

# Sinal Mismatch T2-FLAIR como marcador radiogenômico de astrocitomas IDH-mutante: revisão integrativa da literatura

## Mismatch T2-FLAIR signal as a radiogenomic marker of IDH-mutant astrocytomas: integrative literature review

Cecília Schimure Camargo<sup>1</sup>.

Samya Hamad Mehanna<sup>1</sup>.

Victor Manuel Lenz Tolentino<sup>2</sup>.

Ricardo Rabello Ferreira<sup>1</sup>.

1 Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

2 Centro de Diagnóstico Água Verde (CEDAV), Curitiba, Paraná, Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever os dados de associação já reportados na literatura sobre tumores da classe astrocítica com mutação IDH e a positividade do sinal de “mismatch” T2-FLAIR. **Materiais e Métodos:** Revisão integrativa de literatura, centrada na questão: “Quais achados radiológicos são preditores para identificação dos astrocitomas IDH mutantes?”, utilizando-se das seguintes bases de dado: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO e LILACS. Os descriptores utilizados foram “T2 FLAIR mismatch”, “mutant IDH” e “astrocytoma” e seus respectivos em português. Elegendo apenas revisões sistemáticas e meta-análises, 30 artigos foram encontrados e ao final, 14 publicações foram selecionadas seguindo os critérios de elegibilidade. **Resultados:** O sinal de incompatibilidade-FLAIR ponderado em T2 revelou-se como um biomarcador altamente específico para astrocitomas IDH mutante em pacientes jovens que não apresentam a codeleção 1p/19q, embora o atual estudo apresente fatores que limitam a sua sensibilidade de diagnóstico. **Conclusão:** Observou-se uma necessidade de integração entre os recursos biomoleculares e a padronização dos exames radiológicos a fim de ampliar a consistência da aplicabilidade do sinal de incompatibilidade T2-FLAIR.

**Palavras-chave:** Neoplasias do sistema nervoso central. Biomarcadores tumorais. Astrocitoma.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the association data already reported in the literature on astrocytic tumors with IDH mutation and the positivity of the “mismatch” T2-FLAIR signal. **Materials and Methods:** Integrative literature review, centered on the question: “Which radiological findings are predictors for the identification of mutant IDH astrocytomas?”, using the following databases: PubMed, Virtual Health Library (BVS), SciELO and LILACS . The descriptors used were “T2 FLAIR mismatch”, “mutant IDH” and “astrocytoma” and their respective in Portuguese. Electing only systematic reviews and meta-analyses, 30 articles were found and, in the end, 14 publications were selected following the eligibility criteria. **Results:** The T2-weighted FLAIR mismatch signal proved to be a highly specific biomarker for mutant IDH astrocytomas in young patients who lack the 1p/19q codeletion, although the current study presents factors that limit its diagnostic sensitivity. **Conclusion:** There was a need for integration between biomolecular resources and the standardization of radiological exams in order to increase the consistency of the applicability of the T2-FLAIR mismatch signal.

**Keywords:** Central nervous system neoplasms. Biomarkers, tumor. Astrocytoma.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos da licença Creative Commons CC BY.

**Autor correspondente:** Samya Hamad Mehanna, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Rua Padre Anchieta, 2770, Bigorrilho, Curitiba, Paraná, Brasil. CEP: 80730-000. E-mail: samyahm88@gmail.com

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 05 Jun 2023; Revisado em: 19 Mar 2024; Aceito em: 06 Ago 2024.

## INTRODUÇÃO

Aproximadamente 6,8/100.000 adultos com mais de 40 anos são diagnosticados com gliomas de origem astrocitária anualmente em todo o mundo, ocasionando morbi e mortalidade substanciais.<sup>1,2</sup> Os tumores astrocíticos apresentam o tipo histológico mais frequente de neoplasia primária do Sistema Nervoso Central (SNC), com incidência maior em populações brancas do que em asiáticas ou africanas,<sup>3</sup> havendo pequena predominância de homens.<sup>4</sup>

O Astrocitoma IDH-mutante é um tumor de infiltração difusa do parênquima cerebral e tem como características moleculares em uma parcela dos casos a presença a mutação IDH1 ou IDH2 e que, na ausência da codeleção 1p/19q, frequentemente estão associados a alterações nos ATRX e/ou TP53.<sup>4</sup> A mediana idade dos pacientes portadores de astrocitoma IDH-mutante é de 36 anos no momento do diagnóstico.<sup>1</sup>

Em 2021, com o avanço da genética molecular, foi proposta pela Organização Mundial da Saúde (WHO) uma nova classificação integrada utilizando marcadores genômicos.<sup>1</sup> Os tumores astrocíticos que possuem mutação de genes IDH1 ou IDH2 passaram a ser denominados “Astrocitoma IDH-mutante”, subdivididos em graus 2, 3 ou 4 conforme características histopatológicas.<sup>5</sup> Em contrapartida, astrocitomas grau 4 que não apresentam a mutação IDH, e eram antigamente denominados de glioblastoma primário, passaram a ser classificados como “Glioblastoma IDH-selvagem”.

