 2. RM. 3. VASARI. 4. grau
histopatológico. I. Duarte, Juliana Ávila, orient.
II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DE TUMORES GLIAIS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO
ENCÉFALO E CORRELAÇÃO COM ESTUDO HISTOPATOLÓGICO**

LILLIAN GONÇALVES CAMPOS

Orientador: Prof^a. Dr^a. Juliana Ávila Duarte

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre 2022

“Confie no Senhor de todo o seu coração e não te firmes em tua própria sabedoria; em tudo o que você fizer pensa Nele e Ele fará as coisas darem certo”

Provérbios 3:5-6

Agradecimentos

Primeiramente a Deus, que permitiu que tudo isso acontecesse ao longo de minha vida e que em todos os momentos é o maior mestre que alguém pode conhecer.

Agradeço meus pais, Marilda e Eduardo, pela sua presença e amor incondicional na minha vida sempre. Graças aos seus esforços e incentivos, conquistei minha atual posição profissional e me mantenho em busca de estudo e conhecimento.

Agradeço ao meu marido, Fernando, e filho, Cícero, por todo amor, compreensão, motivação e apoio nesta trajetória, especialmente nestes últimos dois anos, para que fosse possível a realização deste trabalho.

Agradeço à minha irmã, Heloisa, que, mesmo distante, está sempre presente nos meus pensamentos e é um exemplo de trajetória acadêmica para mim.

Gratidão à minha orientadora e professora, Juliana Ávila Duarte, pela confiança depositada em mim, permitindo oportunidades como esta, apoiando meu crescimento como médica e radiologista. Obrigada por todo o incentivo, exemplo e constante presença.

Ao Serviço de Radiologia e Diagnóstico de Imagem do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sempre comprometido com a excelência dos seus serviços prestados. Obrigado por permitir minha participação na execução de tarefas que foram essenciais para realização deste trabalho.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por mostrar ao país que o SUS pode sim funcionar com excelência.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas (PPGCM).

O formato da dissertação segue o modelo recomendado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, sendo apresentada na forma de um artigo de introdução sobre o tema, seguido de um artigo original contendo os resultados finais. O artigo original segue o formato orientado pela *European Journal of Radiology* (EJR).

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE FIGURAS ARTIGO	10
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE TABELAS ARTIGO	12
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	19
3. MARCO CONCEITUAL	36
4. JUSTIFICATIVA	37
5. OBJETIVOS	38
5.1 Objetivo primário	38
5.2 Objetivos secundários	38
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
7. ARTIGO ORIGINAL	
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
9. PERSPECTIVAS FUTURAS	39
10. ANEXOS E/OU APÊNDICES	41

RESUMO

Os gliomas são os tumores primários mais comuns do sistema nervoso central (SNC), e sua graduação correta é importante para planejamento terapêutico e prognóstico. O estudo histopatológico e, mais recentemente, quando disponível, a associação com análise molecular, são as técnicas padrão ouro para graduação dos tumores do SNC segundo os critérios da *World Health Organization* (WHO 2021). Um método não invasivo que permita a definição do grau dos gliomas é altamente desejável, uma vez que a biópsia pode ter limitações. O presente estudo teve como objetivo determinar a correlação dos achados de imagem convencionais e de difusão obtidos por ressonância magnética (RM) e baseados nos critérios *Visually AcceSAbLe Rembrandt Images* (VASARI) com o grau histopatológico dos tumores gliais. Foi realizada uma análise pré-cirúrgica das imagens de RM de 178 pacientes com gliomas e confirmação histopatológica (Alto-grau, n=140; Baixo-grau, n=38) por dois neurorradiologistas que avaliaram tamanho tumoral, localização e características morfológicas baseados em critérios padronizados do VASARI. Na análise univariada, mais da metade das características avaliadas mostraram uma significativa associação com o grau tumoral. Hemorragia, restrição a difusão, invasão pial, realce pelo meio de contraste e tumor sem realce, cruzando a linha média, foram as características com a associação mais significativa ($p < 0,0005$). Na análise multivariável por regressão logística, a presença de realce (Odds Ratio [OR] = 3,1; $p = 0,07$) e realce (OR = 3,1; $p = 0,02$) mantiveram uma importante associação com tumores de alto grau. Na análise de regressão logística do tipo *stepwise*, hemorragia intratumoral, presença de realce pelo meio de contraste e multicentricidade mantiveram uma importante associação com tumores de alto grau. A técnica de perfusão por sensibilidade dinâmica ao meio de contraste no subgrupo de pacientes com estas sequências disponíveis mostrou uma associação importante com tumores de alto grau (OR = 18,8; $p < 0,0001$). Na análise de subgrupo de pacientes com pesquisa da mutação IDH, a ausência de realce pelo meio de contraste e ausência de restrição ao estudo da difusão foram associados à presença da mutação. Os dados de RM baseados no VASARI, especialmente hemorragia intratumoral, presença de realce pelo meio de contraste e multicentricidade apresentam uma importante correlação com o grau dos gliomas. A RM é especialmente útil nos casos em que a biópsia está contraindicada ou quando existe uma dissociação entre o grau tumoral sugerido pela biópsia e pela imagem.

Palavras-chave: grau glioma; RM; VASARI; grau histopatológico.

ABSTRACT

Gliomas are one of the most common tumors in the central nervous system and the correct grading is important for therapeutic planning and prognosis. The histopathological study, and more recently, when available, the association of molecular analysis, are the gold standard techniques for grading intracranial glial tumors. A non-invasive method that allows the definition of glioma grade is highly desirable, as biopsy may have limitations. This study aimed to determine the correlation of conventional and diffusion imaging findings on magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, based on *Visually AcceSAbLe Rembrandt Images* (VASARI) criteria, with the histopathological grading of gliomas. Presurgical magnetic resonance images of 178 patients with brain gliomas and pathological confirmation (High-grade, n = 140; Low-grade, n = 38) were rated by 2 neuroradiologists for tumor size, location, and tumor morphology by using a standardized imaging feature set VASARI. In the univariate analysis, more than half of the evaluated characteristics showed a significant association with the tumor grade. Hemorrhage, diffusion restriction, pial invasion, enhancement, and tumor without enhancement crossing midline were the characteristics with the most significant association ($p < 0,0005$). In a multivariable regression model, the presence of enhancement (OR = 3,1; $p = 0,07$) and hemorrhage (OR = 3,1; $p = 0,02$) maintained a significant association with high-grade tumors. In stepwise logistic regression, intratumor hemorrhage, presence of contrast enhancement, and multicentricity maintained an important association with high-grade glial tumors. The dynamic susceptibility contrast (DSC) perfusion technique in the subgroup with these sequences available showed an association with high-grade tumors (OR = 18,8; $p < 0,0001$). The absence of contrast enhancement and the absence of diffusion restriction were associated with the presence of an IDH mutation. Our data illustrate that magnetic resonance features of VASARI, especially intratumor hemorrhage, presence of contrast enhancement, and multicentricity provided an important correlation with glioma grading. MRI is useful in cases where the biopsy procedure is contraindicated or can be helpful to determine the glioma grade when there is a disassociation between the biopsy and imaging results.

Keywords: glioma grade; MRI; VASARI; histopathological grade

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estratégias para localizar e selecionar as informações

Figura 2 – Frequência de Tumores no SNC em adultos

Figura 3 – Frequência de Tumores Malignos Primários SNC

Figura 4 – Classificação dos gliomas frequentemente encontrados em adultos por graus

Figura 5 – Classificação dos Gliomas frequentemente encontrados em adultos segundo a classificação WHO 2021

Figura 6 – Neoplasia Glial de Alto Grau

Figura 7 – Neoplasia Glial de Baixo Grau

Figura 8 – Marco Conceitual

LISTA DE FIGURAS ARTIGO

Figura 1 – *ROC curve demonstrating individual performance tumor grade prediction for enhancement, hemorrhage, and multicentricity.*

Figura 2 – *37-year-old male patient with a left frontoparietal oligodendroglioma, WHO grade 2, IDH-mutant type.*

Figura 3 – *63-year-old male patient with a left temporoparietal glioblastoma, WHO grade IV, IDH-wild type.*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios de Imagem do VASARI (adaptado de <https://wiki.nci.nih.gov/display/CIP/VASARI>)

Tabela 2 – Análise Univariada: *Odds Ratio* para Glioma de Alto Grau

Tabela 3 – Análise Multivariada: *Odds Ratio* para Glioma de Alto Grau

Tabela 4 – Análise Multivariada tipo *stepwise*: *Odds ratio* para Glioma de Alto Grau

LISTA DE TABELAS ARTIGO

Tabela 1 – *Adapted VASARI imaging features*

Tabela 2 – *Patient Characteristics*

Tabela 3 – *Image Features in MRI*

Tabela 4 – *Univariate Features Association with High-Grade Glial Tumor*

Tabela 5 – *Multivariate Analysis Association with High-Grade Glial Tumor*

Tabela 6 – *Stepwise Multivariate Analysis Association with High-Grade Glial Tumor*

Tabela 7 – *Perfusion Association with High-Grade Glial Tumor*

Tabela 8 – *Univariate Analysis Association with IDH-mutant Glioma*

Tabela 9 – *Linear Regression Association with Ki-67 values*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SNC: Sistema Nervoso Central

WHO: *World Health Organization*

RM: Ressonância Magnética

VASARI: *Visually AcceSAble Rembrandt Images*

OR: *Odds Ratio*

MRI: *Magnetic Resonance Imaging*

TC: Tomografia Computadorizada

T: Tesla

DWI: Difusão

PWI: Perfusão

ERM: Espectroscopia de Prótons

SWI: *Susceptibility-weighted-image*

FLAIR: *Fluid attenuated inversion recovery*

DSC: Suscetibilidade dinâmica ao meio de contraste/ *dynamic susceptibility contrast*

rCBV: Volume cerebral sanguíneo relativo

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

LGGs: *Low-grade gliomas*

HGGs: *High-grade gliomas*

CNS: *Central Nervous System*

ROC: *Receiver operating characteristic curve*

nCET: *Non-contrast-enhancing tumor*

CET: *Contrast-enhancing tumor*

AUC: *Area under curve*

1. INTRODUÇÃO

Os gliomas são uns dos tumores primários mais comuns do SNC (Du et al, 2022; Haydar et al, 2022; Osborn et al, 2017). Estes tumores são frequentemente divididos em baixo-grau e alto-grau, baseado em critérios histopatológicos da WHO: baixo-grau (WHO grau 2) e alto grau (WHO graus 3 e 4) (Du et al, 2022; Taal et al, 2015). Esta classificação, mesmo hoje, define estratégias terapêuticas e prediz prognósticos (Louis et al, 2016, 2021). Tumores de alto-grau são usualmente muito proliferativos, com rápida progressão e sobrevida curta, enquanto tumores de baixo grau têm melhor prognóstico e sobrevida maior (Mitchell et al, 2022).

