

## ***Estudo neurogenético de tumores do sistema nervoso central: uma análise comparativa com biomarcadores epidemiológicos em prol da construção de banco de dados informatizado***

Carina Toledo Scoparo Barioni<sup>1\*</sup>; Gustavo Machado Pereira<sup>2</sup>; Marianna Boia Ferreira<sup>3</sup>,  
Chelin Auswaldt Steclan<sup>4</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n12p411-440>

Artigo recebido em 14 de Outubro e publicado em 04 de Dezembro

### **Revisão de Literatura**

#### **RESUMO**

**Introdução:** Este estudo explora a importância dos biomarcadores genéticos e epidemiológicos na identificação e classificação dos tumores do sistema nervoso central (SNC), com foco nas mutações dos genes IDH1, IDH2, e na metilação do promotor do gene MGMT, que têm papéis cruciais no prognóstico e na resposta ao tratamento dos gliomas. **Objetivo:** Integrar a análise desses biomarcadores com fatores de risco epidemiológicos, para apoiar a personalização das estratégias terapêuticas, possibilitando a criação de um banco de dados personalizado futuramente. **Metodologia:** A metodologia consistiu em uma revisão sistemática da literatura, seguindo as diretrizes PRISMA. Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed e Science Direct, abrangendo estudos publicados entre 2012 e 2024. Após aplicar critérios de inclusão e exclusão, 31 artigos foram selecionados para análise. **Resultados:** As mutações nos genes IDH1, especialmente a mutação R132H, e a metilação do promotor MGMT mostraram-se determinantes para o prognóstico e a personalização do tratamento dos gliomas. Fatores de risco ambientais, como a exposição prolongada à radiação ionizante e campos eletromagnéticos, foram associados a um aumento significativo no risco de desenvolvimento de tumores do SNC. **Discussão:** A importância de uma abordagem integrativa que combine dados genéticos e epidemiológicos foi destacada. Essa integração pode permitir avanços substanciais no diagnóstico, prognóstico e tratamento personalizado dos tumores do SNC. **Conclusão:** O estudo reafirma a relevância dos biomarcadores neurogenéticos na personalização das estratégias terapêuticas e destaca a necessidade de abordagens integrativas a fim de aprimorar as intervenções clínicas e melhorar os resultados para os pacientes.

**Palavras-chave:** Biomarcadores genéticos; Tumores do sistema nervoso central; Mutações IDH1/IDH2; Metilação MGMT; Fatores de risco epidemiológicos.



# Neurogenetic study of central nervous system tumors: a comparative analysis with epidemiological biomarkers for the development of a computerized database

## ABSTRACT

**Introduction:** This study explores the importance of genetic and epidemiological biomarkers in the identification and classification of central nervous system (CNS) tumors, focusing on mutations in the IDH1, IDH2 genes, and methylation of the MGMT gene promoter, which play crucial roles in the prognosis and treatment response of gliomas.

**Objective:** To integrate the analysis of these biomarkers with epidemiological risk factors to support the personalization of therapeutic strategies, aiming to create a personalized database in the future. **Methodology:** The methodology consisted of a systematic literature review following PRISMA guidelines. Searches were conducted in the PubMed and Science Direct databases, covering studies published between 2012 and 2024. After applying inclusion and exclusion criteria, 31 articles were selected for analysis. **Results:** Mutations in the IDH1 gene, especially the R132H mutation, and MGMT promoter methylation were found to be key determinants in the prognosis and personalized treatment of gliomas. Environmental risk factors, such as prolonged exposure to ionizing radiation and electromagnetic fields, were significantly associated with an increased risk of developing CNS tumors. **Discussion:** The importance of an integrative approach combining genetic and epidemiological data was highlighted. This integration can allow substantial advances in the diagnosis, prognosis, and personalized treatment of CNS tumors. **Conclusion:** The study reaffirms the relevance of neurogenetic biomarkers in the personalization of therapeutic strategies and highlights the need for integrative approaches to enhance clinical interventions and improve patient outcomes.

**Keywords:** Genetic biomarkers; Central nervous system tumors; IDH1/IDH2 mutations; MGMT methylation; Epidemiological risk factors.

Instituição afiliada – UNIVERSIDADE POSITIVO

Autor correspondente: Carina Toledo Scoparo Barioni [scoparo@gmail.com](mailto:scoparo@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## INTRODUÇÃO

O Sistema Nervoso Central (SNC), composto pelo cérebro e pela medula espinhal, é vital para a coordenação das funções corporais. Nele, os tumores se manifestam como uma ampla gama de neoplasias intracranianas e medulares. A incidência e o entendimento dos fatores de risco associados a essas condições têm sido amplamente explorados na literatura científica, pois compreender os fatores que contribuem para o desenvolvimento dessas patologias é crucial não apenas para a identificação precoce e o manejo adequado, mas também para o desenvolvimento de estratégias preventivas eficazes (INCA, 2022).

Neste cenário, estudos científicos têm destacado a importância dos fatores genéticos na suscetibilidade aos tumores do SNC, como variantes genéticas específicas e polimorfismos associados a um maior risco de desenvolvimento de diferentes subtipos de tumores (Louis *et al.*, 2016). Evidências emergentes têm elucidado a interação complexa entre fatores genéticos e ambientais na carcinogênese do SNC (Ostrom *et al.*, 2021). Paralelamente, a exposição a agentes carcinogênicos e outros fatores ambientais tem sido implicada como um componente significativo na etiologia dos tumores do SNC (Ostrom *et al.*, 2019).

Além disso, fatores comportamentais, como tabagismo, consumo de álcool e obesidade, também têm sido objeto de investigação como potenciais contribuintes para a carcinogênese do SNC. Diante da complexidade e da variedade de fatores envolvidos, é fundamental sintetizar e avaliar criticamente a evidência disponível para entender melhor a influência de cada fator de risco no desenvolvimento dos tumores do SNC (Ostrom *et al.*, 2021; Ostrom *et al.*, 2014).

Os tumores do SNC devem-se ao crescimento de células anormais dos tecidos, representando de 1,4 a 1,8% de todos tumores malignos no mundo. Cerca de 88% dos tumores de SNC são no cérebro (INCA, 2022), sendo que a maioria encontrada neste local e na calota craniana são metastáticos, ou seja, originados de outros tecidos e órgãos (Sandes *et al.*, 2020; Jimenez *et al.*, 2022).

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, as taxas de sobrevivência para muitos tipos de câncer de SNC ainda são insatisfatórias. Nesse contexto, a identificação



de biomarcadores neurogenéticos tem o potencial de transformar a abordagem diagnóstica, prognóstica e terapêutica desses tumores, permitindo uma detecção precoce, estratificação de fatores de risco mais precisa e desenvolvimento de terapias personalizadas (Weller, Reifenberger, 2020).

Recentemente, os marcadores moleculares têm se destacado no diagnóstico e classificação dos gliomas, especialmente na previsão do comportamento biológico e prognóstico dessas neoplasias (Weller, Reifenberger, 2020). A Organização Mundial da Saúde (OMS) atualizou suas diretrizes em 2016 para incluir marcadores moleculares em alguns tumores do sistema nervoso central, e essa abordagem foi ainda mais ampliada na nova classificação de 2021, com a incorporação de novos biomarcadores (Louis et al, 2021).

Dessa forma, trabalho realizou uma revisão abrangente da literatura científica atual sobre marcadores neurogenéticos no câncer de SNC, com o objetivo de sintetizar e analisar criticamente, correlacionando-os com os fatores de risco e as evidências disponíveis, identificando lacunas no conhecimento e as direções futuras de pesquisa nessa área crucial da oncologia.

## **METODOLOGIA**

Esta revisão sistemática foi conduzida seguindo as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Uma extensa pesquisa bibliográfica foi realizada em bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed e Science Direct, utilizando os seguintes termos de busca: Neoplasias do sistema nervoso central; marcadores genéticos; fatores de risco. A estratégia de busca combinou termos utilizando operadores booleanos "AND" para vincular diferentes domínios de interesse e "OR" para incluir sinônimos ou termos relacionados dentro do mesmo domínio.

Foram incluídos estudos publicados em inglês e português, com data de publicação de 2012 até 2024. A seleção dos artigos foi realizada de forma independente por dois revisores, com divergências resolvidas por consenso. Como critério de inclusão, estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais que investigam os fatores de risco para tumores do SNC, bem como estudos que abordaram marcadores neurogenéticos associados a essas neoplasias foram selecionados.

