

Diretrizes Diagnóstico Terapêuticas
(DDT)

Tumor Cerebral no Adulto

Dezembro/2019



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019

Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec, tem como atribuição incorporar, excluir ou alterar o uso de tecnologias em saúde, tais como medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

O objetivo de um PCDT é garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde, de forma a garantir sua sustentabilidade. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de diagnóstico, condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria



de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração da DDT para Tumor Cerebral no Adulto foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 84ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O documento segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da Conitec presentes na 84ª reunião do plenário, realizada nos dias 04 e 05 de dezembro de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização deste documento.



DIRETRIZES DIAGNÓSTICO TERAPÊUTICAS (DDT)

GLIOMAS EM ADULTOS

1 – INTRODUÇÃO

Os tumores cerebrais primários são um conjunto de neoplasias malignas originárias de células de sustentação do tecido nervoso. São tumores raros, correspondendo a 2% de todos os cânceres conhecidos, porém alguns tipos mais agressivos ainda mantêm elevada mortalidade em adultos – condição pouco modificada pelo emprego das modalidades terapêuticas disponíveis (1-3).

Vários são os fatores normalmente relacionados ao risco de glioma, mas suas definições são comprometidas devido à qualidade metodológica dos estudos e mesmo os resultados significantes são limítrofes. Estudos demonstraram que alergias em geral, asma, eczema (4, 5), presença de diabetes e o consumo de vegetais (6, 7) e fatores genéticos, como os polimorfismos rs273600 e XRCC1-rs25487 (8, 9) são fatores protetores para o glioma. No entanto, outros estudos evidenciaram que fatores alimentares e metabólicos, como consumo de carne vermelha/processada, chá, café, álcool, tabaco, sobrepeso e prática de atividade física, não são fatores de risco para gliomas(10-16).

A associação entre outras formas de radiação, como radiação eletromagnética e radiação de radiofrequência, e câncer é menos clara, e os dados não suportam um papel importante para esses tipos de radiação como fatores de risco para tumores cerebrais. Numerosos estudos epidemiológicos têm procurado uma possível relação entre o uso do telefone celular e o desenvolvimento de tumores cerebrais(17, 18). Uma meta-análise não conclusiva que incluiu dados de 22 estudos caso-controle apontou um ligeiro aumento no risco associado ao uso do telefone celular(18). Além disso, o risco pareceu estar associado a um período de indução de 10 anos ou mais. A Organização Mundial da Saúde (OMS) / Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) classifica os campos eletromagnéticos de radiofrequência como possivelmente cancerígenos para os seres humanos (Grupo 2B)(19). No entanto, análises considerando mudanças nas taxas de incidência ao longo do tempo, prevalência do uso do telefone celular e período de latência não fornecem suporte para associações causais(20, 21). O uso de hormonioterapia também não está relacionado ao risco de glioma(22, 23). A radiação ionizante é o único fator de risco ambiental firmemente estabelecido para tumores cerebrais(24-29).



Uma pequena proporção de tumores cerebrais acontece devido a síndromes genéticas que estão atribuídas a maior risco de desenvolver tumores do sistema nervoso. Estes incluem neurofibromatose tipo 1, neurofibromatose tipo 2, síndrome de von Hippel-Lindau, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Turcot e síndrome do nevo basocelular. A susceptibilidade genética também desempenhou um papel na determinação do risco de tumores cerebrais, embora coletivamente essas variantes não representem uma grande proporção de risco(30-62)

2 – CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

2.1. Critérios de inclusão

- Idade \geq 18 anos
- Diagnóstico morfológico ou presuntivo de glioma.

2.2. Critérios de exclusão

- Tumores com elementos embrionários (meduloepitelioma, tumor neuroectodérmico primitivo, meduloblastoma, neuroblastoma, retinoblastoma e ependimoma),
- Tumores da região selar (adenoma hipofisário, carcinoma hipofisário e craniofaringioma),
- Tumores de origem hematopoética (linfomas, plasmocitoma e sarcoma granulocítico),
- Tumores de células germinativas (germinoma, carcinoma embrionário, tumor do seio endodérmico, coriocarcinoma, teratoma e tumores germinativos mistos),
- Tumores das meninges (meningioma, sarcomas e tumores melanocíticos),
- Tumores dos nervos cranianos e espinhais (neurofibroma, neurinoma e Schwannoma manigno)
- Metástases cerebrais.



3 – CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DA DOENÇA (CID-10)

- C71.0 Neoplasia maligna do cérebro, exceto lobos e ventrículos (neoplasia maligna supratentorial SOE);
- C71.1 Neoplasia maligna do lobo frontal;
- C71.2 Neoplasia maligna do lobo temporal;
- C71.3 Neoplasia maligna do lobo parietal;
- C71.4 Neoplasia maligna do lobo occipital;
- C71.5 Neoplasia maligna do ventrículo cerebral (exclui quarto ventrículo, C 71.7);
- C71.6 Neoplasia maligna do cerebelo;
- C71.7 Neoplasia maligna do tronco cerebral (neoplasia maligna infratentorial SOE);
- C71.8 Neoplasia maligna do encéfalo com lesão invasiva (neoplasia maligna que comprometa dois ou mais locais contíguos dentro desta categoria de três algarismos, e cujo local de origem não possa ser determinado);
- C71.9 Neoplasia maligna do encéfalo, não especificado.

4 – DIAGNÓSTICO

A avaliação inicial compreende o exame clínico neurológico detalhado e exames de neuroimagem. A extensão da doença é diagnosticada minimamente por tomografia computadorizada contrastada (TC), complementada por ressonância nuclear magnética (RNM) e espectroscopia/perfusão, quando disponíveis(63, 64).

O diagnóstico definitivo é firmado pelo estudo histopatológico. Nos pacientes candidatos à cirurgia, recomenda-se que o diagnóstico seja realizado pelo procedimento cirúrgico definitivo. Nos pacientes que não são candidatos à cirurgia primária (por condições clínicas ou localização do tumor em áreas críticas), o diagnóstico poderá ser obtido por intermédio de biópsia estereotáxica ou a céu aberto. Preferencialmente, o patologista deve ser informado sobre o quadro clínico do doente e os achados ao exame de neuroimagem. A gradação dos tumores é baseada em aspectos histopatológicos, quais sejam: atipias nucleares, índice mitótico, proliferação endotelial e grau de necrose (65).

Embora se valorize o diagnóstico histológico nos tumores cerebrais, as lesões de tronco cerebral são uma exceção, dado o potencial de complicações relacionado ao procedimento. Nesse sentido, o diagnóstico se ancora, iminentemente, na RMN, sendo que essa guia a conduta terapêutica. Embora estudos avaliando o diagnóstico de gliomas de tronco tenham mostrado resultados favoráveis para a biópsia, esta resultou em maior risco de



complicações que a RMN (66, 67). Sendo assim, biópsia estereotáxica pode ser indicada, de acordo com critério clínico, conforme a avaliação dos riscos e benefícios da técnica para o paciente.

De acordo com o número de achados histopatológicos, os gliomas são classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS)(65) em:

- OMS grau I: lesões não infiltrativas, com baixo potencial proliferativo, sem atipias nucleares, mitoses, proliferação endotelial ou necrose;
- OMS grau II: lesões em geral infiltrativas, com atipias nucleares e baixo índice mitótico, sem proliferação endotelial ou necrose;
- OMS grau III: lesões infiltrativas, com dois critérios presentes, em geral atipias nucleares e alto índice mitótico;
- OMS grau IV: lesões infiltrativas, com três ou quatro critérios presentes.

Fatores genético-moleculares de diagnóstico

Os principais marcadores genético-moleculares relacionados ao diagnóstico de gliomas são a codeleção 1p/19q, mutações no gene da Isocitrato desidrogenase (IDH) 1 e 2 e metilação de MGMT(68). Mutações no gene da IDH 1 e 2 são marcadores de gliomas de baixo grau. Quando identificadas em indivíduos com grau III indicam prognóstico favorável³⁰. Dessa forma, recomenda-se realizar, quando disponível, avaliação do status de mutação do gene IDH por imuno-histoquímica ou métodos moleculares.

A metilação do MGMT apresenta valor prognóstico e preditivo de resposta à quimioterapia.

