



PBPC
ISSN 2674-9432



Qualis A3
CAPES 2021-2024



DOI - Crossref

Latindex

Indexado no
Google Acadêmico

Avanços na Utilização da Imunoterapia no Manejo do Glioblastoma Multiforme: uma revisão integrativa da literatura.

Rafael Pinto Martins de Oliveira¹, Gabriel Cavalcante Tupinambá² e Dimas Melo Gonçalves³.



<https://doi.org/10.36557/2674-9432.2025v4n2p2368-23687>

Artigo recebido em 1 de Setembro e publicado em 10 de Outubro de 2025

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

O glioblastoma multiforme (GBM) é o tumor maligno primário mais agressivo e comum do sistema nervoso central em adultos, caracterizado por rápida progressão, alta taxa de recidiva e baixa sobrevida média, mesmo diante dos avanços terapêuticos obtidos com a combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia com temozolomida. A resistência aos tratamentos convencionais e a heterogeneidade do microambiente tumoral reforçam a necessidade de novas abordagens capazes de modular a resposta imunológica e superar os mecanismos de evasão imune característicos dessa neoplasia. Nesse contexto, a imunoterapia tem se destacado como uma estratégia inovadora, explorando diferentes modalidades, como inibidores de checkpoints imunológicos, vacinas de células dendríticas, terapias celulares adotivas e viroterapia oncolítica. Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os avanços, eficácia e segurança das terapias imunológicas aplicadas ao glioblastoma, bem como suas limitações e perspectivas futuras. A pesquisa abrangeu publicações entre 2015 e 2025, localizadas nas bases PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, SciELO e LILACS, incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises. Os resultados demonstraram que a imunoterapia apresenta potencial significativo para prolongar a sobrevida e melhorar o controle tumoral, especialmente quando combinada ao tratamento convencional. As vacinas de células dendríticas e as terapias virais oncolíticas mostraram benefícios na indução de resposta imune antitumoral, enquanto as terapias celulares e os bloqueadores de checkpoints evidenciaram resultados promissores em subgrupos específicos de pacientes. Conclui-se que a imunoterapia representa uma fronteira terapêutica emergente na neuro-oncologia, com perspectivas de integração a protocolos personalizados baseados no perfil molecular e imunológico de cada paciente, contribuindo para o avanço da medicina de precisão no tratamento do glioblastoma multiforme.

Palavras-chave: Glioblastoma multiforme; Imunoterapia; Neurocirurgia; Oncologia.

Advances in the Use of Immunotherapy in the Management of Glioblastoma Multiforme: an integrative literature review.

ABSTRACT

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most aggressive and common primary malignant tumor of the central nervous system in adults, characterized by rapid progression, high recurrence rate, and low median survival, despite advances achieved through the combination of surgery, radiotherapy, and chemotherapy with temozolomide. Resistance to conventional treatments and tumor microenvironment heterogeneity highlight the need for innovative strategies capable of modulating immune responses and overcoming the mechanisms of immune evasion typical of this neoplasm. In this context, immunotherapy has emerged as a promising therapeutic approach, exploring multiple modalities such as immune checkpoint inhibitors, dendritic cell vaccines, adoptive cell therapies, and oncolytic virotherapy. This study aimed to conduct an integrative literature review to evaluate recent evidence regarding the efficacy, safety, limitations, and future perspectives of immunotherapeutic strategies applied to glioblastoma. The research included studies published between 2015 and 2025, retrieved from PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, SciELO, and LILACS databases, comprising clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses. The results indicated that immunotherapy demonstrates significant potential to extend survival and improve tumor control, particularly when combined with standard treatment modalities. Dendritic cell vaccines and oncolytic viral therapies showed benefits in inducing antitumor immune responses, while cellular therapies and immune checkpoint inhibitors revealed encouraging results in specific patient subgroups. It is concluded that immunotherapy represents an emerging therapeutic frontier in neuro-oncology, with promising prospects for integration into personalized protocols based on molecular and immunological patient profiles, contributing to the advancement of precision medicine in the management of glioblastoma multiforme.

Key-words: Glioblastoma multiforme; Immunotherapy; Neurosurgery; Oncology.

Instituição afiliada – Faculdade Santa Teresa

Autor correspondente: *Rafael Pinto Martins de Oliveira, Gabriel Cavalcante Tupinambá e Dimas Melo Gonçalves*
– *rafaelpmdeoliveira@gmail.com, gabrielctmmxiv@gmail.com e dimasmelogoncalves@gmail.com*

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





INTRODUÇÃO

O glioblastoma multiforme (GBM) é considerado o tumor primário mais comum e agressivo do sistema nervoso central em adultos, representando aproximadamente 60% dos gliomas de alto grau e sendo responsável por um dos maiores desafios da neuro-oncologia contemporânea. Sua alta taxa de recidiva, crescimento infiltrativo e baixa sobrevida média, que raramente ultrapassa vinte meses, mesmo com o uso combinado de cirurgia, radioterapia e quimioterapia com temozolomida, evidenciam o caráter refratário dessa neoplasia e a urgência de estratégias terapêuticas inovadoras (vatu et al., 2019). Essa limitação terapêutica está associada não apenas à resistência tumoral, mas também à presença de um microambiente imunológico altamente supressor, que impede a ativação efetiva de linfócitos citotóxicos e dificulta o reconhecimento das células neoplásicas pelo sistema imunológico (gandhi et al., 2019).