O estudo histopatológico e, mais recentemente, quando disponível, a associação de análise molecular são as técnicas padrão ouro para graduação dos tumores intracranianos gliais (Louis et al, 2021; Zhang et al, 2021). No entanto, há a necessidade de biópsia estereotáxica ou ressecção da neoplasia, procedimentos invasivos que apresentam riscos de complicações para o paciente e são sujeitos a erros de amostra, potencialmente resultando numa graduação sem acuracidade (Lasocki et al, 2015; Su et al, 2019). O componente com maior grau pode ser inadvertidamente excluído da amostra enviada para o patologista, e a neoplasia acaba com uma graduação inferior ao que realmente representa (Jackson et al, 2001). Outras vezes, estes tumores estão em regiões inacessíveis, impedindo a coleta de uma amostra para avaliação (Jackson et al, 2001).

A ressecção cirúrgica costuma ser recomendada para o tratamento de gliomas de baixo grau, enquanto quimio e radioterapia adjuvantes costumam mostrar benefícios em pacientes com glioma de alto grau (Chishty et al, 2010). Definir de maneira acurada o grau do glioma antes da cirurgia é importante para o planejamento cirúrgico, avaliação de prognóstico e escolha do tratamento mais adequado (Zhang et al, 2021).

Um método não invasivo que permita a definição do grau dos gliomas é altamente desejável e pode suplantiar algumas destas limitações (Chishty et al, 2010; Islam, et al, 2019). A tomografia computadorizada (TC) pode perder lesões estruturais, particularmente na fossa posterior, ou tumores muito infiltrativos sem realce, pelo meio de contraste, que frequentemente ocorre com os gliomas (Deangelis, 2001). A RM convencional com uso de agente de contraste intravenoso a base de gadolínio é uma

ferramenta bem estabelecida para caracterização de tumores intracranianos (Law et al, 2003). Os aparelhos de ressonância magnética atuais com 1,5 Tesla (T) e 3,0 T oferecem imagens de alta qualidade, trazendo informações anatômicas e morfológicas essenciais para a avaliação de neoplasias gliais (Law et al, 2003). Com sua resolução de imagem superior aos demais métodos de imagem e seu excelente contraste para tecidos moles (Deangelis, 2001), a RM convencional tem sido utilizada como método diagnóstico não invasivo para gliomas e costuma se correlacionar com o grau histológico, além de ter a grande vantagem de estudar a totalidade do tumor *in vivo* e, desta maneira, é menos suscetível ao erro de amostra (Lasocki et al, 2015; Islam et al, 2019).

A proposta da imagem na avaliação dos pacientes com tumores intracranianos é a determinação da localização, extensão, tipo e malignidade do tumor (Chishty et al, 2010). O planejamento do tratamento, incluindo biópsia, ressecção, radioterapia e delineamento do tumor em relação ao tecido neuronal funcionante, acaba sendo um papel muitas vezes bem executado pela RM (Chishty et al, 2010).

Muitos estudos já indicaram que as características morfológicas destes tumores, avaliadas por RM convencional e avançada, sendo que esta última inclui difusão (DWI), estudo de perfusão (PWI) e espectroscopia de prótons (ERM), podem trazer importante informação em relação ao grau do glioma (Chishty et al, 2010; Islam et al, 2019; Upadhyay, Waldman, 2011). O estudo convencional, juntamente com estudo de difusão, acabam sendo as aquisições mais disponíveis nos serviços que contam com RM e, portanto, um melhor conhecimento dos achados deste método e sua possível correlação com histopatologia pode melhorar a precisão diagnóstica por imagem e auxiliar no manejo destes pacientes (Chishty et al, 2010; Lasocki et al, 2017; Islam et al, 2019).

Realce pelo meio de contraste, proporção de necrose, hemorragia, presença de edema, lesões satélites e invasão pial são alguns dos achados de imagem morfológicos que a RM convencional pode trazer através de sequências conhecidas como T2, T1, T2*, SWI (*Susceptibility-weighted-image*) e T2 FLAIR (*Fluid attenuated inversion recovery*) (Yu et al, 2016). Alguns destes achados, já há muito, vêm sendo relacionados a lesões de alto grau, como presença de intenso realce pelo meio de contraste, hemorragia e necrose (Islam et al, 2019; Yu et al, 2016; Zhang et al, 2021).

Apesar do realce pelo meio de contraste estar frequentemente associado a lesões gliais mais agressivas e maior graduação histológica, até um terço das lesões que não apresentam realce pelo meio de contraste podem ser de alto grau (Upadhyay, Waldman, 2011). Desta maneira, esta característica de imagem isolada pode frequentemente não ser o suficiente para determinar a qual grupo de tumores uma dada lesão pertence (Upadhyay, Waldman, 2011).

Assim, seria possível que a combinação de múltiplas características morfológicas definidas por imagem de RM das neoplasias gliais pudesse auxiliar de maneira mais precisa nesta graduação (Yu et al, 2016). Embora já existam estudos que busquem avaliar a associação de características de imagem para prever uma graduação para um dado tumor, não existe ainda nenhum critério ou grupo de critérios definido e universal que possa ser aplicado assertivamente (Law et al, 2003; Verburg et al, 2017).

A análise dos critérios de imagem baseia-se em características subjetivas, não padronizadas, e, por vezes, não adequadamente consideradas pelo médico radiologista (Yu et al, 2016). Diante da necessidade de um melhor conhecimento de qual ou quais achados de imagem precisam ser buscados e considerados como relevantes num paciente com uma lesão provavelmente glial do SNC, são necessários mais estudos avaliando a associação de achados específicos de imagem e a graduação destes tumores (Lasocki et al, 2022; Islam et al, 2019).

Para tornar a avaliação das características de imagem dos gliomas mais acurada e reproduzível, um grupo de marcadores de imagem conhecidos, como VASARI, foi desenvolvido em 2008 (Yu et al, 2016; Zhou et al, 2017). O VASARI conta com mais de 30 características de imagem divididas por categorias relacionadas à localização, morfologia interna da lesão, morfologia das margens da lesão, alterações na proximidade da lesão e alterações remotas (Aragao et al, 2014). Estudos prévios já demonstraram que são altamente reproduzíveis e clinicamente significantes em gliomas (Aragao et al, 2014; Yu et al, 2016; Zhou et al, 2017).

Apesar do VASARI ter sido criado para estudar os gliomas, existem poucos estudos que avaliam a associação das múltiplas variáveis deste escore para graduação histopatológica de tumores gliais. Muitos outros estudos baseados no VASARI acabaram se apropriando do mesmo banco de imagens originalmente criado para elaboração destes critérios (*Cancer Imaging Archive/ The Cancer Genoma Atlas*)

(Wangaryattawanich et al, 2015; Yu et al, 2016). Assim, a análise do banco de imagens dos tumores gliais do Hospital de Clínica de Porto Alegre (HCPA) com o intuito de correlacionar os achados de imagem do VASARI com a graduação das neoplasias gliais pode reforçar, trazer novas informações ou até mesmo indicar uma melhor padronização e/ou busca de achados na avaliação por imagem de RM convencional destes tumores.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A revisão da literatura se baseou nos sistemas de busca Pubmed e Embase, além de livros com enfoque em neuroimagem. O objetivo da busca era encontrar, especialmente, artigos e textos que correlacionassem achados de exame de imagem, mais especificamente ressonância magnética do encéfalo, com o grau do tumor definido no estudo histopatológico. As palavras chaves “glioma”, “pathology”, “neuropathology”, “grade”, “magnetic resonance imaging”, “MRI” e “VASARI” foram combinadas de múltiplas maneiras nos sistemas de busca citados, conforme a Figura 1.

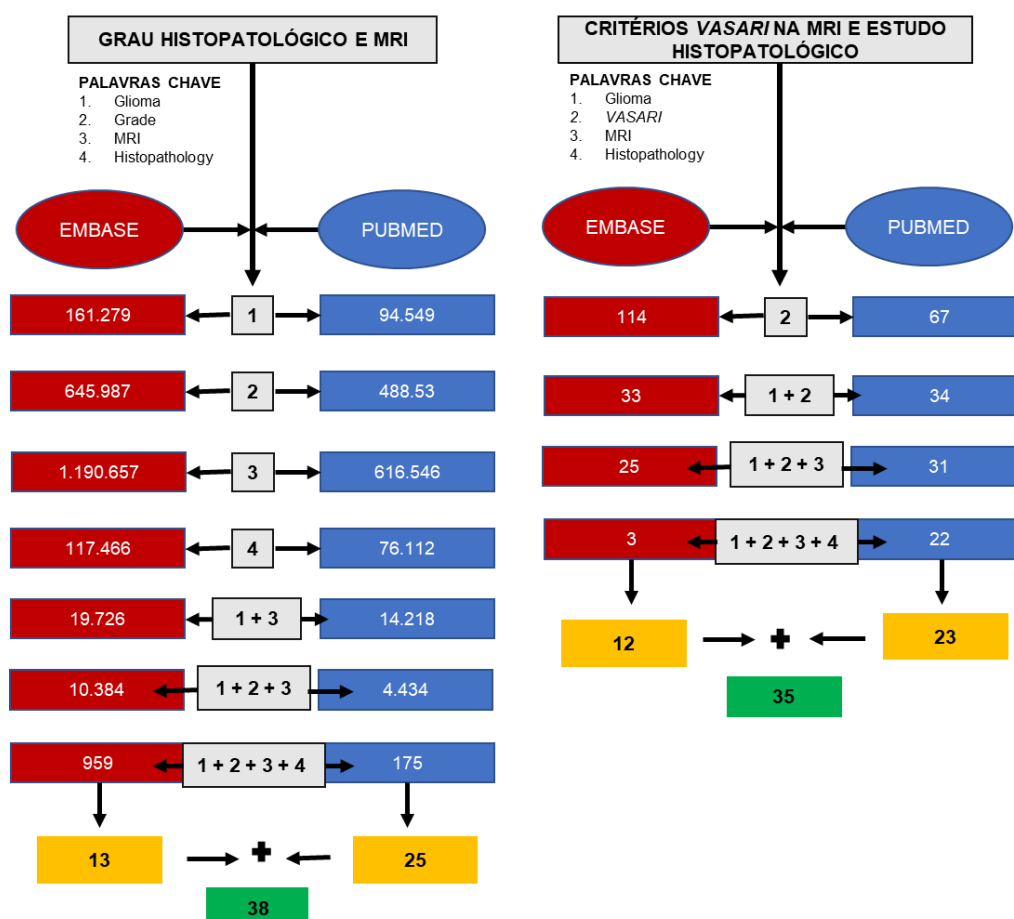


Figura 1. Estratégia de busca para procura de informações na literatura de correlação dos achados de RM e grau histopatológico de neoplasias gliais. Elaborado pela autora (2022).

Também houve a busca desta mesma correlação usando os critérios VASARI na RM. Foram utilizadas as bases de dados Embase e Pubmed. Os retângulos amarelos mostram o número total de artigos selecionados após a leitura dos abstracts e os retângulos verdes o total de artigos selecionados em cada grupo de palavras-chave

Neoplasias Gliais Intracranianas

Aproximadamente, metade dos tumores intracranianos em adultos são primários (Figura 2), sendo os gliomas os tumores primários intra-axiais mais comuns (Chen et al, 2017; Osborn et al, 2017; Ostrom et al, 2014). Eles podem ocorrer em qualquer porção do SNC, mas são mais comuns nos hemisférios cerebrais (Ostrom et al, 2014). Os tumores de origem astrocítica (originários dos astrócitos) são os tumores gliais mais frequentes, sendo o glioblastoma multiforme o principal representante desta categoria, correspondendo a mais de 55% de todos os gliomas. (Mitchell et al, 2022). A neoplasia maligna primária do SNC mais frequente é o glioblastoma multiforme (Figura 3), que representa metade de todos os tumores cerebrais malignos (Osborn et al, 2017). Enquanto os tumores primários do SNC correspondem a apenas 2% de todas as neoplasias malignas do corpo humano, eles causam cerca de 7% de todas as mortes por câncer em pacientes com menos de 70 anos (Ostrom et al, 2017).