Classificação morfológica DataSUS

M9380/3 Glioma maligno ([C71.-](#))

M9381/3 Gliomatose cerebral ([C71.-](#))

M9382/3 Glioma misto ([C71.-](#))

M9400/3 Astrocitoma SOE ([C71.-](#))

M9401/3 Astrocitoma anaplástico ([C71.-](#))

M9410/3 Astrocitoma protoplásmico ([C71.-](#))

M9411/3 Astrocitoma gemistocítico ([C71.-](#))

M9420/3 Astrocitoma fibrilar ([C71.-](#))

M9421/3 Astrocitoma pilocítico ([C71.-](#))

M9424/3 Xantocitoma pleomórfico ([C71.-](#))



- M9430/0 Astroblastoma (C71.-)
- M9440/3 Glioblastoma SOE (C71.-)
- M9441/3 Glioblastoma de células gigantes (C71.-)
- M9442/3 Gliossarcoma (C71.-)
- M9443/3 Espongioblastoma polar primitivo (C71.-)
- M9450/3 Oligodendroglioma SOE (C71.-)
- M9451/3 Oligodendroglioma anaplástico (C71.-)
- M9460/3 Oligodendroblastoma (C71.-)

Classificação patológica segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)

A classificação da OMS(65) é definida nas figuras a seguir.

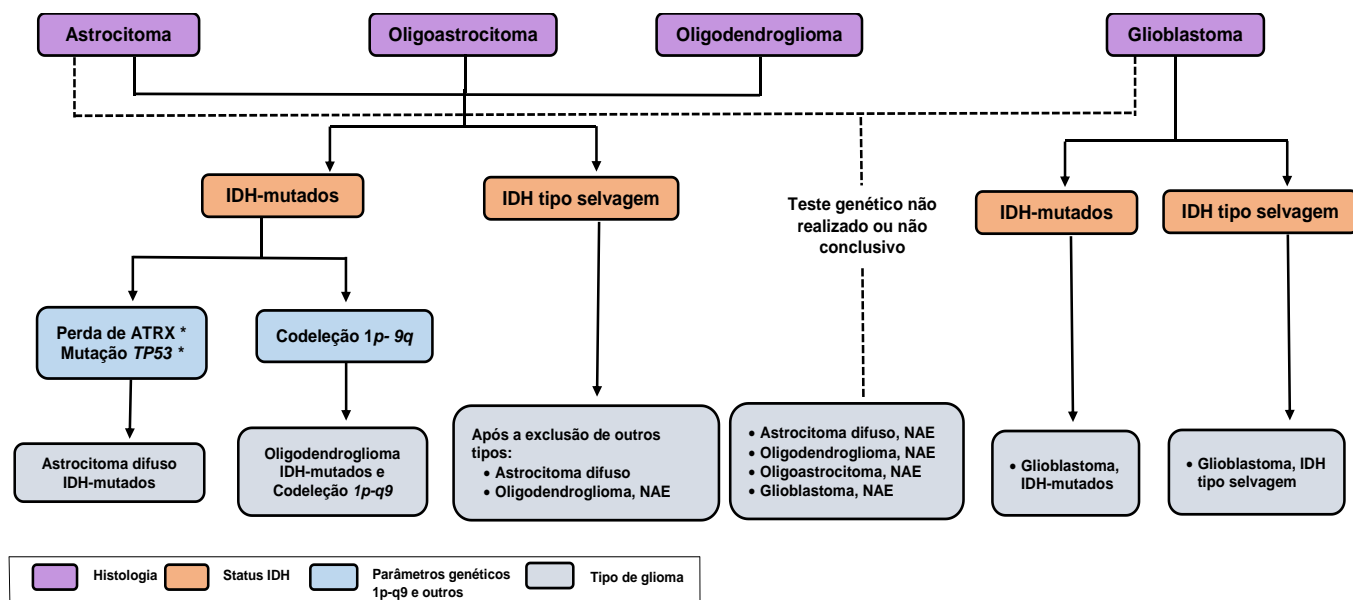


Figura 1 – Classificação da Organização Mundial da Saúde de glioma difuso. Adaptado da OMS⁶⁸.

* Característica, mas não necessária para o diagnóstico; IDH: fosfato-desidrogenase; ATRX: síndrome alfa talassemia / retardo mental ligada ao X; NAE: não anteriormente especificados;



Quadro 1 – Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de gliomas astrocíticos e oligodendrogliais.

Classificação do Tumor	Grau do Tumor	Definição * ou aspectos característicos genéticos moleculares
<i>Tumores astrocíticos</i>		
Astrocitoma difuso, IDH-mutados	II	Mutação <i>IDH1/2</i> *, mutação <i>TP53</i> , mutação <i>ATRX</i>
Astrocitoma difuso, IDH tipo selvagem	II	Sem mutação <i>IDH1/2</i>
Astrocitoma anaplásico, IDH-mutados	III	Mutação <i>IDH1/2</i> *, mutação <i>TP53</i> , mutação <i>ATRX</i>
Astrocitoma anaplásico, IDH tipo selvagem	III	Sem mutação <i>IDH1/2</i>
Glioblastoma, IDH-mutados	IV	Mutação <i>IDH1/2</i> *, mutação <i>TP53</i> , mutação <i>ATRX</i>
Glioblastoma, IDH tipo selvagem	IV	Sem mutação <i>IDH1/2</i> , mutação promotora <i>TERT</i>
Glioblastoma, NAE	IV	Teste genético não realizado ou não conclusivo
Glioma difuso da linha mediana, <i>H3 K27M</i> mutado	IV	Mutação <i>H3 K27M</i> *
<i>Tumores oligodendrogliais</i>		
Oligodendroglioma, IDH-mutados e codeleção 1p/19q	II	Mutação <i>IDH1/2</i> *, codeleção 1p/19q*, sem mutação <i>ATRX</i> , mutação promotora <i>TERT</i>
Oligodendroglioma, NAE	II	Teste genético não realizado ou não conclusivo
Oligoastrocitoma, NAE	II	Teste genético não realizado ou



		não conclusivo
Oligodendroglioma anaplásico, IDH-mutados e codeleção 1p/19q	III	Mutação <i>IDH1/2</i> *, codeleção 1p/19q*, sem mutação <i>ATRX</i> , mutação promotora <i>TERT</i>
Oligodendroglioma anaplásico, NAE	III	Teste genético não realizado ou não conclusivo
Oligoastrocitoma anaplásico, NAE	III	Teste genético não realizado ou não conclusivo

* Alterações que definem a entidade de classificação da OMS são marcadas por um asterisco; IDH: fosfato-desidrogenase; *ATRX*: síndrome alfa talassemia / retardo mental ligada ao X; NAE: não anteriormente especificados;

5 - TRATAMENTO

Os pacientes devem ser avaliados e o plano de tratamento determinado por uma equipe multidisciplinar especializada, incluindo neurocirurgiões, oncologistas, radioterapeuta, patologista e neuroradiologista(69).

Corticosteroides: Corticosteroides (geralmente dexametasona 8-16 mg/dia), ou seja, utilizar de 2 a 4 comp/dia conforme prescrição, permitem uma redução rápida do edema associado ao tumor e melhoram os sintomas clínicos. Os níveis de glicose dos pacientes precisam ser monitorados. Os esteroides não são necessários em pacientes sem aumento da pressão intracraniana ou na ausência de déficits neurológicos associados ao edema. Não há necessidade de terapia prolongada com esteroides após ressecção tumoral ou profilaxia durante a radioterapia em pacientes assintomáticos. É recomendado reduzir rapidamente e descontinuar os corticosteroides para evitar a toxicidade associada à exposição prolongada, p.ex. miopatia e fraqueza, linfopenia e risco de infecção, osteoporose e síndrome de Cushing(69).

Antiepilépticos: são indicados em pacientes com convulsões; no entanto, o uso profilático de anticonvulsivantes fora da fase perioperatória não é indicado. Após a ressecção do tumor, a indicação de terapia anti-convulsiva só deve ser utilizada se ocorrerem convulsões(70, 71). Recomenda-se cautela e vigilância com o uso de fenitoína durante a radioterapia, pelo risco de síndrome de Steven-Johnson. Igualmente se recomenda vigilância com o uso de ácido valpróico por potencializar fadiga e plaquetopenia, em uso concomitante com o tratamento



sistêmico. Estudos comparando a eficácia entre os anticonvulsivantes, em pacientes com gliomas, não foram capazes de demonstrar superioridade de um em detrimento ao outro(72-77).