Nas últimas décadas, a imunoterapia consolidou-se como um dos avanços mais significativos no tratamento oncológico, especialmente em tumores sólidos como o melanoma e o carcinoma de pulmão. Essa modalidade terapêutica baseia-se na modulação do sistema imunológico para identificar e destruir células tumorais, utilizando estratégias como os inibidores de checkpoint imunológico (PD-1, PD-L1 e CTLA-4), as vacinas de células dendríticas, as terapias celulares adotivas e os vírus oncolíticos (liu et al., 2021). Estudos recentes têm demonstrado que a incorporação dessas abordagens no manejo do GBM pode contribuir para uma melhora na resposta imune antitumoral e no controle da progressão da doença, embora a eficácia ainda dependa de fatores como a carga mutacional, o perfil molecular e a imunogenicidade do tumor (greenberg et al., 2025).

Apesar dos avanços obtidos, o cenário terapêutico do GBM ainda é limitado pela heterogeneidade celular, pela barreira hematoencefálica e pela intensa infiltração de células imunossupressoras, como macrófagos associados ao tumor e linfócitos T reguladores, que reduzem a eficácia das respostas imunológicas. Diante dessas barreiras, torna-se fundamental compreender os mecanismos que modulam o microambiente tumoral e investigar novas combinações terapêuticas que integrem a



imunoterapia ao tratamento padrão. Nesse contexto, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura científica recente sobre o uso da imunoterapia no manejo do glioblastoma multiforme, com ênfase na análise crítica de sua eficácia clínica, limitações e perspectivas futuras, buscando contribuir para o desenvolvimento de estratégias personalizadas e mais efetivas na neuro-oncologia contemporânea.

METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de natureza qualitativa e caráter descritivo e analítico, elaborada segundo uma adaptação das diretrizes do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Seu objetivo foi reunir, avaliar criticamente e sintetizar as evidências científicas mais recentes acerca do uso da imunoterapia no manejo do glioblastoma multiforme (GBM), considerando suas principais modalidades terapêuticas, eficácia clínica, mecanismos de resistência e possíveis estratégias combinadas.

A questão de pesquisa foi formulada com base na estratégia PICO, sendo definida da seguinte maneira: a população (P) consistiu em pacientes adultos ou pediátricos diagnosticados com glioblastoma multiforme; a intervenção (I) envolveu terapias imunológicas, incluindo inibidores de checkpoints imunológicos, vacinas tumorais, terapias celulares adotivas e viroterapia oncolítica; o grupo de comparação (C) abrangeu pacientes submetidos apenas ao tratamento padrão com cirurgia, radioterapia e temozolomida; e os desfechos (O) avaliados incluíram impacto sobre a sobrevida global, sobrevida livre de progressão, resposta tumoral e segurança terapêutica.

A busca bibliográfica foi conduzida entre janeiro de 2015 e julho de 2025 nas bases de dados PubMed, Scopus, Embase, Web of Science, SciELO e LILACS. Foram utilizados descritores em português, inglês e espanhol, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Entre os termos empregados, destacam-se:

“glioblastoma multiforme”, “immunotherapy”, “immune checkpoint inhibitors”, “CAR-T cells”, “dendritic cell vaccine”, “oncolytic virus therapy”, “tumor microenvironment” e “PD-1/PD-L1 blockade”. Ao todo, 1.362 publicações foram inicialmente identificadas, das quais 487 duplicadas foram excluídas, resultando em 875 artigos únicos. Após a triagem por título e resumo, 92 estudos foram selecionados para leitura completa, e 34 atenderam aos critérios de inclusão, sendo 18 incluídos na análise final qualitativa. Ao todo, dentre eles, sendo utilizados os autores conforme o quadro a seguir:

Quadro 1 – Autores utilizados nas referências do estudo

Autor (Ano)	Título resumido	Tipo de estudo
Aggarwal et al. (2022)	Pediatric versus adult high grade glioma: immunotherapeutic and genomic considerations	Revisão comparativa
Andersen & Reardon (2022)	Immunotherapy approaches for adult glioma: knowledge gained from recent clinical trials	Revisão sistemática
Artene et al. (2018)	Comparative effect of immunotherapy and standard therapy in patients with high grade glioma	Meta-análise
Belokon et al. (2025)	A critical review of CAR-T therapies for glioblastoma: what's wrong with current attempts	Revisão crítica
Bernstock et al. (2023)	Recent oncolytic virotherapy clinical trials outline a roadmap for high-grade glioma	Revisão sistemática
Bhutani et al. (2025)	Unravelling the modified T cell receptor through Gen-Next CAR T cell therapy in glioblastoma	Revisão teórica
Gandhi et al. (2019)	Survival outcomes among patients with high-grade glioma treated with 5-ALA-guided surgery	Meta-análise
Goldman et al. (2024)	Advances in gene therapy for high-grade glioma: a review of the clinical evidence	Revisão sistemática
Greenberg et al. (2025)	Autologous cancer vaccines: a precision immunotherapy strategy	Revisão científica
Guo et al. (2023)	Efficacy and safety of innate and adaptive immunotherapy combined with standard care	Meta-análise
Haydar et al. (2021)	T-cell immunotherapy for pediatric high-grade gliomas	Revisão narrativa
Jakacki et al. (2016)	Phase 2 study of concurrent radiotherapy and temozolomide in children with high-grade glioma	Ensaio clínico fase II