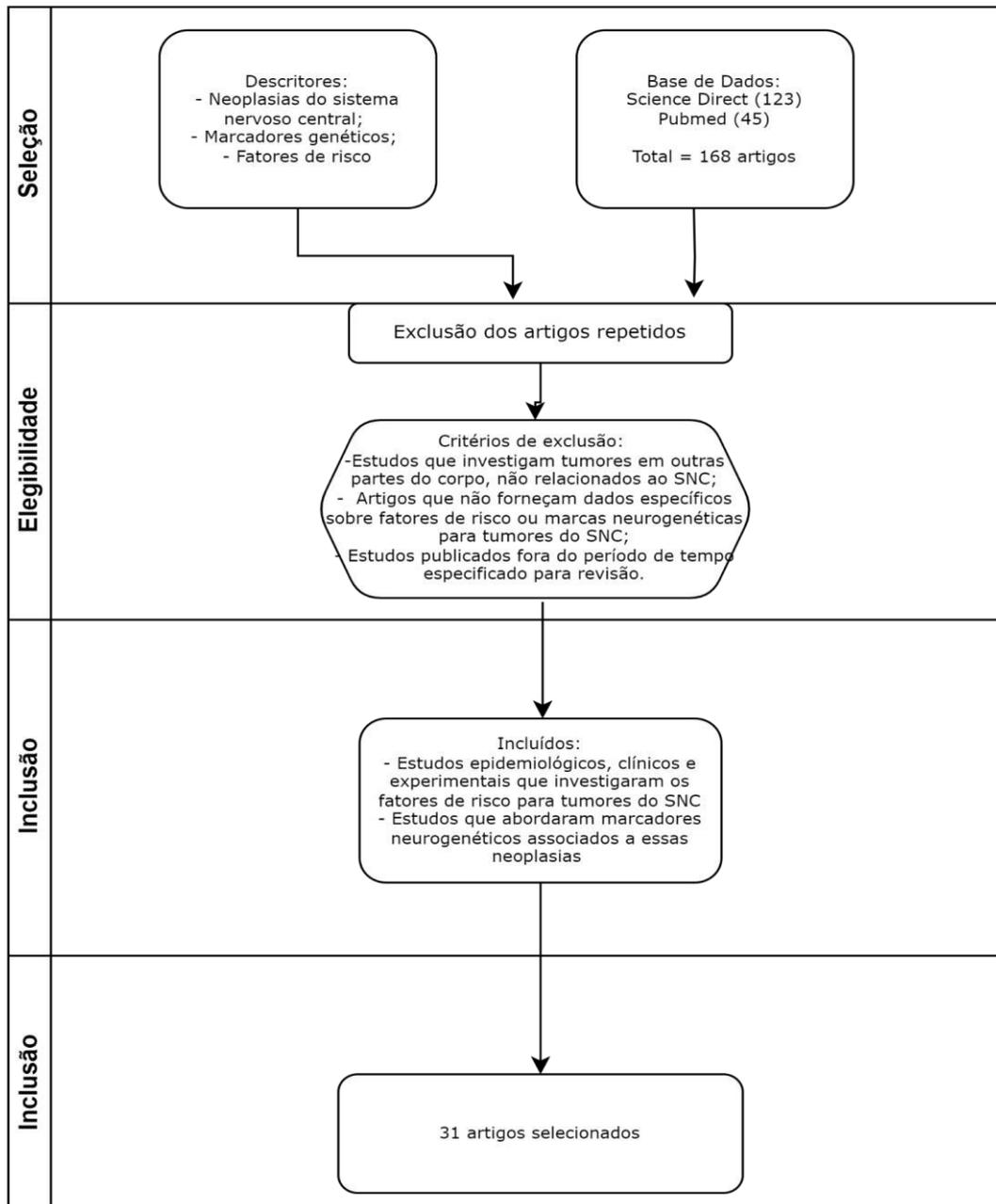


Como critérios de exclusão, foram verificados estudos que investigam tumores em outras partes do corpo, não relacionados ao SNC, artigos que não forneçam dados específicos sobre fatores de risco ou marcas neurogenéticas para tumores do SNC e estudos publicados fora do período de tempo especificado para revisão. Os dados foram sintetizados de forma narrativa e, quando apropriado, foram realizadas análises quantitativas para explorar associações entre os fatores de risco e os tumores do SNC.

Todos os registros relacionados à busca e seleção de estudos foram sistematicamente documentados. Um sistema de gerenciamento de referências bibliográficas foi utilizado para organizar os estudos identificados e facilitar o processo de revisão. Esta etapa do processo metodológico seguiu as diretrizes PRISMA para garantir transparência, rigor e replicabilidade na identificação de estudos relevantes para a revisão sistemática proposta.

## **RESULTADOS**

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, no total foram encontrados 168 artigos, sendo 45 do PubMed e 123 no Science Direct. Subsequentemente, artigos duplicados (25 artigos) e estudos não diretamente relacionados ao tópico (102) foram excluídos. Nesta seleção, a busca revelou 41 artigos relacionados ao objeto de estudo do presente trabalho, sendo 9 no Science Direct e 32 no PubMed. Após a leitura completa dos textos, 31 foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão para a revisão (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma de busca e seleção de artigos. Fonte: Autor

Os resultados obtidos a partir da análise dos artigos selecionados destacam a importância dos biomarcadores moleculares e dos fatores de risco associados em tumores do sistema nervoso central (SNC). Um estudo enfatiza a relevância de biomarcadores como IDH-1/2, 1p/19q, MGMT, ATRX e TERT no diagnóstico e tratamento de gliomas no Brasil, sugerindo que a aplicação desses biomarcadores no sistema de saúde brasileiro tem o potencial de melhorar significativamente a precisão diagnóstica e os resultados terapêuticos para os pacientes (Soldatelli et al., 2022).



Outro estudo reforça a importância clínica desses biomarcadores no planejamento diagnóstico e terapêutico de gliomas, destacando que seu uso é essencial para um diagnóstico preciso e tratamento personalizado, corroborando conclusões anteriores sobre a necessidade de integrar esses marcadores à prática clínica (Tataranu *et al.*, 2021). Uma análise estatística global destaca a variação na incidência e mortalidade de tumores do SNC em diferentes regiões do mundo, apontando fatores como desenvolvimento econômico e estilo de vida como contribuições significativas. Este estudo fornece uma base importante para entender como os fatores epidemiológicos podem influenciar o desenvolvimento de tumores do SNC e como biomarcadores específicos podem ajudar a direcionar tratamentos mais eficazes (Bray *et al.*, 2018). Outro estudo investiga os fatores de risco para tumores primários do SNC e enfatiza a importância de dados pré-diagnósticos e da caracterização molecular dos subtipos de tumores. Além dos marcadores genéticos, a exposição à radiação ionizante é destacada como um fator crítico no desenvolvimento de gliomas, alinhando-se a outro estudo que explora a associação entre a exposição ocupacional a pesticidas e o risco de tumores primários do SNC, demonstrando a relevância dos fatores ambientais na etiologia desses tumores (Ostrom *et al.*, 2019; Baldi *et al.*, 2021).

Por fim, uma revisão abrangente explora os gliomas induzidos por radiação, ressaltando a importância do acompanhamento prolongado de pacientes submetidos à radioterapia devido ao risco elevado de gliomas secundários. Esta pesquisa, juntamente com evidências sobre a mutação IDH1 em gliomas, reforça a importância dos biomarcadores como preditores não apenas da resposta ao tratamento, mas também do prognóstico a longo prazo (Yamanaka *et al.*, 2018; Gakinya *et al.*, 2024).

Esses estudos, em conjunto, ilustram a complexidade dos tumores do SNC e a necessidade de uma abordagem multidisciplinar que inclua tanto a avaliação de biomarcadores moleculares quanto a consideração de fatores ambientais e epidemiológicos para desenvolver estratégias de tratamento mais eficazes e personalizadas.

Os principais resultados encontrados na pesquisa foram sumarizados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Descrição dos artigos selecionados de acordo com: autor, ano de publicação, tipo de estudo e resultados encontrados. Fonte: Autoral.