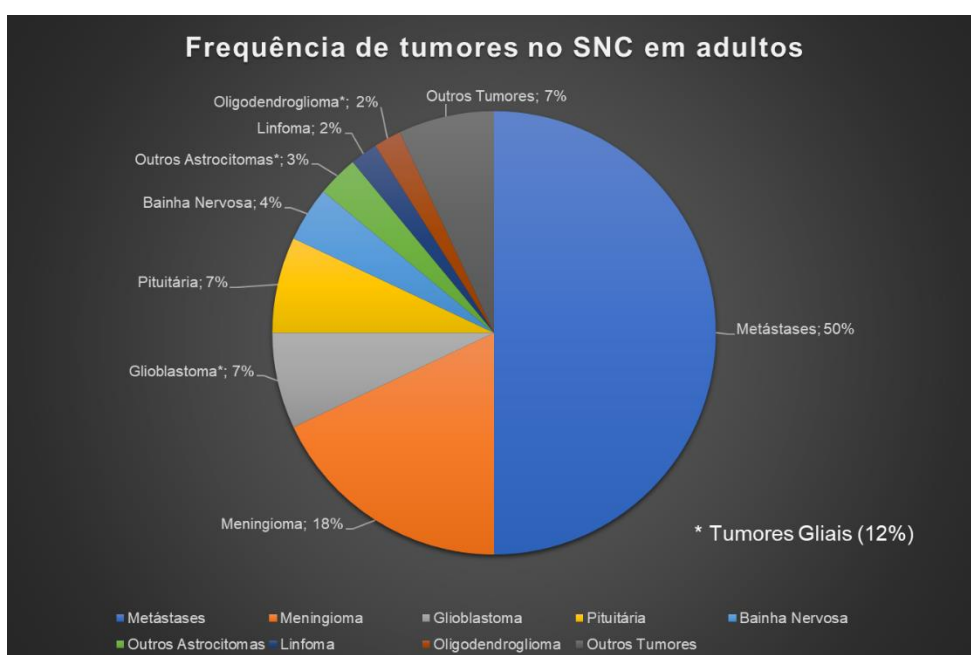


Figura 2. Frequencia de Tumores no SNC em adultos: 12 % do total correspondem a neoplasias gliais. As metástases correspondem aos tumores secundários do SNC. Os demais tumores do gráfico são primários do SNC (Osborn et al, 2017).

Em geral, os gliomas malignos ou benignos são mais frequentes em homens, com exceção do astrocitoma pilocítico, que costuma apresentar incidência semelhante em homens e mulheres (Davis, 2018; Ostrom et al, 2014). A faixa etária de incidência varia conforme o tipo histológico, sendo os astrocitomas pilocíticos mais comuns em crianças e adolescentes, oligodendrogliomas e astrocitomas de baixo grau mais comuns entre 30-40 anos e glioblastomas multiformes entre os 60-70 anos (Davis, 2018; Ostrom et al, 2017).

Os gliomas constituem um dos grupos mais heterogêneos de tumores intracranianos e recebem esta denominação por sua origem supostamente relacionada a células gliais que correspondem a astrócitos, oligodentrócitos e células endimárias (Louis et al, 2021; Osborn et al, 2017). As células gliais são as mais abundantes no SNC, circundando, isolando, suprindo de nutrientes e oxigênio os neurônios (Davis, 2018). No entanto, há cada vez mais fortes evidências de que as neoplasias primárias do SNC, incluindo gliomas, surgem a partir de células tronco neurais pluripotenciais.

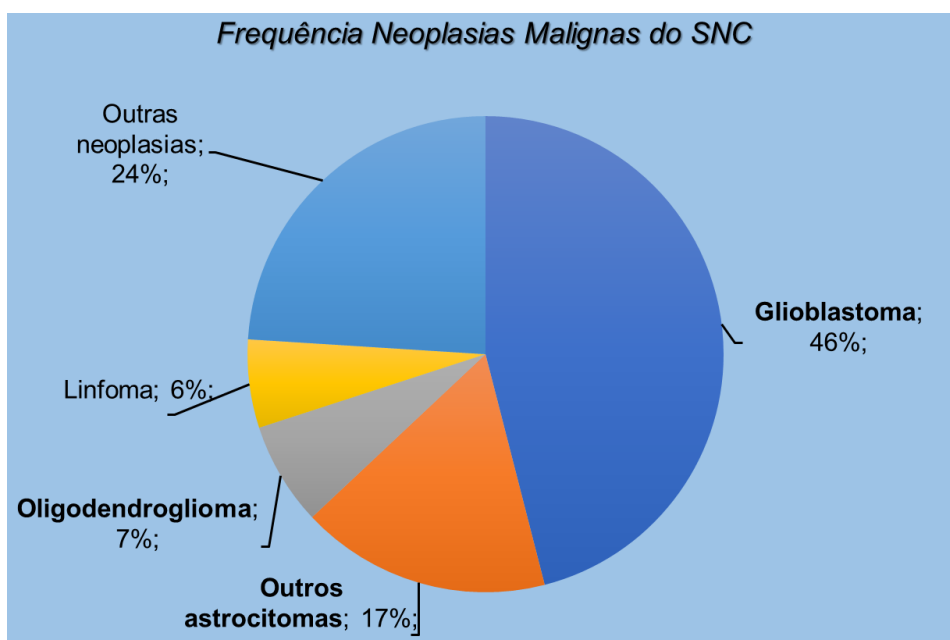


Figura 3. Frequência de Tumores Malignos Primários SNC: o glioblastoma é o mais comum (Osborn et al, 2017).

A neurogênese e gliogênese continuam por toda a vida e são suscetíveis a erros genéticos. Quando ocorre a mutação de alguma destas células progenitoras, surge algum tipo de neoplasia, cada uma com diferentes fenótipos (Osborn et al, 2017).

Enquanto a maior parte dos gliomas ocorre esporadicamente, sem nenhuma desordem familiar subjacente, há forte associação destes tumores com síndrome familiares (menos de 5% de todos os gliomas), como facomatoses, Li-Fraumeni, encondromatoses e em síndromes de polipose familiar (Louis et al, 2016).

Muitos fatores de risco relacionados ao meio ambiente têm sido estudados, porém poucos estão bem estabelecidos. A exposição a doses altas ou moderadas de radiação ionizante por causas médicas ou por outras razões ambientais é o único fator de risco bem estabelecido para ocorrência de gliomas (Davis, 2018).

A maior parte dos pacientes com gliomas apresentam déficits neurológicos focais que progridem de dias a semanas ou até mesmo por meses. Os pacientes também podem apresentar cefaléia ou convulsões (Davis, 2018; Mitchell et al, 2022). A localização do tumor é o determinante primário na apresentação dos sinais e sintomas. Tumores em regiões eloquentes do cérebro, como a área motora ou de linguagem, tendem a apresentar sintomas quando tem dimensões menores. Lesões de áreas menos eloquentes, como no lobo frontal, tendem a apresentar sintomas quando já maiores (Mitchell et al, 2022).

Apesar da cirurgia ser um componente essencial no tratamento dos gliomas, a alta natureza infiltrativa destes tumores indica que a ressecção cirúrgica sozinha não costuma ser curativa. Terapias adjuvantes, como radioterapia e quimioterapia, acabam sendo essenciais para melhorar o prognóstico dos pacientes com a neoplasia (Mohammadzadeh et al, 2016).

A sobrevida e o prognóstico dos pacientes com estes tumores dependem de muitas variáveis, desde condições clínicas, graduação histológica e, mais recentemente, categoria molecular (Sharma, Graber, 2021).

Graduação das Neoplasias Gliais Intracranianas

Até recentemente, o critério padrão utilizado por patologistas e neuropatologistas para o diagnóstico e graduação de gliomas eram os definidos pela versão 2007 da classificação dos tumores organizado pela *WHO* (*WHO* 2007), e os graus eram baseados nos níveis de malignidade histológica, assim considerando o padrão ouro para o diagnóstico e tratamento (Chen et al, 2017; Taal et al, 2015). Os tumores são graduados nesta classificação da *WHO* 2007 do grau 1 ao 4, geralmente baseados em critérios histopatológicos referentes à malignidade, incluindo a presença e grau de atipia, atividade mitótica, assim como algumas características específicas de alguns tipos de tumores, como proliferação microvascular e/ou necrose em pseudopaliçada, estas são típicas de glioblastomas que são classificados como grau 4 (Cahill et al, 2015).

A gênese dos gliomas costuma ser um processo multifatorial, envolvendo mais de 60 alterações genéticas. Retomando os glioblastomas primários, estes correspondem a mais de 80% de todos os glioblastomas, ocorrendo normalmente em pacientes mais velhos (Badve, Kanekar, 2021). Já os glioblastomas secundários ocorrem em pacientes mais jovens e costumam se desenvolver a partir de astrocitomas de baixo grau (frequentemente IDH mutados), como num processo histopatológico e molecular contínuo e gradativo (Badve, Kanekar, 2021; Mitchell et al, 2022). Não é incomum, portanto, a concomitância de graduações histológicas diferentes num mesmo e único tumor (Law et al, 2003; Zhang et al, 2021).

O aumento do conhecimento dos genes envolvidos na carcinogênese das neoplasias gliais trouxe duas novas classificações subsequentes à de 2007: *WHO* 2016 e *WHO* 2021) (Chen et al, 2017; Louis et al, 2021). Ambas, embora repletas de novas informações e classificações moleculares para os tumores do SNC, de maneira geral, mantiveram o mesmos níveis de graduação, que podem variar conforme o tipo de tumor (Figura 4). Uma das poucas modificações nesse sentido foi a alteração do uso de numeração romana para arábica (anteriormente a classificação eram os graus *WHO* I, II, III e IV). Os atualmente conhecidos como astrocitomas IDH-mutante, por exemplo, têm graduação no intervalo de 2 a 4 (astrocitoma IDH-mutante grau 2; astrocitoma IDH-mutante grau 3; astrocitoma IDH-mutante grau 4). Estas graduações retêm muita informação sobre a sobrevida destes tumores, levando em consideração sua história natural, já que, quando definidas, as neoplasias intracranianas não dispunham de muitas opções de tratamento (Louis et al, 2021). Dessa maneira,

tumores classificados como grau 2 costumam estar associados à sobrevida muito superior do que tumores grau 4 (Lasocki et al, 2015).

