

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA

CURSO DE BIOMEDICINA

ESTER GRZELAK RIBEIRO REIS ANTONELLI

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS ÓBITOS POR GLIOBLASTOMA

GOIÂNIA

2024

ESTER GRZELAK RIBEIRO REIS ANTONELLI

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS ÓBITOS POR GLIOBLASTOMA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como parte das exigências para obtenção do título de bacharel em Ciência Biológicas – Modalidade Médica

Orientadora: Profa. Ms. Bárbara Mariotto Bordin Dourado

GOIÂNIA

2024

RESUMO

O glioblastoma multiforme (GBM) é um tipo de câncer cerebral de rápido crescimento com baixo poder de metástase. Apesar do conhecimento das causas genéticas e mecanismo de formação serem conhecidos, apresenta um dos piores prognósticos, pois, mesmo com radioterapia, quimioterapia e remoção cirúrgica, os pacientes possuem baixa expectativa de vida. Este trabalho apresenta como objetivo descrever as taxas de mortalidade do glioblastoma, por sexo, faixa etária, raça/cor e localidade geográfica. Para tanto, foi usado como método o levantamento estatístico descritivo, utilizando diferentes bancos de dados e bibliotecas virtuais. Os resultados mostraram que o GBM possui maior incidência em pessoas com ancestralidade europeia, a partir dos 60 anos, aumentando de acordo com o aumento da idade. Sendo, no Brasil, a região Sul com maior número de casos e a região Norte com o menor número de casos.

Palavras-chaves: Câncer cerebral; Gene; Glioblastoma; Epidemiologia

ABSTRACT

Glioblastoma multiforme (GBM) is a fast-growing type of brain cancer with low metastasis power, which, despite the knowledge of the genetic causes and mechanism of formation are known, has one of the worst prognosis, because, even with radiotherapy, chemotherapy and surgical removal, patients have a low life expectancy. The objective of this study was to describe glioblastoma mortality rates by sex, age group, race/color and geographic location. To this end, a descriptive statistical survey was used as method, using different databases and virtual libraries. Therefore, the results showed that GBM has a higher incidence in people with European ancestry, from the age of 60, increasing with increasing age. In Brazil, it is the South region with the highest number of cases and the North region with the lowest number of cases.

Key words: Brain cancer; gene; glioblastoma; epidemiology

SUMÁRIO

1. Introdução.....	6
1.1 Genética e o glioblastoma.....	7
1.2 Fatores de risco e proteção.....	9
2. Materiais e métodos.....	11
3. Resultados.....	12
4. Discussão e conclusão.....	16
Referências Bibliográficas.....	18

1. GLIOBLASTOMA E TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC), são raros e em sua maioria ocorrem no cérebro, podendo ser benignos ou malignos. Os tumores cerebrais benignos raramente invadem células/tecidos saudáveis e possuem progressão lenta¹.

Os tumores cerebrais e do SNC, são classificados em mais de 120 tipos pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Por serem complexos, são usados diferentes métodos de classificação como natureza, célula de origem, medida de crescimento e progressão. Uns são nomeados pelo tipo de célula de origem, outros de acordo com a localização².

A OMS classifica os tumores cerebrais primários de acordo com a velocidade de crescimento em quatro graus, com o poder de infiltração nos tecidos adjacentes, com as chances de recidiva e com a propensão a outros tratamentos além da cirurgia. São eles: gliomas, meningiomas, meduloblastomas².

A quinta edição do sistema de Classificação dos Tumores do Sistema Nervoso Central (CNS5) da OMS classificou os gliomas, tumores glioneurais e tumores neurais em seis famílias. O tipo-adulto glioma, é o tumor primário que mais ocorre em adultos, e inclui apenas três tipos, sendo: oligodendrogliomas, astrocitoma e glioblastomas².

Os glioblastomas, são os mais comuns (de 60 a 70%) e agressivos dentre os tumores cerebrais primários em adultos, com características de crescimento rápido, alta invasão e altos números de recorrência pós-cirurgia e resistência a tratamentos³.

A estimativa de GBM com metástase fora do cérebro é cerca de 0,5%. Devido a progressão rápida e aos danos causados, o paciente morre antes da metástase se desenvolver ou ser detectada⁴.

GBM possui uma alta taxa de recorrência, volta do tumor devido a resíduo de células cancerígenas que escaparam do tratamento do tumor primário. Três características contribuem para isso. A infiltração dos tumores impede a retirada completa, portando, deixando resíduos das células após a cirurgia. A resistência a terapia faz com que as células sobrevivem a quimioterapia e radioterapia⁵. Em gliomas de baixa graduação, hipermetilação induzida pelo tratamento com agente quimioterapêutico alquilante temozolomida (TMZ) é observado em 60%. Dos pacientes com glioblastomas primário de recorrência, cerca de 10% ocorrem após o tratamento com TMZ⁶.