TÍTULO	AUTOR/ ANO DE PUBLICAÇÃO	MÉTODO	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSÃO
<b>Exposição ocupacional a agrotóxicos e tumores do sistema nervoso central: resultados do estudo caso-controle do CERENAT</b>	Isabelle Baldi, Lucie De Graaf, Ghislaine Bouvier, Anne Gruber, Hugues Loiseau, Matthieu Meryet-Figuier, Sarah Rousseau, Pascale Fabbro-Peray & Pierre Lebailly (2021)	Estudo de caso-controle	Analisar associações entre exposição ocupacional a pesticidas e tumores primários do SNC em adultos no estudo CERENAT.	Para a exposição agrícola geral, não observamos aumento no risco para todos os tumores cerebrais (OR 1,04, 0,69-1,57) e um ligeiro aumento para gliomas (OR 1,37, 0,79-2,39). Os riscos de gliomas foram maiores quando se considera a exposição agrícola por mais de 10 anos (OR 2,22, 0,94-5,24) e triplicaram significativamente na agricultura em campo aberto (OR 3,58, 1,20-10,70).	Esses dados apoiam algumas descobertas anteriores sobre o papel potencial das exposições ocupacionais a pesticidas em tumores do SNC, tanto dentro quanto fora da agricultura.
<b>Estatísticas globais de câncer 2018: estimativas GLOBOCAN de incidência e mortalidade em todo o mundo para 36 cânceres em 185 países</b>	Freddie Bray BSc, MSc, PhD, Jacques Ferlay ME, Isabelle Soerjomataram MD, MSc, PhD, Rebecca L. Siegel MPH, Lindsey A. Torre MSPH, Ahmedin Jemal PhD, DVM (2018)	Relatório estatístico	Criação de uma base de dados internacional que apoia uma melhor estimativa, bem como a coleta e o uso de dados locais, para priorizar e avaliar os esforços nacionais de controle do câncer	apresentação de uma grande base de dados estatística, incluindo nela a maioria dos tipos de câncer e suas particularidades	Os cânceres mais frequentemente diagnosticados e a principal causa de morte por câncer variam substancialmente entre os países e dentro de cada país, dependendo do grau de desenvolvimento econômico e dos fatores sociais e de estilo de vida associados.
<b>Determinantes sociais da saúde e a predição da mortalidade em 90 dias entre pacientes com tumor cerebral</b>	Adrian E Jimenez , Kyle V Cicalese , Sachiv Chakravarti , Jose L , Tej D Azad , Christopher M Jackson , Gary L Gallia , Chetan Bettegowda , Jon Weingart , Debraj Mukherjee (2024)	Estudo retrospectivo	Neste estudo, os autores quantificaram os efeitos das disparidades dos determinantes sociais da saúde (SDOH) nas complicações hospitalares, tempo de internação (LOS), alta não rotineira, readmissão em 90 dias e mortalidade em 90 dias após cirurgia de tumor cerebral.	Os pacientes que experimentaram uma disparidade de SDOH foram significativamente mais propensos a serem do sexo feminino (OR 1,36, p = 0,048), negros (OR 1,91, p < 0,001) e solteiros (OR 1,55, p = 0,0049).	As disparidades do SDOH previram independentemente um tempo de internação hospitalar prolongado e mortalidade em 90 dias em pacientes com tumor cerebral. Trabalhar para lidar com essas disparidades oferece um novo caminho para reduzir a morbidade e a mortalidade do paciente após a cirurgia de tumor cerebral.
<b>Fatores de risco para tumores cerebrais primários na infância e no adulto</b>	Ostrom, Q.T, Maral Adel Fahmideh, David J Cote, Ivo S Muskens, Jeremy M Schraw, Michael E Scheurer, and Melissa L Bondy (2019)	Revisão sistemática	Desenvolver grandes bancos de dados clínicos, incluindo dados de fatores de risco pré-diagnósticos, e os desenvolvimentos na caracterização molecular de subtipos de tumores	Reunião de uma grande quantidade de informações acerca dos fatores de risco para cânceres primários do SNC	Os tumores cerebrais são um grupo heterogêneo de tumores que variam significativamente em incidência por idade, sexo e raça/etnia. Os únicos fatores de risco bem validados para tumores cerebrais são radiação ionizante e histórico de alergias (que diminui o risco).



**Estudo neurogenético de tumores do sistema nervoso central: uma análise comparativa com biomarcadores epidemiológicos em prol da construção de banco de dados informatizado**

Barioni et. al.

<b>Epidemiologia do cérebro e outros tumores do SNC</b>	Ostrom Q.T., Stephen S Francis, Jill Barnholtz-Slon (2021)	Revisão sistemática	Este artigo resume o estado atual do conhecimento sobre a epidemiologia do cérebro e de outros tumores do SNC	Para tumores cerebrais infantis e adolescentes e outros tumores do SNC, alto peso ao nascer, defeitos congênitos estruturais não cromossômicos e posição socioeconômica mais alta mostraram-se fatores de risco. Para adultos, o aumento do comprimento dos telômeros leucocitários, a proporção de ancestralidade europeia, a posição socioeconômica mais alta e os haplótipos HLA aumentam o risco de tumores cerebrais malignos, enquanto os fatores imunológicos diminuem o risco.	Embora nenhum fator de risco responsável por uma grande proporção de tumores cerebrais e outros tumores do SNC tenha sido descoberto, o uso de abordagens "ômicas" de alto rendimento e a detecção / medição aprimorada de exposições ambientais nos ajudarão a refinar nossa compreensão atual desses fatores e descobrir novos fatores de risco para esta doença.
<b>A ocorrência de tumores do sistema nervoso central no estado de Sergipe no período de 2008 a 2017</b>	Sandes, V. A., Dantas, R. L., Porto, R. L. S., Reis, F. F. P., De Sousa, D. S., Lima, S. O., Marcena, S. L. S. Reis, F. P. (2020)	Estudo transversal retrospectivo	O objetivo principal do estudo é determinar o perfil epidemiológico dos pacientes com tumor do SNC no Estado de Sergipe no período de 2008 a 2017 e através dos resultados permitir compreender sua prevalência e os principais tipos desses tumores em Sergipe, comparando os resultados com outros estados brasileiros e outros países e auxiliando futuras pesquisas a respeito dessa temática	A maior prevalência de tumores do SNC foi encontrada em pacientes do sexo feminino, adultos (principalmente entre 51 e 70 anos), afro-americanos e casados. A maior quantidade de casos foi encontrada ao longo dos anos de 2014 e 2015. O tipo de tumor mais prevalente neste estudo foi o glioma, seguido pelo meningioma.	Os dados achados foram semelhantes aos publicados anteriormente
<b>Uma revisão comparativa da demografia, incidência e epidemiologia de tumores intracranianos confirmados histologicamente no Brasil e na Bulgária</b>	Stoyanov GS, Sarraf JS, Matev BK, Dzhankov DL, Kitanova M, Iliev B, Ghenev P, Tonchev AB, Enchev Y, Adami F, De Carvalho LEW. (2019)	Revisão comparativa	O objetivo desta revisão é discutir nossas experiências e comparar os achados sobre as TICs em nossas distintas populações, com base em nossos dados do Brasil, publicados por de Carvalho, et al. abrangendo 17 anos e 949 casos e da Bulgária,	Uma das partes mais intrigantes da comparação dos resultados é a grande semelhança dos resultados, apesar das diferenças étnicas significativas das populações, questionando o impacto de fatores étnicos na patobiologia dos tumores do SNC, conforme descrito em estudos anteriores	Os dados demográficos representados em ambos os estudos demonstram uma grande diferença nas faixas etárias no contexto dos achados histológicos semelhantes.
<b>Estudo Sobre a Incidência de Tumores no Sistema Nervoso Central e na Calota Craniana em Pacientes Atendidos em Hospital Regional do Planalto Norte Catarinense</b>	Angélica Villalobos, Chelin Auswaldt Steclan, Michael Ricardo Lang (2023)	Estudo coorte retrospectivo	estudar a incidência de tumores do SNC computados no único hospital regional do planalto norte de Santa Catarina, uma região com mais de 380 mil habitantes.	A maior taxa de mortalidade (TM) intra-hospitalar foi para o sexo masculino. ocupação laboral prevalente foi agricultura; tumor não maligno prevalente foi meningioma; tumor maligno prevalente foi glioblastoma; localização anatômica prevalente em	e forma pioneira o presente estudo caracteriza então o cenário neurocirúrgico e neurooncológico de pacientes atendidos e assistidos na região do Planalto Norte Catarinense, apresentando a possível correlação



**Estudo neurogenético de tumores do sistema nervoso central: uma análise comparativa com biomarcadores epidemiológicos em prol da construção de banco de dados**

**informatizado**

Barioni *et. al.*

				lobo frontal; sendo que a TM foi maior para pacientes com glioma.	positiva entre fatores de risco ocupacionais e tumores do SNC e calota craniana.
<b>Mutações germinativas em genes de predisposição no câncer pediátrico</b>	Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, Hedges D, Ma X, Zhou X, Yergeau DA (2015)	Estudo coorte	O conhecimento das mutações pode melhorar a compreensão da tumorigênese, direcionar o atendimento ao paciente e permitir o aconselhamento genético de pacientes e familiares.	Um total de 18 pacientes adicionais tinham mutações truncadoras de proteínas em genes supressores de tumor. Dos 58 pacientes com mutação predisponente e informações disponíveis sobre história familiar, 23 (40%) tinham história familiar de câncer.	Mutações germinativas em genes predisponentes ao câncer foram identificadas em 8,5% das crianças e adolescentes com câncer. A história familiar não previu a presença de uma síndrome de predisposição subjacente na maioria dos pacientes.
<b>Além da classificação da Organização Mundial da Saúde de tumores do sistema nervoso central 2016: quais são os novos desenvolvimentos para gliomas do ponto de vista de um clínico?</b>	Weller M, Reifenberger G. (2016)	Revisão sistemática	Refinamento da base de dados a ser publicada em 2021	Mutações nos genes da isocitrato desidrogenase (IDH) 1 ou 2 continuam a desempenhar um papel importante na classificação do glioma. A nomenclatura para glioblastoma mutante IDH foi alterada para astrocitoma, mutante IDH, grau 4 da OMS,	Essas alterações aumentam a precisão diagnóstica e refinam o atendimento clínico, alterando as recomendações de tratamento
<b>A Classificação de Tumores do Sistema Nervoso Central da OMS de 2021: um resumo</b>	Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. (2021)	Revisão sistemática	A presente revisão resume as principais mudanças gerais na classificação da quinta edição de 2021	Atualização das mudanças na base de dados da OMS bem como das mudanças específicas em cada categoria taxonômica	O CNS5 da OMS tentou introduzir novos conhecimentos na classificação da maneira mais cuidadosa, mas progressiva possível, incluindo entidades recém-reconhecidas, eliminando gradualmente os tipos de tumores ostensivamente obsoletos e ajustando a estrutura taxonômica.
<b>Editorial: Evolução do câncer: de insights biológicos a oportunidades terapêuticas</b>	Davis Andrew A., Gerratana Lorenzo, Mina Marco. (2022)	Editorial	Destaca promessas e desafios de caracterizar os aspectos dinâmicos do câncer.	Os cânceres são processos altamente dinâmicos que evoluem com base em alterações genômicas e epigenômicas específicas.	Prevemos que o uso de modelos integrados baseados em múltiplos biomarcadores (epigenômica, genômica, transcriptômica, proteômica e radiômica) será necessário para capturar a complexidade da evolução do câncer, especialmente nos ambientes clínicos atuais
<b>Biomarcadores genéticos e transcriptômicos em doenças neurodegenerativas: situação atual e o caminho a seguir</b>	Lake J, Storm CS, Makarious MB, Bandres-Ciga S (2021)	Revisão sistemática	Resume o estado atual dos biomarcadores genéticos e transcriptômicos na doença de Parkinson, doença de Alzheimer e esclerose lateral amiotrófica, fornecendo um cenário abrangente da	Descreve os biomarcadores em doenças degenerativas do SNC.	O sucesso no desenvolvimento de biomarcadores requer ampla colaboração científica, e a cooperação em um ambiente de ciência aberta acelerará isso.