A mais recente classificação dos tumores do SNC da WHO (2021) dividiu os gliomas em cinco grupos diferentes: (1) Gliomas difusos tipo adulto (o que inclui a maior parte dos tumores intracranianos da prática neuro-oncológica em pacientes adultos, como exemplo o glioblastoma IDH selvagem); (2) Gliomas difusos tipo pediátrico de baixo grau (usualmente com bom prognóstico); (3) Gliomas difusos tipo pediátrico de alto grau (frequentemente com comportamento mais agressivo); (4) Gliomas astrocísticos circunscritos (referente ao seu padrão mais sólido de crescimento, em oposição aos grupos anteriores); e (5) Ependimomas (atualmente classificados por localização e características moleculares). Esta classificação mais recente engloba, além de critérios histopatológicos e imunohistoquímicos clássicos, informações moleculares que podem trazer novos entendimentos sobre prognóstico e tratamento destas neoplasias (Louis et al, 2021). Abaixo, estão as Figuras 4 e 5, representando as classificações dos gliomas.

GRAU TIPO	WHO GRAU 1	WHO GRAU 2 BAIXO GRAU	WHO GRAU 3	WHO GRAU 4
		←→	←→ ALTO GRAU	
Astrocitoma IDH mutado	Astrocitoma Pilocítico	Astrocitoma Grau 2	Astrocitoma Grau 3	Astrocitoma Grau 4
Oligodendroglio ma		Oligodendroglio ma Grau 2	Oligodendroglio ma Grau 3	
Glioblastoma IDH selvagem				Glioblastoma Grau 4
Xantoastrocitoma		Xantoastrocitoma Grau 2	Xantoastrocitoma Grau 3	

Figura 4. Classificação dos gliomas frequentemente encontrados em adultos por graus (Taal et al, 2015).

2021 WHO Classificação dos Tumores do SNC, 5ª Edição

Glioma tipo adulto difuso

Astrocitoma, IDH-mutante
Oligodendroglioma, IDH-mutante, e 1p19q-codeletado
Glioblastoma, tipo IDH selvagem
Glioma astrocítico circunscrito
Astrocitoma pilocítico
Astrocitoma de alto grau com características pilóides
Xantastrocitoma pleomórfico
Astrocitoma subependimário de células gigantes
Glioma cordóide
Astroblastoma, <i>MN1</i>-alterado

Figura 5. Classificação dos Gliomas frequentemente encontrados em adultos segundo a classificação WHO 2021 (Louis et al, 2021).

Os glioblastomas, astrocitomas e oligodendrogliomas, como já previamente mencionados, são as neoplasias gliais mais comuns na prática neuro-oncológica diária em adultos e estão alocados dentro dos grupos (1) gliomas difusos tipo adulto e (4) gliomas astrocíticos circunscritos, conforme a classificação de tumores *WHO* 2021, acima descrita (Louis et al, 2021). Dentro de cada grupo, estão definidos diferentes tipos de glioma (Figura 5).

Levando em consideração a graduação dos tumores gliais (*WHO* 1-4), estes podem ser divididos em alto e baixo grau, levando em consideração critérios histológicos, de imunohistoquímica e/ou moleculares (Figura 4): baixo grau (*WHO* grau 2) e alto grau (*WHO* grau 3 e 4) (Taal et al, 2015). Esta classificação, ainda hoje, define estratégias terapêuticas e prediz prognóstico (Louis et al, 2016). Os tumores de alto grau, em geral, são altamente proliferativos, com rápida progressão e sobrevida curta, enquanto os tumores de baixo grau têm melhor prognóstico e sobrevida (Mitchell et al, 2022).

Indivíduos com tumores gliais de baixo grau apresentam sobrevida média entre 10 e 15 anos, sendo normalmente tratados com ressecção cirúrgica máxima, enquanto

pacientes com tumores gliais de alto grau apresentam sobrevida inferior, em torno de 16 e 22 meses para pacientes com glioblastoma, mesmo com terapia rádio e quimioterápicas agressivas (Badve, Kanekar, 2021; Sharma, Graber, 2021).

Diagnóstico por Imagem das Neoplasias Gliais Intracranianas

O diagnóstico por imagem através da RM do encéfalo, com uso de gadolínio intravenoso, é o exame de imagem padrão para avaliação destes tumores (Deangelis, 2001; Mitchell et al, 2022). A TC do encéfalo acaba muitas vezes sendo o exame utilizado na avaliação inicial destes pacientes, porém tem avaliação limitada na diferenciação de causas neoplásicas e não neoplásicas (Mohammadzadeh et al, 2016). A TC é apenas considerada superior na detecção de calcificações intracranianas, comparativamente à RM, achado este mais frequente em oligodendrogliomas (Mohammadzadeh et al, 2016).

Desta forma, devido a sua capacidade superior de distinção de tecidos moles e seu caráter não invasivo, a RM é o método de escolha na avaliação diagnóstica inicial e planejamento terapêutico em pacientes com gliomas (Mitchell et al, 2022; Mohammadzadeh et al, 2016; Smits, Jakola, 2019). De maneira geral, os gliomas de baixo grau são hipointensos em T1 e hiperintensos em T2, com quase nenhum ou pouco efeito de massa. À medida que o tumor progride para graduações maiores, ele se torna heterogêneo, com bordas irregulares e mal definidas, com edema circunjacente e maior efeito de massa (Mohammadzadeh et al, 2016). A hemorragia pode contribuir para heterogeneidade destes tumores. Necrose de coagulação nas porções centrais do tumor é característica marcante dos tumores grau 4 (Badve, Kanekar, 2021; Mohammadzadeh et al, 2016). O uso de contraste intravenoso melhora a acurácia do método, e sua positividade em geral se correlaciona com neoplasias gliais de alto grau (Law et al, 2003; Verburg et al, 2017; Zhang et al, 2021).

Técnicas avançadas de imagem, como uso de DWI, perfusão PWI e ERM podem ser frequentemente associadas às técnicas convencionais, adicionando elementos diagnósticos (Knopp et al, 1999; Law et al, 2003; Verburg et al, 2017; Zhang et al, 2021). A presença de restrição ao estudo de difusão da água sabidamente associa-se a neoplasias com alta celularidade e, conseqüentemente, pode indicar neoplasias

gliais de alto grau (Badve, Kanekar, 2021; Mitchell et al, 2022). Por outro lado, o estudo de perfusão através da técnica de suscetibilidade dinâmica ao meio de contraste (DSC) utiliza a análise do volume cerebral sanguíneo relativo (rCBV) para prever presença de neoangiogênese (Aragao et al, 2014; Mitchell et al, 2022). Conceitualmente, as lesões tumorais com presença de neoangiogênese se associam a graduações maiores e comportamentos mais agressivos (Chishty et al, 2010; Islam et al, 2019; Upadhyay, Waldman, 2011). Quanto maiores os valores do rCBV, maior associação com lesão de alto grau (Law et al, 2003).

Graduação de Tumores Gliais Intracranianos por Ressonância Magnética do Encéfalo

Duas principais limitações estão associadas com a graduação histopatológica dos gliomas intracranianos: o erro inerente de amostragem, associado a biópsias estereotáxicas, e de ressecções completas destes tumores, já que um patologista não costuma receber todo o tumor ressecado, como ocorre com outros tipos de tumores (Lasocki et al, 2015; Law et al, 2003). A graduação do tumor depende do componente de maior grau obtido numa amostra, que pode não vir adequadamente demonstrado (Lasocki et al, 2015). Este erro de amostra pode subgraduar um tumor, levando a um tratamento incorreto (Chishty et al, 2010; Mohammadzadeh et al, 2016). Além disso, existem tumores localizados em áreas inacessíveis e profundas do cérebro, como regiões da fossa posterior e núcleos da base, tornando indesejável a realização de biópsia e ocorrência de riscos de complicações graves (Zhang et al, 2021).

A imagem por RM pode se correlacionar com o grau histológico e tem ao seu favor a capacidade de estudar a integridade do tumor *in vivo*, não sendo suscetível aos mesmos erros de amostra que um procedimento cirúrgico (Lasocki et al, 2015). A RM convencional demonstra muitas informações importantes, como realce pelo meio de contraste, edema peritumoral, focos tumorais distantes, hemorragia e necrose, todas estas auxiliares na determinação da agressividade das neoplasias gliais (Law et al, 2003). As imagens da RM convencional (Figuras 6 e 7) são normalmente representadas na maior parte das instituições de saúde por FLAIR, T2, T1, T2* ou SWI, T1 pós contraste (Mohammadzadeh et al, 2016). As sequências de DWI, mesmo

que considerada uma técnica avançada, costumam ser rotineiramente adquiridas na maior parte dos serviços de saúde (Badve, Kanekar, 2021).

Para a adequada correlação dos achados de imagem com características histopatológicas, imunohistoquímicas e moleculares, foi necessária a criação de dados e medidas objetivas de neuroimagem que fossem reprodutíveis e de fácil aplicação (Smits, Bent, 2017; Yu et al, 2016). Uma das primeiras iniciativas nesta área foi o programa *The Cancer Genoma Atlas* (TCGA), um esforço conjunto entre o *National Cancer Institute* e *National Human Genome Research Institute*. Este programa criou dados radiológicos a partir de exames de imagem de pacientes com diagnóstico de glioblastoma (Badve, Kanekar, 2021). Assim, criou-se um vocabulário controlado para avaliação visual de características de imagem na RM convencional, conhecido como *Visually AcceSAbLe Rembrandt Images* (VASARI) (Yu et al, 2016). Características distintas de imagem e critérios correspondentes foram desenvolvidos a partir da opinião e consenso de oito neurorradiologistas com extensa experiência em neurooncologia em diversas instituições de saúde (Wangaryattawanich et al, 2015; Yu et al, 2016). Os critérios VASARI servem como guia de características de imagem a serem pesquisadas em tumores gliais, podendo ser acessados em detalhes (<https://wiki.nci.nih.gov/display/CIP/VASARI>) (Yu et al, 2016). Estão incluídas 30 características de imagem com critérios correspondentes e agrupadas por categorias relacionadas à localização, lateralidade, proporção e qualidade de realce, morfologia intrassubstancial, morfologia das margens, necrose, cistos, difusão, alterações circunjacentes à lesão e alterações remotas (Badve, Kanekar, 2021; Peeken et al, 2018; Zhou et al, 2017).

As características estudadas pelo VASARI (Tabela 1) são dados facilmente obtidos por RM convencional com uso de contraste intravenoso, modalidade difusamente distribuída e de mais fácil acesso nos centros diagnósticos no mundo (Yu et al, 2016). Alguns estudos já demonstraram correlação do grau do tumor com localização, proporção de edema, tamanho do tumor, necrose, realce e proporção de realce, bem como com características de difusão (Figuras 6 e 7). Apesar da PWI não estar incluída dentro do VASARI, os achados desta técnica também podem ser vistos como um dado semântico de imagem, correlatado com os graus e até mesmo os subtipos de neoplasias gliais (Badve, Kanekar, 2021).