Anticoagulantes: Os pacientes com glioma apresentam risco aumentado de eventos tromboembólicos devido a um estado pró-trombótico induzido pelo próprio tumor, pela quimioterapia, imobilização e uso de esteroides(78). A anticoagulação profilática não é recomendada, porém a investigação ativa está recomendada diante de suspeita de tromboembolismo e, se confirmada, deverá ser tratada. A presença de um tumor cerebral não é uma contraindicação para o uso de anticoagulantes padrão em pacientes com trombose comprovada(69).

5.1. Gliomas graus I e II

5.1.1. Tratamento cirúrgico

A cirurgia é o tratamento de escolha para os tumores cerebrais. A ressecção tumoral deve ser máxima, desde que a função neurológica não seja comprometida pela extensão da ressecção, já que confere valor prognóstico(79). Quando a ressecção microcirúrgica não é segura (por exemplo, devido à localização do tumor ou condição clínica do paciente), uma biópsia deve ser realizada(69).

5.1.2. Radioterapia

Os fatores relacionados ao paciente, ao tumor e ao tipo de ressecção realizada, interferem no prognóstico e na terapia adjuvante. A sobrevivência mediana para pacientes com astrocitoma, glioma misto e oligodendroglioma foi, respectivamente, de 5,2, 5,6 e 7,2 anos nos EUA entre 2001 e 2011(80). Além de existir uma correlação entre idade e histologia, pacientes jovens tendem a apresentar lesões de baixo grau associadas à localização de acesso cirúrgico mais favorável e se apresentarem oligossintomáticos. Com esses fatores, uma conduta conservadora após a cirurgia pode ser levada em conta. Pacientes idosos, com lesão residual após a cirurgia e com sintomas progressivos geralmente necessitam de uma terapia imediata mais agressiva, como radioterapia adjuvante ou mesmo sua associação com tratamento sistêmico.



Radioterapia adjuvante em Gliomas de baixo grau:

A radioterapia é, historicamente, utilizada como tratamento adjuvante à cirurgia, para tratar doença residual em pacientes com astrocitomas difusos. Pode também ser utilizada de resgate quando comprovada evolução da doença radiológica, piora neurológica ou mesmo na documentação de transformação maligna.

Controvérsias em relação à radioterapia em gliomas de baixo grau envolvem o momento ideal de sua aplicação e sua dose. O estudo EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) 22845(81) demonstrou que a radioterapia imediata prolongou o tempo livre de progressão comparado à radioterapia somente no momento da progressão, sem afetar a sobrevida global. Porém esse estudo não considerou o tipo de cirurgia e idade, fatores de grande importância no prognóstico, bem como a qualidade de vida dos pacientes tratados.

Recomenda-se a radioterapia adjuvante, imediatamente após a cirurgia, nos pacientes com gliomas de baixo grau operados com as seguintes características

- Idade maior que 40 anos
- Doença recorrente ou em progressão
- Tumores com diâmetro maior que 6 cm
- Persistência ou progressão de sintomas neurológicos
- Lesões que crescem na região da linha média

A dose de radiação utilizada normalmente é de 50,4 Gy e 54 Gy com frações de 1,8Gy/dia, 5 dias na semana. Estudos que avaliaram doses de radiação mais elevadas como tratamento inicial não demonstraram aumento na sobrevida (82, 83), com aumento nas toxicidades relacionadas às doses elevadas de radiação.

Quanto às técnicas de radioterapia utilizadas, a técnica tridimensional é de fundamental importância para localização correta da área irradiada de interesse, permitindo alcançar a dose adequada de tratamento enquanto se tenta preservar as estruturas sadias adjacentes(84). A técnica IMRT (Radioterapia de Intensidade Modulada) melhora significativamente a distribuição de dose com melhor preservação dos tecidos adjacentes em lesões próximas a estruturas eloquentes como tronco cerebral e trato óptico.



A definição adequada do volume de tratamento requer o uso da RNM associada à tomografia computadorizada de planejamento, chamado de fusão de imagens, e acessórios de imobilização que permitam a melhor reprodutibilidade diária (ex: apoio de cabeça e máscara termoplástica). Baseado em dados do protocolo RTOG 9802 (83) e padrão de recidivas em variantes mais agressivas (85) a definição dos volumes segue:

- GTV (Gross Tumor Volume) deve contemplar a cavidade cirúrgica vista na tomografia de planejamento somado a imagem de realce ao contraste paramagnético na ressonância magnética após cirurgia e áreas com alteração de sinal nas sequências T2/FLAIR.
- CTV (Clinical Target Volume) adicionar margens de 1 cm ao GTV
- PTV (Planning Target Volume), adicionar margens de 0,5 cm ao CTV.

Radioterapia adjuvante concomitante a Quimioterapia

As evidências científicas disponíveis não demonstram benefício clínico para radioterapia em uso concomitante à quimioterapia no tratamento adjuvante de adultos com glioma de baixo grau(5). Desta forma, não se recomenda radioterapia adjuvante concomitante à quimioterapia em gliomas graus I e II.

Radioterapia exclusiva em gliomas de baixo grau

Pacientes com lesões não ressecadas devido localização da lesão em áreas eloquentes ou pacientes com sintomas progressivos devem ter seu tratamento discutido individualmente, considerando os fatores prognósticos relacionados à doença (histologia, grau e perfil molecular) do paciente para a definição quanto à finalidade curativa ou paliativa da radioterapia. Dessa forma, procede-se com escolha da técnica, dose e utilização ou não de quimioterapia. Pacientes sintomáticos com lesões irressecáveis que acumulam mais de dois fatores prognósticos desfavoráveis podem ser considerados para manejo com cuidados paliativos.

Radioterapia nas recidivas de gliomas de baixo grau

Apesar do prognóstico reservado em lesões recidivadas, quando uma nova ressecção cirúrgica não pode ser realizada, a radioterapia com técnicas mais modernas, que permitem



melhor localização e elevadas doses de radiação por fração como a radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica fracionada, podem ser utilizadas, quando disponíveis(86) Porém, tais casos devem ser avaliados para conduta individualizada de acordo com os riscos de um novo curso de radioterapia e benefícios que essa conduta traria ao paciente.

5.1.3 Quimioterapia

Os pacientes selecionados para terapia pós-operatória imediata devem receber radiação e quimioterapia sequencial.

Estudos avaliando a combinação de radioterapia na dose de 54 Gy em 30 frações, com a quimioterapia de procarbazina, lomustina e vincristina (PCV) em seis ciclos, mostraram maior sobrevida global após 2 anos e maior sobrevida livre de progressão em 2, 5 e 10 anos (87-89). Dessa forma, recomenda-se o uso da combinação de radioterapia 54 Gy em 30 frações associado a quimioterapia com PCV (6 ciclos (8 semanas cada ciclo) pós-radioterapia com procarbazina 60 mg/m², lomustina (CCNU) 110 mg/m² e vincristina 1,4 mg/m²).

Ainda não está claro o papel da temozolomida (TMZ) na quimioterapia de gliomas de baixo grau e não existem estudos comparando diretamente a TMZ versus o regime de PCV. Estudos de longo prazo não evidenciaram aumento de sobrevida e qualidade de vida para radioquimioterapia com TMZ em relação a radioterapia sozinha(5, 90). Nos últimos anos, a TMZ tem sido preferida pela facilidade de seu uso e melhor tolerância pelos pacientes. Dessa forma, sugere-se o uso de TMZ quando o perfil de segurança e dificuldades de acesso ao regime PVC não permitirem a sua administração.

5.2. Gliomas graus III e IV

5.2.1. Tratamento cirúrgico

A cirurgia é o tratamento de escolha para os tumores cerebrais. A ressecção tumoral deve ser máxima, desde que a função neurológica não seja comprometida pela extensão da ressecção, já que confere valor prognóstico(78). Quando a ressecção microcirúrgica não é segura (por exemplo, devido à localização do tumor ou condição clínica do paciente), uma biópsia deve ser realizada(69).