**Estudo neurogenético de tumores do sistema nervoso central: uma análise comparativa com biomarcadores epidemiológicos em prol da construção de banco de dados**

**informatizado**

Barioni *et. al.*

			literatura recente e direções futuras.		
<b>A baixa expressão digital de MGMT está associada a um melhor resultado de glioblastomas de tipo selvagem IDH1 tratados com temozolomida</b>	Gomes I, Moreno DA, Dos Reis MB, da Silva LS, Leal LF, Gonçalves GM, Pereira CA, Oliveira MA, de Medeiros Matsushita M, Reis RM (2021)	Estudo experimental	Descrever os dados clínicos e moleculares dos GBMs tratados com TMZ, comparar a metilação do MGMT com a expressão do MGMT e ainda associar ao resultado do paciente.	A metilação de MGMTp foi encontrada em 55,5% (35/63) dos IDHWT e 84,6% (11/13) do IDHMUTE, como esperado, a metilação de MGMTp foi significativamente associada a uma melhor resposta à TMZ. A expressão de MGMT foi inversamente correlacionada com os níveis de metilação de MGMTp (-0,506, $p < 0,0001$ ), e a baixa expressão de MGMT foi significativamente associada a uma melhor sobrevida do paciente. Observou-se também que a integração da metilação e expressão de MGMTp melhorou significativamente o valor prognóstico.	Os níveis de mRNA de MGMT avaliados pela expressão digital foram associados ao resultado de pacientes com GBM tratados com TMZ. A combinação de metilação de MGMT e expressão de mRNA pode fornecer uma previsão mais precisa da resposta de TMZ em pacientes com GBM.
<b>A correlação entre mutações do gene PTEN e o prognóstico no glioma: uma meta-análise</b>	Xiao WZ, Han DH, Wang F, Wang YQ, Zhu YH, Wu YF, Liu NT, Sun JY (2015)	Meta-análise	Investigar as relações entre as mutações do gene PTEN e o prognóstico em pacientes com glioma.	Pacientes com glioma e mutações do gene PTEN apresentaram uma sobrevida global (SG) significativamente menor em comparação com aqueles sem mutações do gene PTEN (HR = 3,66, IC 95% = 2,02 ~ 5,30, $P < 0,001$ )	A meta-análise fornece evidências diretas e significativas de que as mutações do gene PTEN estão correlacionadas com um prognóstico ruim em pacientes com glioma
<b>Gliomas induzidos por radiação: uma revisão abrangente e meta-análise</b>	Yamanaka, R., Hayano, A. & Kanayama, T (2018)	Revisão sistemática e meta-análise	Caracterizar gliomas secundários após tratamento de radioterapia e determinar a estratégia de tratamento mais apropriada.	Os gliomas secundários foram classificados como grau I (1 caso), II (32 casos), III (88 casos) e IV (173 casos). A sobrevida mediana foi de 11 meses, com 20,2% de sobrevida em 2 anos. O tratamento combinado e a latência entre radioterapia e diagnóstico foram associados à sobrevida em gliomas de grau III/IV.	O risco de glioma secundário após radioterapia justifica um período de acompanhamento prolongado além do padrão usual para monitorar a recidiva do tumor primário. Além disso, a terapia combinada é uma opção potencial para o tratamento de gliomas induzidos por radiação.
<b>A aplicação de campos eletromagnéticos no câncer</b>	Aydemir, E., Arslan, İ.İ., Gökay, AH (2023)	Revisão sistemática	Investigar como os campos eletromagnéticos não ionizantes (EMFs) podem influenciar processos celulares como proliferação, diferenciação e apoptose, visando compreender seu potencial no tratamento do câncer	A exposição ao EMF pode estar ligada ao desenvolvimento de malignidades e doenças neurodegenerativas devido aos seus efeitos biológicos, incluindo a alteração de vias reguladas por espécies reativas de oxigênio (ROS).	Campos eletromagnéticos não ionizantes apresentam potencial significativo no tratamento do câncer devido à sua capacidade de influenciar processos celulares cruciais. Estudos recentes indicam que o uso ajustável de EMFs pode ser uma abordagem promissora para tratar diferentes formas de câncer
<b>Frequência da mutação IDH1 em gliomas astrocíticos difusos em adultos</b>	Samuel Gakinya, Anderson Muturi, et al (2024)	Estudo retrospectivo	Determinar a frequência da mutação IDH1 em gliomas astrocíticos	Aproximadamente metade dos gliomas foram positivos para a mutação IDH1, com uma ligeira predominância masculina.	Fornece insights cruciais sobre a frequência das mutações IDH1 em gliomas no Quênia.



**Estudo neurogenético de tumores do sistema nervoso central: uma análise comparativa com biomarcadores epidemiológicos em prol da construção de banco de dados informatizado**

Barioni et. al.

em um hospital terciário no Quênia			difusos em adultos em um hospital terciário no Quênia.		
<b>A Classificação de 2016 da Organização Mundial da Saúde para Tumores do Sistema Nervoso Central: um resumo</b>	David N. Louis, Arie Perry et al (2016)	Revisão sistemática	Resumir a classificação de 2016 da OMS para tumores do sistema nervoso central.	Novos tipos e subtipos de tumores definidos por parâmetros histológicos e moleculares.	A classificação de 2016 fornece uma estrutura para diagnósticos mais precisos e terapias direcionadas.
<b>Vorasidenib em glioma de baixo grau com mutação IDH1 ou IDH2</b>	Ingo K. Mellingerhoff Martin J. van den Bent et al (2023)	Estudo experimental	Avaliar a eficácia e segurança do Vorasidenib em glioma de baixo grau com mutação IDH1 ou IDH2.	Vorasidenib mostrou prolongamento significativo da sobrevida livre de progressão em pacientes com gliomas de baixo grau com mutação IDH1 ou IDH2.	Vorasidenib é uma opção de tratamento promissora para pacientes com gliomas de baixo grau com mutação IDH1 ou IDH2.
<b>O Relatório Estatístico CBTRUS 2013: Tumores Primários do Cérebro e do Sistema Nervoso Central Diagnosticados nos Estados Unidos em 2006-2010</b>	Ostrom QT, Gittleman H, et al (2014)	Relatório estatístico	Fornecer informações estatísticas sobre tumores primários do cérebro e do sistema nervoso central diagnosticados nos Estados Unidos de 2006 a 2010.	Estatísticas detalhadas sobre incidência, taxas de sobrevida e prevalência de vários tipos de tumores do cérebro e do sistema nervoso central.	Este relatório é essencial para entender a epidemiologia dos tumores do cérebro e do SNC
<b>Alvos Terapêuticos Emergentes em Glioblastoma: Práticas Atuais e Direções Futuras</b>	Joan Seoane, Matthias Preusser, et al (2019)	Revisão sistemática	Discutir alvos terapêuticos atuais no glioblastoma e explorar direções futuras para o tratamento.	Identifica vários alvos terapêuticos e estratégias promissoras, incluindo terapias moleculares e baseadas no sistema imunológico.	Futuras terapias direcionadas a vias moleculares específicas têm potencial para melhorar os resultados do tratamento do glioblastoma.
<b>MicroRNAs - Biogênese, funções e características moleculares do glioblastoma</b>	Trevisan, A., Oliveira, H.F., et al (2017)	Revisão sistemática	Identificar biomarcadores prognósticos e preditivos para personalizar a terapia antineoplásica em pacientes com glioblastoma.	MicroRNAs são potenciais biomarcadores para o glioblastoma, além de outras características moleculares, como metilação e expressão genômica.	A utilização de microRNAs como biomarcadores pode auxiliar na estratificação de subgrupos e na personalização do tratamento para glioblastoma.
<b>Proteção e sobrevida de indivíduos submetidos à radiação ionizante em tratamento de câncer</b>	Vasconcelos E, Lima L, Rocha M, Alves J, Soares F (2023)	Estudo de coorte	Avaliar os efeitos da radiação ionizante na proteção e sobrevida de indivíduos em tratamento de câncer.	A radioterapia mostrou-se eficaz na melhoria da sobrevida de pacientes com determinados tipos de câncer.	A radioterapia continua a ser uma importante modalidade de tratamento para melhorar a sobrevida em pacientes com câncer.
<b>O sequenciamento completo do exoma identifica a mutação ATRX como um determinante molecular chave no glioma de grau inferior</b>	Kasthuri Kannan et al., 2012	Estudo experimental	Identificar os principais determinantes moleculares no glioma de baixo grau por meio do sequenciamento completo do exoma	"Alta incidência de mutações ATRX restritas a tumores mutantes de IDH, correlacionadas com mutações TP53 e mutuamente exclusivas com codeleção 1p/19q"	A mutação ATRX é um determinante molecular definidor para um grande subconjunto de gliomas mutantes de IDH e tem implicações diretas nos mecanismos patogênicos em gliomas de grau inferior
<b>Sequenciamento de Próxima Geração em Oncologia: Diagnóstico Genético, Predição de Risco e Classificação do Câncer</b>	Kamps et al., 2017	Revisão sistemática	Descrever os desenvolvimentos tecnológicos recentes na NGS aplicados à oncologia, incluindo diagnósticos	A tecnologia NGS possibilita a detecção de mutações em síndromes de câncer hereditário, variantes esplicigênicas, modificadores de risco e análise de mutações somáticas do câncer.	NGS tem implicações clínicas significativas e abre novas possibilidades para diagnóstico, prognóstico e tratamento