Glioblastomas são classificados em subtipos moleculares com base na expressão gênica ou imuno-química⁷. Quatro subtipos clássicos foram definidos: proneural, neural, clássico e mesenquimal. Também podem ser classificados em subtipos moleculares⁸.

Os genes que mais sofrem mutações em glioblastoma foram primeiro reportados em 2008, pelo grupo de pesquisa *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) e atualizado em 2014. Em 2008, foi encontrado metilação de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) em 206 tumores de GBM e alteração de sequência de nucleotídeos em 91 casos⁸.

Técnicas de biópsias de tumores, como imuno-histoquímica, continua não sendo válida ou possui restrição de uso para acompanhamento devido a barreiras éticas. Ressonância Magnética continua sendo o principal modo para acompanhar e monitorar a resposta de tratamento, porém não é um método para diferenciação entre pseudoprogressão e progressão verdadeira do tumor⁶.

1.1 Genética e o glioblastoma

De acordo com a classificação OMS de tumores de 2021, três parâmetros genéticos define o diagnóstico de glioblastoma IDH (*isocitrate dehydrogenase*) tipo selvagem, mutação do promotor da transcriptase reversa da telomerase (TERT), amplificação do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e a combinação do ganho de todo o cromossomo 7 com perda de todo o cromossomo 10⁹.

Foi classificado os subtipos de glioblastoma baseado na expressão imunoquímico. Conclui-se que o subtipo clássico é representado pela mutação TP53, fazendo o subtipo altamente sensível para a radioterapia e quimioterapia com TMZ adjuvante. O Subtipo mesenquimal mostra mutações NF1, PTEN, AKT, MET e TRADD. Já mutações em PDGFRA, IDH1, TP53, HIF e OLIG2 são característicos do subtipo proneural¹⁰.

Glioblastoma IDH-selvagem é o glioma difuso maligno do tipo adulto mais comum. Esse tipo de tumor ocorre mais frequentemente em adultos mais velhos, porém pode aparecer em qualquer idade¹¹. IDH-selvagem pode estar geneticamente definida pela presença de mutação do promotor TERT, amplificação do EGFR e/ou combinação de ganho de todo o cromossomo 7 com perda de todo o cromossomo 10 (+7/-10) mesmo em casos sem proliferação microvascular ou necrose¹².

Glioblastoma IDH-selvagem possui um distinto perfil de metilação de DNA que é considerado suficiente para diagnóstico, e pode ser útil para casos com diagnóstico desafiador. Subgrupos moleculares de glioblastomas IDH-selvagem também pode ser distinto pelo perfil de metiloma, incluindo RTK1, RTK2 e subtipos mesenquimais em pacientes adultos¹².

O gene TERT codifica a subunidade catalítica da transcriptase reversa da telomerase que mantém o comprimento dos telômeros. A mutação do promotor TERT reativa a telomerase, permitindo a manutenção indefinida dos telômeros e possibilitando a imortalização celular. Aproximadamente 70% de todo o glioblastoma primário adulto possui mutações no promotor TERT¹³.

O EGFR é um receptor transmembrana da tirosina quinase na família ERBB. A superexpressão e/ou mutações possuem um papel central na divisão de células, migração, adesão, diferenciação e apoptose¹⁴. Deleções e mutações pontuais que mantem EGFR em ativa conformação são achados em 57% GBMs¹⁵.

Dentre as mutações do EGFR, a mais comum é a EGFR ($\Delta 2-7$), também chamado de EGFRvIII. A amplificação de EGFR e a mutação de EGFR ($\Delta 2-7$) pode representar eventos evolutivos preocupante que impulsionam a natureza agressiva do GBM, promovendo invasão e angiogênese através de vias de sinalização distintas¹⁴.

Na alteração cromossômica ganho do cromossomo 7 e perda do cromossomo 10, existe nove possibilidades de combinação, sendo a mais frequente é o ganho de todo o cromossomo 7 e perda de todo o cromossomo 10 (79%). A alteração ganho de todo o cromossomo 7 com perda de todo o cromossomo 10 (+7/-10) é um negativo prognóstico, particularmente em IDH-selvagem GBM, 7+/10- representa uma alteração molecular marcante¹⁶.

Em termos de heterogeneidade molecular, diferentes subtipos de GBM com diferentes perfis moleculares coexistem no mesmo tumor e provavelmente exibe, diferentes tipos de resposta¹.

Um fator genético pode estar contribuindo para uma sobrevivência maior em pacientes mulher com GBM. Diversos estudos confirmaram que a metilação do promotor MGMT está relacionada com a melhora de resposta ao tratamento TMZ. A metilação do MGMT foi associada com maior sobrevivência de coorte de pacientes com GBM, mas apenas em mulheres e não em homens¹⁷.

Mutações de IDH tem uma baixa prevalência em GBM, com estimativa variando de 5% a 12%. Portanto, a grande maioria dos pacientes com GBM, provavelmente possuem a mutação IDH-selvagem¹⁷.

