

# Nova classificação das neoplasias gliais segundo a Organização Mundial da Saúde 2021, com enfoque radiológico

*The 2021 World Health Organization classification of gliomas: an imaging approach*

**Renata Tarraf Fernandes<sup>1,a</sup>, Gustavo Ramos Teixeira<sup>1,b</sup>, Esther Cecin Mamere<sup>2,c</sup>, Gabriela Alencar Bandeira<sup>3,d</sup>, Augusto Elias Mamere<sup>1,e</sup>**

1. Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil. 2. Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil. 3. Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InRad/HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Dr. Augusto Elias Mamere. Hospital de Câncer de Barretos. Rua Antenor Duarte Vilela, 1331, Doutor Paulo Prata. Barretos, SP, Brasil, 14784-400. E-mail: mamere.augusto@gmail.com.

a. <https://orcid.org/0000-0003-4823-9873>; b. <https://orcid.org/0000-0001-8363-3513>; c. <https://orcid.org/0000-0001-8480-7773>;

d. <https://orcid.org/0000-0002-9605-1915>; e. <https://orcid.org/0000-0001-9111-6700>.

Recebido para publicação em 29/8/2022. Aceito, após revisão, em 26/10/2022.

*Como citar este artigo:*

Fernandes RT, Teixeira GR, Mamere EC, Bandeira GA, Mamere AE. Nova classificação das neoplasias gliais segundo a Organização Mundial da Saúde 2021, com enfoque radiológico. *Radiol Bras.* 2023 Mai/Jun;56(3):157-161.

**Resumo** O propósito deste ensaio iconográfico é descrever e discutir as novas recomendações da Organização Mundial da Saúde de 2021, referente aos gliomas dos tipos adulto e infantil, e suas principais diferenças com a classificação anterior (2016), exemplificadas com imagens de nove casos de pacientes atendidos nas nossas instituições. Recentemente, há uma crescente significância dos marcadores moleculares no diagnóstico e classificação dos gliomas e tumores do sistema nervoso central, principalmente pela correlação com o comportamento biológico e o prognóstico. É importante que os neurorradiologistas estejam familiarizados com a nova classificação dos tumores do sistema nervoso central para a prática clínica, na avaliação e emissão de laudos e opiniões nas imagens dos pacientes com gliomas.

**Unitermos:** Gliomas/classificação; Neoplasias do sistema nervoso central/classificação; Glioblastomas/classificação; Astrocitomas/classificação.

**Abstract** The purpose of this pictorial essay is to describe the recommendations of the 2021 World Health Organization classification for adult-type and pediatric-type gliomas and to discuss the main modifications in relation to the previous (2016) classification, exemplified by imaging, histological, and molecular findings in nine patients followed at our institutions. In recent years, molecular biomarkers have gained importance in the diagnosis and classification of gliomas, mainly because they have been shown to correlate with the biological behavior and prognosis of such tumors. It is important for neuroradiologists to familiarize themselves with this new classification of central nervous system tumors, so that they can use this knowledge in evaluating and reporting the imaging examinations of patients with glioma.

**Keywords:** Glioma/classification; Central nervous system neoplasms/classification; Glioblastoma/classification; Astrocytoma/classification.

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, os marcadores moleculares têm ganhado importância no diagnóstico e classificação dos gliomas, principalmente pela predição do comportamento biológico e prognóstico desses tumores<sup>(1)</sup>. A recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) proposta em 2016 já havia incorporado marcadores moleculares de alguns tumores do sistema nervoso central, o que foi ampliado na nova classificação de 2021, com novos biomarcadores<sup>(2,3)</sup>.

Quanto aos gliomas, as principais diferenças foram: a divisão entre gliomas dos tipos adulto e infantil; a combinação histológica e molecular na classificação das neoplasias gliais; o reconhecimento de novas entidades neoplásicas; a revisão da nomenclatura com abolição de termos de gradação como anaplásico.

Os gliomas dos tipos adulto e infantil são esperados que ocorram mais frequentemente na faixa etária designada, mas não exclusivamente. No entanto, os gliomas do tipo adulto raramente acometem crianças e vice-versa. Adicionalmente, a recomendação de 2021 aboliu o uso dos números romanos na gradação histológica dos tumores, agora substituídos por números arábicos, para evitar confusões entre II e III, especialmente nesta nova classificação, em que os termos modificadores de gradação histológica foram abolidos<sup>(3)</sup>.

