

Valor Prognóstico da Mutação do Promotor do TERT e sua Correlação com o Aumento do Edema Peritumoral em Pacientes com Glioblastomas

Prognostic Value of TERT Promoter Mutation and Correlation with Increased Peritumoural Oedema in Glioblastoma Patients

Anne Gabriele Senne Martinez¹

Paulo Henrique Pires de Aguiar^{2,4,5,7}

Katharyna Gois²

Flavia Gerhke²

Stephanie Carolina Barbosa Bologna⁶

Cassiano Marchi⁶

Fernando Fonseca³

RESUMO

Introdução: O glioblastoma constitui o tumor maligno primário do sistema nervoso central mais comum do indivíduo adulto do sexo masculino. A sobrevida média dos doentes com glioblastoma é de 3 a 5 meses sem tratamento, e na adoção de tratamento cirúrgico associado a quimioterapia e radioterapia a sobrevida pode chegar entre 9 a 15 meses. Marcadores de prognóstico devem ser testados e validados almejando a adequada estratificação terapêutica destes pacientes e, consequentemente, o seu prognóstico. **Objetivo:** Revisão sistemática que visa estudar a mutação da transcriptase reversa da telomerase em gliomas de alto grau, avaliando sua correlação com o prognóstico e a formação de edema peritumoral. **Métodos:** A partir da base de dados on-line do PubMed foram levantados artigos que mostrassem relação com gliomas de alto grau, mutação do promotor TERT ou edema peritumoral em glioblastomas. Trinta artigos foram escolhidos para serem analisados mais detalhadamente. Foram escolhidos artigos de 2008 a 2018, com n de pelo menos 126. O fator de impacto considerado foi de $\geq 1,0$ ponto. Todos os artigos selecionados estavam em inglês. Cada artigo foi estudado e os resultados importantes obtidos foram descritos em nossos próprios resultados. **Resultados:** A partir da análise de 30 artigos, em 43,3% deles pôde-se constatar uma relação de menor sobrevida com a presença da mutação do promotor do TERT. Além disso, 16,6% mostraram a presença da mutação como mais prevalente em glioblastomas primários. A relação entre a mutação e a formação do edema foi inconclusiva. Na literatura levantada, houve divergência, sendo que metade afirmou não haver relação significativa, enquanto que a outra metade mostrou que a mutação leva à formação aumentada do edema peritumoral. **Conclusão:** Conclui-se maior necessidade de estudos e pesquisas relacionando a mutação do promotor do TERT com a formação do edema peritumoral, pois a literatura é escassa sobre o tema, visto que ser recente o início das pesquisas com os biomarcadores tumorais. Este incremento pode trazer importante informação prognóstica, além de possibilitar novos métodos de tratamento específico e guiado.

Palavras-chave: Glioblastomas; Gliomas; Mutação TERT; Prognóstico; Edema Summary

ABSTRACT

Introduction: Glioblastoma is the most common primary malignant tumor of the central nervous system in male adults. The mean survival of patients with glioblastoma is 3 to 5 months without treatment, and in the adoption of surgical treatment associated with chemotherapy and radiotherapy the survival can reach between 9 and 15 months. Thus, prognostic markers must be tested and validated aiming at the adequate therapeutic stratification of these patients and, consequently, their prognosis. **Objective:** The purpose of this systematic review is to study the telomerase reverse transcriptase mutation in high-grade gliomas, evaluating its correlation with prognosis and formation of peritumoural edema. **Methods:** Articles that showed relationship to high-grade gliomas, TERT promoter mutation or peritumoural edema in glioblastomas were searched on PubMed's online database. Thirty articles were chosen to be analyzed in more details. Articles were selected from 2008 to 2018, with n of at least 126. The impact factor considered was 1.0 point. All selected articles were in English. Each article was studied and the important results obtained were described in our own results. **Results:** From the analysis of 30 articles, in 43.3% of them a relation of lower survival with the presence of the mutation of the TERT promoter could be verified. In addition, 16.6% showed the presence of the mutation as more prevalent in primary glioblastomas. The relationship between mutation and edema formation was inconclusive. In literature divergence was found with half saying that there was no significant relation, while the other half showed that the mutation leads to increased formation of peritumoural edema. **Conclusion:** There is a greater need for studies and research relating the mutation of the TERT promoter with the formation of peritumoural edema, since the literature is scarce in the subject, due to the recent beginning of the research with the tumor biomarkers. This increasing can bring important prognostic information, besides enabling new methods of specific and guided treatment.

Keywords: Glioblastomas; Gliomas; TERT mutation; Prognostic; Edema

¹ MD, Undergraduation Scientific Initiation, Faculdade Medicina do ABC, Santo André São Paulo, Brazil;

² Researchers, Laboratório de Biologia Molecular do ABC, Santo André, São Paulo, Brazil;

³ MD, PhD, Pathology, Faculdade de Medicina de Santo André, São Paulo, Brazil;

⁴ MD, PhD, Post-Graduation Professor, IAMSPE, Health Medicine, São Paulo, Brazil;

⁵ MD, PhD, Neurology Professor, Pontifícia Universidade de Sorocaba, São Paulo Brazil;

⁶ MD, MR, Medical Residency in Neurosurgery, Hospital Santa Paula, São Paulo, Brazil;

⁷ MD, MR, Coordinator of Medical Residency in Neurosurgery, Hospital Santa Paula, São Paulo, Brazil;

INTRODUÇÃO

O glioblastoma (GBM) é o tumor difuso, invasivo e mais agressivo do SNC. Apresenta prevalência maior em homens (1,5:1), etnia branca e consiste na neoplasia maligna do SNC mais comum do adulto. Histologicamente, sua forma primária (também denominada GBM IDH-*wildtype* ou “GBM - *de novo*”) é a mais comum (54% dos casos) acometendo preferencialmente idosos, apresentando alto potencial de dispersão e infiltração de outros tecidos cerebrais, bem como um pior prognóstico (12 a 15 meses se aderir ao tratamento), com apenas 3 a 5% dos pacientes sobrevivendo até 5 anos após o tratamento. Já sua forma secundária (também denominada GBM IDH-*mutant*) atinge adultos a partir de 40 anos e apresenta uma melhor sobrevida¹⁻³. O GBM comumente aloja-se na região supratentorial do encéfalo, tendo preferência pelo lobo frontal, seguido do temporal e parietal, e raramente localiza-se no cerebelo e na medula espinal. A sintomatologia do tumor, portanto, vai depender da região cerebral onde está inserida, da sua extensão e quais outras estruturas são afetadas, distinguindo-se em: a) Sintomas gerais – hipertensão intracraniana, cefaleia, vômitos, papiledema, alterações mentais (bradipsiquismo) e crises convulsivas; b) Sintomas focais – distúrbios motores (paresias e/ou plegias), afasias (alteração de linguagem e entendimento), distúrbio de personalidade, de sensibilidade, alterações visuais, entre outros⁴.