Autor (Ano)	Título resumido	Tipo de estudo
Karandikar et al. (2023)	Positioning SUMO as an immunological facilitator of oncolytic viruses	Revisão experimental
Kline et al. (2018)	Survival outcomes in pediatric recurrent high-grade glioma	Meta-análise
Lara-Velazquez et al. (2021)	Comparison between chemo-radiotherapy and chemo-radiotherapy combined with immunotherapy	Revisão sistemática / Meta-análise
Litak et al. (2020)	TLR-4 signaling vs. immune checkpoints and miRNA molecules in glioblastoma multiforme	Revisão integrativa
Liu et al. (2021)	Advances in radiotherapy and comprehensive treatment of high-grade glioma	Revisão de literatura
Murdaugh & Anastas (2023)	Applying single cell multi-omic analyses to understand treatment resistance	Estudo observacional
Palavani et al. (2024)	Advancements and challenges: immunotherapy in high-grade glioma	Meta-análise
Petersen & Krenciute (2019)	Next generation CAR T cells for the immunotherapy of high-grade glioma	Revisão sistemática
Sferruzza et al. (2024)	A systematic review of immunotherapy in high-grade glioma	Revisão sistemática
Soldozy et al. (2023)	Oncolytic virotherapy for high-grade glioma and factors for clinical practice	Revisão de literatura
Vatu et al. (2019)	Assessment of efficacy of dendritic cell therapy and viral therapy in high grade glioma	Meta-análise
Wagner & Adams (2017)	Targeting the PD-1 pathway in pediatric solid tumors and brain tumors	Revisão de literatura
Young et al. (2019)	Immunotherapy for high-grade gliomas: a clinical update	Revisão aplicada

Além disso, foram considerados elegíveis ensaios clínicos (fases I a III), revisões sistemáticas, meta-análises e estudos observacionais que abordassem a aplicação da imunoterapia no tratamento do glioblastoma, publicados entre 2015 e 2025, disponíveis integralmente e redigidos em português, inglês ou espanhol. Foram excluídos relatos de caso isolados, estudos experimentais pré-clínicos sem aplicabilidade translacional, publicações duplicadas, revisões narrativas sem metodologia explícita e artigos que não tratassem diretamente da imunoterapia em gliomas de alto grau.

A análise dos dados seguiu abordagem sistemática, incluindo a leitura integral dos estudos selecionados, extração dos principais resultados e comparação entre modalidades terapêuticas, com ênfase em desfechos clínicos como sobrevida global,



sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva e perfil de segurança. As evidências foram confrontadas com o tratamento padrão, permitindo avaliar o impacto clínico das diferentes modalidades imunoterápicas e os mecanismos imunobiológicos subjacentes.

Entre as limitações metodológicas identificadas, destacam-se a heterogeneidade dos desenhos experimentais, a variabilidade nos critérios de inclusão e a predominância de amostras pequenas em ensaios de fase inicial, fatores que dificultam a generalização dos resultados. Ainda assim, a sistematização das evidências disponíveis possibilita uma visão crítica e abrangente sobre o estado atual e as perspectivas futuras da imunoterapia aplicada ao glioblastoma multiforme, contribuindo para o aprimoramento das práticas clínicas e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas na neuro-oncologia contemporânea.

REFERENCIAL TEÓRICO

O glioblastoma multiforme (GBM) é considerado o tumor primário mais agressivo e comum do sistema nervoso central em adultos, correspondendo a cerca de 60% dos gliomas de alto grau (Vatu *et al.*, 2019). O GBM, classificado como uma neoplasia glial de grau IV pela Organização Mundial da Saúde (OMS), apresenta intensa proliferação celular, alta densidade mitótica, necrose em pseudopaliçada e neovascularização patológica (Gandhi *et al.*, 2019). Apesar dos progressos terapêuticos, o tratamento padrão, que consiste na tríade de ressecção cirúrgica máxima, radioterapia e quimioterapia com temozolomida, ainda leva a uma mediana de sobrevida global de menos de vinte meses, com recidiva praticamente garantida. Esse comportamento resistente evidencia a complexa biologia do tumor e a existência de um microambiente imunológico altamente supressor, que representa uma das principais dificuldades para a eficácia das terapias modernas (Petersen *et al.*, 2019).

O microambiente tumoral do GBM é formado por uma rede diversa de células imunes e estromais, como macrófagos associados ao tumor (TAMs), células T



reguladoras (Tregs), microglia ativada, astrócitos reativos e células endoteliais anômalas. Pesquisas recentes indicam que até 30% da massa tumoral pode ser formada por células mieloides com fenótipo imunossupressor. Essas células secretam citocinas como TGF- β e IL-10, que inibem a ativação de linfócitos T CD8⁺ e a apresentação de antígenos (Goldman *et al.*, 2024).

Nesse cenário, a imunoterapia se apresenta como uma abordagem lógica para reestabelecer a imunovigilância e facilitar o reconhecimento específico das células neoplásicas pelo sistema imunológico. Diversas abordagens têm sido estudadas, entre elas os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs), vacinas terapêuticas, terapias celulares adotivas e uso de vírus oncolíticos (Palavani *et al.*, 2024).

A modalidade mais pesquisada são os inibidores de checkpoint imunológico. Esses agentes impedem as vias inibitórias que limitam a ativação dos linfócitos, especialmente os eixos PD-1/PD-L1 e CTLA-4, o que ajuda a reverter a exaustão das células T e a restabelecer a imunidade contra tumores (Greenberg *et al.*, 2025). Medicamentos como nivolumabe, pembrolizumabe e atezolizumabe mostraram sucesso significativo em tipos de câncer como melanoma e câncer de pulmão; no entanto, no GBM, seus efeitos ainda são limitados (Young *et al.*, 2019). Simultaneamente, as vacinas terapêuticas representam outra abordagem promissora da imunoterapia, com o objetivo de estimular uma resposta imunológica ativa e direcionada contra antígenos tumorais. Elas podem ter como base peptídeos específicos, lisado tumoral autólogo ou células dendríticas (Liu *et al.*, 2021).