O objetivo deste ensaio é descrever, com base nas imagens e achados histológicos e moleculares de exemplos de nove casos, as novas recomendações da classificação da OMS de 2021 referente às neoplasias gliais infantis e do adulto, bem como suas diferenças com relação à classificação anterior (2016).

## GLIOMAS DIFUSOS DO TIPO ADULTO

A nova classificação da OMS de 2021 inclui apenas três tipos de gliomas difusos do adulto: astrocitoma, IDH-mutado; oligodendroglioma, IDH-mutado e 1p/19q codeletado; e glioblastoma, IDH-selvagem.

### Astrocitoma, IDH-mutado

Os astrocitomas, IDH-mutados, são classificados de acordo com suas características histológicas em grau 2 (baixo grau) e 3 ou 4 (alto grau). O astrocitoma de baixo grau (grau 2) é um tumor de crescimento lento, infiltrativo e mal delimitado, apresentando espessamento giral e alto sinal nas sequências ponderadas em T2. Tipicamente, não apresenta realce pós-contraste e tem baixos valores de rCBV no estudo de perfusão dinâmica T2\*. Podem, ocasionalmente, mostrar o sinal do *mismatch* T2/FLAIR<sup>(4)</sup>, que é característico, mas não exclusivo, deste tipo histológico. Já os astrocitomas de alto grau (graus 3 e 4) podem apresentar áreas de realce pós-contraste e altos valores de rCBV. Nos astrocitomas grau 4, áreas de necrose central podem ser visualizadas. A presença de deleção homozigótica CDKN2A/B determina alto grau do astrocitoma, mesmo na ausência de achados histológicos de alto grau, como proliferação microvascular e necrose. O astrocitoma, IDH-mutado de baixo grau, pode evoluir com transformação tardia para alto grau (Figura 1).

### Oligodendroglioma, IDH-mutado e 1p/19q codeletado

A característica molecular que define os oligodendrogliomas é a perda do braço curto do cromossomo 1 (1p) e do braço longo do cromossomo 19 (19q), caracterizando a codeleção 1p/19q, associada à mutação do IDH<sup>(3)</sup>. São neoplasias grau 2 (baixo grau) ou 3 (alto grau), de acordo com suas características histológicas. Na imagem radiológica, esses tumores são lesões infiltrativas muito similares aos astrocitomas, entretanto, com uma distinção: a presença de possíveis calcificações grosseiras, que podem ser vistas no exame de tomografia computadorizada, frequentemente

seguindo um padrão giriforme. Pequenos focos de realce e aumento do rCBV no estudo de perfusão são aceitáveis nesses casos e não representam transformação para alto grau, diferentemente dos astrocitomas (Figura 2).

### Glioblastoma, IDH-selvagem

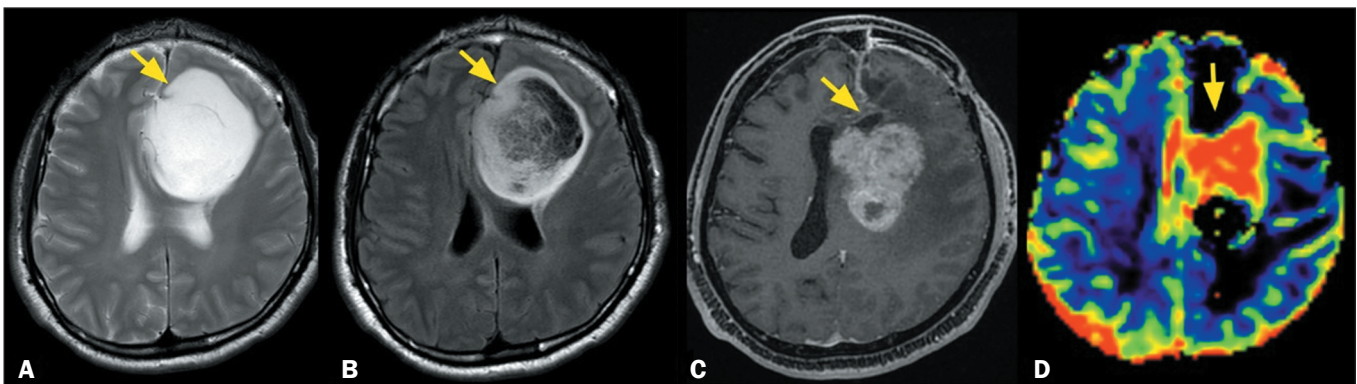
Glioblastomas são gliomas astrocíticos difusos com IDH-selvagem e ao menos uma das seguintes características histológicas e moleculares: proliferação microvascular, ou necrose, ou mutação do promotor da *telomerase reverse transcriptase* (TERT), ou amplificação do gene *epidermal growth factor receptor* (EGFR), ou ganho do cromossomo 7 e perda do cromossomo 10<sup>(3)</sup>. É possível determinar o diagnóstico de glioblastoma apenas com marcadores moleculares (mutação do promotor da TERT, amplificação do gene EGFR, ganho do cromossomo 7 e perda do cromossomo 10) mesmo sem achados histológicos de alto grau (necrose e proliferação microvascular), considerado assim glioblastoma molecularmente definido (Figura 3).