**Estudo neurogenético de tumores do sistema nervoso central: uma análise comparativa com biomarcadores epidemiológicos em prol da construção de banco de dados informatizado**

Barioni et. al.

			genético, previsão de risco e classificação do câncer.		personalizados do câncer.
<b>Colocando p53 em contexto</b>	Edward Kasthuber e Scott Lowe, 2017	Revisão sistemática	Explorar como o p53, o gene mais frequentemente mutado no câncer humano, regula uma variedade de respostas biológicas e os contextos em que suas atividades antitumorais são importantes.	Identificação de como o p53 governa programas transcricionais antiproliferativos complexos em resposta a estímulos de estresse, e a influência de diferentes contextos celulares na sua função supressora de tumor.	O p53 desempenha um papel crucial na supressão de tumores através de sua capacidade de induzir parada do ciclo celular, apoptose e senescência, mas sua eficácia é altamente dependente do contexto celular e do tipo de mutação presente.s
<b>Perda da expressão de PTEN e ativação de AKT em carcinomas de mama HER2-positivos</b>	Francini de Mattos Lima Lin et al., 2014	Estudo experimental	Avaliar a expressão imunohistoquímica de AKT e PTEN em carcinomas mamários invasivos HER2-positivos, e associar os padrões de expressão com características anatomopatológicas.	Co-expressão de pAKT e PTEN foi identificada em 59 (56,7%) casos. Expressão reduzida de PTEN foi detectada em 20 (19,2%) casos, associada a valores mais baixos de Ki-67. Tumores positivos para pAKT apresentaram valores mais altos de Ki-67.	A AKT tem um papel importante na proliferação celular em carcinomas mamários HER2-positivos, mas a detecção de PTEN não se correlacionou com a inibição da proliferação celular ou controle da fosforilação de AKT, sugerindo outras vias de controle.
<b>O sequenciamento completo do exoma identifica mutação germinativa em TP53 e ATRX em uma criança com AT/RT genomicamente aberrante e sua mãe com astrocitoma anaplásico</b>	Kristiina Nordfors et al., 2018	Relato de caso	Descrever dados clínicos e genéticos de dois pacientes, mãe e filha, com tumores cerebrais familiares, identificando mutações germinativas em TP53 e ATRX.	Sequenciamento do exoma revelou mutação missense germinativa nos genes TP53 e ATRX em ambos os casos, com LOH somática em TP53 nos tumores AT/RT e astrocitoma. A mutação ATRX foi associada à perda de expressão da proteína ATRX.	O estudo fornece informações sobre o desenvolvimento tumoral em um contexto genético predisposto, descrevendo dois casos especiais de Li-Fraumeni com tumor cerebral familiar e destacando a importância da análise genética moderna.
<b>Funções emergentes do EGFR no câncer</b>	Sara Sigismund, Daniele Avanzato e Letizia Lanzetti, 2018	Revisão sistemática	Revisar as funções do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) no câncer, com ênfase nas vias de sinalização canônicas e não-canônicas.	As funções emergentes do EGFR incluem a regulação do tráfego de membranas, autofagia e metabolismo energético, além de sua tradicional via de sinalização induzida por ligante.	O EGFR desempenha papéis cruciais tanto em condições fisiológicas quanto patológicas. Novas funções não-canônicas estão surgindo, oferecendo oportunidades para terapias futuras contra o câncer.
<b>Mutações frequentes em ATRX, CIC, FUBP1 e IDH1 refinam a classificação de gliomas malignos</b>	Yuchen Jiao et al., 2012	Estudo de caso e análise molecular	Caracterizar o panorama de alterações genéticas em subtipos comuns de tumores cerebrais, focando em mutações nos genes ATRX, CIC e FUBP1, bem como alterações clássicas em IDH, TP53 e 1p/19q, e identificar associações entre essas mutações e características	Mutações em ATRX foram frequentemente encontradas em astrocitomas de grau II-III (71%), oligastrocytomas (68%) e glioblastomas secundários (57%), enquanto mutações em CIC e FUBP1 foram comuns em oligodendrogliomas (46% e 24%, respectivamente). As assinaturas genéticas I-A (IDH1/ATRX) e I-CF (IDH1/CIC/FUBP1) foram definidas e associadas a	As mutações em ATRX, CIC e FUBP1 são cruciais para a classificação e prognóstico dos gliomas, distinguindo subgrupos clínicos distintos e proporcionando novas pistas sobre as alterações genéticas subjacentes aos gliomas, com implicações clínicas imediatas para a classificação,



			clínicas dos pacientes.	diferentes perfis de sobrevivência.	prognóstico e seleção de tratamento.
--	--	--	-------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

## DISCUSSÃO

### Câncer do SNC e fatores de risco

O câncer do Sistema Nervoso Central (SNC) é uma condição complexa, caracterizada pelo crescimento descontrolado de células no cérebro ou na medula espinhal (Louis et al., 2016; INCA, 2022). Os tumores de SNC são únicos por serem histologicamente complexos, com mais de 100 tipos listados pela Classificação Internacional de Doenças Oncológicas da Organização Mundial da Saúde (Louis et al., 2016)

No âmbito nacional, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) vem registrando aumento no número de novos casos de tumores primários do SNC, ainda que estes representem uma quantia menor que 7% de todos os demais tipos de tumores. O número estimado de casos novos de câncer do sistema nervoso central (SNC), a cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 11.490 casos, sendo 6.110 casos em homens e 5.380 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,80 casos novos a cada 100 mil homens e de 4,85 a cada 100 mil mulheres (INCA, 2023).

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do SNC ocupa a 11ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes, com maiores taxas de incidência observadas na Região Sul para homens e mulheres. Em homens, ocupa a oitava posição nas Regiões Centro-oeste (5,98 por 100 mil) e Norte (3,38 por 100 mil). Nas demais Regiões, ocupa a décima posição: Sul (8,54 por 100 mil), Sudeste (5,58 por 100 mil) e Nordeste (5,02 por 100 mil). Entre as mulheres, ocupa a nona posição nas Regiões Sul (7,12 por 100 mil) e Centro-oeste (5,03 por 100 mil). Nas Regiões Nordeste (4,50 por 100 mil) e Norte (2,73 por 100 mil), ocupa a décima posição. Na Região Sudeste (5,85 por 100 mil), ocupa a 11ª posição (INCA, 2023).

No mundo, em termos de incidência, os processos cancerosos no SNC ocupam a décima terceira posição entre os homens e a décima sexta posição entre as mulheres; sendo mundialmente mais frequentes na Europa e na América do Norte, com maior malignidade em adultos (Bray et al., 2018; Zhang et al., 2015).



Em um estudo comparativo sobre dados brasileiros, pode-se identificar que mais de 80% dos tumores intracranianos eram de origem primária, com maior prevalência em mulheres e com maior frequência para os de origem neuroepitelial e meníngea (Stoyanov et al., 2018).

Estudos epidemiológicos têm investigado, ainda, a associação entre a exposição a substâncias químicas, agrotóxicos, radiação ionizante, campos eletromagnéticos e o risco de desenvolvimento de neoplasias do SNC (INCA, 2022; Ostrom et al., 2021). Sabe-se que a exposição à radiação ionizante é um fator de preocupação bem relacionado ao aumento do risco de gliomas e meningiomas. Estudos recentes demonstram que indivíduos expostos a altas doses de radiação ionizante, como sobreviventes de bombas atômicas e pacientes que receberam radioterapia craniana na infância, apresentam um risco significativamente maior de desenvolver esses tipos de tumores cerebrais. Esses achados são suportados por pesquisas abrangentes que identificam a radiação ionizante como um fator de risco consistente para esses tumores (Yamanaka et al., 2018).

Ainda, pesquisas recentes indicam uma correlação entre a exposição prolongada a campos eletromagnéticos (EMF), especialmente entre trabalhadores que operam equipamentos de alta voltagem, e a incidência de tumores cerebrais. O estudo de Aydemir e colaboradores (2023) destacou que, embora os campos eletromagnéticos de baixa frequência não tenham a mesma capacidade de danificar o DNA diretamente como a radiação ionizante, a exposição prolongada a esses campos tem sido associada a um aumento no risco de tumores cerebrais, incluindo gliomas e meningiomas.

