

RELAÇÃO ENTRE TROMBOEMBOLIA VENOSA E PROGRESSÃO TUMORAL EM GLIOBLASTOMAS

Jerônimo C. E. de Oliveira¹; Antonio Henrique F. W. de Athayde²

Resumo

Introdução: O glioblastoma multiforme (GBM) constitui a neoplasia cerebral primária com maior malignidade, de grau IV segundo a Classificação da OMS de 2021, sendo um tipo de câncer associado a maior risco de incidência de tromboembolia venosa (TEV). **Objetivo:** Estabelecer a relação entre a incidência de TEV e a progressão tumoral baseada em aspectos fisiopatológicos. **Metodologia:** Esta revisão narrativa baseou-se em 20 artigos científicos dos últimos 5 anos, das bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico. A seleção foi feita com os descritores "Glioblastoma" e "Thromboembolism" durante o período de 09/08/24 a 19/08/24. Os critérios de inclusão abrangeram trabalhos nas línguas inglesa e portuguesa de pacientes diagnosticados com GBM e com dados de biomarcadores para hipercoagulabilidade e progressão tumoral. Além disso, os artigos seguiram a classificação da OMS de 2021 para tumores do sistema nervoso central. A partir desses critérios, foram selecionados seis artigos, enquanto os 14 restantes foram excluídos devido aos seguintes critérios: foco em outros tumores, falta de evidências sobre a relação entre TEV e progressão tumoral, ausência de informações sobre biomarcadores de avanço neoplásico e estado pró-trombótico e não conformidade com a classificação atualizada de 2021. **Resultados:** Biomarcadores como fator tecidual (TF) e podoplanina (PDPN) são determinantes do estado de hipercoagulabilidade. Gliomas IDH-mutado podem ter possível fator protetor contra eventos trombóticos. O coaguloma é responsável pela regulação e predisposição ao estado de hipercoagulabilidade em pacientes com câncer. **Conclusão:** Existe a possibilidade de correlação entre a TEV e a progressão tumoral em pacientes diagnosticados com GBM. Essa relação se dá pela ausência da mutação IDH nesses gliomas que eleva a transcrição de genes responsáveis pela codificação de TF e PDPN, integrando as vias da coagulação e do avanço tumoral.

Palavras-chave: Tromboembolismo. Gliomas. Microambiente Tumoral.

Abstract

Introduction: Glioblastoma multiforme (GBM) is the most malignant primary brain neoplasm, grade IV according to the 2021 WHO Classification, and is a type of cancer associated with a higher risk of venous thromboembolism (VTE). **Objective:** To establish the relationship between the incidence of VTE and tumor progression based on pathophysiological aspects. **Methodology:** This narrative review was based on 20 scientific articles from the last 5 years, from the Scielo, PubMed and Google Scholar databases. The selection was made using the descriptors "Glioblastoma" and "Thromboembolism" during the period from 08/09/24 to 08/19/24. The inclusion criteria included studies in English and Portuguese of patients diagnosed with GBM and with biomarker data for hypercoagulability and tumor progression. In addition, the articles followed the 2021 WHO classification for central nervous system tumors. Based on these criteria, six articles were selected, while the remaining 14 were excluded due to the following criteria: focus on other tumors, lack of evidence on the relationship between

¹ Universidade do Planalto Catarinense

² Universidade do Planalto Catarinense



VTE and tumor progression, absence of information on biomarkers of neoplastic progression and prothrombotic state, and non-compliance with the updated 2021 classification. **Results:** Biomarkers such as tissue factor (TF) and podoplanin (PDPN) are determinants of the hypercoagulable state. IDH-mutated gliomas may have a possible protective factor against thrombotic events. The coaguloma is responsible for the regulation and predisposition to the hypercoagulable state in cancer patients. **Conclusion:** There is a possibility of a correlation between VTE and tumor progression in patients diagnosed with GBM. This relationship is due to the absence of the IDH mutation in these gliomas, which increases the transcription of genes responsible for encoding TF and PDPN, integrating the coagulation and tumor progression pathways.