5.2.2. Radioterapia

Para decisão terapêutica, importantes fatores prognósticos devem ser considerados(91), levando fortemente em consideração a condição clínica do paciente, avaliada por meio da escala de KPS (*Karnofsky Performance status*) e chamado de RPA (*Recursive Partitioning analysis*) (92, 93). Os fatores abaixo estão intimamente ligados à piora da mediana de sobrevida dos pacientes e consideram:

- Idade \geq 50 anos
- KPS $<$ 70
- Histologia compatível com Astrocitoma anaplásico ou Glioblastoma
- Sintomas neurológicos presentes e de rápida progressão ($<$ 3 meses)
- Ressecção cirúrgica parcial ou biópsia apenas

Radioterapia adjuvante em Gliomas de alto grau:

Dentre as principais condutas adjuvantes à cirurgia em pacientes portadores de gliomas de alto grau, a radioterapia é comprovadamente a mais eficaz. Estudo do BTCC (*Brain Tumor Cooperative Group*) (94) demonstrou aumento da sobrevida dos pacientes tratados com radioterapia pós-operatória compara aos pacientes tratados com cirurgia exclusiva. Quando comparada à quimioterapia adjuvante exclusiva, a radioterapia também foi mais efetiva. Quanto à dose de radiação a ser utilizada, o aumento da dose de 50 Gy para 60 Gy trouxe melhoras em sobrevida. Pacientes que excederam tal dose apresentaram aumento nas possibilidades de efeitos colaterais(95).

Estudos que usaram a temozolamida na dose de 75 mg/m² concomitante a radioterapia e temozolamida 200mg/m² adjuvante à radioterapia, 5 dias na semana durante 6 meses tratamento demonstraram ganho de sobrevida global (96,97). Pacientes que apresentaram metilação da enzima MGMT evidenciaram benefício maior com a utilização da temozolamida.

O uso da radioterapia tridimensional permite o adequado controle das doses de radiação liberadas no volume-alvo e estruturas normais adjacentes, fazendo do seu uso indispensável nesse contexto. A técnica de radioterapia com feixe de intensidade modulada (IMRT) pode ser utilizada em situação em que a área a ser irradiada está adjacente às áreas eloquentes, como tronco cerebral ou vias ópticas. Assim como nos gliomas de baixo grau, a fusão de imagens da tomografia computadorizada de planejamento com a RNM pós-operatória apresenta



particular interesse por fornecer informações precisas sobre volume tumoral remanescente, áreas de edemas peri-tumorais e estruturas normais de interesse. Os acessórios de imobilização devem ser customizados buscando reprodutibilidade e máximo conforto ao paciente por meio de apoios para cabeça e máscaras termoplásticas.

Quanto à definição dos volumes de interesse, um estudo do RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) dividiu o tratamento em duas fases, sendo:

- Fase 1:

GTV1: Cavidade cirúrgica vista à TC de planejamento + áreas de captação ao contraste paramagnético nas sequências ponderadas em T1 + áreas de alteração de sinal nas adjacências à cavidade cirúrgica nas sequências ponderadas em T2/FLAIR. (RNM pós-operatória)

CTV1: GTV1 + 1 a 2 cm. Excluindo áreas sabidamente não acometidas pela doença que podem apresentar barreiras anatômicas à disseminação tumoral como ventrículos e ossos.

PTV1: CTV1 + 3 a 5 mm.

Dose: 46 a 50 Gy (1,8 a 2 Gy / dia – 5 dias /semana)

- Fase 2:

GTV2: Cavidade cirúrgica vista à TC de planejamento + áreas de captação ao contraste paramagnético nas sequencias ponderadas em T1 (RNM pós-operatória).

CTV2: GTV2 + 1 a 2 cm. Excluindo áreas sabidamente não acometidas pela doença que podem apresentar barreiras anatômicas à disseminação tumoral como ventrículos e ossos.

PTV2: CTV2 + 3 a 5 mm.

Dose: 60 Gy (1,8 a 2 Gy / dia – 5 dias/semana)

Radioterapia em Gliomas de alto grau não ressecados.

Assim como em gliomas de baixo grau, pacientes com lesões de alto grau não ressecadas devido à localização da lesão em áreas eloquentes ou pacientes com sintomas progressivos devem ter seu tratamento discutido individualmente quanto aos fatores prognósticos para definir quanto à finalidade curativa ou paliativa da radioterapia. Dessa forma, procede-se com escolha da técnica, dose e utilização ou não de quimioterapia. Pacientes sintomáticos que



acumulam fatores prognósticos desfavoráveis podem ser considerados para cuidados paliativos.

5.2.3. Quimioterapia

Estudos demonstraram que a quimioterapia com TMZ concomitante à radioterapia e adjuvante à radioterapia foi superior em termos de eficácia quando comparada à radioterapia isolada (79, 96, 98-108). A TMZ deve ser administrada diariamente (7 dias por semana) durante a radioterapia (concomitante) e, durante a fase de manutenção, deverá ser usada por 5 dias a cada 4 semanas por 6 meses, podendo ser estendido por 12 meses, de acordo com o protocolo institucional (99, 109).

Em pacientes idosos, os estudos que avaliaram esquemas contendo TMZ em monoterapia ou concomitante e adjuvante com radioterapia mostraram benefícios significantes, principalmente nos grupos de pacientes MGMT metilados(105, 110, 111). A metilação do promotor MGMT é fortemente preditiva para o benefício da quimioterapia TMZ, sugerindo que os pacientes com MGMT metilado obtém melhores resultados com quimioterapia do que aqueles pacientes sem a metilação. Assim, é aceitável tratar pacientes com idade > 70 anos com TMZ, de acordo com protocolo institucional.

Glioma de alto grau após a recidiva

No caso de recidiva, quando indicado tratamento, pode ser realizada nova ressecção cirúrgica. Quando essa não for possível, a radioterapia com técnicas mais modernas, como a radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica fracionada, podem ser utilizadas. Esquemas de quimioterapia de segunda linha podem ser indicados. Muitas vezes, cuidados paliativos exclusivos representam uma opção para pacientes em tais condições.

O tratamento sistêmico do glioma de alto grau recorrente pode ser realizado com nitrosureia (carmustina ou temozolomida), inclusive re-exposição a TMZ em dose protraída ($50\text{mg}/\text{m}^2$) ou mesmo combinações de bevacizumabe, com quimioterapia (lomustina e irinotecano) (112-114).



O tratamento de gliomas de graus III e IV pode ser sugerido no algoritmo a seguir:

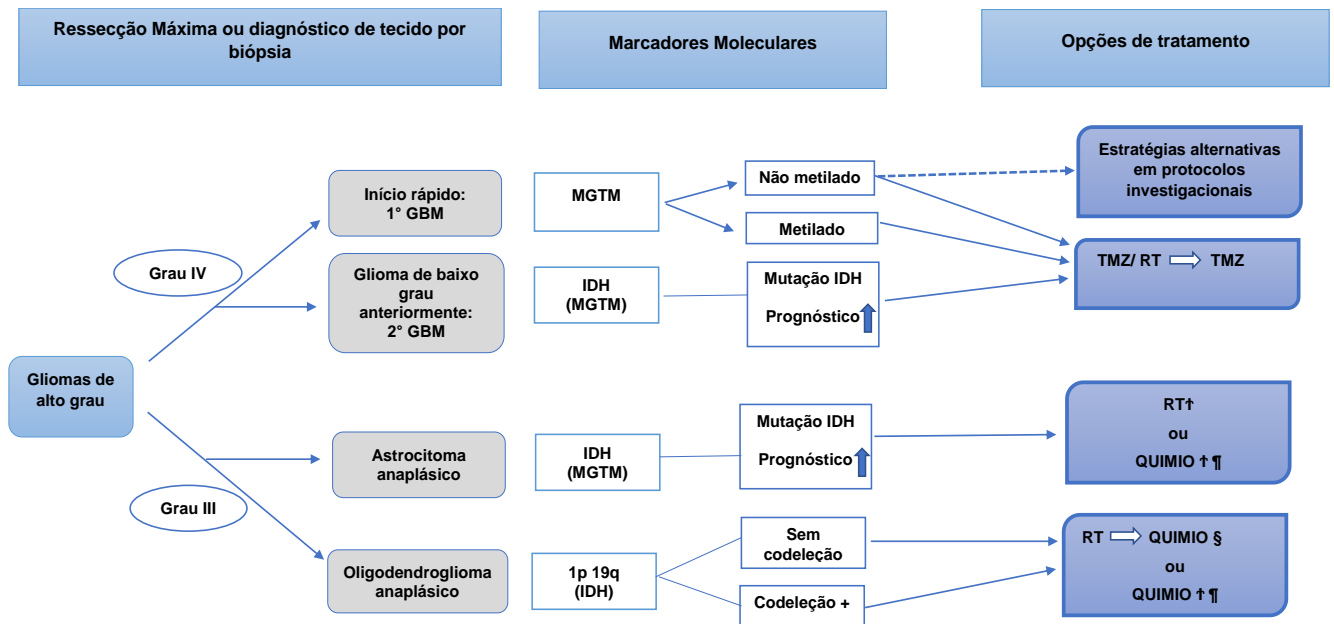


Figura 2 – Fluxograma de tratamento de glioblastomas e gliomas grau III

GBM: glioblastoma; TMZ: temozolomida; RT: radioterapia; QUIMIO: quimioterapia; IDH: fosfato-desidrogenase; MGTM: O6-Metilguanina-Metiltransferase