As terapias celulares adotivas, especialmente aquelas que utilizam linfócitos T modificados com receptores de antígeno quimérico (CAR-T), constituem uma das áreas mais avançadas da imunoterapia para glioblastoma (Bhutani *et al.*, 2025). Essas células são programadas para identificar antígenos tumorais específicos, como EGFRvIII, HER2, EphA2 e IL13R α 2, possibilitando um ataque direcionado às células cancerígenas. Ensaios de fase inicial mostraram regressões locais notáveis e resposta imune prolongada em certos casos, particularmente quando as células são administradas por via intracavitária ou intraventricular (Belokon *et al.*, 2025). Contudo, a duração breve das respostas e a toxicidade neurológica associada ainda restringem o benefício clínico. Estudos recentes sugerem que altas concentrações de corticosteroides podem interferir na eficácia dos



CAR-T, causando exaustão linfocitária e diminuindo a persistência celular no microambiente tumoral (Wagner *et al.*, 2017). Desse modo, estratégias combinatórias que envolvem CAR-T e moduladores imunológicos, como bloqueadores de CSF-1R ou agonistas de TLR, têm sido estudadas com resultados promissores em modelos pré-clínicos.

Outra estratégia importante neste contexto é a utilização de vírus oncolíticos, que agem por meio de um mecanismo duplo: a destruição direta das células cancerígenas e a promoção de uma resposta inflamatória local que eleva a imunogenicidade do tumor (Soldozy *et al.*, 2022). Agentes como o adenovírus DNX-2401 e o herpesvírus modificado G47 Δ demonstraram segurança e capacidade para transformar o microambiente tumoral “frio” em um estado “quente”, que favorece a infiltração imunológica. Revisões sistemáticas recentes indicam que a combinação de vírus oncolíticos com inibidores de checkpoint pode aumentar a resposta imunológica e estender a sobrevida em modelos animais e em primeiros ensaios clínicos (Karandikar *et al.*, 2023).

As terapias combinadas e a criação de novos alvos imunológicos são as tendências mais promissoras (Belokon *et al.*, 2025). Além de PD-1 e CTLA-4, novos *checkpoints* como LAG-3, TIM-3, TIGIT e VISTA estão sendo estudados como responsáveis pela resistência imunológica no GBM (Bhutani *et al.*, 2025). Em pesquisas pré-clínicas, o bloqueio desses novos checkpoints em combinação com ICIs tradicionais tem mostrado resultados sinérgicos (Duenrick *et al.*, 2024). Ao mesmo tempo, a radioterapia, normalmente usada como um método citotóxico, tem mostrado ser uma aliada imunológica, pois aumenta a liberação de neoantígenos e promove a infiltração de linfócitos no tumor (Jakacki *et al.*, 2016).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos mediante esse protocolo de revisão de literatura permitiu reunir evidências recentes sobre o papel da imunoterapia no manejo do glioblastoma de alto grau (GBM), abrangendo tanto pacientes adultos quanto pediátricos. O conjunto dos estudos avaliados demonstra avanços significativos na compreensão acerca dos

mecanismos imunológicos do tumor intra-axial em pauta, identificando a persistente limitação na tradução clínica dos resultados pré-clínicos para benefícios concretos de sobrevida. Desta forma, é importante analisar o posicionamento de cada autor em relação aos resultados já existentes e catalogados para que haja a correlação do contexto, como demonstra o quadro a seguir:

Quadro 2 – Posicionamento dos autores sobre a temática

Autor (Ano)	Posicionamento no estudo
Aggarwal et al. (2022)	Defendem que as diferenças genômicas e imunológicas entre gliomas pediátricos e adultos influenciam a resposta terapêutica, reforçando a necessidade de protocolos específicos por faixa etária.
Andersen & Reardon (2022)	Reforçam que os ensaios clínicos recentes indicam potencial benefício da imunoterapia combinada, mas alertam para a ausência de resultados consistentes de sobrevida.
Artene et al. (2018)	Concluem que a imunoterapia apresenta efeito comparável à terapia padrão, porém sem impacto estatisticamente significativo na sobrevida global.
Belokon et al. (2025)	Criticam as limitações atuais das terapias CAR-T para glioblastoma e sugerem a necessidade de novos alvos moleculares e ajustes na via de administração intracerebral.
Bernstock et al. (2023)	Apontam a viroterapia oncolítica como uma das abordagens mais promissoras, destacando aumento da infiltração linfocitária e prolongamento da sobrevida sem efeitos adversos relevantes.
Bhutani et al. (2025)	Ressaltam os avanços tecnológicos das células CAR-T de nova geração, mas destacam que a toxicidade e a curta duração das respostas ainda são desafios centrais.
Gandhi et al. (2019)	Evidenciam que a sobrevida de pacientes com glioma de alto grau ainda é limitada, sugerindo a necessidade de terapias complementares à cirurgia e radioterapia.
Goldman et al. (2024)	Enfatizam o papel da terapia gênica e sua integração à imunoterapia como caminho promissor para superar a resistência tumoral.
Greenberg et al. (2025)	Descrevem o uso de vacinas autólogas e de células dendríticas como forma eficaz de estimular a resposta imune específica, sobretudo em tumores com baixa imunogenicidade.
Guo et al. (2023)	Demonstram benefícios clínicos da combinação de imunoterapia e tratamento padrão, especialmente com vacinas de células dendríticas e terapias CAR-T.
Haydar et al. (2021)	Discutem os desafios da imunoterapia pediátrica e apontam a necessidade de adaptação dos protocolos para maximizar a segurança e eficácia em crianças.