Keywords: Thromboembolism. Gliomas. Tumor Microenvironment.

Introdução

Dentre os cânceres cerebrais primários, os gliomas constituem o principal grupo, incluindo tumores como oligodendrogliomas, astrocitomas e glioblastomas. Esse último é a neoplasia cerebral primária com maior malignidade, sendo considerada grau IV segundo a Classificação OMS de 2021 dos Tumores do Sistema Nervoso Central. Pacientes com glioblastomas multiformes (GBM) possuem mau prognóstico com uma sobrevida média de 15 a 18 meses, dos quais apenas 5% vivem mais que cinco anos após o diagnóstico. Sua incidência é mais comum em homens e após a 5ª e 6ª décadas de vida, sendo rara antes dos 40 anos.

Alterações moleculares dividem e caracterizam os gliomas, sendo a presença ou ausência de mutação da enzima isocitrato desidrogenase (IDH) crucial nesse processo. Gliomas com alteração IDH presente são classificados como IDH mutado (IDHmut), enquanto aqueles nos quais essa característica encontra-se ausente são qualificados como IDH selvagem (IDHselv), os quais incluem o GBM. O status IDH possui grande impacto no prognóstico dos pacientes, que será descrito mais adiante no presente trabalho.

Os glioblastomas constituem um dos principais tipos de câncer associados a maior risco de incidência de tromboembolia venosa (TEV), a qual inclui a trombose venosa profunda (TVP) e a embolia pulmonar (EP). Esse processo é justificado pelo estado de hipercoagulabilidade presente em pacientes com GBM e pelo microambiente tumoral (TME) que favorece o processo trombótico. Além disso, as características biomoleculares desse tumor elevam sua malignidade fortemente associada à progressão neoplásica. Deste modo, este trabalho tem por objetivo estabelecer a relação entre a incidência de TEV e a progressão tumoral baseada em aspectos fisiopatológicos.

Metodologia

Esta revisão narrativa baseou-se em 20 artigos científicos dos últimos 5 anos, das bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico. A seleção foi feita com os descritores "Glioblastoma" e "Thromboembolism" durante o período de 09/08/24 a 19/08/24. Os critérios de inclusão abrangeram trabalhos nas línguas inglesa e portuguesa de pacientes diagnosticados com GBM e com dados de biomarcadores para hipercoagulabilidade e progressão tumoral. Além disso, os artigos seguiram a classificação da OMS de 2021 para tumores do sistema nervoso central. A partir desses critérios, foram selecionados seis artigos, enquanto os 14 restantes foram excluídos



devido aos seguintes critérios: foco em outros tumores, falta de evidências sobre a relação entre TEV e progressão tumoral, ausência de informações sobre biomarcadores de avanço neoplásico e estado pró-trombótico e não conformidade com a classificação atualizada de 2021.

Resultados

Tabela 01.

Autor, ano	Título	Conclusão
SUN et al. 2024	C-type lectin-like receptor 2: roles and drug target.	CLEC-2 induz a trombose no câncer devido ao seu papel na regulação da função plaquetária, contribuindo, dessa forma, para a progressão da doença.
WAHAB et al. 2023	The role of coagulome in the tumor immune microenvironment.	O coaguloma é responsável pela regulação e predisposição ao estado de hipercoagulabilidade em pacientes com câncer, tendo interferência direta na incidência de TEV.
JO et al. 2023	Epidemiology, biology, and management of venous thromboembolism in gliomas: An interdisciplinary review.	Os fatores de risco associados à incidência de TEV podem estar vinculados aos próprios eventos trombóticos, aos gliomas e ao tratamento. Biomarcadores como TF e a PDPN são determinantes do estado de hipercoagulabilidade.
LOW et al. 2022	Isocitrate dehydrogenase mutation and risk of venous thromboembolism in glioma: A systematic review and meta-analysis.	Há uma diminuição de 79% no risco de TEV entre gliomas de alto grau com mutação de IDH em comparação a gliomas do tipo selvagem.
DIAZ et al. 2022	Venous Thrombotic Events and Anticoagulation in Brain Tumor Patients.	Fatores de risco relacionados a tumores cerebrais (particularmente gliomas) incluem: grau e tamanho do tumor. Gliomas com IDH-mutado podem ter possível fator protetor contra eventos trombóticos.
EISELE et al. 2022	Venous thromboembolic events in glioblastoma patients: An epidemiological study.	O risco de TEV em pacientes com GBM é maior na fase inicial da doença, com uma incidência maior nos 6 primeiros meses. Ainda não está claro se há relação entre a incidência de TEV e a sobrevida de pacientes com GBM.