A fim de compreender as etiopatogenias dos GBMs no organismo humano, diversas teorias têm sido propostas com base em estudos genômicos dos gliomas. Atualmente é possível identificar estruturas genéticas e epigenéticas como métodos de classificação biomolecular, conforme proposto na nova classificação dos tumores cerebrais publicada em 2016, bem como o desenvolvimento de biomarcadores de prognóstico clínico e terapêutico. De tal modo que, os biomarcadores diagnósticos permitem uma classificação mais precisa do tumor. Os biomarcadores prognósticos informam sobre um provável resultado de câncer (por exemplo, recidiva da doença, progressão da doença e sobrevida global), no qual pretendemos analisar as mutações do promotor de TERT como biomarcador preditivo para estratégia terapêutica do paciente⁵.

Dentre os diversos biomarcadores estudados, as mutações no promotor da transcriptase reversa da telomerase (TERT) estão

fortemente presente em GBMs (83%), oligodendrogliomas (78%), oligoastrocitoma (25%) e astrocitoma (10%)⁶. A TERT é uma subunidade catalítica da enzima telomerase, também conhecida como transferase terminal, cuja função principal é regular a síntese e o comprimento dos telômeros, extremidades dos cromossomos, além de proteger neurônios da morte celular induzida por dano ao DNA. Ela ainda permanece ativa na linhagem germinativa e nas células-tronco e linfócitos ativadas e reprimida durante a diferenciação embrionária⁷⁻⁹. A TERT também desempenha funções não-telômicas, como a expressão de genes específicos da sinalização de NF- κ B ou a via Wnt / β -catenina que participa do reparo do dano ao DNA e promove a sobrevivência das células sob estresse, bem como da função mitocondrial e do metabolismo celular¹¹. Além disso, a enzima também tem sido associada ao envelhecimento e às patologias associadas ao envelhecimento. Além do papel da telomerase em contornar a senescência replicativa das células humanas normais, a regulação positiva da atividade da telomerase nas células cancerosas promove a proliferação celular, invasão e resistência à apoptose⁹. Mutações em C228 e C250 da região do promotor TERT são altamente prevalentes nos GBMs e são consideradas a marca genética dos GBMs primários. Essas mutações causam aumento de duas a quatro vezes na atividade transcricional¹², uma vez que criam um novo local de ligação para os fatores de transcrição do fator de células T, aumentando assim a transcrição do gene TERT¹⁰ e, conseqüentemente, a regulação positiva da atividade da telomerase nas células cancerosas, induzindo a proliferação celular, invasão e resistência à apoptose e, por fim, a perpetuação do tumor tissular⁹. Acredita-se que a mutação do promotor TERT está associada a comportamentos agressivos e desfechos desfavoráveis em GBM, bem como à sobrevida global (overall survivor - OS) e à sobrevida livre de progressão (progression free-survivor - PFS) comprometidas em pacientes com gliomas^{11, 12, 14-18}.

A característica peculiar dos gliomas é seu potencial de malignização, em especial nos graus mais elevados que são altamente agressivos e invasivos. Os GBMs apresentam crescimento rápido, alto consumo de glicose, necrose intratumoral, hipóxia, abundante proliferação microvascular e, como foco do nosso estudo, a destruição da barreira hematoencefálica, a infiltração perivascular de células de glioma e o edema vasogênico cerebral. Estudos apontam que os

vasos tumorais, derivados de vasos previamente existentes, apresentam anormalidades em sua microvasculatura. As fenestras e junções intercelulares estreitas das células endoteliais que formam a BHE e protegem o espaço intersticial do cérebro do extravasamento de plasma sob condições normais, aparecem defeituosas, encurtadas ou alargadas por alterações na expressão ou função de proteínas dessas estruturas, além de exibir o endotélio hiperplásico, a superfície de células endoteliais e as lâminas basais irregulares. Consequentemente, leva à abertura da junção, ao aumento da permeabilidade e à formação de edema¹⁹. Uma hipótese fisiopatológica é o aumento da expressão de aquaporinas (AQP) do tipo 1 e 4, proteínas-reguladoras do transporte de água nas membranas celulares do SNC, em tumores cerebrais e região peritumoral. Em virtude da estimulação excessiva de fatores de crescimento, como fator de crescimento derivado de plaquetas e o fator de crescimento de fibroblastos entre outros, acredita-se que a concentração de AQP1 diminua a drenagem de água da região, e o acréscimo de AQP4 amplifique a difusão e reabsorção da água através da BHE. Como efeito dessas alterações oncóticas, há extravasamento de líquido na matriz extracelular, edema vasogênico, além da migração de células tumorais e invasão dos tecidos adjacentes^{13, 20-25}. Mediante o exposto, este projeto objetiva avaliar a correlação prognóstica de duas variáveis que apesar de amplamente descritas na literatura, ainda se evidencia na literatura a falta de um estudo padronizado com uma grande casuística para a caracterização e interpretação da presença ou ausência da mutação do TERT e o edema cerebral e sua correlação com o prognóstico destes pacientes.