Quanto aos fatores ambientais relacionados à agricultura, alguns estudos apontam que a exposição prolongada e frequente a agrotóxicos não só aumenta o risco de desenvolvimento de neoplasias do SNC, mas também pode acelerar a progressão de tumores pré-existentes. Além disso, apresentam dados importantes sobre o potencial risco das exposições ocupacionais a pesticidas em pacientes com tumores no SNC, tanto em atividades laborais direta ou indiretamente associadas à agricultura (Baldi et al., 2021). Verifica-se, ainda, que grande percentual dos pacientes diagnosticados com estes tipos de tumores possui ocupação direta ou indiretamente relacionada à agricultura (Villalobos et al., 2023). Estas correlações são de suma relevância para o Brasil frente ao seu papel na agroprodução mundial.



Assim, com o avanço da tecnologia e o uso crescente de produtos químicos na agricultura, é imperativo que novas políticas de saúde pública e regulamentações sejam implementadas para mitigar esses riscos. A contínua investigação e monitoramento são essenciais para entender plenamente os impactos de tais exposições ambientais e para desenvolver estratégias eficazes de prevenção e intervenção.

### **Marcadores neurogenéticos**

Nos últimos anos, os avanços na genômica e na biologia molecular têm permitido uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento e progressão desses tumores. Nesse contexto, os biomarcadores neurogenéticos têm emergido como ferramentas valiosas para o diagnóstico, prognóstico e tratamento do câncer de SNC (Davis et al., 2022)

Os biomarcadores neurogenéticos são características genéticas ou moleculares específicas associadas aos tumores do SNC, que podem ser utilizadas para prever o comportamento biológico dos tumores, estratificar pacientes em grupos de risco e guiar a seleção de tratamentos mais eficazes. Estes biomarcadores incluem mutações genéticas, alterações na expressão gênica, e perfis epigenéticos, entre outros (Lake et al, 2021).

O esforço contínuo e o interesse em identificar marcadores genéticos e transcriptômicos específicos para diagnóstico, prognóstico ou classificação pré-clínica de doenças são evidentes. Os estudos recentes mostram-se promissores ao adotarem abordagens longitudinais e multimodais significativas, utilizando biobancos de grande escala e conjuntos de dados de sistemas de saúde (Lake et al, 2021).

Um exemplo notável de biomarcador neurogenético é a mutação no gene isocitrato desidrogenase 1 (IDH1), que tem sido amplamente estudada em gliomas. Mutações nesse gene, principalmente a mutação R132H, ocorrem em uma alta proporção de gliomas difusos e anaplásicos e glioblastomas. Estudos recentes indicam que essas mutações ocorrem em cerca de 60-90% dos gliomas difusos e anaplásicos, e são associadas ao prognóstico e a resposta ao tratamento (Mellinghoff et al., 2023).

Os genes IDH1 e IDH2 desempenham papéis cruciais no metabolismo celular, convertendo isocitrato em alfa-cetoglutarato, um processo que é alterado nas células tumorais devido às mutações nesses genes. A mutação R132H no IDH1, em particular,



resulta na produção de um metabólito oncometabólico chamado 2-hidroxioglutarato, que pode promover a oncogênese e alterar a diferenciação celular (Gakinya et al., 2024). De acordo com estes autores, a alteração ocorre porque o 2-hidroxioglutarato interfere nos processos normais de regulação epigenética, inibindo enzimas chamadas de dioxigenases dependentes de alfa-cetoglutarato, que são cruciais para a manutenção da metilação do DNA e modificações das histonas. Como resultado, a diferenciação celular é perturbada, levando à proliferação descontrolada de células e, conseqüentemente, ao desenvolvimento do câncer.

Essas mutações são não apenas importantes para o prognóstico, mas também são usadas como marcadores preditivos para a tomada de decisões clínicas, incluindo a seleção de terapias direcionadas como inibidores de IDH. A terapia com inibidores de IDH tem mostrado eficácia em retardar a progressão da doença em pacientes com gliomas mutantes IDH1/IDH2, conforme demonstrado em estudos recentes (Mellinghoff et al., 2023; Gakinya et al., 2024).

Outro biomarcador relevante é a metilação do promotor do gene MGMT, que tem sido associada à resistência à quimioterapia com temozolomida (agentes alquilantes de DNA) em glioblastomas. A regulação da expressão do gene MGMT ocorre principalmente no nível epigenético, onde a metilação do seu promotor desempenha um papel crucial. A presença de metilação no promotor MGMT suprime a produção da enzima de reparo de DNA MGMT. Como resultado, a exposição à temozolomida (TMZ) induz a morte das células tumorais que acumulam danos no DNA (Gomes et al., 2021). Dessa forma, a detecção deste biomarcador pode ser útil na predição da resposta ao tratamento e na personalização das estratégias terapêuticas.

Além disso, estudos têm demonstrado que, em linhas gerais, os genes EGFR, PTEN e TP53 desempenham papéis cruciais na fisiologia celular, e suas alterações estão frequentemente associadas ao desenvolvimento de cânceres, incluindo os tumores do sistema nervoso central (SNC) (Vasconcelos et al., 2013; Xiao et al., 2014; Trevisan et al., 2017).

O gene EGFR (Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico) codifica um receptor tirosina-quinase que, quando ativado pelo seu ligante, desencadeia uma cascata de sinalização celular que promove a proliferação celular, a sobrevivência, a migração e a diferenciação. Mutações e amplificações no gene EGFR podem levar à

ativação constante da via de sinalização, resultando em crescimento celular descontrolado e resistência à apoptose, características fundamentais do câncer. Alterações no EGFR são frequentemente observadas em cânceres de pulmão, mama, cólon e outros tipos de carcinoma (Sigismund et al., 2018) .

O gene PTEN (Fosfatase e Tensina Homóloga) atua como um supressor de tumor ao regular negativamente a via PI3K/AKT, que é crucial para a sobrevivência e crescimento celular. Mutações ou deleções no gene PTEN resultam na perda de sua função supressora de tumor, levando à ativação descontrolada da via PI3K/AKT, promovendo crescimento celular e sobrevivência, e contribuindo para a tumorigênese. Alterações em PTEN são comuns em cânceres de SNC, próstata, mama, endométrio e outros tipos de carcinoma (Xiao et al., 2015; Lin et al., 2014).

O gene TP53, que codifica o supressor de tumor p53, é conhecido como o "guardião do genoma" por sua função em regular a resposta ao dano no DNA, promovendo a parada do ciclo celular, reparo do DNA ou induzindo a apoptose em células danificadas. Mutações no TP53 são uma das alterações genéticas mais comuns em cânceres humanos e resultam na perda da capacidade de p53 de controlar o crescimento celular e a morte celular programada, permitindo a proliferação descontrolada de células danificadas. Alterações no TP53 são encontradas em uma ampla variedade de cânceres, incluindo cânceres de pulmão, mama, cólon, fígado e SNC (Kasthuber e Lowe, 2017).

Esses genes, portanto, são fundamentais tanto para a regulação normal do ciclo celular quanto para a prevenção do câncer. Suas mutações ou desregulações podem levar ao desenvolvimento de várias formas de câncer, incluindo os do sistema nervoso central, e são alvos importantes na pesquisa e desenvolvimento de novas terapias oncológicas.

### **Identificação de novos biomarcadores**

Em outro cenário, estudos recentes têm utilizado tecnologias de sequenciamento de última geração e bioinformática avançada para identificar novos biomarcadores e compreender melhor as vias moleculares envolvidas no câncer do sistema nervoso central (SNC). O sequenciamento do exoma completo (WES) e a análise do transcriptoma têm revelado mutações raras e alterações na expressão gênica que



podem ser exploradas como novos alvos terapêuticos. Estas tecnologias permitem uma análise abrangente do genoma e do transcriptoma dos tumores, possibilitando a identificação de variantes genéticas e padrões de expressão gênica associados à oncogênese e à progressão tumoral (Nordfors et al., 2018; Kamps et al., 2017).

Por exemplo, no estudo realizado por Jiao e colaboradores (2012), o uso do sequenciamento do exoma completo em gliomas permitiu a identificação de várias mutações raras em genes que anteriormente não estavam associados a esses tumores. Essas mutações incluem alterações nos genes ATRX, CIC e FUBP1. A mutação no gene ATRX está relacionada à manutenção da estabilidade genômica e sua alteração pode levar a defeitos na reparação do DNA, promovendo a oncogênese. A mutação no gene CIC é conhecida por atuar como um supressor de tumor e sua inativação pode resultar em crescimento celular descontrolado. Já a mutação no gene FUBP1, envolvida na regulação da transcrição gênica, pode alterar a expressão de genes críticos para o controle do ciclo celular e apoptose, contribuindo para a progressão tumoral (Jiao et al., 2012; Kannan et al., 2012). A identificação dessas mutações raras abre novas possibilidades para o desenvolvimento de terapias direcionadas, uma vez que essas alterações genéticas podem servir como alvos específicos para novos tratamentos.