Contextualizando, as mutações de IDH marcam o início da patogênese de determinadas neoplasias gliais, conferindo aumento na funcionalidade das enzimas metabólicas IDH1 e IDH2. Essas enzimas passam a produzir em maior quantidade o oncometabólito 2-hidroxiglutarato, cujos efeitos nos estados epigenômicos celulares e na regulação gênica alteram drasticamente a homeostase celular, facilitando, por exemplo, perdas funcionais em genes como ATRX e TP53, os quais respectivamente estão associados a instabilidade genômica e supressão tumoral.

Os astrocitomas IDH-mutante apresentam comportamento diferente nos exames de imagem. Na avaliação por ressonância magnética, é identificado como uma lesão com bordas mal definidas, associada ao acometimento da substância branca cerebral subcortical e expansão do córtex adjacente. O sinal de “mismatch” T2-FLAIR, um achado radiológico em que há predomínio do sinal hiperintenso na sequência ponderada em T2 no interior da lesão e perda desse sinal na sequência FLAIR,<sup>6</sup> é uma das ferramentas radiológicas que podem reformular as estratégias de diagnósticos dos astrocitomas.

Desde modo, o aumento da disponibilidade de ferramentas de diagnóstico e a melhor qualidade dos dados do registro de câncer,<sup>3</sup> associados a nova classificação de 2021 da WHO, tem um efeito promissor na estratificação e consequentemente na escolha das terapias mais efetivas, e finalmente, no prognóstico desses pacientes.

## MÉTODO

Trata-se de revisão integrativa de literatura realizada conforme as seguintes etapas: 1) elaboração da questão de pesquisa; 2) busca na literatura; 3) avaliação dos dados – foco na qualidade; 4) análise dos dados – divisão, exposição e comparação; 5) apresentação dos resultados.<sup>7</sup> A busca na literatura ocorreu no período de 25 de novembro a 15 de dezembro de 2022.

A questão norteadora do presente estudo foi: “Quais achados radiológicos são preditores para identificação dos astrocitomas IDH mutantes?”. As bases de dados utilizadas foram PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO e LILACS. Os descritores utilizados foram: T2-FLAIR mismatch, mutant IDH, and astrocytoma (mismatch T2-FLAIR, IDH mutante e astrocitoma), consultados no *Descritores em Ciências da Saúde* (DeCS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH). Para a combinação dos descritores foi utilizado o operador booleano “AND”.

O *Oxford Center for Evidence-based Medicine*<sup>8</sup> define que as revisões sistemáticas de literatura/meta-análise e estudos de coorte compõem os dois maiores níveis de evidência científica. Dessa forma, somente os trabalhos correspondentes a essas categorias foram selecionados para compor a amostra final.

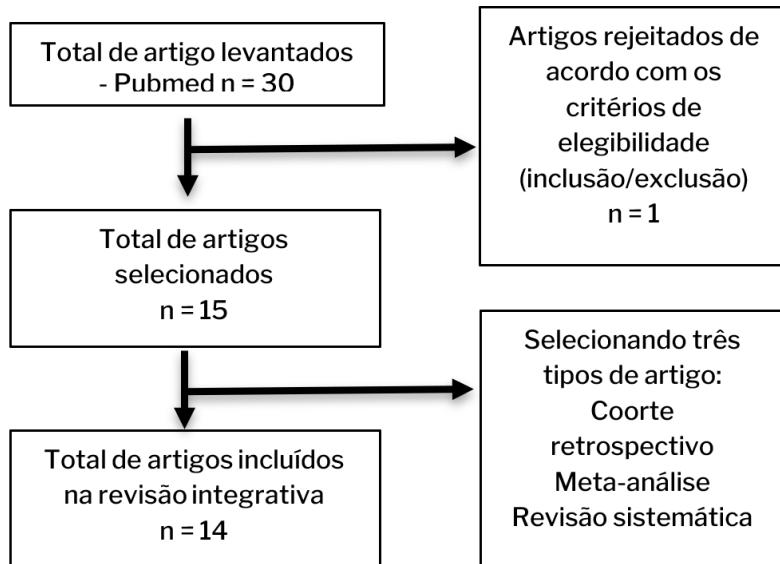
Os critérios de inclusão foram: artigos que responderam a pergunta de pesquisa, que tenham sido publicados nos últimos três anos (2020,2021,2022), e escritos em português, inglês ou espanhol. Foram excluídos artigos com pacientes pediátricos ou em processo pós-operatório, além de trabalhos com menor nível de evidência (estudos caso-controle, série de casos, relato de caso, etc).

A busca dos artigos foi realizada de forma independente pelos pesquisadores. Inicialmente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos, com a seleção criteriosa dos artigos conforme os critérios de elegibilidade anteriormente descritos. Em seguida, os trabalhos foram lidos na íntegra, e então, selecionados para compor a amostra final. Foi utilizado o software Mendeley para organização dos artigos selecionados.