Tabela 1. Critérios de Imagem do VASARI (adaptado de <https://wiki.nci.nih.gov/display/CIP/VASARI>)

Características de Imagem	Categorias	Definição																		
Tamanho da lesão no maior eixo	<table border="1"> <tr> <td>1. < 0,5 cm</td> <td>10. 4,5 cm</td> </tr> <tr> <td>2. 0,5 cm</td> <td>11. 5,0 cm</td> </tr> <tr> <td>3. 1,0 cm</td> <td>12. 5,5 cm</td> </tr> <tr> <td>4. 1,5 cm</td> <td>13. 6,0 cm</td> </tr> <tr> <td>5. 2,0 cm</td> <td>14. 6,5 cm</td> </tr> <tr> <td>6. 2,5 cm</td> <td>15. 7,0 cm</td> </tr> <tr> <td>7. 3,0 cm</td> <td>16. 7,5 cm</td> </tr> <tr> <td>8. 3,5 cm</td> <td>17. 8,0 cm</td> </tr> <tr> <td>9. 4,0 cm</td> <td>18. > 8,5 cm</td> </tr> </table>	1. < 0,5 cm	10. 4,5 cm	2. 0,5 cm	11. 5,0 cm	3. 1,0 cm	12. 5,5 cm	4. 1,5 cm	13. 6,0 cm	5. 2,0 cm	14. 6,5 cm	6. 2,5 cm	15. 7,0 cm	7. 3,0 cm	16. 7,5 cm	8. 3,5 cm	17. 8,0 cm	9. 4,0 cm	18. > 8,5 cm	O maior diâmetro baseado na medida da anormalidade (maior eixo) que demonstra maior área do tumor.
1. < 0,5 cm	10. 4,5 cm																			
2. 0,5 cm	11. 5,0 cm																			
3. 1,0 cm	12. 5,5 cm																			
4. 1,5 cm	13. 6,0 cm																			
5. 2,0 cm	14. 6,5 cm																			
6. 2,5 cm	15. 7,0 cm																			
7. 3,0 cm	16. 7,5 cm																			
8. 3,5 cm	17. 8,0 cm																			
9. 4,0 cm	18. > 8,5 cm																			
Localização do tumor	<ol style="list-style-type: none"> 1. Frontal 2. Parietal 3. Temporal 4. Occipital 5. Insular 6. Núcleos da base 7. Tálamos 8. Tronco cerebral 9. Cerebelo 10. Corpo caloso 	Localização do epicentro geográfico do tumor, incluindo áreas com e sem realce pelo meio de contraste.																		
Lado do Epicentro do Tumor	<ol style="list-style-type: none"> 1. Direita 2. Centro 3. Esquerda 	Lado do epicentro do tumor independente de se atravessa a linha média.																		
Cérebro Eloquente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nenhum 2. Fala motora 3. Fala compreensão 4. Motor 5. Visão 	Epicentro do tumor ou área do tumor com realce pelo meio de contraste envolvendo o córtex ou substância branca subcortical de área eloquente.																		
Qualidade do realce	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sem realce pelo meio de contraste; 2. Leve: quando o realce é discreto, mas inequívoco; 3. Marcado: realce importante e intenso 	Grau qualitativo de realce pelo meio de contraste definido como tendo toda ou alguma porção do tumor com sinal mais alto na sequência T1 pós contraste do que na T1 sem contraste.																		

Proporção do realce	<ol style="list-style-type: none"> 1. 0%; 2. <5%; 3. 6-33%; 4. 34-67%; 5. 68-95%; 6. > 95% 	<p>Proporção do realce em relação a todo o volume tumoral, levando em consideração que fazem parte do tumor: uma área sem realce, área com realce, necrose e edema.</p>
Proporção sem realce	<ol style="list-style-type: none"> 1. 0%; 2. <5%; 3. 6-33%; 4. 34-67%; 5. 68-95%; 6. > 95% 	<p>Proporção das áreas de não realce comparativamente às áreas de realce. A área de tumor sem realce são aquelas regiões de hipersinal em T2 com intensidade de sinal inferior ao do líquido, que estão associadas à distorção arquitetural e indefinição da substância branca e cinzenta.</p>
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 0%; 2. <5%; 3. 6-33%; 4. 34-67%; 5. 68-95%; 6. > 95% 	<p>Proporção da lesão que corresponde à necrose. A definição de necrose se dá por área de contornos irregulares, hiperintensa em T2, hipointensa em T1 e sem realce pelo meio de contraste.</p>
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 0%; 2. <5%; 3. 6-33%; 4. 34-67%; 5. 68-95%; 6. > 95% 	<p>Proporção do tumor que corresponde à edema. O edema apresenta hipersinal em T2, hipossinal em T1 e intensidade de sinal inferior ao do líquido em T2, porém maior do que da infiltração tumoral. O edema costuma apresentar pseudópodos.</p>
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presente 2. Ausente 	<p>Região bem definida, arredondada, excêntrica, alto sinal em T2, baixo sinal em T1, semelhante em sinal ao líquido, com paredes finas, regulares, mínimo ou nenhum realce. Ocasionalmente com finas septações.</p>
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Não se aplica 2. Multifocal 3. Multicêntrico 4. Gliomatose 	<p>Multifocal é definido como pelo menos uma área do tumor, com realce ou sem realce, que não é contíguo com a lesão dominante e está fora da área de alteração de sinal.</p> <p>Multicêntrico são áreas separadas e distantes de alteração de sinal, em geral em outro lobo ou hemisfério.</p>

		Gliomatose é o comprometimento difuso de quase todo um hemisfério pelo menos.
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Expansiva (extensão do sinal em T1 sem contraste extensão do sinal em FLAIR) 2. Mista (extensão do sinal em T1 moderadamente menor que a extensão do sinal em FLAIR) 3. Infiltrativa (extensão do sinal em T1 bastante inferior à extensão do sinal em FLAIR) 	Comparação do tamanho da lesão em T1 sem contraste x FLAIR.
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Não aplicável (sem realce) 2. Nenhum (apenas realce sólido) 3. Fino (realce periférico fino) 4. Nodular e/ou espesso (realce periférico espesso) 	Avalia a espessura do realce pelo meio de contraste.
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Não aplicável (sem realce) 2. Bem definida 3. Mal definida 	Definição da margem da lesão com realce pelo meio de contraste.
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lisa (geográfica) 2. Irregular (indefinida) 	Definição da margem da lesão sem realce pelo meio de contraste.
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não 	Hemorragia no interior da matriz tumoral. Qualquer foco de baixo sinal em T2 ou alto sinal em T1 sem contraste no tumor.
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Facilitada 2. Restrita 3. Mista 4. Indeterminada 	Difusão predominantemente restrita ou facilitada em alguma porção do tumor.
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não 	Realce da pia adjacente em continuidade com porção do tumor com ou sem realce.
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sim 2. Não 	Alteração de sinal, com ou sem realce, em contato com superficial epidural contínua com o tumor.

	<p>1. Sim</p> <p>2. Não</p>	<p>Tumor se estendendo ao córtex ou indefinição do cortex relativamente ao tumor subjacente.</p>
	<p>1. Sim</p> <p>2. Não</p>	<p>Tumor com ou sem realce que se estende à cápsula interna, tronco cerebral ou corpo caloso.</p>
	<p>1. Sim</p> <p>2. Não</p>	<p>Tumor sem realce que ultrapassa a linha média através de qualquer comissura.</p>
	<p>1. Sim</p> <p>2. Não</p>	<p>Tumor com realce que ultrapassa a linha média através de qualquer comissura.</p>
	<p>1. Sim</p> <p>2. Não</p>	<p>Qualquer área de realce dentro da área de alteração de sinal referente ao tumor, mas sem continuidade com a massa tumoral.</p>
	<p>1. Sim</p> <p>2. Não</p>	<p>Erosão da tábua craniana interna.</p>

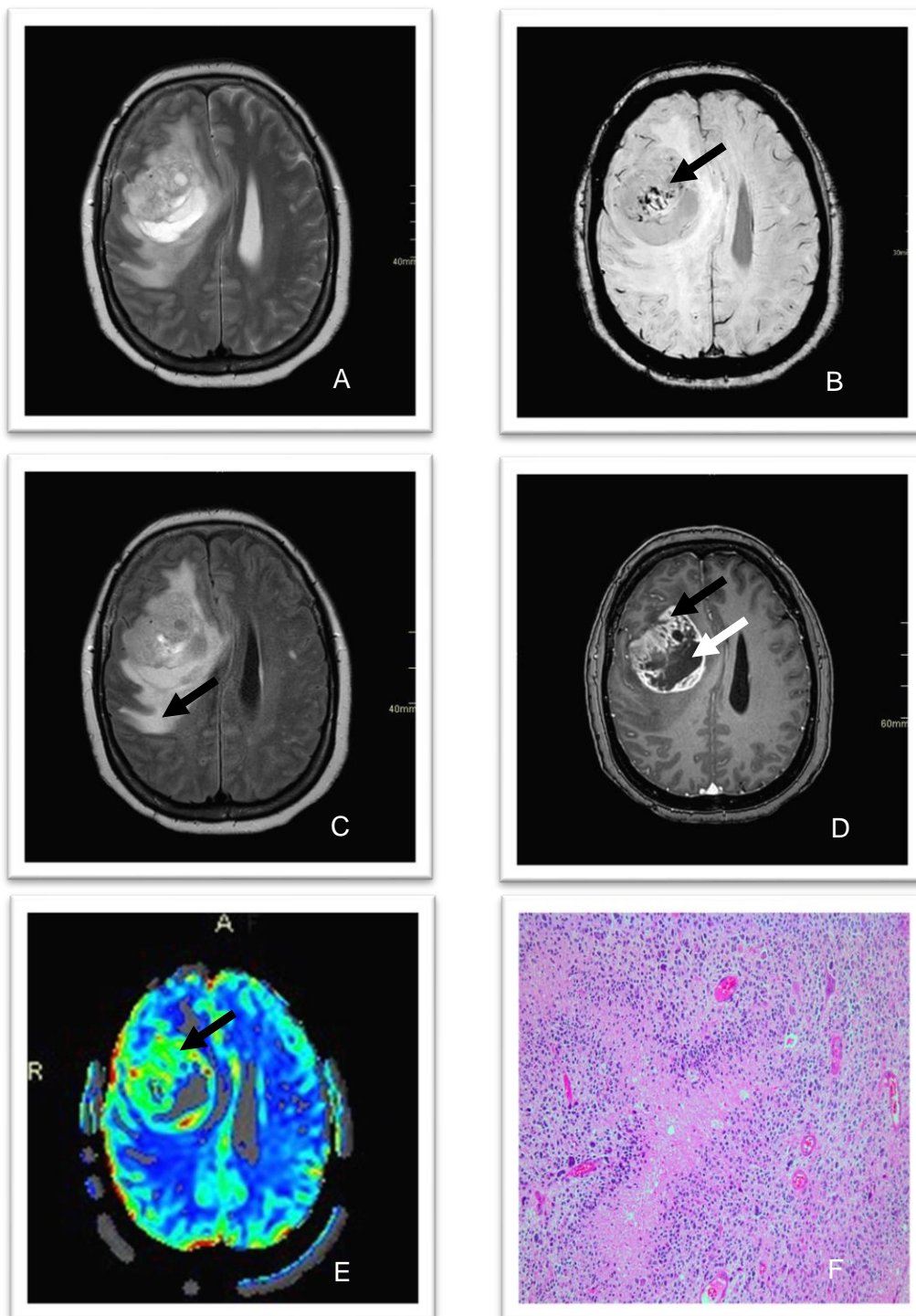


Figura 6: Neoplasia Glial de Alto Grau. Glioblastoma *WHO* grau 4, em paciente de 48 anos.