Autor (Ano)	Posicionamento no estudo
Jackacki et al. (2016)	Apresentam evidências de que a quimiorradioterapia ainda é o padrão de eficácia, servindo como base para a incorporação de novas terapias imunológicas.
Karandikar et al. (2023)	Propõem que proteínas reguladoras como SUMO podem atuar como cofatores imunológicos, potencializando a resposta aos vírus oncolíticos.
Kline et al. (2018)	Mostram discreta melhora de sobrevida em pacientes pediátricos tratados com imunoterapia, porém ainda insuficiente frente à alta agressividade tumoral.
Lara-Velazquez et al. (2021)	Demonstram que a associação entre imunoterapia e quimiorradioterapia apresenta segurança aceitável, mas sem aumento expressivo de sobrevida.
Litak et al. (2020)	Evidenciam o papel do eixo TLR-4/miRNA/Wnt na modulação imune tumoral, apontando-o como potencial alvo terapêutico emergente.
Liu et al. (2021)	Destacam que a combinação de radioterapia e imunoterapia aumenta a liberação de neoantígenos, favorecendo respostas imunológicas mais robustas.
Murdaugh & Anastas (2023)	Demonstram, com base em análises multiômicas, que a heterogeneidade tumoral e a plasticidade celular são fatores decisivos para a resistência à imunoterapia.
Palavani et al. (2024)	Identificam que os ensaios clínicos randomizados de imunoterapia apresentam resultados heterogêneos, recomendando protocolos combinados e direcionados por biomarcadores.
Petersen & Krenciute (2019)	Defendem a otimização de CAR-Ts de próxima geração, com melhor penetração tumoral e redução de efeitos colaterais no sistema nervoso central.
Sferruzza et al. (2024)	Afirmam que os resultados ainda são preliminares, mas que a imunoterapia tende a se consolidar como terapia adjuvante de alto potencial no futuro.
Soldozy et al. (2023)	Reforçam a importância da viroterapia oncolítica como adjuvante imunológico, devido à sua capacidade de transformar o microambiente tumoral “frio” em “quente”.
Vatu et al. (2019)	Confirmam a eficácia das vacinas dendríticas e das terapias virais na indução de respostas imunes, embora ainda sem impacto definitivo na sobrevida global.
Wagner & Adams (2017)	Relatam que a via PD-1 é um dos principais alvos para terapias imunológicas em tumores pediátricos e cerebrais, mas que sua eficácia isolada é limitada.
Young et al. (2019)	Apresentam panorama clínico amplo, destacando a importância das vacinas e terapias celulares combinadas, com foco em segurança e imunogenicidade.

Desta forma, Lara-Velazquez et al. (2021) analisaram nove ensaios clínicos de fase II e III, totalizando 1.239 pacientes, comparando quimiorradioterapia isolada e



quimiorradioterapia associada à imunoterapia. A metanálise revelou que, embora o tratamento combinado apresente perfil de segurança aceitável, não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos principais: a sobrevida global em um ano foi de 80,6% no grupo combinado versus 72,6% no grupo controle ($p = 0,15$), e a sobrevida livre de progressão foi de 37% e 30,4%, respectivamente ($p = 0,17$). Esses achados reforçam que, até o momento, a imunoterapia adjuvante não demonstrou impacto consistente em sobrevida.

De forma convergente, Bandini *et al.* (2021) discutem a resistência imunológica intrínseca do GBM, destacando a baixa carga mutacional e o microambiente tumoral imunossupressor, rico em células T reguladoras e macrófagos do tipo M2, que inibem a ação efetiva das células T citotóxicas. O estudo salienta que terapias baseadas em inibidores de checkpoint (anti-PD-1, anti-PD-L1 e anti-CTLA-4) apresentam respostas limitadas e transitórias, especialmente quando empregadas isoladamente, mas sugerem que a combinação com radioterapia, quimioterapia metronômica ou agentes oncolíticos pode potencializar a resposta imune local, criando efeitos sinérgicos favoráveis à reprodução.

Adicionalmente, a pesquisa de Young *et al.* (2019) oferece uma síntese abrangente dos principais ensaios clínicos envolvendo vacinas peptídicas, vacinas de células dendríticas (CD), inibidores de checkpoint e terapias com células T adotivas no GBM. Este trabalho destaca que, embora vacinas dirigidas a antígenos específicos como EGFRvIII, WT1 e IDH1-R132H induzam resposta imunológica mensurável, os benefícios em termos de sobrevida global permanecem modestos. No caso das vacinas de células dendríticas (como ICT-107 e DCVax), observou-se segurança e imunogenicidade aceitáveis, com medianas de sobrevida global variando entre 20 e 31 meses em subgrupos selecionados com ressecção completa e alto desempenho funcional. Já o uso de terapia celular adotiva com linfócitos T CAR-modificados direcionados a IL-13R α 2, HER2 e EGFRvIII mostrou resultados iniciais promissores, incluindo regressões tumorais locais, porém limitados pelo pequeno número de pacientes e pela heterogeneidade de expressão antigênica.

Kline *et al.* (2017) complementam a discussão ao focar especificamente no glioma de alto grau recorrente em pacientes pediátricos, por meio de uma metanálise



de 17 estudos publicados entre 1996 e 2016. A análise revelou uma sobrevida global média de 5,6 meses (IC95% = 3,9–7,3) e sobrevida livre de progressão de 3,5 meses (IC95% = 2,1–5,0), com melhor desempenho em estudos mais recentes, possivelmente refletindo o impacto inicial de terapias imunológicas emergentes. O subgrupo que recebeu imunoterapia apresentou sobrevida global de 6,9 meses, superando discretamente os resultados obtidos com quimioterapia convencional (4,0 meses), mas ainda muito inferior ao esperado em modelos pré-clínicos.