## RESULTADOS

A busca inicial nas bases de dados resultou em 30 publicações. Em seguida, foi realizada a leitura do título e resumo dos artigos. Nessa fase, 15 artigos foram excluídos segundo os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

Assim, 15 trabalhos foram lidos na íntegra e destes, um foi excluído, por abordar uma outra classe de gliomas, totalizando, portanto, 14 trabalhos incluídos para compor esta revisão integrativa (Figura 1). O Quadro 1 sistematiza os autores, ano, país, revista e metodologia utilizada nas publicações selecionadas pelos autores.

**Figura 1.** Fluxograma da seleção de artigos.**Quadro 1.** Fluxograma da seleção de artigos.

Título	Metodologia	Resultado
<i>The reliability and interobserver reproducibility of T2/FLAIR mismatch in the diagnosis of IDH-mutant astrocytomas</i>	Coorte retrospectivo	A positividade de desajuste T2/FLAIR foi observada em 34,6% dos pacientes, sendo 56% nos astrocitomas mutantes de IDH e 9,30% nos oligodendrogiomas. Não houve positividade nos astrocitomas IDH-wt. A precisão para prever astrocitomas mutantes de IDH foi de 70,3%. O acordo entre radiologistas foi moderado (0,61).
<i>T2-FLAIR Mismatch Sign Is Caused by Long T1 and T2 of IDH-mutant, 1p19q Non-codeleted Astrocytoma</i>	Coorte retrospectivo	Lesões com desajuste T2-FLAIR têm tempos de relaxamento T1 e T2 longos, enquanto as sem desajuste têm tempos curtos a moderados. Tumores IDH-wildtype apresentam tempos de relaxamento curtos. Tumores IDH-mutados com deleção 1p/19q têm uma distribuição de dados mais restrita. Reduzir o TI em imagens FLAIR sintéticas melhora a visualização do desajuste T2-FLAIR, mas isso não ocorre em tumores IDH-wildtype.
<i>Impact of inversion time for FLAIR acquisition on detectability of T2-FLAIR mismatch for non-CODEL-mutant IDH astrocytomas</i>	Coorte retrospectivo	Usar TI menor que 2.400 ms para FLAIR melhora a detecção do sinal de desajuste T2-FLAIR em astrocitomas IDHmt, não codeletados, aumentando a frequência de 0,34 para 0,76 ( $p = 0,0009$ ). A especificidade foi de 100% e a sensibilidade de 60%, com valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 75%. No conjunto de dados TCIA/TCGA, esses valores melhoraram significativamente, aumentando a área sob a curva ROC de 0,63 para 0,87.
<i>"Real world" use of a highly reliable imaging sign: "T2-FLAIR mismatch" for identification of IDH mutant astrocytomas</i>	Coorte retrospectivo	O estudo mostrou que o sinal de desajuste T2-FLAIR é altamente confiável na identificação de astrocitomas mutantes de IDH, com sensibilidade e especificidade elevadas. Esses resultados indicam sua potencial aplicação clínica como uma ferramenta não invasiva importante nesse contexto, após validação na prática médica.

Continua.

Continuação.