## GLIOMAS DIFUSOS DO TIPO PEDIÁTRICO

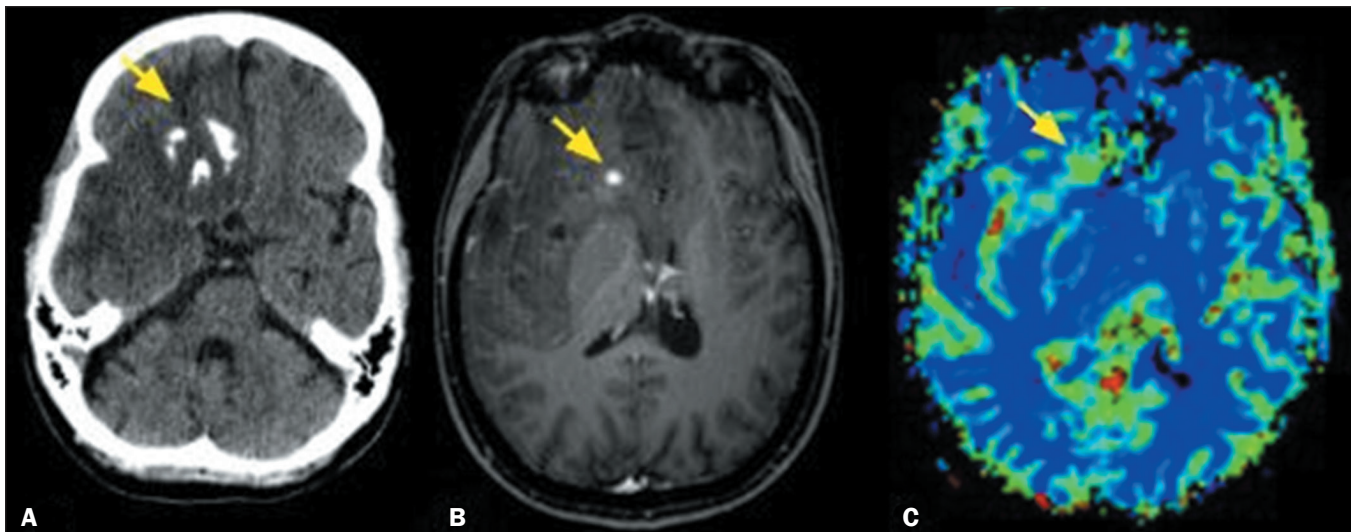
Na classificação da OMS de 2021, os gliomas pediátricos são divididos em baixo e alto grau, refletindo a diferença significativa na conduta clínica e cirúrgica e no prognóstico.

### Gliomas difusos do tipo pediátrico de baixo grau

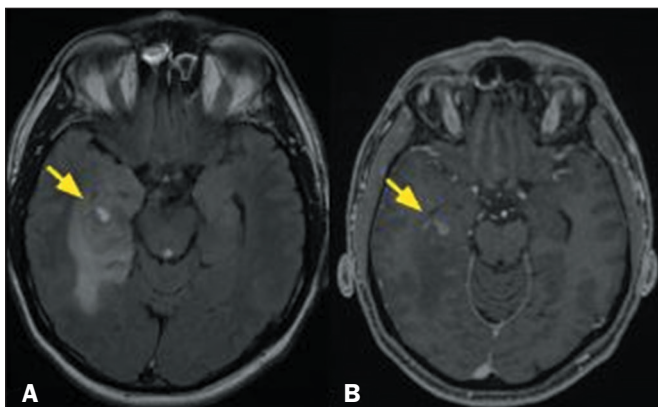
Neste grupo foram incluídas quatro entidades: o astrocitoma difuso, MYB ou MYBL1 alterado; o glioma angiocêntrico; o tumor neuroepitelial polimórfico de baixo grau do jovem; e o glioma difuso de baixo grau, via MAPK alterado<sup>(3)</sup>. As características de imagem desses tumores são similares às do astrocitoma de baixo grau do adulto, com lesões infiltrativas mal delimitadas, espessamento giral e alto sinal nas sequências T2 e FLAIR, sem ou com mínimo realce pós-contraste, apresentando crescimento lento, que pode, às vezes, determinar remodelamento ósseo na calota craniana.