Além disso, a análise transcriptômica revelou alterações na expressão gênica que podem servir como biomarcadores para estratificação de risco e personalização do tratamento. Neste cenário, os biobancos e as bases de dados genômicas têm proporcionado uma vasta quantidade de dados que facilitam a identificação de correlações entre alterações genéticas específicas e respostas ao tratamento.

Outra pesquisa conduzida por Seoane e colaboradores (2019) destacou a utilização de biópsias líquidas e sequenciamento de nova geração para monitorar a resposta ao tratamento e detectar recidivas precoces em pacientes com tumores do SNC. Essa abordagem não invasiva possibilita a detecção de DNA tumoral circulante no sangue, fornecendo uma ferramenta dinâmica e eficaz para o acompanhamento clínico dos pacientes.

Assim, a integração de dados genômicos e transcriptômicos em plataformas de bioinformática avançada facilita a análise de grandes volumes de dados, permitindo a identificação de correlações entre alterações genéticas e clínicas, e a descoberta de novos biomarcadores e alvos terapêuticos (Lake et al., 2021). Portanto, a compreensão



dos biomarcadores neurogenéticos no câncer do SNC é fundamental para o avanço da medicina personalizada e para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e direcionadas.

### **Relevância do estudo para o contexto socioeconômico e cultural do Brasil**

O presente estudo sobre os biomarcadores genéticos e epidemiológicos relacionados aos tumores do sistema nervoso central (SNC) possui uma relevância significativa para o país, considerando suas características socioeconômicas e culturais. O país enfrenta desafios únicos no combate às neoplasias, devido à sua vasta população e às desigualdades sociais e regionais que influenciam o acesso ao diagnóstico e tratamento (Soldatelli et al).

Culturalmente, o Brasil é caracterizado por uma diversidade étnica e uma alta prevalência de atividades agrícolas, onde a exposição a agrotóxicos e outros agentes carcinogênicos é comum. Estudos indicam que a exposição prolongada a esses fatores ambientais está associada a um aumento no risco de desenvolvimento de tumores do SNC. Além disso, a crescente urbanização e o aumento do uso de tecnologia em áreas rurais e urbanas também contribuem para a exposição a campos eletromagnéticos, outro fator de risco identificado .

Socioeconomicamente, as disparidades no acesso a cuidados de saúde avançados significam que o diagnóstico precoce e o tratamento personalizado de tumores do SNC ainda são inacessíveis para grande parte da população brasileira. A criação de um banco de dados informatizado, como proposto neste estudo, poderia não apenas facilitar a personalização do tratamento, mas também ajudar a mitigar essas desigualdades, promovendo uma melhor compreensão dos fatores de risco e biomarcadores específicos da população brasileira .

Portanto, a importância deste trabalho reside em sua capacidade de contribuir para a redução das disparidades em saúde no Brasil, fornecendo uma base para intervenções mais eficazes e acessíveis, adaptadas às características socioeconômicas e culturais do país.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**



Este estudo proporcionou uma visão abrangente dos fatores que contribuem para o surgimento de tumores no sistema nervoso central (SNC), destacando a relevância dos marcadores neurogenéticos e epigenéticos. Os resultados sublinham a importância de uma abordagem integrativa na avaliação dos riscos, considerando tanto os marcadores genéticos e epigenéticos quanto os fatores ambientais e comportamentais. A análise revelou a complexidade dessas interações, que são fundamentais para aprimorar as estratégias de prevenção e tratamento.

Os resultados ressaltam a importância de uma abordagem integrativa na avaliação do risco de tumores no SNC, considerando tanto os marcadores genéticos quanto os epigenéticos, além dos fatores ambientais e comportamentais. Os avanços na genômica e na biologia molecular têm permitido uma compreensão mais profunda dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento e à progressão dos tumores do SNC. Identificar biomarcadores genéticos, como as mutações nos genes IDH1 e IDH2, e a metilação do promotor do gene MGMT, tem se mostrado crucial para o prognóstico e a personalização das estratégias terapêuticas.

No entanto, apesar dos avanços significativos, ainda existem lacunas importantes no conhecimento, especialmente em relação à contribuição relativa de cada marcador e suas interações complexas. Pesquisas futuras devem continuar a explorar essas questões para melhorar nossas capacidades de prevenção, diagnóstico e tratamento dos tumores do SNC. Compreender essas influências é essencial para desenvolver intervenções mais eficazes e direcionadas, promovendo melhores desfechos para os pacientes.

## **REFERÊNCIAS**

Aydemir, E., Arslan, İ.İ., Görkay, A.H. (2023). The Application of Electromagnetic Fields in Cancer. In: Turksen, K. (eds) Cell Biology and Translational Medicine, Volume 21. Advances in Experimental Medicine and Biology(), vol 1450. Springer, Cham. doi: 10.1007/5584\_2023\_788.

Baldi I, De Graaf L, Bouvier G, Gruber A, Loiseau H, Meryet-Figuire M, Rousseau S, Fabbro-Peray P, Lebailly P. Occupational exposure to pesticides and central nervous



system tumors: results from the CERENAT case-control study. *Cancer Causes Control*. 2021 Jul;32(7):773-782. doi: 10.1007/s10552-021-01429-x. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33876308.

Bray et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A cancer journal for clinicians*, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

Davis Andrew A. , Gerratana Lorenzo , Mina Marco. Cancer evolution: From biological insights to therapeutic opportunities. *Frontiers in Genetics*, 13: 2022. doi: 10.3389/fgene.2022.984032

Gakinya S, Mutuiri A, Onyuma T, Cheserem B, Mogere E. Frequency of IDH1 mutation in adult-type diffuse astrocytic gliomas in a tertiary hospital in Kenya. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Feb 19;11:1305714. doi: 10.3389/fmed.2024.1305714. PMID: 38444421; PMCID: PMC10913195.

Gomes I, Moreno DA, Dos Reis MB, da Silva LS, Leal LF, Gonçalves GM, Pereira CA, Oliveira MA, de Medeiros Matsushita M, Reis RM. Low MGMT digital expression is associated with a better outcome of IDH1 wildtype glioblastomas treated with temozolomide. *J Neurooncol*. 2021 Jan;151(2):135-144. doi: 10.1007/s11060-020-03675-6. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33400009.

Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer do sistema nervoso central. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/sistema-nervoso-central> (Acessado em 12 de Agosto de 2022).

Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer do sistema nervoso central. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/sistema-nervoso-central> (Acessado em 08 de fevereiro de 2024).

Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, Rodriguez FJ, Rosemberg S, Oba-Shinjo SM, Nagahashi Marie SK, Bettgowda C, Agrawal N, Lipp E,



Pirozzi C, Lopez G, He Y, Friedman H, Friedman AH, Riggins GJ, Holdhoff M, Burger P, McLendon R, Bigner DD, Vogelstein B, Meeker AK, Kinzler KW, Papadopoulos N, Diaz LA, Yan H. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget*. 2012 Jul;3(7):709-22. doi: 10.18632/oncotarget.588. PMID: 22869205; PMCID: PMC3443254.

Jimenez AE, Cicalese KV, Chakravarti S, Porras JL, Azad TD, Jackson CM, Gallia GL, Bettegowda C, Weingart J, Mukherjee D. Social determinants of health and the prediction of 90-day mortality among brain tumor patients. *J Neurosurg*. 2022 Mar 11:1-9. doi: 10.3171/2022.1.JNS212829. Epub ahead of print. PMID: 35353473.

Kamps R, Brandão RD, Bosch BJ, Paulussen AD, Xanthoulea S, Blok MJ, Romano A. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 31;18(2):308. doi: 10.3390/ijms18020308. PMID: 28146134; PMCID: PMC5343844.

Kannan K, Inagaki A, Silber J, Gorovets D, Zhang J, Kasthuber ER, Heguy A, Petrini JH, Chan TA, Huse JT. Whole-exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma. *Oncotarget*. 2012 Oct;3(10):1194-203. doi: 10.18632/oncotarget.689. PMID: 23104868; PMCID: PMC3717947.

Kasthuber ER, Lowe SW. Putting p53 in Context. *Cell*. 2017 Sep 7;170(6):1062-1078. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.028. PMID: 28886379; PMCID: PMC5743327.

Lake J, Storm CS, Makarious MB, Bandres-Ciga S. Genetic and Transcriptomic Biomarkers in Neurodegenerative Diseases: Current Situation and the Road Ahead. *Cells*. 2021 Apr 27;10(5):1030. doi: 10.3390/cells10051030. PMID: 33925602; PMCID: PMC8170880.

Lin FML, Bacchi CE, Baracat EC, Carvalho FM. Loss of PTEN expression and AKT activation in HER2-positive breast carcinomas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014 Aug;36(8):340-6. <https://doi.org/10.1509/SO100-720320140005034>

Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23:1231-51.



Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6), 803-820.

Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke J, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-mutant low-grade glioma. *N Engl J Med* 2023;389:589–601. doi: 10.1056/NEJMoa2304194.