Para GBM, a ressecção total, radioterapia na área focal do tumor, quimioterapia concomitante com temozolomida (TMZ) e certa dose de radioterapia deve ser o padrão de tratamento (Protocolo de Stupp)¹⁸. Aproximadamente 5% de todos os gliomas são familiares e tem múltiplas síndromes hereditárias mendelianas raras¹⁹.

Tumores de GBM expressam os dois principais receptores canabinoides (CB1 e CB2), e esses receptores foram encontrados em linhas celulares do GBM e em biopsias do tecido. gliomas altamente malignos, incluindo GBM, expressam grandes níveis de CB2, corresponde com o grau de malignidade. Em vista, a possibilidade de usar os agonistas dos receptores do canabinoides como agentes anticâncer foi cogitada²⁰.

1.2 Fatores de risco e proteção

Os fatores de risco incluem exposição a químicos, substâncias e hábitos de vida. Também incluem idade, histórico familiar. O histórico familiar de certos tipos de câncer podem ser sinal de uma possível síndrome do câncer hereditário²¹. Possuir parentes de primeiro grau, incluindo pais, filhos e irmãos completos, que já foram diagnosticados com tumor cerebral, pode aumentar o risco em aproximadamente duas vezes²².

A exposição aos agrotóxicos e pesticidas, são fatores de risco para o desenvolvimento de disfunções do Sistema Nervoso Central. Em um estudo feito na região do Planalto de Santa Catarina, conseguiu-se observar que os agricultores têm uma incidência relevante nos casos de gliomas e glioblastomas e isso, possivelmente, possa estar associado à exposição aos pesticidas²³. Estudos independentes frequentemente apontam que um fator de risco é a exposição à radiação ionizante na região da cabeça e pescoço¹⁹.

Os fatores de proteção incluem: histórico de doenças atópicas, alergias, asma, eczema e rinite alérgica. A principal hipótese é que condições alérgicas podem levar a um maior estado de vigilância imunitária, desestimulando o crescimento de células anormais que levam ao desenvolvimento do tumor cerebral¹⁹.

Em alguns casos, o diagnóstico de GBM pode ser adiado devido a tendência de atribuir a origem dos sintomas neuropsicológicos a desordens psiquiátricas, podendo ser ou não pré-

existentes. Depressão foi o primeiro sintoma subjacente ao GBM, seguido de afeto pseudobulbar, estado maníaco e ansiedade²⁴.

Foi descrito um menor risco de glioblastoma em pessoas com diabetes. O descontrole da glicemia, está associada com a diminuição do risco do glioma. A redução foi expressa principalmente em homens com mais de cinco anos de diabetes ou com descontrole da glicemia. Em mulheres, o efeito está ausente²⁵.

É provável que o fator de crescimento semelhante a insulina (IGF) e o hormônio do crescimento (GH) estejam envolvidos. A concentração de IGF tem seu ápice na puberdade e declina na terceira década de vida. Mais de 80% dos tumores de glioblastomas superexpressam proteína ligadora 2 de IGF, um dos biomarcadores de malignidade do GBM²⁰.

Um menor risco de glioma foi observado em mulheres que fazem ou fizeram o uso de contraceptivo oral e reposição hormonal, em comparação com aquelas que nunca usaram. A maioria dos contraceptivos combina estrogênio e progestina, portanto os efeitos do uso, são causados por essa combinação e não apenas estrogênio ou apenas progestina²⁶.

Mulheres diabéticas com uso de estrogênio possui uma marcante redução no risco de glioma comparadas a aquelas não fazem o uso do hormônio. Certas mudanças hormonais associadas a diabetes em mulheres como aumento do nível circulante de estrogênio podem diminuir ao risco. Em contrapartida outras podem crescer o risco, aumento dos níveis de testosterona²⁵.

Este trabalho tem como objetivo traçar o perfil epidemiológico dos óbitos por glioblastoma (neoplasia de encéfalo de maior letalidade), com distribuição por região, sexo, faixa etária e raça/cor no Brasil, Goiás e Goiânia em uma série histórica de dez anos compreendidos entre 2012 e 2021.

2. Materiais e métodos

O levantamento estatístico descritivo foi feito utilizando a base de bancos de dados do Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A pesquisa de taxa de mortalidade foi realizada por Neoplasia Maligna do Encéfalo (Classificação Internacional de Doenças - CID - número 71), considerando que não existe um CID mais específico para essa neoplasia na base de dados do INCA. Considerando também que o glioblastoma é a neoplasia de maior letalidade dentre as neoplasias de encéfalo. As taxas de mortalidade foram analisadas segundo sexo, faixa etária, raça/cor e localidade geográfica.

3. Resultados

A distribuição da taxa de mortalidade por neoplasia maligna de encéfalo é heterogênea no país (Figura 1). A região Sul tem a maior taxa de mortalidade, 5,26 óbitos por 100 mil habitantes, seguida da região Sudeste com taxa de 4,12, a região Centro-Oeste detém taxa de 3,74, a Nordeste com 3,11 e a região Norte contém a menor taxa, 2,51 óbitos por 100 mil habitantes.