5.3. Casos Especiais

5.3.1. Gliomas de tronco cerebral em adultos

São gliomas de comportamento e localização específicos, originando-se do tronco cerebral, ponte ou medula oblonga, podendo estender-se para cerebelo, pedúnculo cerebelar ou terço superior da medula espinhal em sua região cervical. Ao contrário de pacientes pediátricos, em que o glioma de tronco é frequente (cerca de 20%) e possui comportamento mais agressivo, o glioma de tronco em adultos é uma condição rara, representando cerca de 1 a 2 % dos gliomas em adultos e apresentando comportamento favorável quando comparado a mesma patologia em crianças. Apresenta um curso heterogêneo relacionado às suas variantes quanto à sua extensão (focal ou difuso) e padrão radiológico ou histológico, quando esta última é disponível. Assim, são classificados em intrínsecos difusamente infiltrativo, focal, exofítico e glioma tectal.



O glioma de tronco cerebral difusamente infiltrativo é o mais comum entre as outras variantes dessa localização e, em adultos, normalmente apresenta-se como lesões de baixo grau e de comportamento indolente, assim como as variantes exofítica e tectal. Já o glioma focal com captação do contraste paramagnético visto nas sequências em ponderação T1 na ressonância nuclear magnética (RNM), normalmente representa lesões de alto grau e comportamento mais agressivo.

Exceto as lesões focais exofíticas de localização posterior com protrusão para quarto ventrículo, as demais lesões não são passíveis de cirurgia tendo a radioterapia como principal modalidade terapêutica. A cirurgia normalmente é realizada para diagnóstico histológico ou derivações ventriculares em pacientes sintomáticos ou potencialmente sintomáticos.

A radioterapia representa a principal modalidade terapêutica para tais lesões, podendo levar a uma diminuição ou mesmo estabilização nas dimensões dessas lesões. Devido ao comportamento variável de grande parte dessas lesões, o momento ideal para iniciar a radioterapia é tema de grande debate, visto que alguns pacientes podem passar anos com a lesão estável e sem manifestar qualquer sintoma podendo, alguns pacientes, até serem manejados com derivação ventricular e seguimento. O diagnóstico histológico ou as características clínicas e radiológicas podem auxiliar no momento ideal para início da radioterapia, que deve ser imediata em lesões com características desfavoráveis.

Assim como nas lesões supratentoriais, a técnica minimamente aceitável é a tridimensional conformada com uso adequado dos acessórios de imobilização. As técnicas radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica fracionada podem ser utilizadas em lesões focais que captam contraste paramagnético à RNM com resultados promissores.

A dose de radioterapia convencional pode variar de 54 a 59,4 Gy com frações de 1,8 Gy/dia, 5 dias na semana, não havendo evidência de superioridade para fracionamentos alternativos (hiperfracionamento ou hipofracionamento)(43).

Para planejamento, a fusão das imagens da tomografia computadorizada de planejamento com RNM é novamente indispensável para delimitação precisa da lesão a ser irradiada e das estruturas normais adjacentes.

A definição dos volumes de tratamento segue os mesmos princípios dos gliomas supratentoriais:



- GTV: Lesão vista à TC de planejamento + áreas de alteração de sinal nas sequências T2/FLAIR da RNM + áreas de captação ao contraste paramagnético nas sequências ponderadas em T1 da RNM.
- CTV: GTV + 1 cm. Em lesões infiltrativas difusas com grande alteração de sinal nas sequências ponderadas em T2/FLAIR todo tronco cerebral deve ser incluído no CTV. O CTV deve ser editado excluindo-se áreas que representam potencial barreira anatômica para disseminação tumoral local como os ventrículos cerebrais.
- PTV: CTV + 3 a 5 mm.

5.3.2. Gliomas do trato óptico

Gliomas do trato óptico ocorrem no trajeto dos nervos ópticos e frequentemente acometem crianças menores que 10 anos (75% dos casos), sendo uma condição rara em adultos. Quando ocorre em adultos, está tipicamente associado a lesões de baixo grau, em sua maioria astrocitomas pilocíticos. Tem forte associação com neurofibromatose tipo 1 e, de acordo com sua localização, classificamos em pré-quiasmática, quiasmática ou hipotalâmicas. Apresentam-se comumente com alteração da acuidade visual e proptose. A RNM mostra, normalmente, lesões circunscritas e homogêneas iso ou hiperintensas nas sequências ponderadas em T2/FLAIR e isointensa em T1. Biópsia usualmente não é realizada e o diagnóstico é feito através dos achados clínico-radiológicos.

Radioterapia em Gliomas do trato óptico

Tipicamente, devido ao seu comportamento indolente, tais lesões são manejadas com observação e o tratamento é realizado em lesões progressivas ou sintomáticas. A radioterapia, apesar de oferecer um bom controle local, deve ser postergada o máximo possível devido à sua toxicidade local aguda e tardia, como perda da acuidade visual, vasculopatias e disfunções endócrinas.

Radioterapia normalmente é indicada em lesões progressivas ou refratárias a despeito do tratamento com quimioterapia ou então em lesões com extensão intracraniana. A dose de radiação utilizada tipicamente é entre 45 e 54 Gy com frações de 1,8 Gy/dia, 5 dias na semana, por técnica de radioterapia estereotáxica fracionada. A fusão de imagens com a RNM é mandatória para localização da lesão e estruturas adjacentes, assim como a técnica tridimensional é a mínima aceitável (115).



6 - MONITORIZAÇÃO

- Exames laboratoriais prévios à quimioterapia: hemograma, creatinina sérica, aminotransferases/transaminases (ALT/TGP e AST/TGO), gama-glutamilttransferase (gamaGT) e glicemia.
- Exames laboratoriais durante a radioquimioterapia: hemograma semanal.
- Exames de neuroimagem: pré-tratamento, 45-90 dias após a radioquimioterapia e ao término da quimioterapia pós-operatória.

6.1. Avaliação da resposta terapêutica

A avaliação da resposta ao tratamento antineoplásico paliativo é baseada na observação clínica e não pode ser feita exclusivamente por critérios radiológicos.

Alguns estudos observacionais avaliaram a monitorização do indivíduo com glioma, comparando os critérios de Mc Donald, RECIST e RANO(116-120). No entanto, devido à baixa qualidade desses estudos e ao fato de avaliarem desfechos e intervenções diferentes, não é possível recomendar um critério em detrimento a outro.

6.2. Critérios de interrupção do tratamento

A quimioterapia deve ser suspensa, temporária ou definitivamente, na ocorrência de:

- Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos pelo National Cancer Institute (EUA), de uso internacional;
- Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 3 ou 4 da escala de Zubrod;
- Após seis ciclos de quimioterapia, nos doentes que recebem tratamento pós-operatório e não apresentam lesão residual;
- A qualquer tempo, na evidência clínico-neurológica de progressão de doença;
- Falta de adesão ao tratamento;
- Manifestação voluntária do doente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.



7 – ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

- Exame clínico ambulatorial, no mínimo a cada três meses no primeiro ano, quadrimestral no segundo ano, semestral no terceiro ano e anual após, por toda a vida do doente.
- Exames laboratoriais e de neuroimagem devem ser solicitados em bases individuais, de acordo com sintomas e sinais notados durante o acompanhamento.

8 – REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, adequado a estas Diretrizes, destinado a orientar a tomada de decisão por doentes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica(121).

Doentes adultos com diagnóstico de neoplasia maligna cerebral devem ser preferencialmente atendidos em hospitais habilitados em oncologia com serviço de radioterapia e minimamente naqueles com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento clínico.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Ações de controle e avaliação incluem, entre outras:

- manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES);
- autorização prévia dos procedimentos;
- monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos);



- verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica).

Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Com poucas exceções, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS, sem necessariamente indicar quais são esses medicamentos. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos radioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04, Subgrupo 03) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp?first=10>), com versão mensalmente disponibilizada.