MÉTODOS

Nessa revisão, pesquisamos na base de dados online PubMed por artigos que tivessem relação com glioblastomas (gliomas de alto grau – WHO IV), com a mutação do promotor do TERT ou com o edema peritumoral em glioblastomas. Vinte e oito artigos foram selecionados para serem melhor analisados para esse artigo de revisão.

O número de casos, bem como o ano de publicação foram fatores importantes levados em consideração para a seleção dos artigos. Apenas artigos de 2008 a 2018 foram escolhidos,

enquanto o número de casos não foi menor do que 126. O fator de impacto foi outra variável importante, sendo que nenhuma revista possuía fator de impacto menor do que 1.0. Além disso, todos os artigos selecionados foram escritos em inglês.

Cada artigo foi estudado e seus resultados importantes obtidos foram descritos na Tabela 1.

CONSULTE A PÁGINA
A SEGUIR PARA VERIFICAR
A TABELA 1 COMPLETA.

Tabela 1. Conclusão dos artigos analisados

Artigo/Autor	Ano	Prognóstico
TERT promoter mutations and polymorphisms as prognostic factors in primary glioblastoma Mohamed Ali Mosrati	2015	A mutação do promotor do TERT foi associada a menor taxa de sobrevida total (11 vs. 20 meses e 12 vs. 20 meses para os sítios C228T e C250T, respectivamente).
Combined analysis of TERT, EGFR, and IDH status defines distinct prognostic glioblastoma classes Marianne Labussière	2014	A mutação do promotor do TERT se mostrou um fator de mau prognóstico, com sobrevida total de 5 anos de 13,8 vs 37,6 meses, independentemente da mutação do IDH. Sobrevida total de 5 anos de 13,8 vs 37,6 meses no caso do IDH mutado, e 13,7 vs 17,5 meses para o IDH não mutado.
TERT promoter mutations in primary and secondary glioblastomas Naosuke Nonoguchi	2013	A mutação do TERT não mostrou impacto significativo na sobrevida dos pacientes, mesmo após análise multivariada de outras alterações genéticas, ou após a comparação de glioblastomas primários e secundários separadamente. Tais resultados sugerem que o mau prognóstico da mutação do TERT está relacionado com a relação inversa da mutação do IDH1, um marcador de bom prognóstico para pacientes com GBM secundário.
Prognostic quality of activating TERT promoter mutations in glioblastoma: interaction with the rs2853669 polymorphism and patient age at diagnosis Sabine Spiegl-Kreinecker	2015	Pacientes com tumores em cujo promotor do TERTs havia mutação, mostraram sobrevida total significativamente menor (11,5 vs 23,1 meses). Este resultado foi obtido apenas em pacientes jovens (com menos de 65 anos), enquanto que a significância de mau prognóstico da idade elevada se mostrou presente apenas em pacientes com a mutação do promotor do TERTs.
TERT mutation in glioma: Frequency, prognosis and risk Yang Yuan	2016	Meta-análise: o estudo mostrou que o gene do TERTs possui alto valor prognóstico e é um biomarcador preditivo de gliomas, além disso, o polimorfismo do gene é significativamente associado ao aumento no risco de gliomas. Também mostrou que a mutação do promotor do TERTs confere mau prognóstico aos pacientes com gliomas.
TERT promoter mutations: a novel independent prognostic factor in primary glioblastomas Matthias Simon	2014	A presença da mutação do promotor do TERTs foi associada a uma menor taxa de sobrevida total, resultado esse, confinado aos pacientes com a variante do alelo G para o polimorfismo de nucleotídeo único rs2853669.
Mutations in IDH1, IDH2, and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas Patrick J. Killela	2014	A mutação do promotor do TERT ocorreu em 74.2% dos glioblastomas. Os pacientes de grau III e IV, cujo tumor apresentou a mutação do TERTs sem a mutação do IDH, são majoritariamente glioblastomas primários e estão associados com baixa taxa de sobrevida total (11,5 meses).
Expression level of hTERT is regulated by somatic mutation and common single nucleotide polymorphism at promoter region in glioblastoma Chul-Kee Park	2014	As mutações somáticas C228T e C250T foram encontradas em 60.4% dos glioblastomas e um polimorfismo de nucleotídeo único (T349C) foi encontrado em 66.6% dos tumores. Essas mutações provavelmente possuem efeitos inversos na expressão do TERTs, estando mais altas no caso das mutações somáticas. Na mutação do T349C, a expressão estava menor quando na presença das mutações somáticas. Não houve diferença significativa na taxa de sobrevida das amostras.
TERT promoter mutations and long telomere length predict poor survival and radiotherapy resistance in gliomas Ke Gao	2015	A mutação do promotor do TERT e longo comprimento relativo de telômero estão relacionados a uma taxa de sobrevida menor. A associação de ambos mostrou ainda menor taxa de sobrevida total que as mutações individualmente.
Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss Hideyuki Arita	2013	A expressão do TERT é em média 6,1 vezes maior em glioblastomas que carregam as mutações do promotor do TERT (C228T e C250T), indicando que tais mutações levam a uma regulação de aumento da expressão enzimática. A mutação do promotor do TERT foi observada em todos tumores que possuíam a deleção 1p19q e mutação IDH1/2 (98%). Também foi observada na maioria dos tumores sem a mutação do IDH1/2. A amplificação do EGFR também está associada a mutação do promotor do TERT (92%).

