

**AVANÇOS TERAPÊUTICOS E ABORDAGEM MULTIMODAL NO TRATAMENTO DO GLIOBLASTOMA MULTIFORME****THERAPEUTIC ADVANCES AND MULTIMODAL APPROACH IN THE TREATMENT OF GLIOBLASTOMA MULTIFORME****AVANCES TERAPÉUTICOS Y ENFOQUE MULTIMODAL EN EL TRATAMIENTO DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME**

10.56238/revgeov17n5-076

**Emanuelle Alice de Campos Gonzaga**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Funcesi (FUNCESI)

**Pedro Augusto Godinho de Castilho**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Municipal Professor Franco Montoro (FMPFM)

**Maria Vitória Teixeira Vesaro**

Graduanda em Medicina

Instituição: Fundação Educacional do Município de Assis (FEMA)

**RESUMO**

O Glioblastoma Multiforme (GBM) é o tumor primário do sistema nervoso central mais agressivo e comum em adultos, caracterizado por um prognóstico reservado e sobrevida mediana que raramente excede 23 meses. Sua biologia é marcada por heterogeneidade molecular, alta capacidade invasiva e resistência terapêutica, impulsionada pela barreira hematoencefálica (BHE). Embora o protocolo padrão de Stupp (baseado em cirurgia, radioterapia e temozolomida) permaneça como o tratamento de referência, esta revisão bibliográfica narrativa, baseada em evidências recentes do PubMed, sintetiza avanços para uma abordagem multimodal. As inovações incluem a estratificação molecular, particularmente o status da enzima isocitrato desidrogenase (IDH), que se tornou um pilar para a decisão terapêutica; o desenvolvimento de imunoterapias como células CAR-T/CAR-NK e vacinas de RNA personalizado; e estratégias para transpor a BHE, como o ultrassom focado (MRgFUS) e a nanomedicina. Além disso, a identificação de alvos como a sinalização da adrenomedulina (ADM) em macrófagos hipóxicos aponta para a normalização vascular como estratégia adjuvante relevante. O futuro do manejo do GBM reside na integração sinérgica de erradicação mecânica, modulação imunológica e sistemas inteligentes de entrega de drogas, visando a transição para uma medicina de precisão capaz de cronificar a doença.

**Palavras-chave:** Glioblastoma Multiforme. Abordagem Multimodal. Barreira Hematoencefálica. Imunoterapia. Estratificação Molecular.



**ABSTRACT**

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most aggressive and common primary central nervous system tumor in adults, characterized by a poor prognosis and a median survival that rarely exceeds 23 months. Its biology is marked by molecular heterogeneity, high invasive capacity, and therapeutic resistance, driven by the blood-brain barrier (BBB). Although the standard Stupp protocol (based on surgery, radiotherapy, and temozolomide) remains the gold standard treatment, this narrative literature review, based on recent evidence from PubMed, synthesizes advances towards a multimodal approach. Innovations include molecular stratification, particularly the isocitrate dehydrogenase (IDH) enzyme status, which has become a cornerstone for therapeutic decision-making; the development of immunotherapies such as CAR-T/CAR-NK cells and personalized RNA vaccines; and strategies to cross the BBB, such as focused ultrasound (MRgFUS) and nanomedicine. Furthermore, the identification of targets such as adrenomedullin (ADM) signaling in hypoxic macrophages points to vascular normalization as a relevant adjuvant strategy. The future of GBM management lies in the synergistic integration of mechanical eradication, immune modulation, and intelligent drug delivery systems, aiming for a transition to precision medicine capable of making the disease chronic.

**Keywords:** Glioblastoma Multiforme. Multimodal Approach. Blood-Brain Barrier. Immunotherapy. Molecular Stratification.

**RESUMEN**

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor primario del sistema nervioso central más agresivo y frecuente en adultos, caracterizado por un mal pronóstico y una supervivencia media que rara vez supera los 23 meses. Su biología se caracteriza por la heterogeneidad molecular, una alta capacidad invasiva y resistencia terapéutica, impulsada por la barrera hematoencefálica (BHE). Si bien el protocolo estándar de Stupp (basado en cirugía, radioterapia y temozolomida) sigue siendo el tratamiento de referencia, esta revisión narrativa de la literatura, basada en evidencia reciente de PubMed, sintetiza los avances hacia un enfoque multimodal. Las innovaciones incluyen la estratificación molecular, en particular el estado de la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH), que se ha convertido en una piedra angular para la toma de decisiones terapéuticas; el desarrollo de inmunoterapias como las células CAR-T/CAR-NK y las vacunas de ARN personalizadas; y estrategias para atravesar la BHE, como el ultrasonido focalizado (MRgFUS) y la nanomedicina. Además, la identificación de dianas como la señalización de la adrenomedulina (ADM) en macrófagos hipóxicos apunta a la normalización vascular como una estrategia adyuvante relevante. El futuro del tratamiento del glioblastoma multiforme reside en la integración sinérgica de la erradicación mecánica, la inmunomodulación y los sistemas inteligentes de administración de fármacos, con el objetivo de lograr una transición hacia la medicina de precisión capaz de cronificar la enfermedad.