9 - REFERÊNCIAS

1. Chemotherapy for high-grade glioma. The Cochrane database of systematic reviews. 2002(4):Cd003913.



2. Blomgren H. Brain tumors. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden). 1996;35 Suppl 7:16-21.
3. Gutin PH, Posner JB. Neuro-oncology: diagnosis and management of cerebral gliomas--past, present, and future. *Neurosurgery*. 2000;47(1):1-8.
4. Chen C, Xu T, Chen J, Zhou J, Yan Y, Lu Y, et al. Allergy and risk of glioma: a meta-analysis. *European journal of neurology*. 2011;18(3):387-95.
5. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1521-32.
6. Li Y. Association between fruit and vegetable intake and risk for glioma: A meta-analysis. *Nutrition*. 2014.
7. Zhao L, Zheng Z, Huang P. Diabetes mellitus and the risk of glioma: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(4):4483-9.
8. Adel Fahmideh M, Schwartzbaum J, Frumento P, Feychting M. Association between DNA repair gene polymorphisms and risk of glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-oncology*. 2014;16(6):807-14.
9. Zhou P, Wei L, Xia X, Shao N, Qian X, Yang Y. Association between telomerase reverse transcriptase rs2736100 polymorphism and risk of glioma. *The Journal of surgical research*. 2014;191(1):156-60.
10. Galeone C, Malerba S, Rota M, Bagnardi V, Negri E, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of brain tumours. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(2):514-23.
11. Malerba S, Galeone C, Pelucchi C, Turati F, Hashibe M, La Vecchia C, et al. A meta-analysis of coffee and tea consumption and the risk of glioma in adults. *Cancer causes & control : CCC*. 2013;24(2):267-76.
12. Mandelzweig L, Novikov I, Sadetzki S. Smoking and risk of glioma: a meta-analysis. *Cancer causes & control : CCC*. 2009;20(10):1927-38.
13. Niedermaier T, Behrens G, Schmid D, Schlecht I, Fischer B, Leitzmann MF. Body mass index, physical activity, and risk of adult meningioma and glioma: A meta-analysis. *Neurology*. 2015;85(15):1342-50.
14. Saneei P, Willett W, Esmailzadeh A. Red and processed meat consumption and risk of glioma in adults: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2015;20(6):602-12.



15. Sergentanis TN, Tsivgoulis G, Perlepe C, Ntanasis-Stathopoulos I, Tzanninis IG, Sergentanis IN, et al. Obesity and Risk for Brain/CNS Tumors, Gliomas and Meningiomas: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136974.
16. Wei Y, Zou D, Cao D, Xie P. Association between processed meat and red meat consumption and risk for glioma: a meta-analysis from 14 articles. *Nutrition*. 2015;31(1):45-50.
17. Myung SK, Ju W, McDonnell DD, Lee YJ, Kazinets G, Cheng CT, et al. Mobile phone use and risk of tumors: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5565-72.
18. Corle C, Makale M, Kesari S. Cell phones and glioma risk: a review of the evidence. *Journal of neuro-oncology*. 2012;106(1):1-13.
19. IARC. Non-Ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 102. Lyon: IARC; 2013.
20. Little MP, Rajaraman P, Curtis RE, Devesa SS, Inskip PD, Check DP, et al. Mobile phone use and glioma risk: comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e1147.
21. Deltour I, Auvinen A, Feychting M, Johansen C, Klæboe L, Sankila R, et al. Mobile phone use and incidence of glioma in the Nordic countries 1979-2008: consistency check. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2012;23(2):301-7.
22. Benson VS, Kirichek O, Beral V, Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis. *International journal of cancer*. 2015;136(10):2369-77.
23. Repacholi MH, Lerchl A, Roosli M, Sienkiewicz Z, Auvinen A, Breckenkamp J, et al. Systematic review of wireless phone use and brain cancer and other head tumors. *Bioelectromagnetics*. 2012;33(3):187-206.
24. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro-oncology*. 2012;14(11):1316-24.
25. Bowers DC, Nathan PC, Constine L, Woodman C, Bhatia S, Keller K, et al. Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer: a systematic review. *The Lancet Oncology*. 2013;14(8):e321-8.
26. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(21):1528-37.



27. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, Boyett JM, Hancock ML, Felix CA, et al. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* (London, England). 1999;354(9172):34-9.
28. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* (London, England). 2012;380(9840):499-505.
29. Davis F, Il'yasova D, Rankin K, McCarthy B, Bigner DD. Medical diagnostic radiation exposures and risk of gliomas. *Radiation research*. 2011;175(6):790-6.
30. Colman SD, Williams CA, Wallace MR. Benign neurofibromas in type 1 neurofibromatosis (NF1) show somatic deletions of the NF1 gene. *Nature genetics*. 1995;11(1):90-2.
31. Cichowski K, Shih TS, Schmitt E, Santiago S, Reilly K, McLaughlin ME, et al. Mouse models of tumor development in neurofibromatosis type 1. *Science* (New York, NY). 1999;286(5447):2172-6.
32. Vogel KS, Klesse LJ, Velasco-Miguel S, Meyers K, Rushing EJ, Parada LF. Mouse tumor model for neurofibromatosis type 1. *Science* (New York, NY). 1999;286(5447):2176-9.
33. Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, Sanson M, Zucman J, Marineau C, et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature*. 1993;363(6429):515-21.
34. Scoles DR, Huynh DP, Morcos PA, Coulsell ER, Robinson NG, Tamanoi F, et al. Neurofibromatosis 2 tumour suppressor schwannomin interacts with betaII-spectrin. *Nature genetics*. 1998;18(4):354-9.
35. Bruder CE, Ichimura K, Blennow E, Ikeuchi T, Yamaguchi T, Yuasa Y, et al. Severe phenotype of neurofibromatosis type 2 in a patient with a 7.4-MB constitutional deletion on chromosome 22: possible localization of a neurofibromatosis type 2 modifier gene? *Genes, chromosomes & cancer*. 1999;25(2):184-90.
36. Goutagny S, Kalamarides M. Meningiomas and neurofibromatosis. *Journal of neuro-oncology*. 2010;99(3):341-7.
37. Evans DG, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Newton V, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *The Quarterly journal of medicine*. 1992;84(304):603-18.
38. Perry A, Giannini C, Raghavan R, Scheithauer BW, Banerjee R, Margraf L, et al. Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2001;60(10):994-1003.



39. Larson JJ, van Loveren HR, Balko MG, Tew JM, Jr. Evidence of meningioma infiltration into cranial nerves: clinical implications for cavernous sinus meningiomas. *Journal of neurosurgery*. 1995;83(4):596-9.
40. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *The New England journal of medicine*. 1995;332(13):839-47.
41. Stark Z, Campbell LJ, Mitchell C, James PA, Heath JA, Boussioutas A, et al. Clinical problem-solving. Spot diagnosis. *The New England journal of medicine*. 2014;370(23):2229-36.
42. Bruwer Z, Algar U, Vorster A, Fieggen K, Davidson A, Goldberg P, et al. Predictive genetic testing in children: constitutional mismatch repair deficiency cancer predisposing syndrome. *Journal of genetic counseling*. 2014;23(2):147-55.
43. Bouffet E, Larouche V, Campbell BB, Merico D, de Borja R, Aronson M, et al. Immune Checkpoint Inhibition for Hypermutant Glioblastoma Multiforme Resulting From Germline Biallelic Mismatch Repair Deficiency. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(19):2206-11.
44. Wrensch M, Lee M, Miike R, Newman B, Barger G, Davis R, et al. Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls. *American journal of epidemiology*. 1997;145(7):581-93.
45. Malmer B, Gronberg H, Bergenheim AT, Lenner P, Henriksson R. Familial aggregation of astrocytoma in northern Sweden: an epidemiological cohort study. *International journal of cancer*. 1999;81(3):366-70.
46. Blumenthal DT, Cannon-Albright LA. Familiality in brain tumors. *Neurology*. 2008;71(13):1015-20.
47. Malmer B, Iselius L, Holmberg E, Collins A, Henriksson R, Gronberg H. Genetic epidemiology of glioma. *British journal of cancer*. 2001;84(3):429-34.
48. Sadetzki S, Bruchim R, Oberman B, Armstrong GN, Lau CC, Claus EB, et al. Description of selected characteristics of familial glioma patients - results from the Gliogene Consortium. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(6):1335-45.
49. Bainbridge MN, Armstrong GN, Gramatges MM, Bertuch AA, Jhangiani SN, Doddapaneni H, et al. Germline mutations in shelterin complex genes are associated with familial glioma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(1):384.
50. Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ, Aoude LG, Quesada V, Ding Z, et al. POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma. *Nature genetics*. 2014;46(5):478-81.
51. Shi J, Yang XR, Ballew B, Rotunno M, Calista D, Fagnoli MC, et al. Rare missense variants in POT1 predispose to familial cutaneous malignant melanoma. *Nature genetics*. 2014;46(5):482-6.