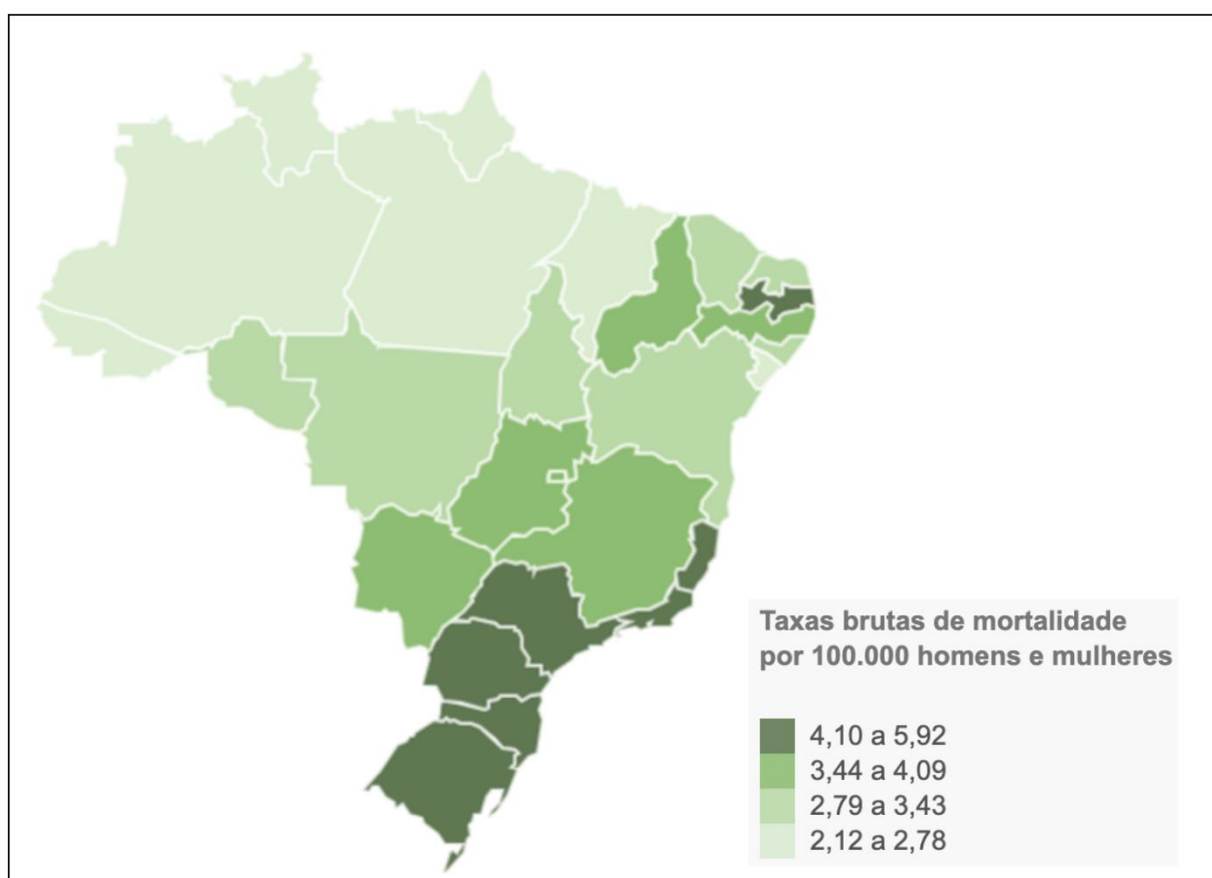


Figura 1: Representação espacial das taxas brutas de mortalidade por câncer de encéfalo, por 100.000 homens e mulheres, pelas unidades da federação do Brasil, entre 2012 e 2021. Fonte: MS/SVS/DASIS/CGIAE/Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM, MP/IBGE, MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância.

O Rio Grande do Sul é o estado com maior índice, 5,92 óbitos por 100 mil habitantes, seguidos dos dois outros estados da região Sul, Paraná e Santa Catarina. O estado com menor índice é Roraima com 2,12 óbitos por 100 mil habitantes nos anos analisados, precedido por outro estado da região Norte, Amapá e um estado da região Nordeste, Maranhão. O estado de Goiás apresenta a oitava maior taxa dentre as unidades da federação, 3,93 por 100 mil habitantes (Tabela 1).

Tabela 1: Taxas brutas de mortalidade por Neoplasia maligna de encéfalo, por 100.000 habitantes, pelas unidades da federação do Brasil, entre 2012 e 2021.