Legenda: **A.** Imagem T2 demonstra lesão expansiva heterogênea no lobo frontal direito. **B.** SWI com múltiplos focos sugestivos de hemorragia (flecha preta). **C.** Imagem FLAIR cm hipersinal sugestivo de edema (flecha preta). **D.** Imagem T1 pós-contraste: Realce pelo meio de contraste (flecha preta) e área de necrose (flecha branca). **E.** PWI: Área extensa de aumento do rCBV sugerindo neoangiogênese. **F.** Hematoxilina-eosina (200 x): células atípicas e necrose em paliçada típicas de glioblastoma.

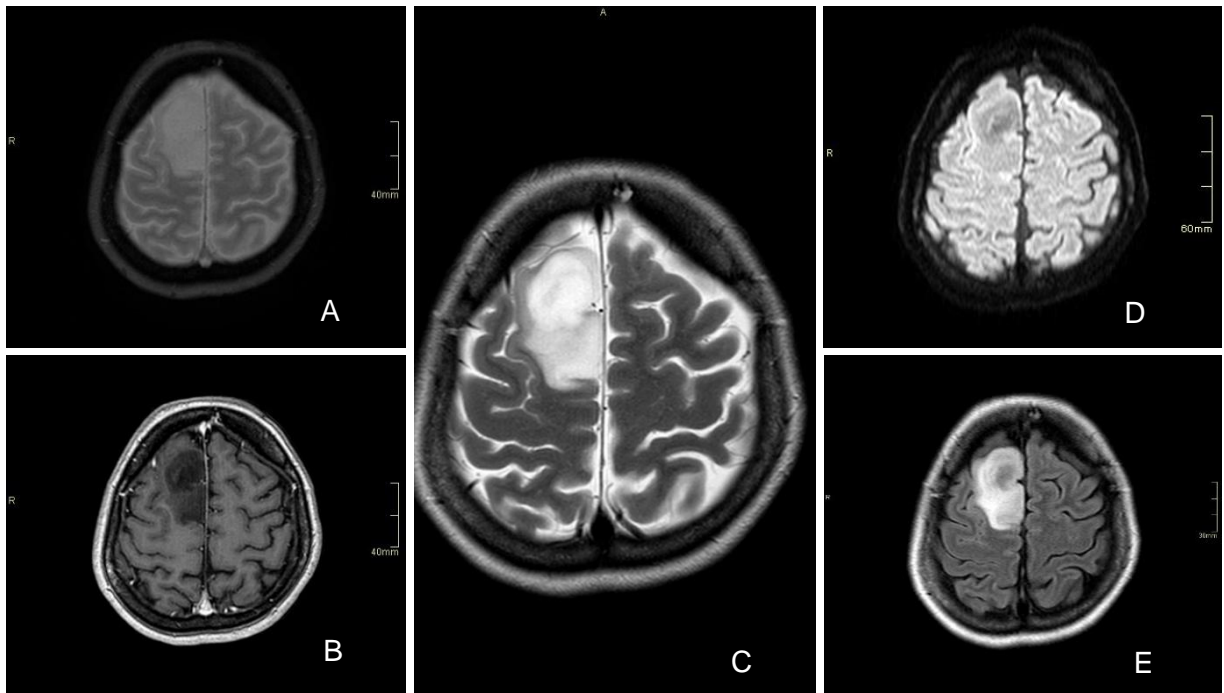


Figura 7: Neoplasia glial de baixo grau. Astrocitoma difuso *WHO* grau 2, tipo IDH1-mutante, 35 anos, lesão expansiva lobo frontal direito.

Legenda: **A.** T2* axial sem evidência de hemorragia. **B.** T1 pós-contraste sem sinal de realce anômalo pelo meio de contraste. **C** e **E.** T2 e T2 FLAIR axiais demonstra lesão com alto sinal em T2/FLAIR, sem edema vasogênico significativo. **D.** DWI não demonstra restrição ao estudo da difusão da água.

Predição de mutação IDH por Ressonância Magnética do Encéfalo

O gene isocitrato desidrogenase (IDH) é um dos marcadores moleculares chave relacionados ao glioma. O IDH é uma enzima chave no ciclo celular do ácido cítrico, e as mutações IDH1 ou IDH2 resultam numa atividade enzimática alterada, com acúmulo de 2-hidroxisglutarato (2-HG) (Badve, Kanekar, 2021). Acúmulo de 2-HG, por sua vez, causa uma cascata de eventos que resulta na hipermetilação do DNA, que afeta a diferenciação celular e levam à neoplasia. Esta mutação pode ser detectada por imunohistoquímica ou por sequenciamento genômico. A detecção desta mutação tem implicação importante para diagnóstico e prognóstico (Suchorska et al, 2019; Zhao et al, 2021).

Os glioblastomas são classificados como primários, quando o IDH não está mutado (tipo selvagem), ou secundário – (IDH-mutado) –, baseado na presença da mutação (Louis et al, 2021). A presença desta mutação também indica um glioma difuso, auxiliando no diagnóstico diferencial de gliomas circunscritos, como o astrocitoma pilocítico (Badve, Kanekar, 2021). A presença da mutação IDH é um marcador prognóstico favorável com melhor sobrevida e tempo livre de doença. Pacientes com neoplasias graus II ou III, com IDH-selvagem, têm sobrevida semelhante a tumores grau IV (Louis et al, 2021).

Predição do índice Ki-67 por Ressonância Magnética do Encéfalo

O Ki-67 é uma proteína nuclear expressa em todo o ciclo celular em células proliferativas, mas não em quiescentes. O Ki-67 tem sido utilizado para distinguir células em proliferação de células que não estão em proliferação. Desta maneira, índices de Ki-67 maiores indicariam indiretamente tumores mais agressivos. Além disso, este é um marcador de proliferação celular que tem sido associado ao grau histológico dos gliomas (Chen et al, 2015; Theresia et al, 2020). Ele é um marcador independente de progressão tumoral e sobrevida (Theresia et al, 2020).

Alguns estudos correlacionam o índice de proliferação Ki-67 com achados de imagem, como realce pelo meio de contraste, necrose, efeito de massa e envolvimento cortical (Seow et al, 2018).

3. MARCO CONCEITUAL

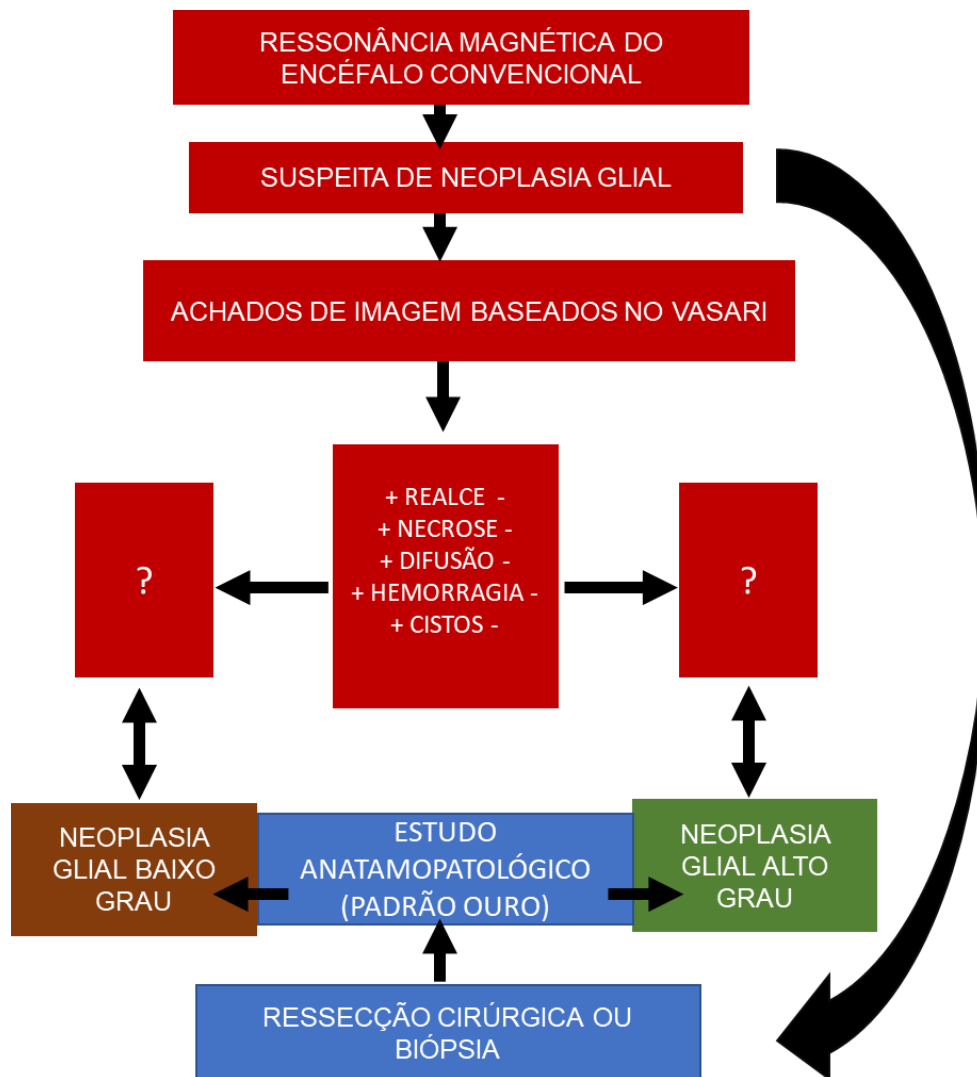


Figura 8. Os achados de ressonância magnética do encéfalo podem estar associados ao grau (baixo ou alto grau) de neoplasias gliais segundo os critérios de imagem VASARI. Elaborado pela autora 2022.

Estas informações fornecidas pelo exame de imagem podem ser importantes na impossibilidade de uma biópsia e/ou ressecção cirúrgica para indicação de um tratamento específico (normalmente dependente do grau tumoral). Também pode adicionar informações quando o material de biópsia for insuficiente ou incongruente com os achados de imagem.

4. JUSTIFICATIVA

A proposta deste estudo é realizar uma análise das características de imagem dos gliomas através da RM convencional do encéfalo utilizando os critérios VASARI em pacientes diagnosticados com este tumor no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e correlacionar primariamente com o grau histopatológico (baixo e alto) segundo a *WHO*.

A grande vantagem da RM é sua grande habilidade em estudar toda a lesão e sua relação com o parênquima encefálico, mostrando inclusive possíveis rotas de disseminação que podem alterar o grau de classificação histológica (Islam et al, 2019). A graduação histológica prediz o comportamento biológico do tumor, e obter esta informação por um exame de imagem pode evitar erros diagnósticos relacionados a uma amostragem restrita ou insuficiente (Mohammadzadeh et al, 2016; Islam et al, 2019; Sharma, Graber, 2021).

Apesar do VASARI ter sido criado para análise dos gliomas, existem poucos estudos que validaram ou definiram quais dos seus critérios e/ou características estão mais associadas a gliomas de baixo ou alto grau (Yu et al, 2016).