Legenda: CLEC-2: receptor de lectina tipo C tipo 2; TEV: tromboembolia venosa; TF: fator tecidual; PDPN: podoplanina; IDH: isocitrato desidrogenase; GBM: glioblastoma multiforme. (Fonte: próprio autor).

Discussão

De acordo com a Tabela 01, pacientes diagnosticados com GBM têm maior chance de incidência de TEV nos primeiros seis meses, havendo evidência de que seja maior durante o período perioperatório (Eisele et al., 2022), o qual engloba uma via multifatorial de riscos que são divididos em três categorias: associados aos gliomas, intrínsecos da TEV e derivados do tratamento, sendo que esses dois últimos não possuem especificidade para pacientes com GBM e por isso não foram abordados neste trabalho. Quanto às características dos gliomas que predisõem a eventos tromboembólicos, incluem-se tumores maiores que 5 cm, localização, grau OMS, sendo tumores grau IV de maior risco, e biomarcadores associados (Diaz et al., 2022).

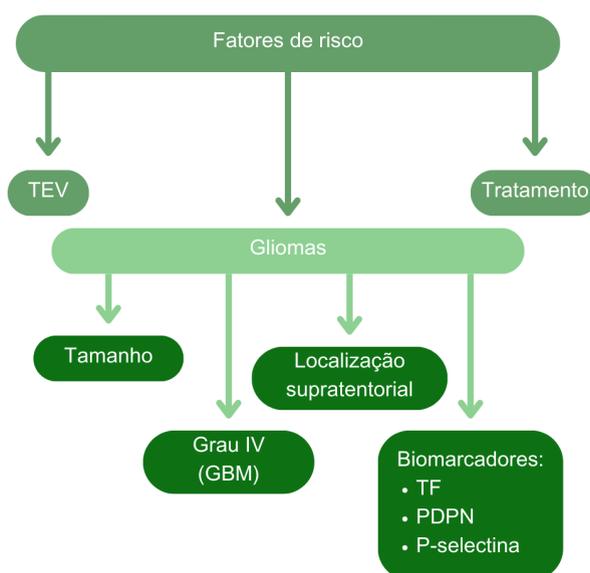


Figura 01. (Fonte: próprio autor)

Gliomas grau IV incluem tanto o GBM quanto os astrocitomas. No entanto, o que difere a respeito de suas características trombóticas é o status IDH, visto que os glioblastomas são IDH-selvagens (Louis et al., 2021). O IDH é uma enzima do ciclo de Krebs cuja função normal é transformar o composto isocitrato em α -cetogluturato, que serve como substrato tumoral. Gliomas IDHmut têm a função da IDH alterada, que contribui para a formação do oncometabólito D2-HG a partir da redução do α -cetogluturato e consumo de NADPH. O D2-HG atua inibindo a atividade plaquetária e enzimas que desmetilam histonas e porções do DNA. Em consequência, há a supressão de genes responsáveis pela codificação do fator tecidual (TF) e de podoplanina (PDPN). Esse conjunto de ações resulta em menor ativação da cascata de coagulação e é apontado como fator protetor contra TEV e progressão tumoral (Low et al., 2022; Diaz et al., 2022).