Nordfors K, Haapasalo J, Afyounian E, Tuominen J, Annala M, Häyrynen S, Karhu R, Helén P, Lohi O, Nykter M, Haapasalo H, Granberg KJ. Whole-exome sequencing identifies germline mutation in TP53 and ATRX in a child with genomically aberrant AT/RT and her mother with anaplastic astrocytoma. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2018 Apr 2;4(2):a002246. doi: 10.1101/mcs.a002246. Erratum in: *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2018 Jun 1;4(3):a003129. doi: 10.1101/mcs.a003129. PMID: 29602769; PMCID: PMC5880256.

Ostrom QT, Adel Fahmideh M, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, Bondy ML. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro Oncol*. 2019 Nov 4;21(11):1357-1375. doi: 10.1093/neuonc/noz123. PMID: 31301133; PMCID: PMC6827837.

Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, Pekmezci M, Schwartzbaum JA, Turner MC, Walsh KM, Wrensch MR, Barnholtz-Sloan JS. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol*. 2014 Jul;16(7):896-913. doi: 10.1093/neuonc/nou087. PMID: 24842956; PMCID: PMC4057143.

Ostrom QT, Francis SS, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Brain and Other CNS Tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Nov 24;21(12):68. doi: 10.1007/s11910-021-01152-9. PMID: 34817716; PMCID: PMC8613072.

Sandes, V. dos A., Dantas, RL., Porto, RLS., Reis, FFP., Sousa, DS de., Lima, SO., Marcena, SLS., Reis, FP. A ocorrência de tumores do sistema nervoso central no estado de Sergipe



de 2008 a 2017. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, v. 9, n. 11, p. e3439119673, 2020. doi: 10.33448/rsd-v9i11.9673.

Seoane J, De Mattos-Arruda L, Le Rhun E, et al. Cerebrospinal fluid cell-free tumour DNA as a liquid biopsy for primary brain tumours and central nervous system metastases. *Ann Oncol.* 2019;30:211–8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy544>.

Aydemir E, Arslan İİ, Görkay AH. The Application of Electromagnetic Fields in Cancer. In: Turksen K, editor. *Cell Biology and Translational Medicine, Volume 21. Adv Exp Med Biol.* 2023;1450:1-12. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2023\\_788](https://doi.org/10.1007/5584_2023_788)

Baldi I, De Graaf L, Bouvier G, Gruber A, Loiseau H, Meryet-Figuere M, et al. Occupational exposure to pesticides and central nervous system tumors: results from the CERENAT case-control study. *Cancer Causes Control.* 2021;32(7):773-82. doi: 10.1007/s10552-021-01429-x. PMID: 33876308.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. PMID: 30207593.

Davis AA, Gerratana L, Mina M. Cancer evolution: From biological insights to therapeutic opportunities. *Front Genet.* 2022;13:984032. doi: 10.3389/fgene.2022.984032.

Gakinya S, Mutuiri A, Onyuma T, Cheserem B, Mogere E. Frequency of IDH1 mutation in adult-type diffuse astrocytic gliomas in a tertiary hospital in Kenya. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1305714. doi: 10.3389/fmed.2024.1305714. PMID: 38444421; PMCID: PMC10913195.

Gomes I, Moreno DA, Dos Reis MB, da Silva LS, Leal LF, Gonçalves GM, et al. Low MGMT digital expression is associated with a better outcome of IDH1 wildtype glioblastomas treated with temozolomide. *J Neurooncol.* 2021;151(2):135-44. doi: 10.1007/s11060-020-03675-6. PMID: 33400009.



Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer do sistema nervoso central. Rio de Janeiro: INCA; 2020 [cited 2022 Aug 12]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/sistema-nervoso-central>

Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer do sistema nervoso central. Rio de Janeiro: INCA; 2022 [cited 2024 Feb 08]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/sistema-nervoso-central>

Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, et al. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget*. 2012;3(7):709-22. doi: 10.18632/oncotarget.588. PMID: 22869205; PMCID: PMC3443254.

Jimenez AE, Cicalese KV, Chakravarti S, Porras JL, Azad TD, Jackson CM, et al. Social determinants of health and the prediction of 90-day mortality among brain tumor patients. *J Neurosurg*. 2022 Mar 11:1-9. doi: 10.3171/2022.1.JNS212829. PMID: 35353473.

Kamps R, Brandão RD, Bosch BJ, Paulussen AD, Xanthoulea S, Blok MJ, et al. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):308. doi: 10.3390/ijms18020308. PMID: 28146134; PMCID: PMC5343844.

Kannan K, Inagaki A, Silber J, Gorovets D, Zhang J, Kasthuber ER, et al. Whole-exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma. *Oncotarget*. 2012;3(10):1194-203. doi: 10.18632/oncotarget.689. PMID: 23104868; PMCID: PMC3717947.

Kasthuber ER, Lowe SW. Putting p53 in Context. *Cell*. 2017;170(6):1062-78. doi: 10.1016/j.cell.2017.08.028. PMID: 28886379; PMCID: PMC5743327.

Lake J, Storm CS, Makarious MB, Bandres-Ciga S. Genetic and Transcriptomic Biomarkers in Neurodegenerative Diseases: Current Situation and the Road Ahead. *Cells*. 2021;10(5):1030. doi: 10.3390/cells10051030. PMID: 33925602; PMCID: PMC8170880.



Lin FML, Bacchi CE, Baracat EC, Carvalho FM. Loss of PTEN expression and AKT activation in HER2-positive breast carcinomas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014;36(8):340–6. doi: 10.1509/SO100-720320140005034.

Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23:1231-51.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.

Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke J, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-mutant low-grade glioma. *N Engl J Med.* 2023;389:589–601. doi: 10.1056/NEJMoa2304194.

Nordfors K, Haapasalo J, Afyounian E, Tuominen J, Annala M, Häyrynen S, et al. Whole-exome sequencing identifies germline mutation in TP53 and ATRX in a child with genomically aberrant AT/RT and her mother with anaplastic astrocytoma. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2018;4(2). doi: 10.1101/mcs.a002246. PMID: 29602769; PMCID: PMC5880256.

Ostrom QT, Adel Fahmideh M, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro Oncol.* 2019;21(11):1357-75. doi: 10.1093/neuonc/noz123. PMID: 31301133; PMCID: PMC6827837.

Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol.* 2014;16(7):896-913. doi: 10.1093/neuonc/nou087. PMID: 24842956; PMCID: PMC4057143.

Ostrom QT, Francis SS, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Brain and Other CNS Tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(12):68. doi: 10.1007/s11910-021-01152-9. PMID: 34817716; PMCID: PMC8613072.



Sandes VA, Dantas RL, Porto RLS, Reis FFP, Sousa DS, Lima SO, et al. A ocorrência de tumores do sistema nervoso central no estado de Sergipe de 2008 a 2017. *Pesq Soc Desenv.* 2020;9(11). doi: 10.33448/rsd-v9i11.9673.

Seoane J, De Mattos-Arruda L, Le Rhun E, et al. Cerebrospinal fluid cell-free tumour DNA as a liquid biopsy for primary brain tumours and central nervous system metastases. *Ann Oncol.* 2019;30:211-8. doi: 10.1093/annonc/mdy544.

Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol Oncol.* 2018;12(1):3-20. doi: 10.1002/1878-0261.12155. PMID: 29124875; PMCID: PMC5748484.

Stoyanov GS, Sarraf JS, Matev BK, Dzhenkov DL, Kitanova M, Iliev B, et al. A Comparative Review of Demographics, Incidence, and Epidemiology of Histologically Confirmed Intracranial Tumors in Brazil and Bulgaria. *Cureus.* 2018 Feb 19;10(2). doi: 10.7759/cureus.2203. PMID: 29682433; PMCID: PMC5908715.

Trevisan FA, Oliveira HF, Tirapelli DPC, Carlotti Junior CG. MicroRNAs - Biogênese, funções e biomarcadores preditivos em glioblastoma. *Braz J Oncol.* 2017;13:1-9.

Vasconcelos DS, da Silva FP, Quintana LG, Anselmo NP, Othman MA, Liehr T, de Oliveira EH. Numerical aberrations of chromosome 17 and TP53 in brain metastases derived from breast cancer. *Genet Mol Res.* 2013 Jan 4;12(3):2594-600. doi: 10.4238/2013.January.4.15. PMID: 23315874.

Villalobos A, Wagner A, Marques LB, Clazer B, Reimann Junior ON, Lindner S, et al. Estudo Sobre a Incidência de Tumores no Sistema Nervoso Central e na Calota Craniana em Pacientes Atendidos em Hospital Regional do Planalto Norte Catarinense. *J Bras Neurocirur.* 2023;34(2):185-93. doi: 10.22290/jbnc.2023.340208.

Weller M, Reifenberger G. Beyond the World Health Organization classification of central nervous system tumors 2016: what are the new developments for gliomas from a clinician's perspective? *Curr Opin Neurol.* 2020;33(6):701-06. doi: 10.1097/WCO.0000000000000871. PMID: 33177376.



Xiao WZ, Han DH, Wang F, Wang YQ, Zhu YH, Wu YF, et al. Relationships between PTEN gene mutations and prognosis in glioma: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(7):6687-93. doi: 10.1007/s13277-014-1885-1. PMID: 24705863.

Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T. Radiation-induced gliomas: a comprehensive review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2018;41:719-31. doi: 10.1007/s10143-016-0786-8.

Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2336-46. doi: 10.1056/NEJMoa1508054. PMID: 26580448; PMCID: PMC4734119.