<p>The prognostic impact of TERT promoter mutations in glioblastomas is modified by the rs2853669 single nucleotide polymorphism</p> <p>Rui Batista</p>	2016	<p>GBM apresentaram a maior frequência de mutação do promotor do TERT (66.9%), nos quais houve relação com um pior prognóstico. Essa relação se mostrou verdadeira apenas aos pacientes com GBM portadores do alelo A para o polimorfismo rs2853669. O status do polimorfismo rs2853669 deve ser considerado ao avaliar o valor prognóstico da mutação do promotor do TERT em pacientes com glioblastomas.</p>
<p>TERT Promoter Mutations Lead to High Transcriptional Activity under Hypoxia and Temozolomide Treatment and Predict Poor Prognosis in Gliomas</p> <p>Chen Chen</p>	2014	<p>A mutação do promotor do TERT manteve sua função de amplificação da expressão enzimática mesmo sob condições de hipóxia e tratamentos com TMZ. Essa mutação foi associada com pior prognóstico em pacientes com gliomas.</p>
<p>Brain regions associated with telomerase reverse transcriptase promoter mutations in primary glioblastomas</p> <p>Xing Fan</p>	2016	<p>A mutação do promotor do TERT foi detectada em 46.3% dos pacientes. Os pacientes com glioblastomas cuja mutação estava presente tinham maior probabilidade de apresentarem o tumor localizado no lobo temporal direito, enquanto os pacientes com a mutação ausente apresentavam o tumor mais comumente localizado na região anterior do ventrículo lateral direito.</p> <p>Não houve diferença significativa no volume da lesão entre os tumores com e sem a mutação. Tais resultados sugerem não haver relação entre a mutação e o volume da lesão.</p> <p>A medição do edema peritumoral mostrou não haver relação com a mutação do promotor do TERT. 75,5% dos tumores que apresentavam a mutação possuíam edema peritumoral maior que 1cm, enquanto que 75,2% dos tumores sem a mutação também apresentavam as mesmas condições.</p>
<p>Recurrent TERT promoter mutations identified in a large- scale study of multiple tumour types are associated with increased TERT expression and telomerase activation</p> <p>Dong-Sheng Huang</p>	2015	<p>A mutação do promotor do TERT foi frequentemente alta em glioblastomas (83,9%). C228T e C250T foram as mutações mais frequentes. A mutação do promotor foi altamente correlacionada com o aumento da expressão do RNA mensageiro e com o aumento da atividade da telomerase reversa em gliomas de adultos.</p>
<p>TERT promoter mutation designates biologically aggressive primary glioblastoma</p> <p>Jason T. Huse</p>	2014	<p>Tumores com a mutação do promotor do TERT associado a mutação do IDH1/2 e a mutação do ATRX sugeriram um pior prognóstico.</p>
<p>TERT promoter mutated WHO grades II and III gliomas are located preferentially in the frontal lobe and avoid the midline</p> <p>Ze-Lin Sun</p>	2015	<p>Tumores do lobo frontal apresentaram maior frequência da mutação do promotor do TERT. Uma maior frequência de tumores com as mutações do promotor do TERT e do IDH associadas também foi encontrada nos tumores de lobo frontal. Enquanto isso, tumores de linha média apresentaram as menores frequências de mutação do promotor do TERT, bem como menor frequência de tumores sem ambas as mutações.</p>
<p>TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal</p> <p>Patrick J. Killela</p>	2013	<p>Os tipos de tumor com maior frequência da mutação do promotor do TERT são quase todos originados de tecidos com baixa capacidade de renovação tecidual, incluindo subtipos de gliomas. As mutações do promotor do TERT e da ATRX foram mutuamente excludentes, sugerindo que ambos mecanismos genéticos conferem vantagens de crescimento equivalentes.</p>
<p>Distribution of TERT promoter mutations in pediatric and adult tumors of the nervous system</p> <p>Christian Koelsche</p>	2013	<p>A mutação do promotor do TERT está altamente relacionada a idade avançada. As maiores frequências da mutação foram encontradas em gliosarcomas (81%), oligodendrogliomas (78%), glioblastomas primários (54%) e tumores fibrosos (50%). A mutação está fortemente associada a deleção 1p19q, mas inversamente associada a mutações do IDH1 e IDH2, bem como a perda da expressão do ATRX.</p>
<p>TERT promoter mutations in gliomas, genetic associations and clinico-pathological correlations</p> <p>M Labussière</p>	2014	<p>A mutação do promotor do TERT identificado em 60.8% dos gliomas foi associada a um pior prognóstico, bem como a uma maior expressão de RNAm. Enquanto isso, a variante do polimorfismo rs2853669 foi associada a uma menor expressão do RNAm.</p>