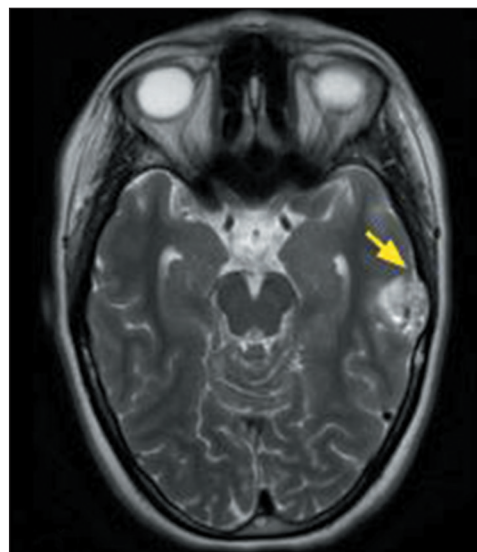
**Figura 1.** Paciente masculino, 25 anos de idade. Ressonância magnética (RM) realizada no ano de 2010 (A,B) mostra lesão infiltrativa no lobo frontal esquerdo, com alto sinal na sequência ponderada em T2 (A) e na sequência FLAIR (B), com presença do sinal do *mismatch* T2-FLAIR (setas). Após ressecção cirúrgica, foi confirmado astrocitoma, IDH-mutado grau 2. Não foi observada codeleção 1p/19q. No exame de RM de seguimento 11 anos após, em 2021 (C,D), observou-se aumento dimensional da lesão remanescente, com áreas de intenso realce pós-contraste na sequência T1 *fat-sat* nas áreas sólidas (seta em C) e alto valor de rCBV no estudo de perfusão dinâmica T2\* (seta no mapa colorido em D), consistente com transformação para alto grau.



**Figura 2.** Paciente feminino, 26 anos de idade. Exames de tomografia computadorizada (A) e RM (B,C) demonstram lesão infiltrativa, mal delimitada, no hemisfério cerebral direito, contendo calcificações grosseiras (seta em A). Observa-se pequena área de realce pós-contraste no interior da lesão na sequência ponderada em T1 *fat-sat* após administração do meio de contraste gadolínio (seta em B), com alto valor de rCBV no estudo de perfusão dinâmica T2\* (seta no mapa colorido em C). A análise histológica e molecular foi consistente com oligodendroglioma, IDH-mutado 1p/19q codeletado grau 2.



**Figura 3.** Paciente masculino, 53 anos de idade. RM mostra lesão infiltrativa com alto sinal na sequência FLAIR (A) localizada no lobo temporal direito, apresentando área de necrose/liquefação de perimeio (seta) e pequeno foco de realce pós-contraste na sequência T1 *fat-sat* (seta em B), o que sugere lesão de alto grau. Os achados histológicos foram compatíveis com astrocitoma grau 2 (baixo grau). Entretanto, o estudo molecular demonstrou IDH-selvagem, mutação do gene promotor do TERT e amplificação do gene EGFR, compatível com glioblastoma molecularmente definido, de acordo com a nova classificação da OMS de 2021. Aqui destacamos a importância do direcionamento do radiologista ao local de maior interesse para biópsia, visando a obter amostras que representem a área de suspeição de lesão de alto grau.



**Figura 4.** Paciente feminino, 20 anos de idade, com diagnóstico de tumor neuroepitelial polimórfico de baixo grau do jovem. O exame de RM revela lesão intra-axial temporal à esquerda, bem delimitada, apresentando alto sinal na sequência ponderada em T2 e contendo pequenas áreas císticas, cujo crescimento lento determinou remodelamento da calota craniana (seta).