Unidades da federação	Taxa de mortalidade	Unidades da federação	Taxa de mortalidade
Rio Grande do Sul	5,92	Ceará	3,39
Paraná	5,04	Mato Grosso	3,37
Santa Catarina	4,55	Rio Grande do Norte	2,89
Rio de Janeiro	4,44	Alagoas	2,88
Paraíba	4,26	Bahia	2,85
São Paulo	4,25	Rondônia	2,83
Espírito Santo	4,25	Sergipe	2,72
Goiás	3,93	Acre	2,64
Mato Grosso do Sul	3,83	Pará	2,39
Distrito Federal	3,64	Amazonas	2,38
Piauí	3,62	Maranhão	2,22
Minas Gerais	3,55	Amapá	2,21
Pernambuco	3,47	Roraima	2,12
Tocantins	3,43		

* População brasileira considerada de 2010.

Fonte: MS/SVS/DASIS/CGIAE/SIM, MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância, IBGE.

No Brasil observa-se um percentual de óbitos por neoplasia maligna de encéfalo ligeiramente maior entre mulheres comparado com homens na série histórica analisada. No estado de Goiás e no Município de Goiânia esse quadro se inverte, mostrando frequências maiores em homens (Tabela 2). Observa-se uma diminuição geral das taxas, em ambos os sexos, no ano de 2020 comparado com ano anterior, fato explicado por se tratar de ano pandêmico de covid-19.

Tabela 2: Taxas de mortalidade por Neoplasia maligna de encéfalo (por 100 mil homens ou mulheres) *, distribuídas por sexo, no Brasil, Goiás e Goiânia, entre 2012 e 2021.

Ano	Brasil		Goiás		Goiânia	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
2012	0,56	0,69	4,43	3,49	6,59	4,61

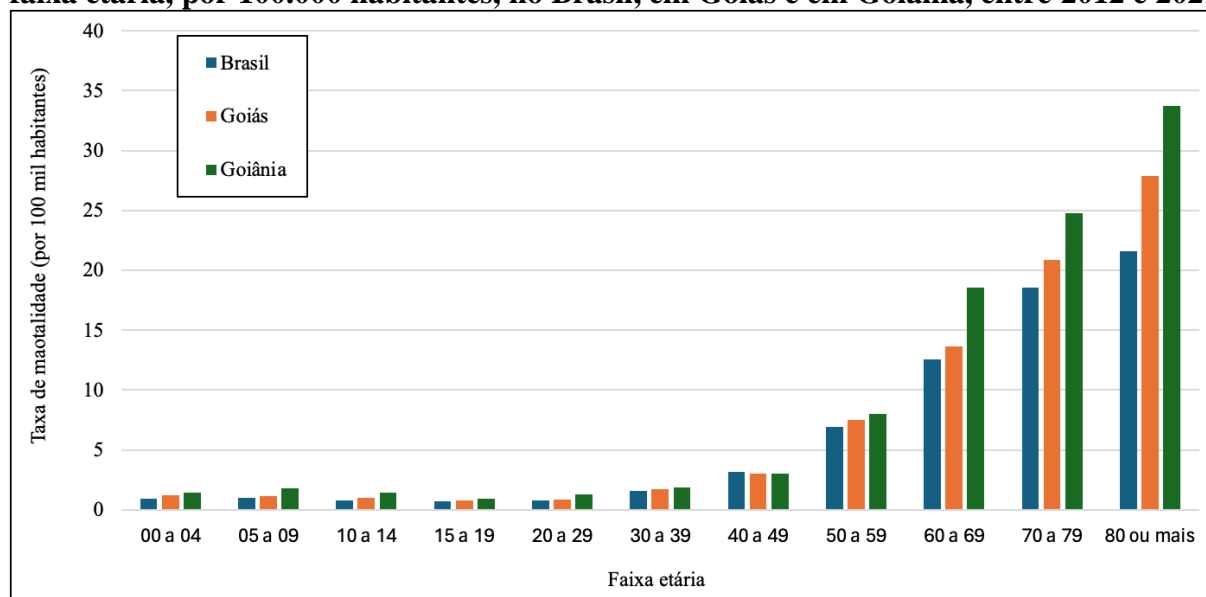
2013	0,57	0,67	4,08	3,28	5,43	3,44
2014	0,58	0,68	3,80	3,56	5,05	2,85
2015	0,59	0,68	4,29	3,18	5,85	5,34
2016	0,55	0,64	3,92	3,87	4,04	4,60
2017	0,57	0,66	4,87	3,43	6,97	4,41
2018	0,57	0,66	4,11	3,21	5,19	4,09
2019	0,59	0,67	4,57	4,61	5,67	6,30
2020	0,48	0,57	4,48	3,54	5,87	3,73
2021	0,43	0,50	3,72	4,15	4,72	4,54

* População brasileira considerada de 2010.

Fonte: MS/SVS/DASIS/CGIAE/SIM, MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância, IBGE.