52. Shete S, Hosking FJ, Robertson LB, Dobbins SE, Sanson M, Malmer B, et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. *Nature genetics*. 2009;41(8):899-904.
53. Wrensch M, Jenkins RB, Chang JS, Yeh RF, Xiao Y, Decker PA, et al. Variants in the CDKN2B and RTEL1 regions are associated with high-grade glioma susceptibility. *Nature genetics*. 2009;41(8):905-8.
54. Sanson M, Hosking FJ, Shete S, Zelenika D, Dobbins SE, Ma Y, et al. Chromosome 7p11.2 (EGFR) variation influences glioma risk. *Human molecular genetics*. 2011;20(14):2897-904.
55. Dobbins SE, Broderick P, Melin B, Feychting M, Johansen C, Andersson U, et al. Common variation at 10p12.31 near MLLT10 influences meningioma risk. *Nature genetics*. 2011;43(9):825-7.
56. Gu J, Liu Y, Kyritsis AP, Bondy ML. Molecular epidemiology of primary brain tumors. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2009;6(3):427-35.
57. Jiang J, Quan XF, Zhang L, Wang YC. The XRCC3 Thr241Met polymorphism influences glioma risk - a meta-analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2013;14(5):3169-73.
58. Backes DM, Siddiq A, Cox DG, Calboli FC, Gaziano JM, Ma J, et al. Single-nucleotide polymorphisms of allergy-related genes and risk of adult glioma. *Journal of neuro-oncology*. 2013;113(2):229-38.
59. Schwartzbaum J, Ahlbom A, Malmer B, Lonn S, Brookes AJ, Doss H, et al. Polymorphisms associated with asthma are inversely related to glioblastoma multiforme. *Cancer research*. 2005;65(14):6459-65.
60. Amirian E, Liu Y, Scheurer ME, El-Zein R, Gilbert MR, Bondy ML. Genetic variants in inflammation pathway genes and asthma in glioma susceptibility. *Neuro-oncology*. 2010;12(5):444-52.
61. Wiemels JL, Wiencke JK, Kelsey KT, Moghadassi M, Rice T, Urayama KY, et al. Allergy-related polymorphisms influence glioma status and serum IgE levels. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007;16(6):1229-35.
62. Michaud DS, Siddiq A, Cox DG, Backes DM, Calboli FC, Sughrue ME, et al. Mannose-binding lectin 2 gene and risk of adult glioma. *PLoS One*. 2013;8(4):e61117.



63. Ferraz-Filho JR, Santana-Netto PV, Rocha-Filho JA, Sgnolf A, Mauad F, Sanches RA. Application of magnetic resonance spectroscopy in the differentiation of high-grade brain neoplasm and inflammatory brain lesions. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2009;67(2a):250-3.
64. Hutter A, Schwetye KE, Bierhals AJ, McKinstry RC. Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimaging clinics of North America*. 2003;13(2):237-50, x-xi.
65. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016;131(6):803-20.
66. Dellaretti M, Touzet G, Reyns N, Dubois F, Gusmao S, Pereira JL, et al. Correlation between magnetic resonance imaging findings and histological diagnosis of intrinsic brainstem lesions in adults. *Neuro-oncology*. 2012;14(3):381-5.
67. Rachinger W, Grau S, Holtmannspotter M, Herms J, Tonn JC, Kreth FW. Serial stereotactic biopsy of brainstem lesions in adults improves diagnostic accuracy compared with MRI only. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(10):1134-9.
68. Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21 Suppl 5:v190-3.
69. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25 Suppl 3:iii93-101.
70. Rossetti AO, Stupp R. Epilepsy in brain tumor patients. *Current opinion in neurology*. 2010;23(6):603-9.
71. Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *The Lancet Oncology*. 2012;13(9):e375-82.
72. De Groot M, Toering S, Douw L, Vecht C, Klein M, Aronica E, et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam monotherapy in patients with primary brain tumors and epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:101.
73. Kim YH, Kim T, Joo JD, Han JH, Kim YJ, Kim IA, et al. Survival benefit of levetiracetam in patients treated with concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for glioblastoma multiforme. *Cancer*. 2015;121(17):2926-32.
74. Lim DA, Tarapore P, Chang E, Burt M, Chakalian L, Barbaro N, et al. Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study. *Journal of neuro-oncology*. 2009;93(3):349-54.



75. Merrell RT, Anderson SK, Meyer FB, Lachance DH. Seizures in patients with glioma treated with phenytoin and levetiracetam. *Journal of neurosurgery*. 2010;113(6):1176-81.
76. Rosati A, Buttolo L, Stefani R, Todeschini A, Cenzato M, Padovani A. Efficacy and safety of levetiracetam in patients with glioma: a clinical prospective study. *Archives of neurology*. 2010;67(3):343-6.
77. Rossetti AO, Jeckelmann S, Novy J, Roth P, Weller M, Stupp R. Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. *Neuro-oncology*. 2014;16(4):584-8.
78. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of neurosurgery*. 2001;95(2):190-8.
79. Gaber M, Selim H, El-Nahas T. Prospective study evaluating the radiosensitizing effect of reduced doses of temozolomide in the treatment of Egyptian patients with glioblastoma multiforme. *Cancer management and research*. 2013;5:349-56.
80. Claus EB, Walsh KM, Wiencke JK, Molinaro AM, Wiemels JL, Schildkraut JM, et al. Survival and low-grade glioma: the emergence of genetic information. *Neurosurgical focus*. 2015;38(1):E6.
81. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9490):985-90.
82. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996;36(3):549-56.
83. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(9):2267-76.
84. Marsh JC, Godbole R, Diaz AZ, Gielda BT, Turian JV. Sparing of the hippocampus, limbic circuit and neural stem cell compartment during partial brain radiotherapy for glioma: a dosimetric feasibility study. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2011;55(4):442-9.



85. McDonald MW, Shu HK, Curran WJ, Jr., Crocker IR. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;79(1):130-6.
86. Sutura PA, Bernard ME, Gill BS, Quan K, Engh JA, Burton SA, et al. Salvage stereotactic radiosurgery for recurrent gliomas with prior radiation therapy. *Future oncology*. 2017;13(29):2681-90.
87. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *The New England journal of medicine*. 2016;374(14):1344-55.
88. Prabhu RS, Won M, Shaw EG, Hu C, Brachman DG, Buckner JC, et al. Effect of the addition of chemotherapy to radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma: secondary analysis of RTOG 98-02. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(6):535-41.
89. Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(25):3065-70.
90. Reijneveld JC, Taphoorn MJ, Coens C, Bromberg JE, Mason WP, Hoang-Xuan K, et al. Health-related quality of life in patients with high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1533-42.
91. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(16):2563-9.
92. Chakravarti A, Wang M, Aldape KD, Sulman EP, Bredel M, Magliocco AM, et al. A revised RTOG recursive partitioning analysis (RPA) model for glioblastoma based upon multiplatform biomarker profiles. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(15_suppl):2001-.
93. Yang F, Yang P, Zhang C, Wang Y, Zhang W, Hu H, et al. Stratification according to recursive partitioning analysis predicts outcome in newly diagnosed glioblastomas. *Oncotarget*. 2017;8(26):42974-82.
94. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, Blackwood MS, Arena VC, Gilder JC, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery*. 2002;51(2):343-55; discussion 55-7.