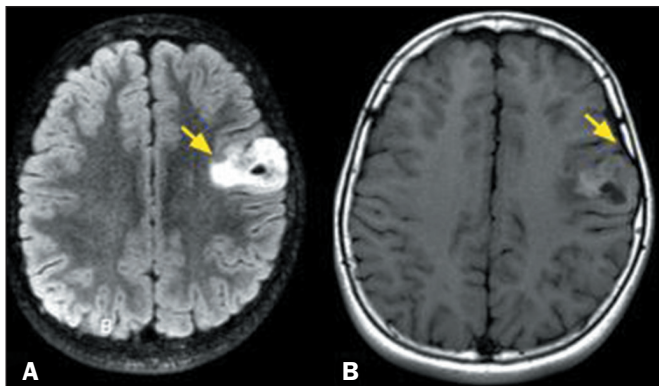
O tumor neuroepitelial polimórfico de baixo grau do jovem (Figura 4) apresenta algumas características distintas: tem crescimento infiltrativo, porém mais bem delimitado; pode apresentar cistos intratumorais de distribuição periférica; frequentemente cursa com calcificações grosseiras centrais, podendo ser caracterizadas no exame de tomografia computadorizada, fazendo diagnóstico diferencial com o oligodendroglioma, IDH-mutado 1p/19q codeletado do adulto<sup>(5)</sup>.

O glioma angiocêntrico (Figura 5) é um tumor recentemente descrito, de crescimento lento, bem delimitado, com alto sinal nas sequências T2 e FLAIR, podendo formar pequenos cistos. Ocasionalmente, pode demonstrar

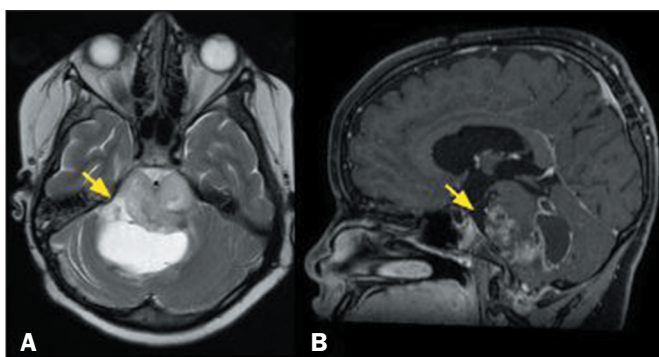
pequena área de alteração do sinal estendendo-se do tumor até a superfície endimária e aspecto atrófico, simulando encefalomalácia, ou até mesmo áreas periféricas com alto sinal nas sequências ponderadas em T1<sup>(6-8)</sup>.

### Gliomas difusos de alto grau do tipo pediátrico

Os tumores deste grupo apresentam comportamento agressivo e prognóstico ruim, sendo eles: o glioma difuso da linha média, H3K27-alterado (Figuras 6 e 7); o glioma hemisférico difuso H3G34-mutante (Figura 8); o glioma difuso de alto grau do tipo pediátrico, H3-selvagem e IDH-selvagem (Figura 9); o glioma hemisférico do tipo infantil (Figura 10)<sup>(3)</sup>.



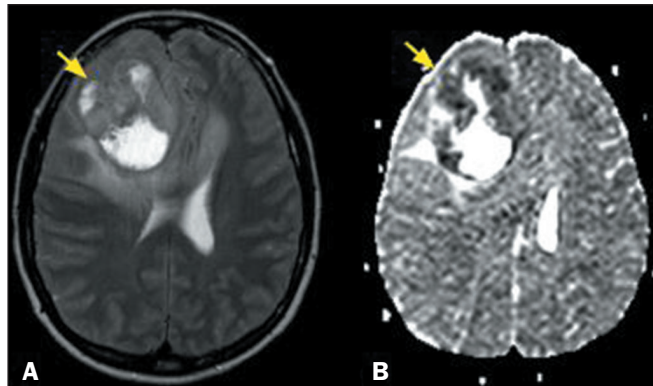
**Figura 5.** Paciente masculino, 16 anos de idade. RM demonstra lesão infiltrativa no lobo frontal esquerdo, com alto sinal na sequência FLAIR (seta em **A**) e áreas de alto sinal na sequência T1 (**B**), que apresentou crescimento lento, determinando remodelamento ósseo da calota craniana adjacente (seta em **B**). Os achados histopatológicos foram compatíveis com glioma angiocêntrico.