**Quadro 1.** Fluxograma da seleção de artigos.

Título	Metodologia	Resultado
<i>Conventional MRI features can predict the molecular subtype of adult grade 2–3 intracranial diffuse gliomas</i>	Coorte retrospectivo	O estudo com 119 pacientes mostrou que o sinal de desajuste T2-FLAIR foi altamente preditivo para identificar astrocitomas mutantes de IDH, especialmente quando o desajuste era > 50% ou 25-50%. Margens bem definidas também foram indicativas desse subtipo. Características como realce, necrose e hemorragia foram mais comuns em glioblastomas moleculares (IDH wt), enquanto a calcificação foi associada ao status IDH mut/1p/19q codel. Um algoritmo simples baseado nessas características teve 91,8% de precisão na predição do genótipo.
<i>The T2-FLAIR Mismatch Sign as an Imaging Indicator of IDH-Mutant, 1p/19q Non-Codeleted Lower Grade Gliomas: A Systematic Review and Diagnostic Accuracy Meta-Analysis</i>	Revisão sistemática e meta-análise da literatura	O estudo analisou 392 estudos e incluiu 12 na análise quantitativa, totalizando 1736 pacientes com gliomas de Grau II ou III. O sinal de desajuste T2-FLAIR foi significativamente associado ao diagnóstico de gliomas de baixo grau IDHmut-Noncodel, com sensibilidade de 40% e especificidade de 97%. A avaliação do viés mostrou baixo risco em geral, exceto em três estudos onde o risco foi alto devido à forma como as imagens de ressonância magnética foram avaliadas.
<i>Clinicopathological analysis of T2-FLAIR mismatch sign in lowergrade gliomas</i>	Coorte retrospectivo	O estudo envolveu 64 pacientes com gliomas de baixo grau, analisando o sinal de desajuste T2-FLAIR em diferentes subtipos. O sinal foi mais comum em astrocitomas mutantes de IDH (45%), em comparação com oligodendrogliomas (5%) e astrocitomas selvagens de IDH (5%). A presença do sinal teve um valor preditivo positivo de 83% e um valor preditivo negativo de 77% para identificar astrocitomas mutantes de IDH. Não houve associação entre o sinal e idade, sexo ou localização do tumor, e sua presença não afetou significativamente a sobrevida dos pacientes. Alterações microcísticas foram significativamente associadas ao sinal em astrocitomas mutantes de IDH.
<i>IDH-Mutant Low-grade Glioma: Advances in Molecular Diagnosis, Management, and Future Directions</i>	Revisão sistemática da literatura	O artigo aborda os avanços no diagnóstico molecular, manejo e direções futuras para gliomas de baixo grau mutantes de IDH. Destaca-se a importância da identificação da mutação IDH na estratificação do prognóstico e orientação do tratamento. A ressecção máxima segura é crucial no tratamento desses tumores. São necessárias abordagens terapêuticas mais personalizadas com base em características moleculares específicas. O acompanhamento a longo prazo é fundamental devido ao potencial de progressão para gliomas de grau mais alto.
<i>Radiomics and qualitative features of multiparametric MRI predict molecular subtypes in patients with low-grade glioma</i>	Coorte retrospectivo	O modelo radiômico inicial com 17 características teve AUCs de 0,6557, 0,6830 e 0,7579 para IDHwt, IDHmut-noncodel e IDHmut-codel, respectivamente. Ao adicionar características qualitativas e fatores clínicos, as AUCs melhoraram para 0,8623, 0,8056 e 0,8036, respectivamente, com acurárias balanceadas de 0,8924, 0,8066 e 0,8095.
<i>Magnetic resonance imaging criteria for prediction of isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation status in patients with grade II–III astrocytoma and oligodendrogloma</i>	Coorte retrospectivo	O estudo encontrou que a mutação IDH foi positiva em 82,5% dos tumores histopatologicamente e em 54,4% radiologicamente, com sensibilidade de 63,8% e especificidade de 90%. Gliomas selvagens de IDH mostraram mais restrição à difusão, enquanto os mutantes de IDH eram menos propensos a apresentar realce de contraste e tinham graus mais baixos. Não houve relação entre características tumorais, mutação IDH e sobrevida global, e o tempo de sobrevida mediano não foi alcançado.

Continua.

Conclusão.

**Quadro 1.** Fluxograma da seleção de artigos.

Título	Metodologia	Resultado
<i>The Histopathologic and Radiologic Features of T2-FLAIR Mismatch Sign in IDH-Mutant 1p/19q Non-codeleted Astrocytomas</i>	Coorte retrospectivo	Na análise patológica, os tumores com mutação IDH tinham núcleos com muitos microcistos, enquanto as bordas tinham fibrilas neurogliais abundantes e maior celularidade. Já os tumores sem mutação IDH tinham núcleos com fibrilas neurogliais altamente concentradas. Na análise de ADC, os tumores com mutação IDH apresentaram valores significativamente mais altos no núcleo em comparação com a borda ( $P < 0,001$ ), mas não houve diferença significativa nos tumores sem mutação IDH ( $P = 0,12$ ). A razão Core/Borda de valores de ADC foi significativamente maior nos tumores com mutação IDH ( $P < 0,001$ ).
<i>Imaging-based stratification of adult gliomas prognosticates survival and correlates with the 2021 WHO classification</i>	Coorte retrospectivo	A estratificação baseada em imagem foi significativa na previsão da sobrevida, com boa concordância entre os observadores. Os gliomas dos tipos I, II e III da IBGS mostraram boa especificidade na identificação de diferentes subtipos de glioma, incluindo oligodendroglioma IDHmut 1p/19q-codel, astrocitoma IDHmut 1p/19q não-codel e glioblastoma IDH selvagem. Esses achados indicam que a estratificação baseada em imagem pode ser útil na predição de subtipos específicos de glioma, com potenciais implicações para o planejamento do tratamento.
<i>Reproducible imaging-based prediction of molecular subtype and risk stratification of gliomas across T2-FLAIR mismatch in isocitrate dehydrogenase mutant astrocytomas: Variability and evolution</i>	Coorte retrospectivo	Parâmetros de imagem reproduzíveis, como a presença de necrose, desajuste T2/FLAIR, cisto interno e realce de contraste predominante, foram identificados com > 50% de concordância entre os leitores. Na validação, a predição do tipo de risco 5 teve o melhor desempenho diagnóstico, seguido pelo tipo de risco 2 e tipo de risco 1. Os tipos de risco 3 e 4 foram difíceis de prever visualmente. Esses parâmetros possibilitam a predição de glioblastoma IDH selvagem, oligodendroglioma IDH mutante/1p19q co-deleção e astrocitoma difuso IDH mutante.
<i>T2-FLAIR mismatch in isocitrate dehydrogenase mutant astrocytomas: Variability and evolution</i>	Coorte retrospectivo	A inclusão de tumores geográficos aumentou a sensibilidade do sinal de desajuste T2FM em 30% entre os astrocitomas sem diminuição da especificidade para a mutação IDH. Os tumores com características de T2FM eram mais císticos, menos realçados e afetam pacientes mais jovens. O sinal de desajuste T2FM persistiu em tumores residuais após ressecção subtotal e desapareceu com radioterapia, persistindo em 5/8 tumores recorrentes que eram originalmente positivos para T2FM e foi identificado em tumores com características de alto grau. O sinal de desajuste T2FM foi capaz de prever o status da mutação IDH na sequenciação quando o teste de anticorpos era negativo.