Por sua vez, Han et al. (2022) avançam na discussão sobre os mecanismos celulares e moleculares que limitam a eficácia imunoterápica no GBM, enfatizando a necessidade de remodelar o microambiente tumoral para viabilizar respostas efetoras. O estudo destaca a importância das células mieloides associadas ao tumor (TAMs) e de microglia reprogramada, que representam mais de 30% da massa tumoral e atuam como barreira à imunogenicidade. Os autores apontam que estratégias capazes de modificar esse microambiente, a exemplo, o uso de agonistas de TLR, bloqueio de CSF-1R e combinações com vírus oncolíticos, mostraram, em modelos pré-clínicos e fases iniciais de ensaio clínico, melhora da infiltração de linfócitos CD8⁺ e redução da expressão de PD-L1, aumentando o potencial antitumoral da imunoterapia. Além disso, o artigo destaca a promissora associação de CAR-T intracerebrais com moduladores imunológicos, capaz de prolongar respostas e reduzir recidivas.

O estudo de Litak et al. (2020) destacou a relevância do eixo TLR-4/miRNA/Wnt como alvo imunoterapêutico emergente no mecanismo tumoral do GBM. O TLR-4, expresso em células microgliais e gliomatosas, desempenha papel dual: quando ativado por agonistas (como HMGB1 e HSPs), pode induzir apoptose via DKK-3 e claudina-5, porém, em outras condições, estimula vias pró-tumorais mediadas por NF- κ B e PD-L1, promovendo escape imunológico. Essa via também interage com microRNAs reguladores, como miR-21, miR-34a e miR-146a, capazes de modular o eixo TLR-4/MyD88, influenciando a ativação imune e a expressão de checkpoints imunológicos. Assim, a modulação seletiva do TLR-4 e seus mediadores moleculares surge como estratégia promissora para restaurar a imunogenicidade tumoral e superar a resistência local.

Os achados em tese dialogam com os resultados de Guo et al. (2023) e Haydar et



al. (2021), que já haviam demonstrado benefícios de sobrevida associados ao uso combinado de imunoterapia e tratamento padrão, especialmente com vacinas de células dendríticas (HR = 0,38; IC95% 0,21–0,68; $p = 0,0012$) e terapias CAR-T direcionadas a alvos como B7-H3, IL13R α 2, EGFRvIII e HER2. Os mecanismos identificados sugerem que o microambiente tumoral imunossupressor, sustentado por vias TLR-4/PD-L1 e pela heterogeneidade de células-tronco tumorais (CSCs), pode ser um dos principais determinantes da variabilidade terapêutica observada entre pacientes.

Concomitantemente, Murdaugh e Anastas (2023) introduziram o uso de análises multiômicas em célula única para explorar a resistência terapêutica em gliomas de alto grau, especialmente os pediátricos. A pesquisa demonstrou que a heterogeneidade intratumoral, incluindo diferenças genéticas, epigenéticas, transcriptômicas e metabólicas entre subclones tumorais, é um fator crítico na evasão imunológica e na resistência a terapias imunomoduladoras. Por meio da combinação de tecnologias como scRNAseq, scATACseq e CITE-seq, foi possível identificar subpopulações de células gliomatosas com perfis de resistência e características de células-tronco, além de mapear interações entre células tumorais e imunes no microambiente. Tais achados reforçam que a falha terapêutica no GBM pode derivar tanto da plasticidade celular quanto das dinâmicas adaptativas induzidas pelo tratamento.

O estudo de Bernstock *et al.* (2023) constata resultados de três ensaios clínicos recentes utilizando viroterapia oncolítica baseada em herpesvírus (HSV-1 G207 e G47) e adenovírus (DNX-2401) em gliomas de alto grau, tanto em adultos quanto em populações pediátricas. Esses estudos demonstraram a segurança e eficácia da inoculação intratumoral direta, capaz de contornar a barreira hematoencefálica e induzir respostas imunes antitumorais locais. A estratégia de doses repetidas mostrou-se particularmente promissora, com aumento da infiltração linfocitária (CD8+ e CD4+) e prolongamento da sobrevida global, sem acréscimo relevante de eventos adversos. A mediana de sobrevida observada em pacientes adultos tratados com G47 foi de 20,2 meses, comparada aos 15,6 meses típicos da terapia padrão com temozolomida e radioterapia, sugerindo ganho clínico expressivo. Dessa forma, a segurança da aplicação intratumoral em regiões sensíveis, como a ponte (DIPG pediátrico), foi confirmada com o adenovírus DNX-2401, sem complicações neurológicas graves.



A revisão sistemática de Sampson et al. (2018) ressalta tais resultados ao demonstrar que a combinação de imunoterapia e terapia oncolítica aumenta a infiltração de linfócitos T e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, modulando o microambiente tumoral para um estado imunogênico ativo. O estudo descreve como as vacinas baseadas em células dendríticas e a expressão de antígenos tumorais específicos (como EGFRvIII) potencializam a ação de vírus oncolíticos e células CAR-T, promovendo sinergismo terapêutico. Nessa perspectiva, a análise molecular apontou que a resposta imunológica é fortemente influenciada pela heterogeneidade intratumoral e pela expressão variável de moléculas de checkpoint imunológico, como PD-1, PD-L1 e CTLA-4, frequentemente aumentadas após a viroterapia, de modo a indicar que o uso combinado com inibidores de checkpoints pode otimizar a eficácia terapêutica.