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo primário

Determinar a correlação dos achados de imagem convencional e difusão na RM do encéfalo, baseado nos critérios VASARI, com a graduação histopatológica dos gliomas.

5.2 Objetivos secundários

1. Correlacionar o grau histológico com os achados do estudo de perfusão por técnica de DSC, quando disponível.
2. Correlacionar dados de imunohistoquímica como *IDH1* (pesquisa indireta da mutação gene isocitrato desidrogenase 1) e o índice de proliferação Ki-67 com achados de imagem da ressonância magnética do encéfalo.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A RM do encéfalo com uso de gadolínio intravenoso se mantém como o melhor método de imagem para avaliação de tumores gliais. Além de demonstrar a extensão e localização tumoral, há cada vez mais evidências descritas na literatura da associação entre as características de imagem e o grau da neoplasia (Badve, Kanekar, 2021). O grau da neoplasia glial baseado em critérios histopatológicos determinados pela WHO sugere que neoplasias de baixo e alto grau costumam ter comportamentos distintos, sendo o último mais agressivo e, conseqüentemente, com pior prognóstico (Delfanti et al, 2017; Louis et al, 2021). O uso dos critérios padronizados de imagem do VASARI pode ser um importante auxiliar na distinção de tumores gliais de baixo e alto grau, sendo que achados como a presença de realce pelo meio de contraste e hemorragia indicam ser fatores preditivos independentes na distinção entre estas duas categorias.

Desta forma, a RM pode contribuir no diagnóstico histopatológico final, especialmente naqueles casos de tumores extensos em que a amostra pode ser não representativa (Haydar et al, 2022; Seow et al, 2018). Há também os casos em que uma biópsia ou procedimento cirúrgico, por questões inerentes ao paciente ou localização tumoral, são contra-indicados, o que torna a RM o único método atualmente capaz de presumir o comportamento biológico do tumor e possibilitar a instituição de medidas terapêuticas adequadas.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

A caracterização dos gliomas passou por inúmeras modificações por mais de 200 anos, desde sua simples descrição morfológica até, mais recentemente, sua classificação genética e molecular (Louis et al, 2021; Zhang, 2020). O desenvolvimento da neuroimagem facilitou o manejo clínico e o conhecimento dos gliomas. Características de imagem derivadas tanto da RM convencional e avançada estão fortemente associadas com o grau tumoral e a sobrevida de pacientes (Aragao et al, 2014; Du et al, 2022; Islam et al, 2019; Smits, Jakola, 2019). No entanto, muitos desafios nesta caracterização por imagem ainda precisam ser superados (Zhang, 2020).

Além das conhecidas técnicas convencionais e avançadas de RM, englobando análise morfológica, estudo de difusão, perfusão e espectroscopia, têm sido estudadas e desenvolvidas novas técnicas que tragam informações relativas ao tecido e genética tumorais (Badve, Kanekar, 2021). O processamento e análise de imagens de RM tem tido significativo progresso, com desenvolvimento de análise de textura/radiômica e aplicação de técnicas baseadas em aprendizado de máquinas e inteligência artificial (Lohmann et al, 2021). Juntamente, como um método de avaliação não-invasivo, a RM tem se apresentado como a principal precursora no campo da radiogenômica, já com avanços significativos no mapeamento genético por imagem de tumores gliais (Zhang, 2020).

Radiogenômica é o estudo da relação entre características de imagem (radiofenótipos) e perfil genético/molecular de doenças, mais tipicamente neoplasias (Mazurowski, 2015). Os radiofenótipos usados na radiogenômica podem também ser provenientes de informações como RM convencional e avançada, derivados diretamente da análise do radiologista frente a imagem (Lohmann et al, 2021). Além disso, esses radiofenótipos podem ser obtidos pós processamento de imagens, com aquisições de dados quantitativos relacionados, por exemplo, à textura dos tumores, não mensuráveis pelos olhos humanos (Badve, Kanekar, 2021).

Portanto, mais estudos focados na análise morfológica dos tumores por RM, inclusive com o uso dos critérios VASARI, bem como novos estudos focados no pós-processamento de imagens, serão muito importantes na correlação com a

classificação molecular/genética dos tumores do SNC segundo a *WHO* 2021 (Lohmann et al, 2021). Particularmente, o genótipo IDH, a perda da heterozigose para os braços do cromossomo 1p19q e o status de metilação da O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) são de alta relevância clínica. Para determinação destes marcadores, amostras de tecido são necessárias. Portanto, pesquisas com enfoque na busca de dados em imagens de RM, sejam por estudo convencional e/ou avançado, sejam através de dados de inteligência artificial/textura tumoral, que se correlacionem com estas alterações moleculares se fazem cada vez mais necessárias (Lohmann et al, 2021; Zhang, 2020).

1. ANEXOS E/OU APÊNDICES

Tabela 2: Análise Univariada: Odds Ratio para Glioma de Alto Grau

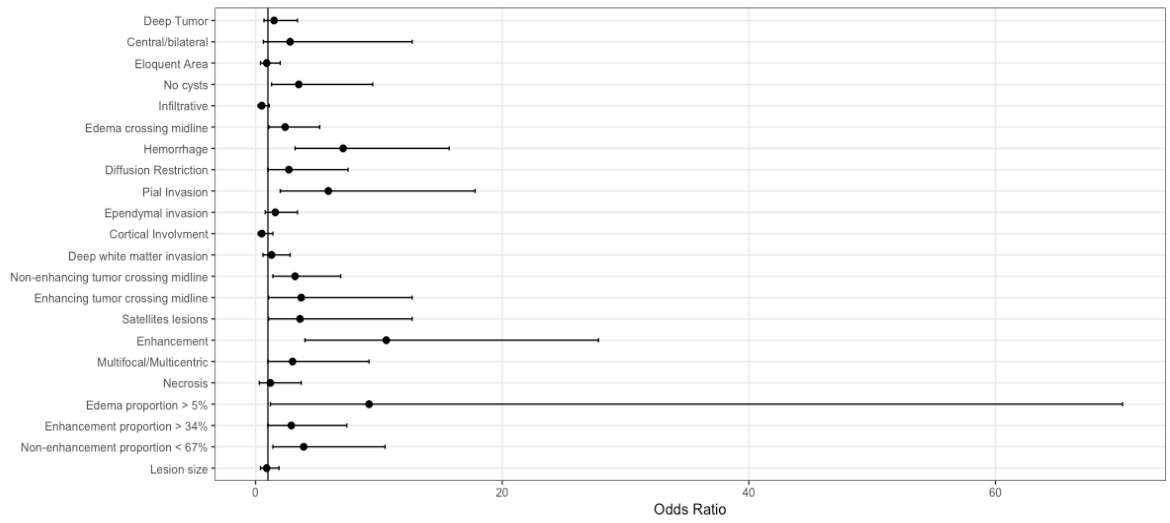


Tabela 3: Análise Multivariada: Odds Ratio para Glioma de Alto Grau

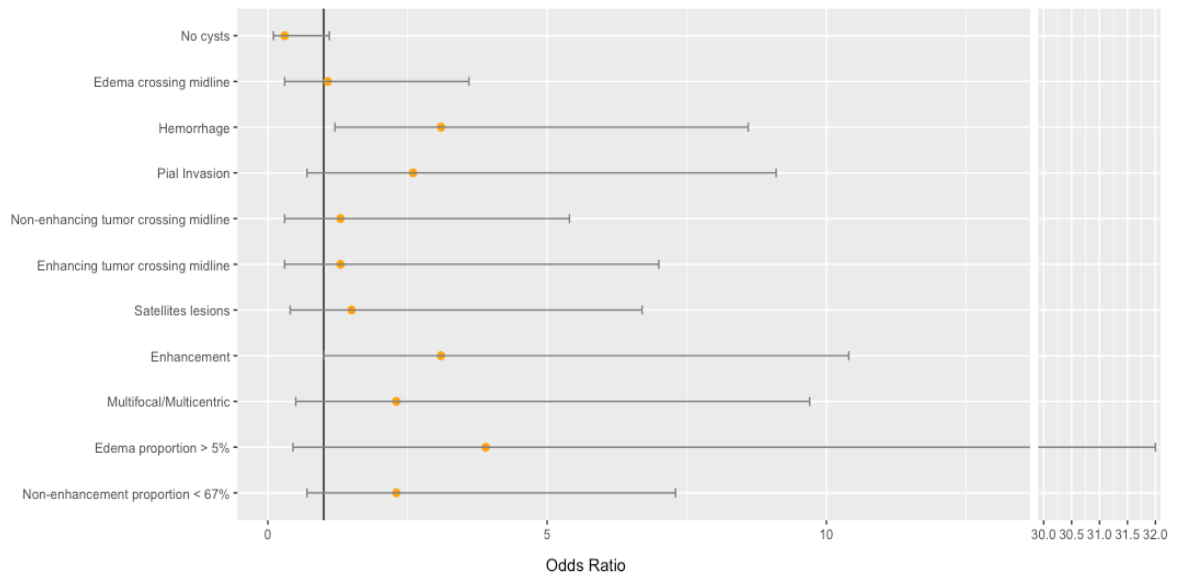
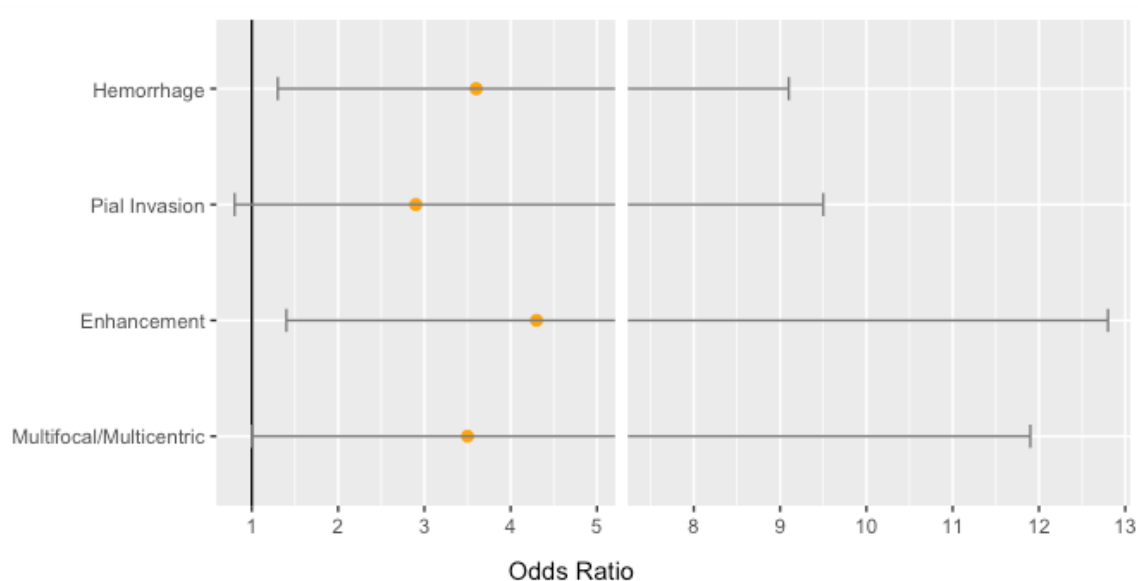