Observa-se um aumento da taxa de mortalidade nas faixas etárias mais elevadas, principalmente a partir de 60 anos tanto no Brasil, como no Estado de Goiás e no município de Goiânia. A partir dessa idade, as taxas de Goiânia são expressivamente maiores quando comparadas às taxas do país e do estado dentro de cada grupo etário (gráfico 1).

Gráfico 1: Taxas de mortalidade* por Neoplasia maligna de encéfalo, distribuídas por faixa etária, por 100.000 habitantes, no Brasil, em Goiás e em Goiânia, entre 2012 e 2021



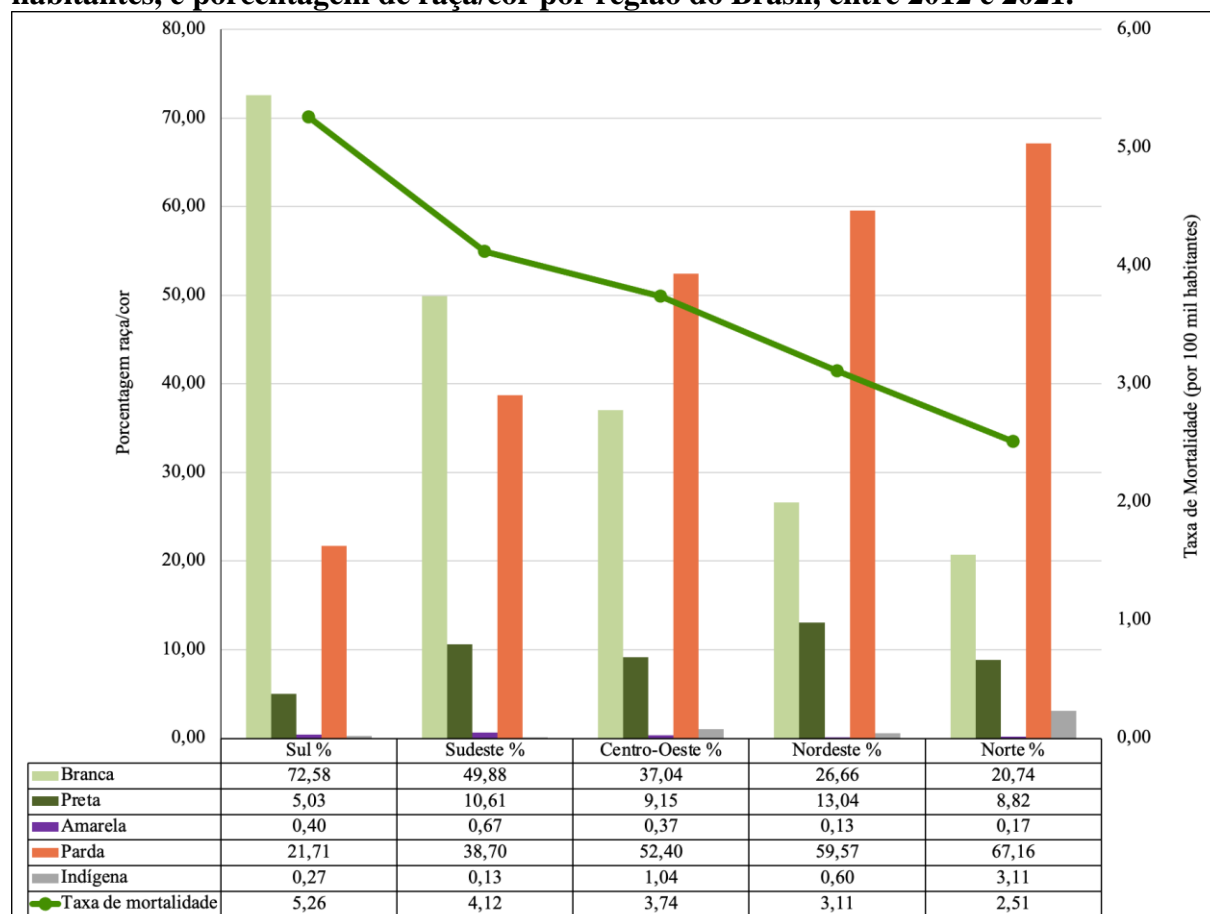
* População brasileira considerada de 2010.

Fonte: MS/SVS/DASIS/CGIAE/SIM, MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância, IBGE.

Foram levantadas as proporções de raça/cor por região brasileira. No Centro-oeste, Norte e Nordeste existe uma porcentagem maior de raça/cor parda comparados à branca. Na região Sudeste e Sul, esse quadro se inverte, com maiores proporções da cor branca. Fazendo

uma comparação com a taxa de mortalidade por região é possível notar que os maiores valores de mortalidade estão nas duas regiões onde a proporção de raça/cor branca é maior (Gráfico 2).

Gráfico 2: Taxas de mortalidade por Neoplasia maligna de encéfalo, por 100.000 habitantes, e porcentagem de raça/cor por região do Brasil, entre 2012 e 2021.



* População brasileira considerada de 2010.