## DISCUSSÃO

A primeira vez que se observou a associação entre gliomas hemisféricos difusos e o sinal de incompatibilidade T2-FLAIR foi em 2017 por Patel et al. Neste estudo, o sinal foi 100% específico, demonstrando 100% de valor preditivo positivo (PPV) e 54% de valor preditivo negativo (VPN). Já a sensibilidade apresentou percentual inferior a 46%,<sup>6</sup> sendo que pesquisas posteriores também atingiram dados similares. Dos 2.723 pacientes analisados em onze artigos publicados entre 2018 e 2022, a média da especificidade do sinal foi de 93,73% e a sensibilidade obteve valores entre 50% a 60%.<sup>9-19</sup> Ainda, a média do PPV foi 95,1%<sup>9-13,15-17</sup> dos quais

50% apresentaram 100% de especificidade e PPV.<sup>8,10,11,14</sup> Já o NPV (Negative Predictive Value) variou entre 34,6% a 77%, com média de 49,1% em seis estudos avaliados.<sup>9,11-14,17</sup>

Epidemiologicamente a presença do sinal de incompatibilidade T2-FLAIR manifestou-se de forma consistente nos pacientes mais jovens. Yeniçeri et. al. (2021) apontaram que o achado foi encontrado em mais de dois terços dos menores de 30 anos, e não foi observado em pacientes com mais de 60 anos. A idade média dos pacientes nesse estudo foi de  $38,5 \pm 11,3$  anos. Çelik et al. (2021) reportou 38,5 anos e Nam et al (2021)  $53,51 \pm 13,64$  anos a idade média dos pacientes nos seus respectivos estudos.

O sinal “mismatch” T2-FLAIR foi detectado em 28 de 38 mulheres (73,7%) e 14 de 37 homens (37,8%) no estudo de Yeniçeri et. al. (2021), mostrando-se aproximadamente 2 vezes mais frequente em mulheres do que em homens.<sup>16</sup> Apesar desses dados, alguns autores relatam que o sexo não foi estatisticamente significativo para o estudo.<sup>7,9,12,17,20</sup>

O sinal de incompatibilidade T2-FLAIR tem se revelado, portanto, como um biomarcador de imagem altamente específico para identificar gliomas IDH-mutante que não possuem codeleção 1p/19q.<sup>6</sup> A pesquisa pioneira apontou que dos quinze casos positivos para o sinal de “mismatch” T2-FLAIR, todos eram astrocitomas IDH-mutante, 1p/19q não codeletados.<sup>6</sup> Lasocki et al (2018), Broen et al (2018), Kinoshita et al.(2020) e Batchala et al. (2019) também mostraram a alta especificidade do status 1p/19q não codeletados em gliomas positivos para o sinal de “mismatch” T2-FLAIR. Complementando a pesquisa anterior, em 2022 um estudo chinês também revelou que o sinal de “mismatch” T2-FLAIR é o método que mais tem contribuído para prever o subtipo IDH-mutante não codeletados nos astrocitomas.<sup>21</sup>

Apesar dos estudos apontarem alta especificidade, a American Academy of Neurology (2020) relatou que o sinal de “mismatch” T2-FLAIR foi identificado em outros tipos de tumores cerebrais IDH-mutantes, entre os quais gliomas IDH-mutante 1p/19q codeletados e gliomas IDH-tipo selvagem. Assim como também é relatado que o sinal pode ser identificado em tumores neuroepiteliais desembrioplásticos (DNET).<sup>22</sup>

Desse modo, mesmo que a técnica não seja usada como critério de diagnóstico exclusivo<sup>18,23</sup> para gliomas de baixo grau IDH-mutante não-codeletado, o sinal de “mismatch” T2-FLAIR pode ainda ser um dos recursos de imagem mais promissores<sup>6,20</sup> no meio clínico. A presença do sinal “mismatch” T2-FLAIR, em conjunto com outros achados da ressonância magnética convencional em tumores infiltrativos de baixo grau, tais como, a localização na substância branca subcortical, bordos indistintos, efeito expansivo da lesão, ausência de realce e restrição à difusão, somados às alterações específicas em métodos avançados como a perfusão e espectroscopia, poderão favorecer a identificação do glioma de baixo grau IDH-mutante 1p/19q não-codeletado sobre outros tumores como os oligodendrogliomas e glioblastoma.

Outro fator relevante levantado por um grupo de pesquisadores em 2021, foi a associação de características histopatológicas e por imagem com o sinal de “mismatch” T2-FLAIR em astrocitomas IDH-mutantes. Embora a relação ainda seja desconhecida, Fujita et al 2021 apontou que a diferença microestrutural destes tumores é refletida diretamente no sinal de “mismatch” T2-FLAIR.