Por outro lado, gliomas IDHselv não possuem a metilação dos genes mencionados, logo, há maior estímulo e ativação da cascata de coagulação devido aos níveis aumentados de TF, PDPN e outros biomarcadores, como a molécula de adesão P-selectina, justificando o estado de hipercoagulabilidade e a incidência de TEV (Jo et al., 2023). O principal fator molecular envolvido nesse processo é o TF, que é hiperexpresso nas células neoplásicas e no TME. Essa *upregulation* deriva da liberação de mediadores inflamatórios, como TNF- α , IL-1 e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que instalam um estado pró-inflamatório e este promove a expressão/liberação de fator tissular por plaquetas, células endoteliais e monócitos. Por sua vez, esse fator liga-se ao receptor ativado por protease 2 (PAR2) nas células tumorais e forma um complexo TF-PAR. A ativação desse complexo desencadeia cascatas transcricionais que regulam quatro processos vinculados à progressão tumoral (Wahab et al., 2023), que são: hiperplasia (proliferação celular), hipertrofia (crescimento celular), invasão e metástase. Esses processos são estimulados por um mecanismo de feedback positivo que interliga o microambiente tumoral, a resposta imunológica disfuncional e o estado pró-trombótico do indivíduo. O TME caracteriza-se por ser um meio com alta atividade coagulante e, por isso, há a formação de microtrombos nos vasos intratumorais e no interstício do estroma neoplásico, conforme descrito por Wahab et al., 2023. Esses trombos, juntamente com fibroblastos associados ao câncer (CAFs), modulam um processo de trombofibrose e este institui um meio hipoxêmico. A hipóxia, em situações normais, promove a desregulação da função orgânica. Já no câncer, a hipóxia ativa vias de sobrevivência celular e atua como uma barreira contra as respostas medicamentosas e imunológicas (Wahab et al., 2023). Além disso, a trombofibrose aumenta a pressão intratumoral e promove a liberação de células cancerosas que podem adentrar o sistema linfático e causar metástase.

Wahab et al. (2023) descreveram que a resposta inflamatória em razão da lesão contínua de capilares dentro do estroma tumoral promove a liberação de citocinas, como TGF- β , TNF- α , IL-1 e IL-6, que exercem atividade imunomoduladora, ou seja, utilizam a quimiotaxia e o meio hipoxêmico para atrair e alterar a função de células de defesa, como os macrófagos, linfócitos, células NK e plaquetas. A supressão da resposta imune instala um microambiente tumoral imunológico (TIME) que traduz o conceito "coaguloma", que é a existência de uma interação entre o TME e o sistema de defesa do organismo (Wahab et al., 2023). Esse efeito imunomodulador pode ser observado sobre as células NK, que têm seu receptor NKD2G inibido pela ação de TGF- β e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF); sobre os linfócitos T, que têm sua função prejudicada devido ao meio hipoxêmico; sobre os monócitos e macrófagos, que a partir da expressão dos fatores da coagulação X e XIII conseguem imunomodular a ação de linfócitos T CD8⁺; sobre as CAFs, que através da expressão de TF reduzem a atividade de linfócitos e macrófagos; sobre células endoteliais associadas ao tumor (TECs), que devido à exposição do fator de von Willebrand (vWF) aumentam a adesão e ativação plaquetária, expandindo o microambiente tumoral a partir da formação de trombos. Todos esses processos contribuem para a imuntrombose, representada pela atividade integrada das células imunológicas à coagulação (Wahab et al., 2023).