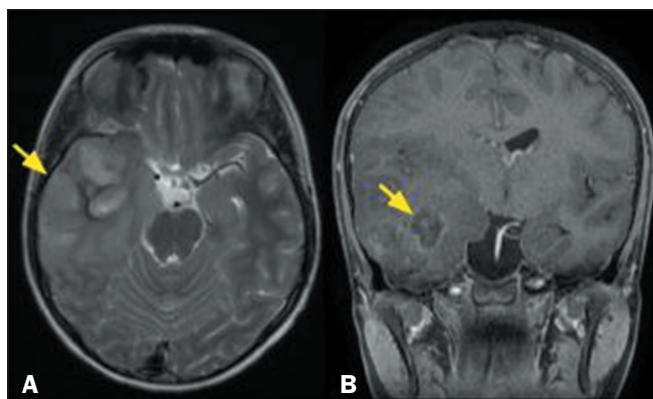
**Figura 6.** Paciente masculino, 9 anos de idade, com diagnóstico de glioma difuso de linha média, H3 K27-alterado. RM mostra lesão expansiva e infiltrativa acometendo a ponte encefálica, apresentando aspecto de imagem heterogêneo na sequência T2 (**A**), com áreas císticas e/ou necróticas (seta) e realce heterogêneo ao meio de contraste das porções sólidas do tumor, visualizados na sequência T1 fat-sat pós-contraste (seta em **B**). Histologicamente compatível com glioma de alto grau, a avaliação molecular demonstrou IDH-selvagem e H3 K27-mutado.



**Figura 7.** Paciente masculino, 12 anos de idade, com diagnóstico de glioma difuso de linha média, H3 K27-alterado, lesão mais comumente encontrada na ponte, porém, que pode ocorrer em qualquer estrutura do neuroeixo, inclusive medula espinal, como neste caso. RM mostra lesão intra-axial na medula espinal, apresentando alto sinal na sequência T2 (seta). A análise histológica e molecular foi consistente com glioma difuso de linha média, IDH-selvagem e H3 K27 alterado.



**Figura 8.** Paciente feminino, 32 anos de idade, com diagnóstico de glioma difuso hemisférico H3 G34-mutante. RM demonstra lesão expansiva e heterogênea no lobo frontal direito, apresentando isossinal na sequência ponderada em T2, delineando áreas císticas/necróticas centrais (seta em **A**), bem como baixos valores no mapa de ADC nas suas porções sólidas (seta em **B**), representando restrição à difusão das moléculas de água. Os achados histológicos foram compatíveis com glioma de alto grau e a avaliação molecular revelou IDH-selvagem e mutação da histona H3 G34. Apesar desse tipo tumoral ser mais comum na faixa etária pediátrica, pode ser eventualmente diagnosticado em adultos jovens.

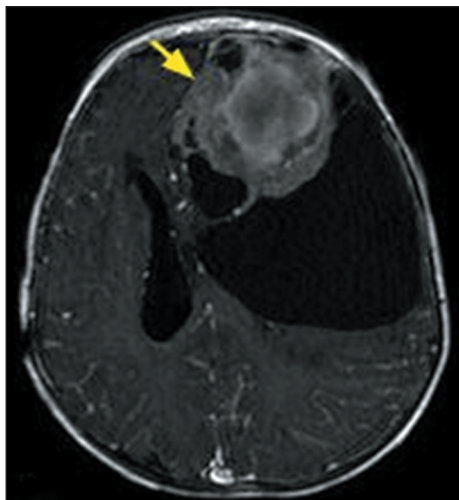


**Figura 9.** Paciente masculino, 11 anos de idade, com diagnóstico de glioma difuso de alto grau do tipo pediátrico, H3-selvagem IDH-selvagem. RM mostra lesão expansiva e infiltrativa no lobo temporal direito, com alto sinal na sequência T2 (seta em **A**), realce discreto e heterogêneo pós-contraste na sequência T1 fat-sat (**B**), delineando área sem realce central, compatível com necrose (seta). Os achados histológicos foram consistentes com neoplasia glial de alto grau e os achados moleculares revelaram IDH-selvagem, sem amplificação do gene promotor do TERT, e H3-selvagem.