Highly prevalent TERT promoter mutations in bladder cancer and glioblastoma Xiaoli Liu	2013	A mutação do promotor do TERT foi altamente prevalente em cancer de bexiga e glioblastomas. A mutação C228T foi mais comum que a mutação do C250T em todos os casos. A mutação do promotor do TERT leva a uma amplificação da transcrição do TERT.
TERT promoter mutations could indicate poor prognosis in glioblastoma Hemi Malkki	2014	Em tumores sem a mutação do promotor do TERT, a amplificação do EGFR está ligada a um pior prognóstico. A mutação do IDH1 prolongou a sobrevida total, apenas em tumores sem a mutação do promotor do TERT.
TERT promoter mutations and rs2853669 polymorphism: prognostic impact and interactions with common alterations in glioblastomas Umberto Nenchá	2015	A mutação do promotor do TERT foi associada a idade avançada (61,4 anos vs 52,8 anos), independentemente do status do polimorfismo rs2853669, o qual não apresentou relação com a taxa de sobrevida total. A mutação do promotor do TERT está associada à amplificação do EGFR, deleção do cromossomo 10q, deleção do CDKN2A e ausência da mutação do IDH. Amplificação do EGFR mostrou melhor prognóstico em casos de glioblastomas com mutação do promotor do TERT, e pior prognóstico nos tumores nos quais a mutação está ausente.
Promoting a new brain tumor mutation: TERT promoter mutations in CNS tumors Zachary J. Reitman	2013	Enquanto glioblastomas primários são conhecidos por ter aumento da atividade da telomerase reversa, glioblastomas secundários poucas vezes possuem essa enzima ativada. É importante ressaltar que um subgrupo de adultos com glioblastoma primário com ativação da telomerase parecem não possuir a mutação do promotor do TERT. Esse subgrupo não apresentou maiores números de promotores do TERT metilados.
The TERT promoter mutation status and MGMT promoter methylation status, combined with dichotomized MRI-derived and clinical features, predict adult primary glioblastoma survival Jinhuan Wang	2018	A mutação do promotor do TERT foi observada em 66.42% de todos os glioblastomas primários em adultos. Necrose detectada através de RMN foi associada a mutação do promotor do TERT. Os resultados mostraram que a pior taxa de sobrevida total estava associada a mutação do promotor do TERT apenas nos tumores com elevado edema peritumoral, tal que nesses pacientes houve pior prognóstico e maior taxa de mortalidade. Além disso, a alta taxa de sobrevida em pacientes sem a mutação foi observada apenas em pacientes jovens.
Association of Telomerase Reverse Transcriptase Promoter Mutations with the Prognosis of Glioma Patients: a Meta-Analysis Xiaogang Wang	2015	A mutação do promotor do TERT foi significativamente associada a pior prognóstico dos pacientes com gliomas. A mutação também foi independentemente associada ao pior prognóstico após metanálise de nove artigos. Concluindo, a mutação do promotor do TERT é um biomarcador promissor para prever prognóstico de pacientes com gliomas.
Clinical Characteristics and Prognostic Significance of TERT Promoter Mutations in Cancer: A Cohort Study and a Meta-Analysis Ping Yuan	2016	Total de 5.8% de frequência da mutação do promotor do TERT. Uma diferença significativa entre pacientes portadores da mutação e não portadores foi a idade ao diagnóstico. Na metanálise, analisou-se que pacientes portadores da mutação são mais velhos que os não portadores. Homens são mais propensos a portar a mutação. Além disso, a presença da mutação mostrou associação com metástases distantes e uma gradação maior do tumor nos pacientes com gliomas, também foi associada a maior risco de morte.
Elevated TERT Expression in TERT-Wildtype Adult Diffuse Gliomas: Histological Evaluation with a Novel TERT-Specific Antibody Kenta Masui	2018	Encontrou-se aumento da expressão enzimática nos gliomas que apresentavam a mutação do promotor do TERT e na vascularização do tumor, bem como nos tumores sem a mutação. Os resultados sugerem que a expressão da proteína TERT deve ser regulada por vários mecanismos além da mutação do seu promotor.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A utilização de biomarcadores moleculares em tumores cerebrais tem crescido nos últimos anos, dado o número de artigos disponíveis nos últimos 10 anos nos bancos de dados online, e sua importância é notória, pois há muitos estudos cuja finalidade é estudar os tumores e sua associação aos biomarcadores devido a seu promissor valor em prever prognósticos^{25-27,34,38}. Em nossos resultados, vemos primeiramente, que 13 artigos^{18,26,27,29,30,34,37,38,41,45,50-52} (46,4%) evidenciam um prognóstico de menor sobrevida total para pacientes com glioblastomas cuja mutação do promotor do TERT esteja presente, enquanto que apenas dois artigos^{28,48} (7,1%) afirmam que o status do promotor do TERT não possui valor prognóstico para os pacientes. Segundo dois^{26,33} (15,3%) dos 13 artigos, a sobrevida total é menor na presença da mutação, independentemente do sítio de mutação (C228T e C250T), não havendo diferença significativa entre eles.

Além disso, vemos presente em outros dois artigos^{27,51} evidências da menor sobrevida total ser independente da mutação do IDH quando na presença da mutação do promotor do TERT. Quando na ausência da mutação do promotor do TERT, no entanto, os resultados são divergentes. Huse et al.⁴¹, em seu artigo “TERT promoter mutation designates biologically aggressive primary glioblastoma”, afirmam que a mutação do IDH1/2 confere pior prognóstico aos pacientes com glioblastomas. Enquanto isso, Malkki et al.⁴⁷, em seu artigo “TERT promoter mutations could indicate poor prognosis in glioblastoma”, afirmam o oposto, dizendo que a mutação do IDH1 na ausência da mutação do promotor do TERT confere o pior prognóstico.

Quando analisamos a sobrevida dos glioblastomas com o promotor do TERT mutado juntamente à presença do polimorfismo de nucleotídeo único rs2853669, vemos evidências em dois artigos^{18,31} acerca do prognóstico ruim, ou seja, menor sobrevida total. Batista et al.³¹ afirmam ser apenas nos glioblastomas com o polimorfismo de nucleotídeo único rs2853669 em sua variante do alelo A, enquanto que Simon et al.¹⁸ encontraram resultados contraditórios, sendo a menor sobrevida associada ao alelo G. Já Nench et al.⁴⁸, em seu artigo “TERT promoter mutations and rs2853669 polymorphism: prognostic impact and interactions with common alterations in glioblastomas”, afirmam não haver diferença significativa

na sobrevida dos pacientes com a variante do alelo A ou G, independentemente do status do promotor do TERT.

É possível ressaltar a importância de novas tecnologias que possibilitam um estudo mais aprofundado em relação aos biomarcadores e sua influência no prognóstico dos tumores. Um exemplo é o PCR utilizado por Nench et al.⁴⁸, assim como outros estudos genéticos^{29, 37, 48}.

O estudo da mutação e a idade dos pacientes, revelou algumas relações importantes. Spiegl-Kreinecker et al.²⁹ trouxeram evidências em seu estudo “Prognostic quality of activating TERT promoter mutations in glioblastoma: interaction with the rs2853669 polymorphism and patient age at diagnosis” acerca do poder prognóstico da mutação do promotor do TERT. Spiegl-Kreinecker et al.²⁹ afirmam que a mutação possui maior poder prognóstico apenas no subgrupo de pacientes mais jovens (com menos de 65 anos). E segundo Koelsche et al.⁴⁴ em seu estudo “Distribution of TERT promoter mutations in pediatric and adult tumors of the nervous system” e Nench et al.⁴⁸ em seu estudo “TERT promoter mutations and rs2853669 polymorphism: prognostic impact and interactions with common alterations in glioblastomas” há uma relação entre a mutação do promotor da TERT e a idade do paciente, sendo que esta está fortemente associada a idade avançada.