A análise combinada dessas evidências indica que a imunoterapia é uma abordagem segura e biologicamente viável, porém ainda não demonstrou eficácia consistente no controle do tumor e na extensão da sobrevida global em pacientes com GBM. A imunogenicidade reduzida, a expressão variável de antígenos tumorais, a barreira hematoencefálica e a forte imunossupressão no microambiente representam desafios significativos.

Em geral, os resultados indicam que, apesar do glioblastoma de alto grau ainda ser um desafio terapêutico de alta complexidade, a combinação sensata de imunoterapia com tratamentos tradicionais e a descoberta de biomarcadores preditivos podem alterar o prognóstico dessa neoplasia nas próximas décadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conjunto das evidências analisadas demonstra que, embora o glioblastoma multiforme (GBM) continue a representar um dos maiores desafios da neuro-oncologia contemporânea, a imunoterapia desponta como uma ferramenta promissora na busca por abordagens terapêuticas mais eficazes e duradouras. A bibliografia consultada indica avanços concretos na compreensão dos mecanismos imunológicos, genéticos e



moleculares que sustentam a resistência tumoral, ao mesmo tempo em que evidencia o potencial de estratégias combinadas para reverter parte dessa refratariedade.

As vacinas de células dendríticas (DCVax e ICT-107) e as terapias com células CAR-T direcionadas a antígenos como EGFRvIII, HER2 e IL13R α 2 demonstraram, em ensaios clínicos recentes, capacidade de induzir resposta imune e prolongar a sobrevida em subgrupos específicos de pacientes, principalmente aqueles com ressecção completa e bom desempenho funcional. Da mesma forma, as terapias virais oncolíticas, baseadas em vetores derivados de herpesvírus e adenovírus, mostraram-se seguras e biologicamente eficazes, promovendo inflamação local, infiltração linfocitária e aumento da sobrevida global. Os presentes resultados sustentam a suma importância da viroterapia como agente de dupla ação (citotóxica e imunomoduladora), apontando para a necessidade de protocolos combinados com inibidores de checkpoints imunológicos, capazes de potencializar a resposta antitumoral e reduzir a evasão imune.

Paralelamente, as pesquisas em tese destacam que o sucesso terapêutico da imunoterapia depende de um entendimento aprofundado do microambiente tumoral e da heterogeneidade intrínseca das células neoplásicas. A ativação paradoxal do eixo TLR-4/miRNA/Wnt e a coexistência de subclones resistentes no interior do tumor representam barreiras relevantes à eficácia terapêutica. A integração de tecnologias multiômicas e a personalização das estratégias de tratamento com base em perfis moleculares e imunológicos individuais emergem, portanto, como caminhos indispensáveis para a evolução do manejo do GBM.

A imunoterapia, embora ainda não configure um substituto do tratamento convencional, ocupa papel central como terapia adjuvante e potencialmente modificadora do curso deste tumor. A combinação racional entre imunoterapia, radioterapia, quimioterapia e viroterapia, aliada à identificação de biomarcadores preditivos e ao controle das vias imunossupressoras, poderá redefinir o prognóstico dessa neoplasia altamente letal. Logo, a transição para uma neuro-oncologia de precisão, baseada na integração entre biologia tumoral, imunologia e terapias personalizadas, constitui o horizonte mais promissor para o tratamento futuro do glioblastoma multiforme.

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, Payal et al. **Pediatric versus adult high grade glioma: immunotherapeutic and genomic considerations.** *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 1038096, 2022. Disponível em: DOI: 10.3389/fimmu.2022.1038096. Acesso em: 15 set. 2025.
- ANDERSEN, Brian M.; REARDON, David A. **Immunotherapy approaches for adult glioma: knowledge gained from recent clinical trials.** *Current Opinion in Neurology*, v. 35, n. 6, p. 803–813, 2022. Disponível em: DOI: 10.1097/WCO.0000000000001118. Acesso em: 15 set. 2025.
- ARTENE, Stefan-Alexandru et al. **Comparative effect of immunotherapy and standard therapy in patients with high grade glioma: a meta-analysis of published clinical trials.** *Scientific Reports*, v. 8, n. 1, p. 11800, 2018. Disponível em: DOI: 10.1038/s41598-018-30296-x. Acesso em: 15 set. 2025.
- BELOKON, Sergei V. et al. **A critical review of CAR-T therapies for glioblastoma: what's wrong with the current attempts?.** *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, v. 18, n. 2, p. 35–47, 2025. Disponível em: DOI: 10.4103/hemoncstem.HEMONCSTEM-D-24-00040. Acesso em: 15 set. 2025.
- BERNSTOCK, Joshua D. et al. **Recent oncolytic virotherapy clinical trials outline a roadmap for the treatment of high-grade glioma.** *Neuro-Oncology Advances*, v. 5, n. 1, p. vdad081, 2023. Disponível em: DOI: 10.1093/oaajnl/vdad081. Acesso em: 15 set. 2025.
- BHUTANI, Bhavya et al. **Unravelling the modified T cell receptor through Gen-Next CAR T cell therapy in glioblastoma: current status and future challenges.** *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 186, p. 117987, 2025. Disponível em: DOI: 10.1016/j.biopha.2025.117987. Acesso em: 15 set. 2025.
- GANDHI, Sirin et al. **Survival outcomes among patients with high-grade glioma treated with 5-aminolevulinic acid-guided surgery: a systematic review and meta-analysis.** *Frontiers in Oncology*, v. 9, p. 620, 2019. Disponível em: DOI: 10.3389/fonc.2019.00620. Acesso em: 15 set. 2025.
- GOLDMAN, Matthew J. et al. **Advances in gene therapy for high-grade glioma: a review of the clinical evidence.** *Expert Review of Neurotherapeutics*, v. 24, n. 9, p. 879–895, 2024. Disponível em: DOI: 10.1080/14737175.2024.2376847. Acesso em: 15 set. 2025.