Fonte: MS/SVS/DASIS/CGIAE/SIM, MS/INCA/Conprev/Divisão de Vigilância, IBGE.

4. Discussão e conclusão

Em 2020 houve um aumento das taxas de mortalidade por doenças infectocontagiosas em todo país, por se tratar de ano epidêmico de covid-19. Com isso houve uma queda das taxas de mortalidades por doenças cardiovasculares e câncer, incluindo a neoplasia de encéfalo (Tabela 2). Os casos de neoplasias de maior gravidade acabaram tendo mortes antecipados em função da covid-19, resultando em uma migração da causa básica do óbito, de causa neoplásica para causa infectocontagiosa.

Tumores malignos cerebrais tem uma alta incidência em países com população de ancestralidade europeia (Europa, Estados Unidos e Canada)⁵. Walsh e colaboradores (2023) observaram que a incidência de GBM em pacientes brancos (3,47/100.000) é quase duas vezes maior que pacientes negros (1,8/100.000) em um estudo feito com a população hispânica²⁷. Tem sido levantada uma hipótese de que ancestralidade europeia, pode ter impacto negativo na sobrevivência ao glioblastoma²⁸. Já no Brasil a neoplasia de encéfalo está distribuída de forma heterogênea e a região Sul concentra maiores índices de mortalidade por essa doença, corroborando com o fato dessa região ter elevada proporção de raça/cor branca (Gráfico 2).

Não existe um consenso fortemente estabelecido sobre a influência do sexo na incidência de glioblastoma. Do acordo com Nizamutdinov e colaboradores (2018), os glioblastomas são tumores cerebrais que não apresentam preferência por gênero²⁹. No Brasil, houve pouca variação da taxa de mortalidade por neoplasia de encéfalo entre os sexos. Já no estado de Goiás e no município de Goiânia essa taxa é maior em homens do que em mulheres. Corroborando com Bello-Alvarez e colaboradores (2021) que observaram que prevalência de glioblastoma em homens é sugestivo para que sexo e especificamente hormônios esteroides gonodais participe do crescimento dos glioblastoma²⁶. Grech e colaboradores (2020) mostraram que nos Estados Unidos, existe uma predisposição maior do glioblastoma em homens, onde incidência em mulheres varia de 3,97-2,53 por 100.000, portanto, os homens possuem 1,57 de chance aumenta para o GBM³⁰.

Os glioblastomas e meningiomas, são os tipos mais comuns nos adultos e a média de idade é 62 anos. A incidência aumenta de acordo com a idade, de 0,15 por 100.000 em crianças e até 15,03 por 100.000 em pacientes entre 75-84 anos³¹. Fato observado nas taxas de mortalidade encontradas do presente estudo, onde é mostrado um aumento expressivo em idosos.

Existe associação de melhor posição socioeconômica com o aumento do risco de tumores do SNC¹¹. Pode estar relacionado com o fato de que paciente em regiões de maiores poderes econômicos possuem maiores acessos aos métodos diagnósticos que revelam o glioblastoma, aumentando, assim artificialmente os números das regiões³².

O glioblastoma é uma neoplasia agressivo e de sobrevida baixa. Apesar do conhecimento das causas genéticas e mecanismos de formação serem conhecidos, a eficiência do tratamento ainda é baixa, para a melhora da sobrevida dos pacientes. Entretanto, há atualmente muitos estudos em andamento buscando melhoria de resultados, com expectativas de desfechos mais promissores.

Referências Bibliográficas

1. Lathia, JD, Mack SC, Mulkearns-Hubert EE, Valentim CL, Rich JN. Cancer stem cells in glioblastoma. *Genes & development*. 2015; 29(12), 1203-1217.
2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-oncology*. 2021; 23(8), 1231-1251.
3. Stupp R, Hegi ME, Neyns B, Goldbrunner R, Schlegel U, Clement PM, et al. Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Journal of clinical oncology*. 2010; 28(16), 2712-2718.
4. Lah TT, Novak M, Breznik B. Brain malignancies: Glioblastoma and brain metastases. In *Seminars in cancer biology*. Academic Press. 2020; 60, 262-273.
5. Badr CE, Silver DJ, Siebzehnrubl FA, Deleyrolle LP. Metabolic heterogeneity and adaptability in brain tumors. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020; 77, 5101-5119.
6. Sampson JH, Gunn MD, Fecci PE, Ashley DM. Brain immunology and immunotherapy in brain tumours. *Nature Reviews Cancer*. 2020; 20(1), 12-25.
7. Jakovlevs A, Vanags A, Gardovskis J, Strumfa I. Molecular classification of diffuse gliomas. *Polish Journal of Pathology*. 2019; 70(4), 246-258.
8. Biserova K, Jakovlevs A, Uljanovs R, Strumfa I. Cancer stem cells: significance in origin, pathogenesis and treatment of glioblastoma. *Cells*. 2021; 10(3), 621.
9. Verdugo E, Puerto I, Medina MÁ. An update on the molecular biology of glioblastoma, with clinical implications and progress in its treatment. *Cancer Communications*. 2022; 42(11), 1083-1111.
10. Jankowska S, Lewandowska M, Masztalewicz M, Sagan, L, Nowacki P, Uraśńska E. Molecular classification of glioblastoma based on immunohistochemical expression of EGFR, PDGFRA, NF1, IDH1, p53 and PTEN proteins. *Polish Journal of Pathology*. 2021; 72(1), 1-10
11. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro-oncology*. 2021; 23(Supplement_3), iii1-iii105.