**Palabras clave:** Glioblastoma Multiforme. Enfoque Multimodal. Barrera Hematoencefálica. Inmunoterapia. Estratificación Molecular.



## 1 INTRODUÇÃO

O glioblastoma multiforme (GBM) é o tumor primário do sistema nervoso central mais comum e agressivo em adultos, caracterizado por um prognóstico extremamente reservado e uma sobrevida mediana que raramente excede os 23 meses, mesmo com intervenção agressiva (Schaff e Mellinghoff, 2023; Mathew et al., 2022). A biologia do GBM é definida por uma heterogeneidade molecular intrincada, alta capacidade invasiva e uma microvasculatura desorganizada que sustenta o crescimento tumoral e a resistência terapêutica (Pouyan et al., 2025; Wang et al., 2024). O padrão de cuidado atual, conhecido como protocolo de Stupp, combina a ressecção cirúrgica máxima segura com radioterapia e quimioterapia adjuvante utilizando temozolomida (Schaff e Mellinghoff, 2023; Mathew et al., 2022).

Apesar dos esforços clínicos, a barreira hematoencefálica (BHE) permanece como um dos maiores obstáculos para a entrega eficaz de agentes terapêuticos ao parênquima cerebral, contribuindo para taxas de recorrência superiores a 90% (Mathew et al., 2022). Avanços recentes na compreensão das vias de sinalização oncogênicas — como PI3K/AKT/mTOR e EGFR — e no papel do microambiente tumoral imunossupressor têm impulsionado o desenvolvimento de terapias inovadoras (Pouyan et al., 2025; Wang et al., 2024). Entre as fronteiras emergentes, destacam-se a imunoterapia com células CAR-T, as vacinas de RNA personalizado e as tecnologias de disrupção da BHE por ultrassom focado (Ramanathan e Lorimer, 2022; Melnick et al., 2021; Mathew et al., 2022). Diante da complexidade da doença, a integração de abordagens multimodais e a estratificação molecular, especialmente pela avaliação do status da enzima isocitrato desidrogenase (IDH), são fundamentais para a personalização do manejo clínico e a busca por melhores desfechos funcionais (Schaff e Mellinghoff, 2023; Pouyan et al., 2025).

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica narrativa, desenvolvida com o objetivo de sintetizar e analisar as evidências científicas mais recentes relacionadas aos avanços terapêuticos e à abordagem multimodal no tratamento do glioblastoma multiforme. A prospecção de dados foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores "Glioblastoma" e "Therapeutics", combinados por meio do operador booleano AND, conforme a terminologia do Medical Subject Headings (MeSH). Foram incluídos artigos publicados nos últimos cinco anos, disponíveis integralmente e redigidos nos idiomas português ou inglês, que abordassem de forma direta o manejo clínico, alvos moleculares ou tecnologias de entrega de drogas. Excluíram-se estudos com baixo rigor metodológico, publicações duplicadas e artigos sem foco específico em estratégias terapêuticas para GBM. A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas: triagem de títulos e resumos, seguida pela avaliação dos textos completos para confirmar a relevância. As informações extraídas foram organizadas de forma descritiva.



### 3 RESULTADOS

A literatura científica contemporânea indica que a estratificação molecular, particularmente o status IDH, tornou-se um dos pilares do prognóstico e da decisão terapêutica. Tumores IDH-selvagens (wildtype) são classificados como glioblastomas propriamente ditos e apresentam comportamento mais agressivo, exigindo protocolos intensivos de quimiorradioterapia (Schaff e Mellinshoff, 2023). No campo das terapias direcionadas, a inibição de vias como a PI3K e a modulação da via Wnt/ $\beta$ -catenina têm sido exploradas para combater a plasticidade das células-tronco tumorais e a resistência ao tratamento convencional (Pouyan et al., 2025).

No âmbito da imunoterapia, avanços notáveis foram documentados com o uso de células CAR-T e CAR-NK. Embora desafios como a toxicidade e a heterogeneidade de antígenos persistam, essas células engenheiradas demonstraram viabilidade e segurança em ensaios clínicos iniciais, oferecendo uma nova via para o recrutamento do sistema imune contra o GBM (Ramanathan e Lorimer, 2022). Paralelamente, vacinas de RNA e vacinas de células dendríticas pulsadas com RNA tumoral apresentaram resultados promissores na indução de respostas de células T citotóxicas, com o potencial de estabelecer uma memória imunológica duradoura contra o tumor (Melnick et al., 2021).