A alteração ou mutação da histona 3 ou IDH selvagem nos gliomas pediátricos tem predição superior quanto a estratificação de risco e prognóstico, quando comparado às características histológicas isoladamente<sup>(9)</sup>.

O glioma difuso da linha média H3K27M alterado é o tumor com mutação da histona H3 mais comum e localiza-se mais frequentemente na ponte encefálica, porém, pode ocorrer em qualquer estrutura da linha média, incluindo tálamo e hipotálamo, pineal, mesencéfalo, verme cerebelar e medula espinal<sup>(10)</sup>. Caracteriza-se por lesão infiltrativa, expansiva e mal delimitada com alto sinal em T2, podendo apresentar áreas de necrose intratumorais, presença de realce pós-contraste e aumento nos valores de rCBV no estudo de perfusão T2\*.

Na nova classificação da OMS de 2021, o termo glioblastoma se refere unicamente ao glioma difuso astrocítico



**Figura 10.** Paciente masculino, 11 meses de idade, diagnosticado com glioma hemisférico infantil. RM demonstra lesão expansiva heterogênea no lobo frontal esquerdo, com áreas císticas e/ou necróticas intralasionais e realce heterogêneo ao meio de contraste na sequência T1 *fat-sat* (seta). A análise histológica foi compatível com glioma de alto grau e o painel molecular revelou fusão do gene NTRK.

IDH-selvagem do adulto e não mais se aplica aos gliomas infantis. O glioma hemisférico difuso H3 G34-mutante, o glioma difuso de alto grau do tipo pediátrico H3-selvagem e IDH-selvagem e o glioma hemisférico infantil têm aspectos de imagem similares entre si e com o glioblastoma IDH-selvagem do adulto<sup>(11,12)</sup>, em que há lesão expansiva e infiltrativa, mal delimitada, com áreas de realce pós-contraste, altos níveis de rCBV, podendo apresentar, ainda, áreas císticas e/ou necróticas e focos de hemorragia. Destaca-se, no glioma hemisférico difuso H3 G34-mutante, a presença de marcada restrição à difusão dos componentes sólidos tumorais<sup>(13)</sup>. Uma importante diferença à qual devemos nos ater entre esses tumores é a faixa etária, uma vez que o glioma hemisférico do tipo infantil é visto mais comumente em lactentes e os demais são vistos em crianças e adultos jovens.

## CONCLUSÃO

É importante que os neurorradiologistas estejam familiarizados com a nova classificação dos tumores do sis-

tema nervoso central para a prática clínica, na avaliação e emissão de laudos e opiniões nas imagens dos pacientes com gliomas.

## REFERÊNCIAS

1. 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;33:701–6.
2. Brat DJ, Aldape K, Colman H, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2020;139:603–8.
3. 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.
4. Mohammed S, Ravikumar V, Warner E, et al. Quantifying T2-FLAIR mismatch using geographically weighted regression and predicting molecular status in lower-grade gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:33–9.
5. Benson JC, Summerfield D, Carr C, et al. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young as a partially calcified intra-axial mass in an adult. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41:573–8.
6. Silva JFC, Machado GHS, Pedro MKF, et al. Angiocentric glioma: literature review and first case in Brazil. *Interdisciplinary Neurosurgery.* 2019;18:100508.
7. Preusser M, Hoischen A, Novak K, et al. Angiocentric glioma: report of clinico-pathologic and genetic findings in 8 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:1709–18.
8. Harmsen H, Mobley BC, Davis LT. Angiocentric glioma mimicking encephalomalacia. *Radiol Case Rep.* 2019;14:700–3.
9. Mosaab A, El-Ayadi M, Khorshed EN, et al. Histone H3K27M mutation overrides histological grading in pediatric gliomas. *Sci Rep.* 2020;10:8368.
10. Wang YZ, Zhang YW, Liu WH, et al. Spinal cord diffuse midline gliomas with H3 K27m-mutant: clinicopathological features and prognosis. *Neurosurgery.* 2021;89:300–7.
11. Gonçalves FG, Viaene AN, Vossough A. Advanced magnetic resonance imaging in pediatric glioblastomas. *Front Neurol.* 2021;12:733323.
12. Osborn AG, Louis DN, Poussaint TY, et al. The 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: what neuroradiologists need to know. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:928–37.
13. Kurokawa R, Baba A, Kurokawa M, et al. Neuroimaging features of diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant: a case series and systematic review. *J Neuroimaging.* 2022;32:17–27.

