GLIOBLASTOMA MULTIFORME: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE SOBRE DETERMINANTES MOLECULARES, IMUNOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS NA ERA DA NEURO-ONCOLOGIA DE PRECISÃO

Aline Moreira Moraes[1], Dárya Kássia Gomes Ferreira[1], Anna Vitória Duarte Fiori[1], Luis Filipe Almeida Silva[1], Ernandes S. Filho[2]

1 - Discente da Faculdade de Medicina de Goianésia, Goiás, Brasil
2 - Docente da Faculdade de Medicina de Goianésia, Goiás, Brasil

INTRODUÇÃO: O glioblastoma multiforme (GBM) é a neoplasia primária mais agressiva do sistema nervoso central, responsável por cerca de 60% dos gliomas malignos e com sobrevida média inferior a 18 meses, mesmo após tratamento multimodal. Sua elevada heterogeneidade genética e fenotípica confere complexidade ímpar à biologia tumoral, refletindo-se em resistência terapêutica, recidiva precoce e evasão imune. **OBJETIVO:** Realizar uma revisão sistemática e meta-análise integrativa das evidências sobre biomarcadores genéticos, mecanismos imunológicos e abordagens terapêuticas emergentes no glioblastoma multiforme, visando identificar determinantes prognósticos e potenciais alvos para terapias personalizadas. **METODOLOGIA:** Foi conduzida busca sistemática nas bases PubMed, Embase e Web of Science (2005–2025), incluindo estudos clínicos, de coorte e análises moleculares envolvendo pacientes com diagnóstico histopatológico confirmado de GBM. Foram extraídos dados sobre mutações genéticas, expressão de biomarcadores, microambiente imunológico e resposta a tratamentos inovadores. Modelos de efeitos aleatórios de DerSimonian–Laird foram utilizados para combinar hazard ratios (HR) e odds ratios (OR). A heterogeneidade foi avaliada pelo índice I^2 e o viés de publicação pelos testes de Egger e Begg. **RESULTADOS E DISCUSSÃO**: Foram incluídos 38 estudos, totalizando 6.932 pacientes. A metilação do promotor de *MGMT* mostrou associação significativa com maior sobrevida global (HR=0,68; IC95%: 0,57–0,79; p<0,001), reforçando seu papel como biomarcador preditivo de resposta à temozolomida. Alterações em *IDH1* e *IDH2* correlacionaram-se com melhor prognóstico (HR=0,55; IC95%: 0,47–0,65), particularmente em pacientes jovens. Em contrapartida, amplificação de *EGFRvIII* e perda de *PTEN* estiveram associadas à resistência à quimioterapia e progressão precoce (HR=1,84; IC95%: 1,49–2,20). O microambiente imunológico revelou predomínio de macrófagos M2 e células T exaustas, com expressão elevada de PD-L1 e TGF-β, contribuindo para evasão imune. Pacientes tratados com imunoterapia combinada (anti-PD-1 + vacina dendrítica) apresentaram tendência de aumento de sobrevida (HR=0,79; IC95%: 0,66–0,94), embora com alta heterogeneidade (I^2=51%). A resistência intrínseca parece derivar da plasticidade celular e da heterogeneidade intratumoral, que criam nichos adaptativos resistentes à pressão

terapêutica. **CONCLUSÃO:** Esta meta- análise consolida o glioblastoma multiforme como modelo paradigmático de heterogeneidade tumoral e resistência adaptativa. Mutações em *IDH* e metilação de *MGMT* definem subgrupos prognósticos distintos, enquanto o eixo *EGFR–PTEN–PI3K* sustenta a agressividade biológica. A compreensão integrada da genética tumoral, do microambiente imunológico e da plasticidade celular é essencial para romper a barreira terapêutica do GBM. Estratégias de combinação envolvendo imunoterapia, moduladores epigenéticos e nanotecnologia direcionada representam a fronteira emergente da neuro-oncologia de precisão.

Palavras-chave: Glioblastoma; Biomarcadores Tumorais; Microambiente Imunológico