Apesar de Patel et al. (2017), em seu estudo inicial, citarem que não houve resultados significativos para a presença de microcistos na análise histológica, Deguchi et al (2020) apontaram que a formação de microcistos nas lesões é

crucial na identificação do sinal de “mismatch” T2-FLAIR. Nesse estudo, entre os 22 pacientes da amostra com gliomas IDH-mutantes, a presença de microcistos foi encontrada em oito pacientes, dos quais sete apresentaram “mismatch” nas sequências T2 e FLAIR.

Com o auxílio da análise histológica complementar na classificação tumoral, inclusive, obteve-se melhores índices de sensibilidade (89,5%) entre os estudos que analisaram gliomas de baixo grau.<sup>24</sup> Os autores afirmam que a razão desses resultados significativamente superiores se deve à combinação dos parâmetros do histograma do coeficiente de difusão aparente (ADC) e do volume sanguíneo cerebral (CBV) somados à presença do sinal de “mismatch” T2-FLAIR. Yang et al (2020) em sua pesquisa endossam que a combinação desses achados pode melhorar a precisão para prever o status molecular dos gliomas de baixo grau, principalmente no que tange os oligodendrogliomas, já que estes possuem a com codeleção 1p/19q e têm melhor prognóstico do que os astrocitomas IDH-mutante 1p/19q não-codeletados.

Deguchi et al. (2020) acreditam que a possibilidade de detecção dos astrocitomas de baixo grau IDH-mutantes, através de exames de imagem, está nas diferenças da celularidade e no microambiente dos tumores. O ADC reflete a difusividade das moléculas de água no tecido, sendo encontrado com valores mais baixos na borda, hiperintensa em FLAIR. Enquanto no interior, hipointenso na sequência T2, destes tumores, os valores mais altos de ADC são encontrados.<sup>25</sup> Estes conjuntos podem capturar a diferença microestrutural subjacente ao sinal de incompatibilidade T2-FLAIR.<sup>26,27</sup>

Dessa forma, a diferença microestrutural em astrocitomas IDH-mutante reflete diretamente no sinal de “mismatch” T2-FLAIR. Além disso, a região hiperintensa em T2 apresentou valores de ADC significativamente mais altos do que a hipointensa dentro do sinal de “mismatch”.

Essas diferenças histopatológicas e por imagem na ressonância magnética dependentes da região foram achados exclusivos do sinal de “mismatch” T2-FLAIR.<sup>24</sup> Os autores concluem, portanto, que a região central é constituída por alterações microcísticas acompanhadas de valores de ADC elevados e a região marginal por fibrilas neurogliais e celularidade, acompanhada de valores de ADC mais baixos.<sup>24</sup>

Apesar dos resultados positivos acerca do sinal de “mismatch” T2-FLAIR, ainda existem fatores limitantes para essa metodologia. A variabilidade interobservador, por exemplo, é um dos aspectos que dificultam a aplicabilidade clínica desse recurso. Somente no estudo de Kinoshita et al (2020) o coeficiente kappa de Cohen variou de  $\bar{\gamma} = 0,32$  a  $0,60$ . Ainda assim, a confiabilidade entre os avaliadores na maioria dos estudos provou ser elevada<sup>6,10,12,28</sup> ( $\bar{\gamma} = 0,78$ ).

Embora os resultados de concordância interobservador sejam elevados, ainda nota-se uma necessidade de padronizar

os achados de imagem para aumentar a precisão do diagnóstico. Além disso, o sinal de “mismatch” não é definido de forma consistente, podendo variar ao longo dos estudos, com percentuais acima de 50% a 75% de variabilidade.<sup>18</sup>

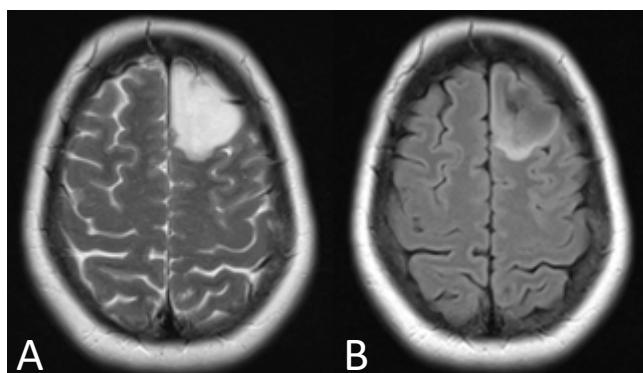
Essa inconsistência é preponderante nos casos em que há discordância entre os observadores.<sup>18</sup> A presença de cistos intratumorais e necrose também podem levar a falsos positivos. Esses fatores comprometem uma leitura análoga entre os radiologistas.<sup>28</sup>