Tabela 4. Análise Multivariada tipo stepwise: Odds ratio para Glioma de Alto Grau



STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of **observational studies**

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study’s design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found PÁGINAS 5, 6 E 42
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported PÁGINAS 13 E 43
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses PÁGINA 37 E 43
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper PÁGINA 44-47
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection PÁGINA 44-47
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants PÁGINA 44-47

Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable PÁGINA 44-47
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe the comparability of assessment methods if there is more than one group PÁGINA 44-47
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias PÁGINA 59-60
Study size	10	Explain how the study size was arrived at PROJETO
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why PÁGINA 44-47
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses PÁGINA 45
Results	PÁGINAS 49-56	
Participants (PÁGINA 49)	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data (PÁGINA 49)	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures PÁGINAS 48-49
Main results PÁGINAS 49-53	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized

		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
PÁGINAS 53-56		
Discussion PÁGINAS 57-60		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARAGAO M D F V, LAW M, ALMEIDA D B D, FATTERPEKAR G, DELMAN B, BADER A S, et al. Comparison of Perfusion, Diffusion, and MR Spectroscopy between Low-Grade Enhancing Pilocytic Astrocytomas and High-Grade Astrocytomas. **AJNR am. J. neuroradiology** 2014 ago;35(8):1495-502.
2. BADVE C, KANEKAR, S. Radiogenomics of Gliomas. **Radiol. clin. North America** 2021 maio;59(3):441-55.
3. CAHILL D P, SLOAN A E, NAHED B V, ALDAPE K D, LOUIS D N, RYKEN T C, et al. The role of neuropathology in the management of patients with diffuse low grade glioma. **J. neurooncol** 2015 dez;125(3):531-49.
4. CHEN R, SMITH-COHN M, COHEN A L, COLMAN H. Glioma Subclassifications and Their Clinical Significance. **Neurotherapeutics** 2017 abr;14(2):284-97.
5. CHEN W J, HE D S, TANG R X, REN F H, CHEN G. Ki-67 is a Valuable Prognostic Factor in Gliomas: Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis. **Asian pac. j. cancer prev** 2015 fev;16(2):411-20.
6. CHISHTY I A, RAFIQUE M Z, HUSSAIN M, AKHTAR W, AHMED M N, SAJJAD Z, et al. MRI Characterization and Histopathological Correlation of Primary Intra-axial Brain Glioma. **JLUMHS** 2010 mai;9(2):64-9.
7. DAVIS M E. Epidemiology and Overview of Gliomas. **Semin. oncol. nurs** 2018 dez;34(5):420-9.
8. DEANGELIS L M. Brain Tumors. **N. Engl. j. med** 2001 jan;344(2):114-23.
9. DELFANTI R L, PICCIONI D E, HANDWERKER J, BAHRAMI N, KRISHNAN A P, KARUNAMUNI R, et al. Imaging Correlates for the 2016 Update on WHO Classification of Grade II/III Gliomas: implications for IDH, 1p/19q and ATRX status. **J. neurooncol** 2017 dez;135(3):601-9.
10. DU N, ZHOU X, MAO R, SHU W, XIAO L, YE Y, et al. Preoperative and Noninvasive Prediction of Gliomas Histopathological Grades and IDH Molecular Types Using Multiple MRI Characteristics. **Front. Oncol** 2022 mai;12(27):1-12.
11. HAYDAR N, ALYOUSEF K, ALANAN U, ISSA R, BADDOUR F, AL-SHEHABI Z, et al. Role of Magnetic Resonance Imaging (MRI) in grading gliomas comparable with pathology: a cross-sectional study from Syria. **Annals of Medicine and Surgery** 2022 out;82:1-5.
12. ISLAM M R, ISLAM K M T, RAHMAN M, HOSSAIN M, HAQUE R, HOSAIN A T M M. Intracranial Gliomas: association between MRI features and tumor grade. **Bang. J. Neurosurgery** 2019 jan;8(2):93-9.

13. JACKSON R J, FULLER G N, ABI-SAID D, LANG F F, GOKASLAN Z L, SHI W M, et al. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. **Neuro oncol** 2001 jul;3(3):193-200.
14. KNOPP E A, CHA S, JOHNSON G, MAZUMDAR A, GOLFINOS J G, ZAGZAG D, et al. Glial Neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. **Radiology** 1999 jun;211(3):791-8.
15. LASOCKI A, TSUI A, TACEY M A, DRUMMOND K J, FIELD K M, GAILLARD F. MRI Grading versus Histology: predicting survival of world health organization grade II-IV astrocytomas. **AJNR am. j. neuroradiology** 2015 jan;36(1):77-83.
16. LASOCKI A, TSUI A, GAILLARD F, TACEY M, DRUMMOND K, STUCKEY S. Reliability of noncontrast-enhancing tumor as a biomarker of IDH1 mutation status in glioblastoma. **J. clin. neurosci** 2017 mai;39:170-5.
17. LASOCKI A, BUCKLAND M E, DRUMMOND K J, WEI H, XIE J, CHRISTIE M, et al. Conventional MRI features can predict the molecular subtype of adult grade 2-3 intracranial diffuse gliomas. **Neuroradiology** 2022 mai;1-11.
18. LAW M, YANG S, WANG H, BABB J S, JOHNSON G, CHA S, et al. Glioma Grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. **AJNR am. j. neuroradiology** 2003 dez;24:1989-98.
19. LOHMANN P, GALLDIKS N, KOCHER M, HEINZEL A, FILSS C P, STEGMAYR C, et al. Radiomics in Neuro-Oncology: basics, workflow, and applications. **Methods** 2021 abr;188:112-21.
20. LOUIS D N, PERRY A, REIFENBERGER G, DEIMLING A, FIGARELLA-BRANGER D, CAVENNE W K, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Acta neuropatol** 2016 jun;131(6):803-20.
21. LOUIS D N, PERRY A, WESSELING P, BRAT D J, CREE I A, FIGARELLA-BRANGER D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Neuro oncol** 2021 ago;23(8):1231-51.
22. MAZUROWSKI M A. Radiogenomics: what it is and why it is important. **J. Am. Coll. Radiol** 2015 ago;12(8):862-6.
23. MITCHELL D, SHIREMAN J M, DEY M. Surgical Neuro-Oncology: management of glioma. **Neurol. clin** 2022 mai;40(2):437-53.
24. MOHAMMADZADEH A, MOHAMMADZADEH V, KOORAKI S, SOTOUDEH H, KADIVAR S, SHAKIBA M, et al. Pretreatment Evaluation of Glioma. **Neuroimaging clin. N. Am** 2016 nov;26(4):567-80.

25. OSBORN A G, HEDLUND G L, SALZMAN K L. **Osborn's Brain: imaging, pathology and anatomy.** 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2017.
26. OSTROM Q T, BAUCHET L, DAVIS F G, DELTOUR I, FISHER J L, LANGER C E, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. **Neuro oncol** 2014 jul;16(7):896-913.
27. OSTROM Q T, GITTLEMAN H, LIAO P, VECCHIONE-KOVAL T, WOLINSKY Y, KRUCHKO C, et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. **Neuro oncol** 2017 nov;19(5):v1-v88.
28. PEEKEN J C, HESSE J, HALLER B, KESSEL K A, NÜSSLIN F, COMBS S E. Semantic imaging features predict disease progression and survival in glioblastoma multiforme patients. **Strahlenther. Onkol** 2018 jun;194(6):580-90.
29. SEOW P, WONG J H D, AHMAD-ANNUAR A, MAHAJAN A, ABDULLAH N A, RAMLI N. Quantitative magnetic resonance imaging and radiogenomic biomarkers for glioma characterisation: a systematic review. **Br. J. Radiol** 2018 dez;91:1-14.
30. SHARMA A, GRABER J J. Overview of prognostic factors in adult gliomas. **Ann. Palliat. Med** 2021 jan;10(1):863-74.
31. SMITS A, JAKOLA A S. Clinical Presentation, Natural History, and Prognosis of Diffuse Low-Grade Gliomas. **Neurosurg. clin. N. Am** 2019 jan;30(1):35-42.
32. SMITS M, BENT M J. Imaging Correlates of Adult Glioma Genotypes. **Radiology** 2017 ago;284(2):316-31.
33. SU C Q, LU S S, HAN Q Y, ZHOU M D, HONG X N. Integrating conventional MRI, texture analysis of dynamic contrast-enhanced MRI, and susceptibility weighted imaging for glioma grading. **Acta radiol** 2019 jun;60(6):777-87.
34. SUCHORSKA B, SCHÜLLER U, BICZOK A, LENSKI M, ALBERT N L, GIESE A, et al. Contrast enhancement is a prognostic factor in IDH1/2 mutant, but not in wild-type WHO grade II/III glioma as confirmed by machine learning. **Eur. j. cancer** 2019 jan;107:15-27.
35. TAAL W, BROMBERG J E C, BENT M J. Chemotherapy in glioma. **CNS Oncol** 2015 abr;4(3):179-92.
36. THERESIA E, MALUEKA R G, PRANACIPTA S, KAMESWARI B, DANANJOYO K, ASMEDI A, et al. Association between Ki-67 Labeling index and Histopathological Grading of Glioma in Indonesian Population. **Asian Pac. J. Cancer Prev** 2020 abr;21(4):1063-8.
37. UPADHYAY N, WALDMAN A D. Conventional MRI evaluation of gliomas. **Br. J. Radiol** 2011 dez;84(2):S107-S11.

38. VERBURG N, HOEFNAGELS F, BARKHOF R, BOELLAARD S, GOLDMAN J, GUO J J, et al. Diagnostic Accuracy of Neuroimaging to Delineate Diffuse Gliomas within the Brain: a meta-Analysis. **AJNR am. j. neuroradiology** 2017 oct;38(10):1884-91.
39. WANGARYATTAWANICH P, HATAMI M, WANG J, THOMAS G, FLANDERS A, KIRBY J, et al. Multicenter imaging outcomes study of The Cancer Genome Atlas glioblastoma patient cohort: imaging predictors of overall and progression-free survival. **Neuro oncol** 2015 nov;17(11):1525-37.
40. YU J, WANG M, SONG J, HUANG D, HONG X. Potential Utility of Visually Accessible Rembrandt Images Assessment in Brain Astrocytoma Grading. **J. comput. assist. tomography** 2016 mar;40(2):301-6.
41. ZHANG L, YANG L Q, WEN L, LV S Q, HU J H, LI Q R, et al. Noninvasively Evaluating the Grading of Glioma by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. **Acad. radiol** 2021 mai;28(5):e137-e46.
42. ZHAO K, SUN G, WANG Q, XUE Z, LIU G, XIA Y, et al. The Diagnostic Value of Conventional MRI and CT Features in the Identification of the IDH1-Mutant and 1p/19q Co-Deletion in WHO Grade II Gliomas. **Acad. radiol** 2021 jul;28(7):e189-e98.
43. ZHOU H, VALLIÈRES M, BAI H X, SU C, TANG H, OLDRIDGE D, et al. MRI features predict survival and molecular markers in diffuse lower-grade gliomas. **Neuro oncol** 2017 jun;19(6):862-70.