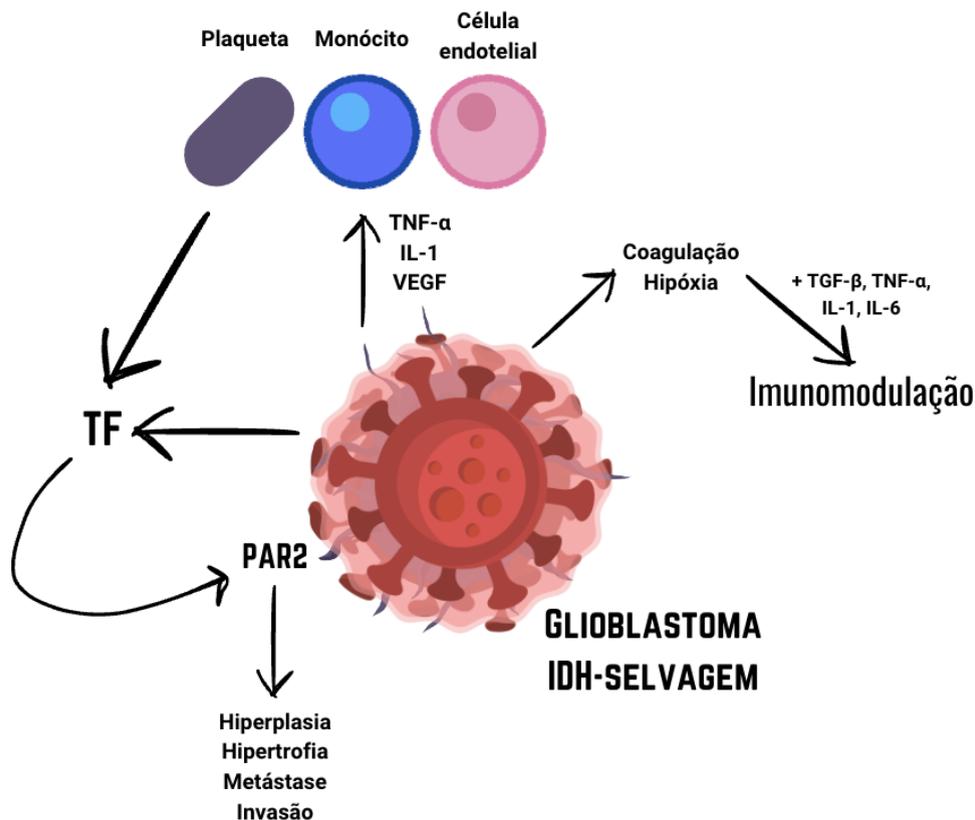


Figura 02. (Fonte: próprio autor)

De acordo com Sun et al. (2024), o processo de invasão e migração tumoral correlaciona-se com o estímulo em duas vias de receptores independentes denominados CLEC-2 e UPAR. Esses mesmos autores discutiram que o receptor CLEC-2 pertence à família das lectinas e localiza-se na membrana das plaquetas, sendo responsável por sua agregação. Ainda, evidenciaram que pacientes portadores de GBM têm aumento da expressão de podoplanina, proteína que se liga ao CLEC-2 e promove, além de um estado pró-trombótico, a ativação da via do fator de transcrição *ERM* nas células cancerosas, que é um intermediador da invasão celular e resulta na progressão tumoral. Adicionalmente, demonstraram que os receptores UPAR localizam-se na membrana das células tumorais e são ativados pelo plasminogênio, estimulando o processo de fosforilação que faz com que proteases sejam ativadas e degradem a matriz extracelular (MEC) e a membrana basal, permitindo que a infiltração celular ocorra e, por conseguinte, a progressão tumoral também seja estimulada.

Considerações Finais

Conclui-se, então, que há possibilidade de correlação intrínseca entre a TEV e a progressão tumoral em pacientes diagnosticados com GBM. Essa relação evidencia-se pela ausência da mutação da IDH nesses gliomas que eleva a transcrição de genes responsáveis pela síntese de TF e PDPN, os quais ligam-se a receptores localizados na membrana das plaquetas e células tumorais. A ativação de ambas as células promove uma integração entre a resposta da coagulação e a progressão tumoral, ativando cascatas intracelulares que promovem a proliferação neoplásica e impulsionam a malignidade do câncer.