A necessidade de aprimoramento da técnica na detecção do sinal “mismatch” T2-FLAIR também é um fator abordado pelos pesquisadores. Um estudo japonês no início de 2021 levantou dados sobre o tempo de inversão (TI), tempo que o pulso demora para atingir o obstáculo e refletir na força de pulso invertido, na aquisição de imagens. De acordo com os autores, o TI ideal deve estar entre 2.100 e 2.700 ms nos exames em aparelhos 3T, sendo 2.400 ms FLAIR, a média obtida desse valor.<sup>13</sup> Observou-se também que a conversão do tempo de inversão em 1,5T para 3T permitiu uma comparação uniforme do FLAIR adquirido em aparelhos de ressonância magnética de 1,5T e 3T.<sup>13</sup>

Deste modo, o ajuste de TI poderia aumentar a frequência de aparecimento do sinal de “mismatch” T2-FLAIR em astrocitomas IDH mutantes, visto que os efeitos longos de T1 e T2 são a possível causa do sinal de “mismatch” T2-FLAIR e que a configuração do tempo de inversão pode ter impacto no resultado da imagem adquirida.<sup>13</sup>

O astrocitoma IDH-mutante, particularmente os sem codeleção 1p/19q, frequentemente apresenta tempos de relaxamento T1 e T2 prolongados. Nesses casos, o sinal de “mismatch” T2-FLAIR tornou-se uma característica de imagem altamente específica para sua identificação<sup>13</sup> (Figura 2A e 2B).

**Figura 2.** (A) Exame de ressonância magnética ponderada na sequência T2, presença no interior da lesão glial de um predomínio do sinal hiperintenso completo. (B) Exame de ressonância magnética ponderada na sequência FLAIR, a lesão exibe sinal relativamente hipointenso em sua maior parte quando comparadas à T2, com exceção de uma borda periférica de sinal hiperintenso.



Apesar dos resultados promissores sobre o sinal de incompatibilidade T2-FLAIR, existem limitações significativas nos estudos incluídos e variabilidade nos resultados. A variação de avaliação interobservador é um desafio, associados à inconsistência do sinal de “mismatch” T2-FLAIR ao longo dos estudos, com percentuais de variabilidade entre 50% e 75%, o que compromete a reproduzibilidade dos achados. Além disso, fatores como a presença de cistos intratumorais e necrose podem levar a falsos positivos, dificultando a interpretação uniforme entre radiologistas.

A padronização dos parâmetros de imagem e a otimização técnica, como ajustes no tempo de inversão (TI), são necessários para aumentar a precisão e confiabilidade dos diagnósticos. Esses aspectos críticos destacam a necessidade de mais pesquisas e melhorias metodológicas para consolidar o uso clínico do sinal de “mismatch” T2-FLAIR na identificação de gliomas IDH-mutantes, visto que as implicações clínicas desta detecção são significativas, especialmente na identificação de gliomas IDH-mutantes não codeletados 1p/19q.

É notável entre os pesquisadores que a alta especificidade desse sinal pode ajudar a diferenciar características moleculares dos astrocitomas, auxiliando no planejamento terapêutico e prognóstico. No entanto, para otimizar seu uso clínico, é necessário focar na padronização dos critérios de imagem, explorar a combinação do sinal T2-FLAIR com outros métodos radiológicos, como perfusão e espectroscopia, para melhorar a precisão diagnóstica. Ademais, é crucial avaliar a aplicabilidade do sinal em populações mais amplas e diversificadas, e explorar a relação com características histopatológicas específicas para reforçar seu valor como biomarcador.

## CONCLUSÃO

A importância de adaptar a sequência FLAIR na imagem dos tumores, somado à necessidade de padronizar leitura da RM entre os neuroradiologistas, é fundamental para aumentar a aplicabilidade dos exames radiológicos na classificação molecular dos gliomas. Além disso, com as atualizações de 2021 da OMS, os marcadores genéticos, com destaque à mutação do IDH, podem aumentar o potencial diagnóstico, reduzir a ambiguidade na determinação do status de incompatibilidade e levar a utilização deste método de forma mais consistente na prática clínica.