Encontramos divergências, também, ao estudarmos a localização em que os tumores mais apresentam a presença da mutação do promotor do TERT. Fan et al.³⁹, em seu estudo “Brain regions associated with telomerase reverse transcriptase promoter mutations in primary glioblastomas”, encontraram maior presença da mutação em tumores localizados no lobo temporal direito, enquanto que Sun et al.⁴², em seu artigo “TERT promoter mutated WHO grades II and III gliomas are located preferentially in the frontal lobe and avoid the midline”, encontraram presença da mutação preferencialmente em tumores de lobo frontal.

Ao ser comparada a expressão da enzima TERT, apesar da taxa de sobrevida ter sido relacionada com a mutação do promotor do TERT, dois artigos^{49,53} mostraram que tanto pacientes com a mutação presente, como aqueles sem, apresentam expressões da enzima TERT aumentadas, tal que nossos resultados mostram uma aparente relação direta entre os glioblastomas e a expressão aumentada da transcriptase da telomerase reversa, independentemente da mutação.

Por fim, quanto aos resultados encontrados acerca da formação

do edema peritumoral, obteve-se resultados contrários. Vemos no artigo de Fan et al.³⁹, “Brain regions associated with telomerase reverse transcriptase promoter mutations in primary glioblastomas”, resultados negativos no que refere à relação entre a mutação do promotor do TERT e um aumento do edema peritumoral. Como podemos verificar no artigo de Fan et al.³⁹, “Características clínicas de 203 pacientes com glioblastomas”, o volume da lesão foi analisado através da área hiperintensa em T2 e da área de contraste em T1, bem como o edema peritumoral. Como resultados, não se encontrou diferenças significativas no volume das lesões e, de modo semelhante, não se encontrou diferenças significativas nas medidas do edema peritumoral. Esses resultados sugerem que não há associação entre o status do promotor do TERT e o edema peritumoral, tampouco entre a mutação e o volume das lesões.

Ao passo em que Fan et al.³⁹ não encontraram relação, Wang et al.⁵⁰, em seu artigo “The TERT promoter mutation status and MGMT promoter methylation status, combined with dichotomized MRI-derived and clinical features, predict adult primary glioblastoma survival”⁵⁰, mostraram haver uma relação presente. Primeiramente, a comparação entre tumores com e sem a mutação do promotor mostrou a presença de edema peritumoral duas vezes maior nos tumores com a mutação onde as relações entre os biomarcadores moleculares e características relacionadas ao GBM primário em adultos.

Ademais, os resultados mostram que uma taxa de sobrevida total menor foi observada apenas em tumores com a mutação do promotor do TERT cujo edema peritumoral estivesse aumentado, enquanto maiores taxas de sobrevida apenas em pacientes sem a presença da mutação do TERT foram observadas apenas em pacientes jovens.

Na figura 1 vemos a relação da sobrevida com o edema peritumoral e a mutação do promotor, presente no artigo de Wang et al.⁵⁰

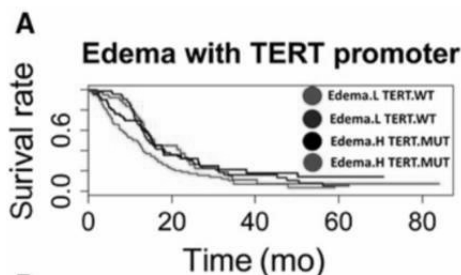


Figura 1. Relação da sobrevida entre edema peritumoral e mutação do promotor⁵⁰

No artigo de Wang et al.⁵⁰ os resultados permitem prever que pacientes com intenso edema peritumoral, detectado através de imagens de ressonância magnética, e com a mutação do promotor do TERT presente, detectado pós-cirurgicamente no tecido tumoral, terão pior prognóstico e uma maior mortalidade.

Vemos que poucos estudos^{39,50} relacionam a formação do edema peritumoral à mutação do promotor do TERT, acentuando a importância dessa revisão. O resultado inconclusivo sobre essa relação ressalta a necessidade de maiores estudos acerca do tema.

CONCLUSÃO

A presença da mutação no promotor do TERT confere menor taxa de sobrevida aos pacientes com glioblastomas, independentemente do sítio de mutação e da mutação do IDH. Não há convergência nos artigos quanto à influência do polimorfismo de nucleotídeo único rs2853669 na taxa de sobrevida dos pacientes. Há uma relação direta entre os glioblastomas e a expressão aumentada da transcriptase da telomerase reversa, independente da mutação. Não há evidências suficientes que comprovem a relação entre a presença da mutação do TERT e o aumento do edema peritumoral.

REFERÊNCIAS

1. Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: Vleeschouwer SD (ed). Glioblastoma. Brisbane (AU): Codon Publication. 2017. p.143-153.
2. Cambruzzi E. The role of IDH1/2 mutations in the pathogenesis of secondary glioblastomas. J Bras Patol Med Lab. 2017;53(5):338-344
3. Yan H, Parsons W, Jin G, McLendon R, Rasheed A, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. N Engl J Med. 2009;19;360(8):765-773. Doi: 10.1056/NEJMoa0808710
4. Shapiro RH, Chang AL. Urgent radiotherapy is effective in the treatment of metastatic medulloblastoma causing symptomatic brainstem edema. Pediatr Blood Cancer. 2011;57(6):1077-1080
5. Pesenti C, Paganini L, Fontana L, Veniani E, Runza L, Ferrero S, et al. Mass spectrometry-based assay for the molecular diagnosis of glioma: concomitant detection of chromosome 1p/19q codeletion, and IDH1, IDH2, and TERT mutation status. Oncotarget. 2017;8(34):57134-57148