Referências

- ABINGER, I.; THALER, J.; AY, C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. **Blood**, v. 122, n. 12, p. 2011–2018, 19 set. 2013. Acesso em: 13 ago. 2024.
- AIRES, R.; PINHO, M. C. V.; COQUE, A. Risco de hemorragia cerebral em pacientes portadores de gliomas de alto grau e anticoagulados. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 2, p. 6477–6495, 28 mar. 2023. Acesso em: 13 ago. 2024.
- AY, C.; PABINGER, I.; COHEN, A. T. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 117, n. 02, p. 219–230, 2017. Acesso em: 13 ago. 2024.
- DIAZ, M. et al. Risk of Venous Thromboembolism in Grade II–IV Gliomas as a Function of Molecular Subtype. **Neurology**, v. 96, n. 7, 16 fev. 2021. Acesso em: 13 ago. 2024.
- DIAZ, M.; JO, J. Venous Thrombotic Events and Anticoagulation in Brain Tumor Patients. **Current Oncology Reports**, v. 24, n. 4, p. 493–500, abr. 2022. Acesso em: 09 ago. 2024.
- EISELE, A. et al. Venous thromboembolic events in glioblastoma patients: An epidemiological study. **European Journal of Neurology**, v. 29, n. 8, p. 2386–2397, ago. 2022. Acesso em: 09 ago. 2024.
- GERSTNER, E. R. et al. *MGMT* METHYLATION IS A PROGNOSTIC BIOMARKER IN ELDERLY PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA. **Neurology**, v. 73, n. 18, p. 1509–1510, 3 nov. 2009. Acesso em: 13 ago. 2024.
- JO, J. et al. Epidemiology, biology, and management of venous thromboembolism in gliomas: An interdisciplinary review. **Neuro-Oncology**, v. 25, n. 8, p. 1381–1394, 3 ago. 2023. Acesso em: 09 ago. 2024.
- KUDERER, N. M.; ORTEL, T. L.; FRANCIS, C. W. Impact of Venous Thromboembolism and Anticoagulation on Cancer and Cancer Survival. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 29, p. 4902–4911, 10 out. 2009. Acesso em: 10 ago. 2024.
- LOUIS, D. N. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Neuro-Oncology**, v. 23, n. 8, p. 1231–1251, 2 ago. 2021. Acesso em: 19 ago. 2024.
- LOW, S. K. et al. Isocitrate dehydrogenase mutation and risk of venous thromboembolism in glioma: A systematic review and meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 219, p. 14–21, nov. 2022. Acesso em: 09 ago. 2024.
- MUSTER, V.; GARY, T. Contrasts in Glioblastoma—Venous Thromboembolism versus Bleeding Risk. **Cells**, v. 10, n. 6, p. 1414, 7 jun. 2021. Acesso em: 13 ago. 2024.



RIEDL, J. et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. **Blood**, v. 129, n. 13, p. 1831–1839, 30 mar. 2017. Acesso em: 13 ago. 2024.

SUN, L. et al. C-type lectin-like receptor 2: roles and drug target. **Thrombosis Journal**, v. 22, n. 1, p. 27, 19 mar. 2024. Acesso em: 19 ago. 2024.

TAWIL, N. et al. Glioblastoma cell populations with distinct oncogenic programs release podoplanin as procoagulant extracellular vesicles. **Blood Advances**, v. 5, n. 6, p. 1682–1694, 23 mar. 2021. Acesso em: 14 ago. 2024.

UNRUH, D. et al. Methylation-dependent Tissue Factor Suppression Contributes to the Reduced Malignancy of IDH1-mutant Gliomas. **Clinical Cancer Research**, v. 25, n. 2, p. 747–759, 15 jan. 2019. Acesso em: 09 ago. 2024.

UNRUH, D. et al. Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas. **Acta Neuropathologica**, v. 132, n. 6, p. 917–930, dez. 2016. Acesso em: 09 ago. 2024.

WAHAB, R. et al. The role of coagulome in the tumor immune microenvironment. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 200, p. 115027, set. 2023. Acesso em: 19 ago. 2024.

WOODS, R. R.; LESSER, G. J. Management of Thromboembolic Disease in Patients with Primary and Metastatic Brain Tumors. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 24, n. 9, p. 1293–1303, set. 2023. Acesso em: 19 ago. 2024.