## REFERÊNCIAS

1. Molinaro AM, Taylor JW, Wiencke JK, Wrensch MR. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(7):405-417.
2. Leece R, Xu J, Ostrom QT, Chen Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003-2007. *Neuro Oncol.* 2017;19(11):1553-1564.
3. Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1553-1568.
4. World Health Organization. Central nervous system tumors: WHO classifications of tumors. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. 565p.
5. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-1251.
6. Patel SH, Poisson LM, Brat DJ, Zhou Y, Cooper L, Snuderl M, et al. T2-FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TCIA Project. *Clin Cancer Res.* 2017;23(20):6078-6085.
7. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs.* 2005;52(5):546-53.
8. Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) [internet]. Oxford: University of Oxford; 2009 [acesso em: 17 outubro 2022]. Available from: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
9. Broen MP, Smits M, Wijnenga MM, Dubbink HJ, Anten MH, Schijns OE, et al. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: a validation study. *Neuro Oncol.* 2018;20(10):1393-1399.
10. Lasocki A, Gaillard F, Gorelik A, Gonzales M. MRI Features Can Predict 1p/19q Status in Intracranial Gliomas. *AJR Am J Neuroradiol.* 2018;39(4):687-692.
11. Batchala PP, Muttikkal TJ, Donahue JH, Patrie JT, Schiff D, Fadul CE, et al. Neuroimaging-Based Classification Algorithm for Predicting 1p/19q-Codeletion Status in IDH-Mutant Lower Grade Gliomas. *AJR Am J Neuroradiol.* 2019;40(3):426-432.
12. Deguchi S, Oishi T, Mitsuya K, Kakuda Y, Endo M, Sugino T, et al. Clinicopathological analysis of T2-FLAIR mismatch sign in lower-grade gliomas. *Sci Rep.* 2020;10(1):10113.
13. Kinoshita M, Arita H, Takahashi M, Uda T, Fukai J, Ishibashi K, et al. Impact of Inversion Time for FLAIR Acquisition on the T2-FLAIR Mismatch Detectability for IDH-Mutant, Non-CODEL Astrocytomas. *Front Oncol.* 2021;10:596448.
14. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Cancer Stat Facts: Cancer of Any Site [Internet]. Maryland: National Cancer Institute; 2020 [acesso em: 13 novembro 2022]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>
15. Lasocki A, Buckland ME, Drummond KJ, Wei H, Xie J, Christie M, et al. Conventional MRI features can predict the molecular subtype of adult grade 2-3 intracranial diffuse gliomas. *Neuroradiology.* 2022;64(12):2295-2305.
16. Yeniçeri İÖ, Yıldız ME, Özduman K, Danyeli AE, Pamir MN, Dinçer A. The reliability and interobserver reproducibility of T2/FLAIR mismatch in the diagnosis of IDH-mutant astrocytomas. *Diagn Interv Radiol.* 2021;27(6):796-801.
17. Çelik S, Öven BB, Demir MK, Yılmaz EÇ, Kanan D, Özdamarlar U, et al. Magnetic resonance imaging criteria for prediction of isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation status in patients with grade II-III astrocytoma and oligodendrogloma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;207:106745.
18. Adamou A, Beltsios ET, Papanagiotou P. The T2-FLAIR Mismatch Sign as an Imaging Indicator of IDH-Mutant, 1p/19q Non-Codeleted Lower Grade Gliomas: A Systematic Review and Diagnostic Accuracy Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9):1620.
19. Kamble AN, Agrawal NK, Koundal S, Bhargava S, Kamble AN, Joyner DA, et al. Imaging-based stratification of adult gliomas prognosticates survival and correlates with the 2021 WHO classification. *Neuroradiology.* 2023;65(1):41-54.
20. Jain R, Johnson DR, Patel SH, Castillo M, Smits M, van den Bent MJ, et al. "Real world" use of a highly reliable imaging sign: "T2-FLAIR mismatch" for identification of IDH mutant astrocytomas. *Neuro Oncol.* 2020;22(7):936-943.
21. Suh CH, Kim HS, Jung SC, Choi CG, Kim SJ. Imaging prediction of isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation in patients with glioma: a systemic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2019;29(2):745-758.
22. Huang RY, Young RJ, Ellingson BM, Veeraraghavan H, Wang W, Tixier F, et al. Volumetric analysis of IDH-mutant lower-grade glioma: a natural history study of tumor growth rates before and after treatment. *Neuro Oncol.* 2020;22(12):1822-1830.
23. Onishi S, Amatya VJ, Kolakshyapatil M, Takano M, Yonezawa U, Taguchi A, et al. T2-FLAIR mismatch sign in dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Eur J Radiol.* 2020;126:108924.
24. Throckmorton P, Gruber JJ. T2-FLAIR mismatch in isocitrate dehydrogenase mutant astrocytomas: Variability and evolution. *Neurology.* 2020;95(11).
25. Lee MK, Park JE, Jo Y, Park SY, Kim SJ, Kim HS. Advanced imaging parameters improve the prediction of diffuse lower-grade gliomas subtype, IDH mutant with no 1p19q codeletion: added value to the T2/FLAIR mismatch sign. *Eur Radiol.* 2020;30(2):844-854.
26. Li Q, Dong F, Jiang B, Zhang M. Exploring MRI Characteristics of Brain Diffuse Midline Gliomas With the H3 K27M Mutation Using Radiomics. *Front Oncol.* 2021;11:646267.

27. Fujita Y, Nagashima H, Tanaka K, Hashiguchi M, Hirose T, Itoh T, et al. The Histopathologic and Radiologic Features of T2-FLAIR Mismatch Sign in IDH-Mutant 1p/19q Non-codeleted Astrocytomas. *World Neurosurg.* 2021;149:e253-e260.
28. Nam YK, Park JE, Park SY, Lee M, Kim M, Nam SJ, et al. Reproducible imaging-based prediction of molecular subtype and risk stratification of gliomas across different experience levels using a structured reporting system. *Eur Radiol.* 2021;31(10):7374-7385.

**Como citar:**

Camargo CS, Mehanna SH, Tolentino VM, Ferreira RR. Sinal Mismatch T2-FLAIR como marcador radiogenômico de astrocitomas IDH-mutante: revisão integrativa da literatura. *Rev Med UFC.* 2025;65:e90750.