12. Thomas DL. 2021 updates to the World Health Organization classification of adult-type and pediatric-type diffuse gliomas: a clinical practice review. *Chinese clinical oncology*. 2023; 12(1), 7-7.
13. Śledzińska P, Bebyn MG, Furtak J, Kowalewski J, Lewandowska MA. Prognostic and predictive biomarkers in gliomas. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(19), 10373.
14. Eskilsson E, Rosland GV, Talasila KM, Knappskog S, Keunen O, Sottoriva A, et al. EGFRvIII mutations can emerge as late and heterogenous events in glioblastoma development and promote angiogenesis through Src activation. *Neuro-oncology*. 2016; 18(12), 1644-1655.
15. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*. 2013; 155(2), 462-477.
16. Stichel D, Ebrahimi A, Reuss D, Schrimpf D, Ono T, Shirahata M, et al. Distribution of EGFR amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and TERT promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of IDH wt astrocytoma to glioblastoma. *Acta neuropathologica*. 2018; 136, 793-803.
17. Gittleman H, Ostrom QT, Stetson LC, Waite K, Hodges TR, Wright CH, et al. Sex is an important prognostic factor for glioblastoma but not for nonglioblastoma. *Neuro-oncology practice*. 2019; 6(6), 451-462.
18. Yang K, Wu Z, Zhang H, Zhang N, Wu W, Wang Z, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches. *Molecular Cancer*. 2022; 21(1), 39.
19. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-oncology*. 2020; 22(8), 1073-1113.
20. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, et al. Epidemiology of glioblastoma multiforme—literature review. *Cancers*. 2022; 14(10), 2412.
21. Cao M, Li H, Sun D, He S, Yan X, Yang F, et al. Current cancer burden in China: epidemiology, etiology, and prevention. *Cancer biology & medicine*. 2022; 19(8), 1121.

22. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-oncology*. 2022; 22(Supplement_1), iv1-iv96.
23. Marques LB, Colombo R, Villalobos AC, Wagner AL, Lang MR, Steclan CA. Incidência de gliomas do sistema nervoso central e sua correlação com a ocupação profissional na região do Planalto Norte Catarinense. *Saúde e meio ambiente: revista interdisciplinar*. 2022; 11(ed. esp. anais), 19-25.
24. Leo RJ, Frodey JN, Ruggieri ML. Subtle neuropsychiatric symptoms of glioblastoma multiforme misdiagnosed as depression. *BMJ Case Reports CP*. 2020; 13(3), e233208.
25. Seliger C, Ricci C, Meier CR, Bodmer M, Jick SS, Bogdahn U, et al. Diabetes, use of antidiabetic drugs, and the risk of glioma. *Neuro-oncology*. 2015; 18(3), 340-349.
26. Bello-Alvarez C, Camacho-Arroyo I. Impact of sex in the prevalence and progression of glioblastomas: the role of gonadal steroid hormones. *Biology of sex Differences*. 2021; 12, 1-13.
27. Patel NP, Lyon KA, Huang JH. The effect of race on the prognosis of the glioblastoma patient: a brief review. *Neurological research*. 2019; 41(11), 967-971.
28. Walsh KM, Neff C, Bondy ML, Kruchko C, Huse JT, Amos CI, et al. Influence of county-level geographic/ancestral origin on glioma incidence and outcomes in US Hispanics. *Neuro-oncology*. 2023; 25(2), 398-406.
29. Nizamutdinov D, Dandashi JA, Stock EM, Vasquez EA, Mao Y, Dayawansa S, et al. Survival outcomes prognostication in glioblastoma diagnosed patients. *World neurosurgery*. 2018; 109, e67-e74.
30. Grech N, Dalli T, Mizzi S, Meilak L, Calleja N, Zrinzo A. Rising incidence of glioblastoma multiforme in a well-defined population. *Cureus*. 2020; 12(5).
31. Bianco, AFR. Desenvolvimento de nanocarreadores para entrega combinada de cisplatina e dexametasona para o tratamento de glioblastoma. 2019. 71 p. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2019
32. Gorenflo MP, Shen A, Murphy ES, Cullen J, Yu JS. Area-level socioeconomic status is positively correlated with glioblastoma incidence and prognosis in the United States. *Frontiers in Oncology*. 2023; 13, 1110473.