6. Killela PJ, Reitmana ZJ, Jiaob Y, Bettgowdab C, Agrawal N, Diaz LA, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Apr 9;110(15):6021-6026. doi: 10.1073/pnas.1303607110
7. Lemos C. Aspectos estruturais e funcionais do complexo telômero/telomerase, [tese mestrado] Porto (PT): Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa; 2015
8. Nugent CI, Lundblad V. The telomerase reverse transcriptase: components and regulation. *Genesdev*. 1998;12:1073-1085
9. Zhou J, Ding D, Wang M, Cong Y. Telomerase reverse transcriptase in the regulation of gene Expression *BMB Rep*. 2014;47(1):8-14
10. Ohba S, Mukherjee J, Johannessen C, Mancini A, Chow TT, Wood M, et al. Mutant IDH1 expression drives TERT promoter reactivation as part of the cellular transformation process. *Cancer Research*. 2016; 76(22):6680-6689. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0696
11. Vuonga HG, Altibib ARNA, Duongc UNP, Thong HTMN, Phama Q, Chanf AK, et al. TERT promoter mutation and its interaction with IDH mutations in glioma: Combined TERT promoter and IDH mutations stratifies lower-grade glioma into distinct survival subgroups — A meta-analysis of aggregate data. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Dec;120:1-9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.09.013
12. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, Kryukov GV, Chin L, Garraway LA. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science*. 2013;339(6122):957-959
13. Simis A, Aguiar PHP, Leite CC, Santana Jr PA, Rosemberg S, Teixeira MJ. Peritumoral brain edema in benign meningiomas: correlation with clinical, radiologic, and surgical factors and possible role on recurrence. *Surg Neurol*. 2008 Nov;70(5):471-7; discussion 477. doi: 10.1016/j.surneu.2008.03.006.
14. Vinagre J, Almeida A, Populo H, Batista R, Lyra J, Pinto V, et al. Frequency of TERT promoter mutations in human cancers. *Nat Commun*. 2013;4:2185. doi: 10.1038/ncomms3185
15. Liu T, Brown TC, Juhlin CC, Andreasson A, Wang N, Backdahl M, et al. The activating TERT promoter mutation C228T is recurrent in subsets of adrenal tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2014 May 6;21(3):427-34. doi: 10.1530/ERC-14-0016
16. Yuan X, Liu C, Wang K, Liu L, Liu T, Ge N, et al. The genetic difference between Western and Chinese urothelial cell carcinomas: Infrequent FGFR3 mutation in Han Chinese patients. *Oncotarget*. 2016;7(18):25826-25835. doi: 10.18632/oncotarget.8404
17. Masui K, Komori T, Kato Y, Masutomi K, Ichimura K, Ogasawara S, et al. Elevated TERT Expression in TERT-Wildtype Adult Diffuse Gliomas: Histological Evaluation with a Novel TERT-Specific Antibody. *BioMed Research International*. 2018;5:1-12. Doi: 10.1155/2018/7945845
18. Simon M, Hosen I, Gousias K, Rachakonda S, Heidenreich B, Gessi M, et al. TERT promoter mutations: A novel independent prognostic factor in primary glioblastomas. *Neuro Oncol*. 2015 Jan;17(1):45-52. doi: 10.1093/neuonc/nou158
19. Stummer W. Mechanisms of tumor-related brain edema. *Neurosurg Focus*. 2007;22(5):E8
20. Papadoulos MC, Manley GT, Krishna S, Verkman AS. Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB J*. 2004;18(11):1291-1293. Doi: 10.1096/fj.04-1723fje
21. Griesdale DE, Honey CR. Aquaporins and brain edema. *Surg Neurol*. 2004;61(5):418-421.
22. Simis A. Edema peritumoral em meningiomas benignos: correlação com fatores clínicos, radiológicos, cirúrgicos, e com recorrência tumoral [Tese doutorado]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2007 Wang J, Feng L, Zhu Z, Zheng M, Wang D, Chen Z, Sun H. Aquaporins as diagnostic and therapeutic targets in cancer: How far we are?. *J Transl Med*. 2015;13:96
23. Wang J, Feng L, Zhu Z, Zheng M, Wang D, Chen Z, Sun H. Aquaporins as diagnostic and therapeutic targets in cancer: How far we are?. *J Transl Med*. 2015;13:96
24. Noell S, Ritz R, Wolburg-Buchholz K, Wolburg H, Fallier-Becker P. An Allograft Glioma Model Reveals the Dependence of Aquaporin-4 Expression on the Brain Microenvironment. *Plos One*. 2012;7(5):36-555
25. Heimberger AB, Hlatky R, Suki D, Yang D, Weinberg J, Gilbert M, et al. Prognostic effect of epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in GBM multiforme patients. *Clin Cancer Res*. 2005;11(4):1462-1466. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1737
26. Mosrati MA, Malmström A, Lysiak M, Krysztofiak A, Hallbeck M, Milos P, et al. TERT promoter mutations and polymorphisms as prognostic factors in primary glioblastoma. *Oncotarget*. 2015 Jun 30;6(18):16663-16673
27. Labussière M, Boisselier B, Mokhtari K, Di Stefano AL, Rahimian A, Rossetto M, et al. Combined analysis of TERT, EGFR, and IDH status defines distinct prognostic glioblastoma classes. *Neurology*. 2014 Sep 23;83(13):1200-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000000814
28. Nonoguchi N, Ohta T, Oh JE, Kim YH, Kleihues P, Ohgaki H. TERT promoter mutations in primary and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol*. 2013 Dec;126(6):931-7. doi: 10.1007/s00401-013-1163-0
29. Spiegl-Kreinecker S, Lötsch D, Ghanim B, Pirker C, Mohr T, Laaber M, et al. Prognostic quality of activating TERT promoter mutations in glioblastoma: interaction with the rs2853669 polymorphism and patient age at diagnosis. *Neuro Oncol*. 2015 Sep;17(9):1231-40. doi: 10.1093/neuonc/nov010
30. Yuan Y, Qi C, Maling G, Xiang W, Yanhui L, Ruofei L, et al. TERT mutation in glioma: Frequency, prognosis and risk. *J Clin Neurosci*. 2016 Apr;26:57-62. doi: 10.1016/j.jocn.2015.05.066
31. Batista R, Cruvinel-Carloni A, Vinagre J, Peixoto J, Catarino TA, Campanella NC, et al. The prognostic impact of TERT promoter mutations in glioblastomas is modified by the rs2853669 single nucleotide polymorphism. *Int J Cancer*. 2016 Jul 15;139(2):414-423. doi: 10.1002/ijc.30057
32. Killela PJ, Pirozzi CJ, Healy P, Reitman ZJ, Lipp E, Rasheed BA, et al. Mutations in IDH1, IDH2, and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas. *Oncotarget*. 2014 Mar 30;5(6):1515-1525