GREENBERG, C. B. et al. **Autologous cancer vaccines: a precision immunotherapy strategy for veterinary cancer patients.** *Anticancer Research*, v. 45, n. 10, p. 4115–4130, 2025. Disponível em: DOI: 10.21873/anticancer.17766. Acesso em: 15 set. 2025.

GUO, Baofeng et al. **Efficacy and safety of innate and adaptive immunotherapy combined with standard of care in high-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis.** *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 966696, 2023. Disponível em: DOI: 10.3389/fimmu.2023.966696. Acesso em: 15 set. 2025.

HAYDAR, Dalia et al. **T-cell immunotherapy for pediatric high-grade gliomas: new insights to overcoming therapeutic challenges.** *Frontiers in Oncology*, v. 11, p. 718030, 2021. Disponível em: DOI: 10.3389/fonc.2021.718030. Acesso em: 15 set. 2025.

JAKACKI, Regina I. et al. **Phase 2 study of concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and lomustine in the treatment of children with high-grade glioma: a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study.** *Neuro-Oncology*, v. 18, n. 10, p. 1442–1450, 2016. Disponível em: DOI: 10.1093/neuonc/now038. Acesso em: 15 set. 2025.

KARANDIKAR, Paramesh V. et al. **Positioning SUMO as an immunological facilitator of oncolytic viruses for high-grade glioma.** *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 11, p. 1271575, 2023. Disponível em: DOI: 10.3389/fcell.2023.1271575. Acesso em: 15 set. 2025.

KLINE, Cassie et al. **Survival outcomes in pediatric recurrent high-grade glioma: results of a 20-year systematic review and meta-analysis.** *Journal of Neuro-Oncology*, v. 137, n. 1, p. 103–110, 2018. Disponível em: DOI: 10.1007/s11060-017-2701-8. Acesso em: 15 set. 2025.

LARA-VELAZQUEZ, Montserrat et al. **A comparison between chemo-radiotherapy combined with immunotherapy and chemo-radiotherapy alone for the treatment of newly diagnosed glioblastoma: a systematic review and meta-analysis.** *Frontiers in Oncology*, v. 11, p. 662302, 2021. Disponível em: DOI: 10.3389/fonc.2021.662302. Acesso em: 15 set. 2025.

LITAK, Jakub et al. **TLR-4 signaling vs. immune checkpoints, miRNAs molecules, cancer stem cells, and wntless-signaling interplay in glioblastoma multiforme—future perspectives.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 9, p. 3114, 2020. Disponível em: DOI: 10.3390/ijms21093114. Acesso em: 15 set. 2025.



- LIU, Shiyu et al. **Advances in radiotherapy and comprehensive treatment of high-grade glioma: immunotherapy and tumor-treating fields.** *Journal of Cancer*, v. 12, n. 4, p. 1094–1104, 2021. Disponível em: DOI: 10.7150/jca.51107. Acesso em: 15 set. 2025.
- MURDAUGH, Rebecca L.; ANASTAS, Jamie N. **Applying single cell multi-omic analyses to understand treatment resistance in pediatric high-grade glioma.** *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 1002296, 2023. Disponível em: DOI: 10.3389/fphar.2023.1002296. Acesso em: 15 set. 2025.
- PALAVANI, Lucca B. et al. **Advancements and challenges: immunotherapy in high-grade glioma—a meta-analysis of randomized clinical trials.** *Journal of Neuro-Oncology*, v. 170, n. 3, p. 483–493, 2024. Disponível em: DOI: 10.1007/s11060-024-04813-0. Acesso em: 15 set. 2025.
- PETERSEN, Christopher T.; KRENCIUTE, Giedre. **Next generation CAR T cells for the immunotherapy of high-grade glioma.** *Frontiers in Oncology*, v. 9, p. 69, 2019. Disponível em: DOI: 10.3389/fonc.2019.00069. Acesso em: 15 set. 2025.
- SFERRUZZA, Giacomo et al. **A systematic review of immunotherapy in high-grade glioma: learning from the past to shape future perspectives.** *Neurological Sciences*, v. 45, n. 6, p. 2561–2578, 2024. Disponível em: DOI: 10.1007/s10072-024-07350-w. Acesso em: 15 set. 2025.
- SOLDOZY, Sauson et al. **Oncolytic virotherapy for high-grade glioma and current evidence and factors to consider for incorporation into clinical practice.** *Pathogens*, v. 12, n. 7, p. 861, 2023. Disponível em: DOI: 10.3390/pathogens12070861. Acesso em: 15 set. 2025.
- VATU, Bogdan Ionel et al. **Assessment of efficacy of dendritic cell therapy and viral therapy in high grade glioma clinical trials: a meta-analytic review.** *Journal of Immunoassay & Immunochemistry*, v. 40, n. 1, p. 70–80, 2019. Disponível em: DOI: 10.1080/15321819.2018.1551804. Acesso em: 15 set. 2025.
- WAGNER, Lars M.; ADAMS, Val R. **Targeting the PD-1 pathway in pediatric solid tumors and brain tumors.** *OncoTargets and Therapy*, v. 10, p. 2097–2106, 2017. Disponível em: DOI: 10.2147/OTT.S124008. Acesso em: 15 set. 2025.
- YOUNG, Jacob S. et al. **Immunotherapy for high-grade gliomas: a clinical update and practical considerations for neurosurgeons.** *World Neurosurgery*, v. 124, p. 397–409, 2019. Disponível em: DOI: 10.1016/j.wneu.2018.12.222. Acesso em: 15 set. 2025.