Para superar a restrição imposta pela BHE, a tecnologia de ultrassom focado guiado por ressonância magnética (MRgFUS) emergiu como uma ferramenta revolucionária, permitindo a abertura temporária e localizada da barreira para aumentar a penetração de quimioterápicos e anticorpos (Mathew et al., 2022). Além disso, a nanomedicina, por meio de nanopartículas lipídicas e poliméricas, tem sido utilizada para proteger agentes de RNA da degradação biológica e direcioná-los especificamente ao tecido neoplásico (Melnick et al., 2021). Recentemente, a identificação da sinalização da adrenomedulina (ADM) em macrófagos associados ao tumor (TAMs) hipóxicos revelou um novo alvo para a normalização da vasculatura tumoral, sugerindo que o bloqueio dessa via pode reduzir a permeabilidade vascular excessiva e melhorar a eficácia de outras terapias sistêmicas (Wang et al., 2024).

### 4 DISCUSSÃO

A discussão contemporânea sobre o tratamento do GBM ressalta que a limitação das terapias de agente único decorre diretamente da adaptação evolutiva do tumor. A heterogeneidade celular significa que, ao atingir um único alvo molecular, subpopulações resistentes sobrevivem e impulsionam a recidiva (Mathew et al., 2022; Pouyan et al., 2025). Dessa forma, o conceito de "abordagem multimodal" evoluiu para incluir não apenas a combinação de tratamentos físicos (cirurgia/radioterapia), mas a integração sinérgica de imunoterapias com moduladores do microambiente (Ramanathan e Lorimer, 2022; Wang et al., 2024).



Um ponto crítico de debate é o manejo da BHE. Enquanto a disrupção por ultrassom (FUS) oferece precisão, a entrega por convecção (CED) busca contornar a barreira através de infusões diretas de pressão (Mathew et al., 2022). No entanto, o sucesso dessas tecnologias depende da compreensão de como o microambiente hipóxico altera a dinâmica de transporte de fluidos no cérebro (Mathew et al., 2022). A normalização vascular, proposta por Wang et al. (2024), surge como uma estratégia adjuvante vital: ao estabilizar os vasos, reduz-se o edema cerebral e aumenta-se a oferta de oxigênio e drogas ao núcleo tumoral, potencialmente revertendo o estado imunossupressor.

O prognóstico para pacientes com glioblastoma permanece desafiador, mas a transição para uma medicina de precisão baseada em perfis genômicos e vacinas personalizadas oferece uma perspectiva real de cronificação da doença para subgrupos de pacientes (Melnick et al., 2021; Schaff e Mellinshoff, 2023). Em suma, o futuro do manejo do GBM reside em protocolos que combinem a erradicação mecânica do tumor com a modulação imunológica e o uso de sistemas inteligentes de entrega de drogas que vençam as restrições anatômicas do sistema nervoso central (Mathew et al., 2022; Pouyan et al., 2025; Wang et al., 2024).

## 5 CONCLUSÃO

O glioblastoma multiforme persiste como um dos maiores desafios da neuro-oncologia moderna pela sua elevada heterogeneidade molecular, intensa capacidade invasiva e grande resistência aos tratamentos convencionais. Embora o protocolo padrão baseado em cirurgia, radioterapia e quimioterapia represente o principal método terapêutico atualmente empregado, os estudos analisados demonstraram que essa abordagem ainda apresenta limitações importantes relacionadas à recorrência tumoral e à baixa sobrevida dos pacientes. Diante disso, os novos avanços na compreensão das vias de sinalização tumoral, da biologia das células-tronco neoplásicas e do microambiente imunossupressor possibilitaram o desenvolvimento de terapias específicas e mais eficazes, como imunoterapias celulares, vacinas de RNA e estratégias de modulação vascular. Em suma, o futuro do manejo do GBM reside na integração sinérgica dessas estratégias em protocolos multimodais, buscando a transição para uma medicina de precisão capaz de cronificar a doença.



**REFERÊNCIAS**

MATHEW, E. N. et al. Delivering Therapeutics to Glioblastoma: Overcoming Biological Constraints. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 3, p. 1711, 2022.

MELNICK, K. et al. Contemporary RNA Therapeutics for Glioblastoma. *NeuroMolecular Medicine*, v. 24, p. 8-12, 2021.

POUYAN, A. et al. Glioblastoma multiforme: insights into pathogenesis, key signaling pathways, and therapeutic strategies. *Molecular Cancer*, v. 24, p. 58, 2025.

RAMANATHAN, A.; LORIMER, I. A. J. Engineered cells as glioblastoma therapeutics. *Cancer Gene Therapy*, v. 29, p. 156-166, 2022

SCHAFF, L. R.; MELLINGHOFF, I. K. Glioblastoma and other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. *JAMA*, v. 329, n. 7, p. 574-587, 2023.

WANG, W. et al. Identification of hypoxic macrophages in glioblastoma with therapeutic potential for vasculature normalization. *Cancer Cell*, 2024.