33. Park C, Lee SH, Kim JY, Kim JE, Kim TM, Lee ST, et al. Expression level of hTERT is regulated by somatic mutation and common single nucleotide polymorphism at promoter region in glioblastoma. *Oncotarget*. 2014 May 30;5(10):3399-3407 doi: 10.4161/cc.24662
34. Gao K, Li G, Qu Y, Wang M, Cui B, Ji M, et al. TERT promoter mutations and long telomere length predict poor survival and radiotherapy resistance in gliomas. *Oncotarget*. 2016 Feb 23;7(8):8712-25. doi: 10.18632/oncotarget.6007
35. Arita H, Narita Y, Fukushima S, Tateishi K, Matsushita Y, Yoshida A, et al. Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss. *Acta Neuropathol*. 2013 Aug;126(2):267-276. doi: 10.1007/s00401-013-1141-6
36. Batista R, Cruvinel-Carloni A, Vinagre J, Peixoto J, Catarino TA, Campanella NC, et al. The prognostic impact of TERT promoter mutations in glioblastomas is modified by the rs2853669 single nucleotide polymorphism. *Int J Cancer*. 2016 Jul 15;139(2):414-423. doi: 10.1002/ijc.30057
37. Chen C, Han S, Meng L, Li Z, Zhang X, Wu A. TERT Promoter Mutations Lead to High Transcriptional Activity under Hypoxia and Temozolomide Treatment and Predict Poor Prognosis in Gliomas. *PLoS One*. 2014 Jun 17;9(6):e100297. doi: 10.1371/journal.pone.0100297
38. Fan X, Wang Y, Liu Y, Liu X, Zhang C, Wang L, et al. Brain regions associated with telomerase reverse transcriptase promoter mutations in primary glioblastomas. *J Neurooncol*. 2016 Jul;128(3):455-462. doi: 10.1007/s11060-016-2132-y
39. Huang D, Wang Z, He XJ, Diplas BH, Yang R, Killela PJ, et al. Recurrent TERT promoter mutations identified in a large-scale study of multiple tumour types are associated with increased TERT expression and telomerase activation. *Eur J Cancer*. 2015 May;51(8):969-76. doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.010
40. Huse JT. TERT promoter mutation designates biologically aggressive primary glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2015 Jan;17(1):5-6. doi: 10.1093/neuonc/nou318
41. Sun Z, Chan AK, Chen LC, Tang C, Zhang ZY, Ding XJ, et al. TERT promoter mutated WHO grades II and III gliomas are located preferentially in the frontal lobe and avoid the midline. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Sep 1;8(9):11485-94
42. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, Bettegowda C, Agrawal N, Diaz LA Jr, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Apr 9;110(15):6021-6026. doi: 10.1073/pnas.1303607110
43. Koelsche C, Sahm F, Capper D, Reuss D, Sturm D, Jones DT, et al. Distribution of TERT promoter mutations in pediatric and adult tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol*. 2013 Dec;126(6):907-915. doi: 10.1007/s00401-013-1195-5
44. Labussière M, Di Stefano AL, Gleize V, Boisselier B, Giry M, Mangesius S, et al. TERT promoter mutations in gliomas, genetic associations and clinico-pathological correlations. *Br J Cancer*. 2014 Nov 11;111(10):2024-2032. doi: 10.1038/bjc.2014.538
45. Liu X, Wu G, Shan Y, Hartmann C, von Deimling A, Xing M. Highly prevalent TERT promoter mutations in bladder cancer and glioblastoma. *Cell Cycle*. 2013 May 15;12(10):1637-1638. doi: 10.1038/nrneurol.2014.168
46. Malkki H. TERT promoter mutations could indicate poor prognosis in glioblastoma. *Nat Rev Neurol*. 2014 Oct;10(10):546. doi: 10.1038/nrneurol.2014.168
47. Nenchu U, Rahimian A, Giry M, Sechi A, Mokhtari K, Polivka M, et al. TERT promoter mutations and rs2853669 polymorphism: prognostic impact and interactions with common alterations in glioblastomas. *J Neurooncol*. 2016 Feb;126(3):441-446. doi: 10.1007/s11060-015-1999-3
48. Reitman Z. J, Pirozzi CJ, Yan H. Promoting a new brain tumor mutation: TERT promoter mutations in CNS tumors. *Acta Neuropathol*. 2013 Dec;126(6):789-792. doi: 10.1007/s00401-013-1207-5
49. Wang J, Wang Q, Yan X, Wang J. The TERT promoter mutation status and MGMT promoter methylation status, combined with dichotomized MRI-derived and clinical features, predict adult primary glioblastoma survival. *Cancer Med*. 2018 Aug;7(8):3704-3712. doi: 10.1002/cam4.1666
50. Wang X, Li X, Xu F, Zhang Y, Liu H, Tao Y. Association of Telomerase Reverse Transcriptase Promoter Mutations with the Prognosis of Glioma Patients: a Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 2016 May;53(4):2726-2732. doi: 10.1007/s12035-015-9400-2
51. Yuan P, Cao JL, Abuduwufuer A, Wang LM, Yuan XS, Lv W, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Significance of TERT Promoter Mutations in Cancer: A Cohort Study and a Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jan 22;11(1):e0146803. doi: 10.1371/journal.pone.0146803
52. Masui K, Komori T, Kato Y, Masutomi K, Ichimura K, Ogasawara S, et al. Elevated TERT Expression in TERT-Wildtype Adult Diffuse Gliomas: Histological Evaluation with a Novel TERT-Specific Antibody. *Biomed Res Int*. 2018 Mar 5;2018:7945845. doi: 10.1155/2018/7945845

CORRESPONDING AUTHOR

Anne Gabriele Senne Martinez, MB
Undergraduation Scientific Initiation
Faculdade Medicina do ABC
Santo André, São Paulo, Brazil
E-mail: annegsmartinez@hotmail.com