95. Khan L, Soliman H, Sahgal A, Perry J, Xu W, Tsao MN. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. The Cochrane database of systematic reviews. 2016(8):Cd011475.
96. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(5):459-66.
97. Lam N, Chambers CR. Temozolomide plus radiotherapy for glioblastoma in a Canadian province: efficacy versus effectiveness and the impact of O6-methylguanine-DNA-methyltransferase promoter methylation. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2012;18(2):229-38.
98. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevaïdis M, Verigos C, Misailidou D, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2372-7.
99. Bhandari M, Gandhi AK, Devnani B, Kumar P, Sharma DN, Julka PK. Comparative study of adjuvant temozolomide six cycles versus extended 12 cycles in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;11(5):XC04-XC8.
100. Feng E, Sui C, Wang T, Sun G. Temozolomide with or without Radiotherapy in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis. *European Neurology*. 2017;77(3-4):201-10.
101. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(4):Cd007415.
102. Karacetin D, Okten B, Yalcin B, Incekara O. Concomitant temozolomide and radiotherapy versus radiotherapy alone for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2011;16(1):133-7.
103. Kocher M, Frommolt P, Borberg SK, Ruhl U, Steingraber M, Niewald M, et al. Randomized study of postoperative radiotherapy and simultaneous temozolomide without adjuvant chemotherapy for glioblastoma. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 2008;184(11):572-9.
104. Mao Y, Yao Y, Zhang LW, Lu YC, Chen ZP, Zhang JM, et al. Does Early Postsurgical Temozolomide Plus Concomitant Radiochemotherapy Regimen Have Any Benefit in Newly-



diagnosed Glioblastoma Patients? A Multi-center, Randomized, Parallel, Open-label, Phase II Clinical Trial. *Chinese medical journal*. 2015;128(20):2751-8.

105. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2017;376(11):1027-37.

106. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(10):987-96.

107. Szczepanek D, Marchel A, Moskał M, Krupa M, Kunert P, Trojanowski T. Efficacy of concomitant and adjuvant temozolomide in glioblastoma treatment. A multicentre randomized study. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2013;47(2):101-8.

108. Van Den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, et al. Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion: An Intergroup trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34.

109. Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, Kim MM, Burt Nabors L, Mason WP, et al. Is more better? the impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: A secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro-oncology*. 2017;19(8):1119-26.

110. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(9):916-26.

111. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(7):707-15.

112. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4733-40.

113. Wick W, Stupp R, Gorlia T, Bendszus M, Brandes AA, Voss MJ, et al. Sequence of bevacizumab and lomustine in patients with first progression of a glioblastoma: Phase II eortc study 26101. *Neuro-oncology*. 2016;18:iv11.

114. Wick W, Brandes AA, Gorlia T, Bendszus M, Sahm F, Taal W, et al. EORTC 26101 phase III trial exploring the combination of bevacizumab and lomustine in patients with first progression of a glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34.



115. Combs SE, Schulz-Ertner D, Moschos D, Thilmann C, Huber PE, Debus J. Fractionated stereotactic radiotherapy of optic pathway gliomas: tolerance and long-term outcome. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;62(3):814-9.
116. Darlix A, Langlois C, Laigre M, Castan F, Bauchet L, Duffau H, et al. Evaluating the response to bevacizumab in high grade gliomas: The importance of clinical assessment. *Neuro-oncology*. 2015;17:v158.
117. Fabbro M, Laigre M, Langlois C, Castan F, Bauchet L, Duffau H, et al. Antiangiogenic treatment (AT) in glioblastoma multiform tumors (GBM): Imaging but also clinical assessment: Correlation between mcdonald, rano and recist 1.1 criteria. *Neuro-oncology*. 2012;14:iii60.
118. Gallego Perez-Larraya J, Lahutte M, Petrirena G, Reyes-Botero G, Gonzalez-Aguilar A, Houillier C, et al. Response assessment in recurrent glioblastoma treated with irinotecan-bevacizumab: comparative analysis of the Macdonald, RECIST, RANO, and RECIST + F criteria. *Neuro-oncology*. 2012;14(5):667-73.
119. Hashimoto N, Chiba Y, Tsuboi A, Kinoshita M, Hirayama R, Kagawa N, et al. A direct comparison of response assessments in a phase II clinical trial of wt1 peptide vaccination; macdonald, recist and rano criteria. *Neuro-oncology*. 2013;15:iii111.
120. Kucharczyk MJ, Parpia S, Whitton A, Greenspoon JN. Evaluation of pseudoprogression in patients with glioblastoma. *Neuro-Oncology Practice*. 2017;4(2):128-34.
121. Saúde. BMD. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. 13 ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI, 2011. 110p. 2011.



ANEXO METODOLÓGICO

A) Metodologia

Com a presença de seis membros do Grupo Elaborador, sendo 4 especialistas e 2 metodologistas, e um representante do Comitê Gestor, uma reunião presencial para definição do escopo das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) foi conduzida. Todos os componentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde como parte dos resultados.

Inicialmente, a macroestrutura do PCDT foi estabelecida considerando a Portaria N° 375, de 10 de novembro de 2009 (122), como roteiro para elaboração dos PCDT, e as seções do documento foram definidas.

Após essa definição, cada seção foi detalhada e discutida entre o Grupo Elaborador, com o objetivo de identificar as tecnologias que seriam consideradas nas recomendações. Com o arsenal de tecnologias previamente disponíveis no SUS, as novas tecnologias puderam ser identificadas.

Os médicos especialistas no tema da presente DDT foram, então, orientados a elencar questões de pesquisa, estruturadas de acordo com o acrônimo PICO, para cada nova tecnologia não incorporada no Sistema Único de Saúde ou em casos de quaisquer incertezas clínicas. Não houve restrição do número de questões de pesquisa a serem elencadas pelos especialistas durante a condução dessa dinâmica.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questão de pesquisa definidas, por se tratar de prática clínica estabelecida, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

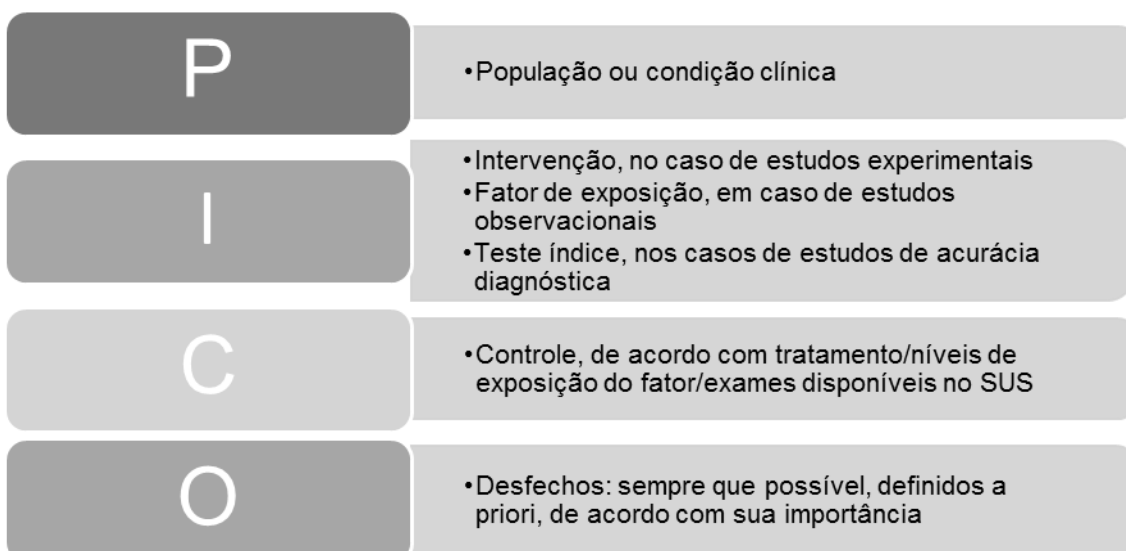


Figura 3 – Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.

Ao final dessa dinâmica, treze questões de pesquisa foram definidas para a presente DDT (Quadro 1).

Quadro 2 – Questões de pesquisa elencadas pelo Grupo Elaborador das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas.

Número	Descrição	Seção
1	Quais os fatores de risco para a ocorrência de gliomas?	Introdução
2	Qual o desempenho dos testes diagnósticos inclusos nos critérios da OMS?	Diagnóstico
3	Qual o papel/aplicação/utilidade da biópsia em gliomas de tronco (difuso captável x não captável)?	Diagnóstico
4	Qual a eficácia e segurança da temozolomida e quais são os esquemas de uso (concomitante, adjuvante, etc)?	Tratamento
5	Qual a eficácia e segurança do Keppra® (levetiracetam) no tratamento da convulsão em pacientes com glioma?	Tratamento



Número	Descrição	Seção
6	Qual a eficácia e segurança da Fenitoína (i.v.) no tratamento da convulsão no pré-operatório?	Tratamento
7	Qual a eficácia e segurança do bevacizumabe para pacientes com glioma?	Tratamento
8	Quais os tratamentos preconizados no período pós-operatório em pacientes com Glioma grau I?	Tratamento
9	Quais os tratamentos preconizados no período pós-operatório em pacientes com Glioma grau II?	Tratamento
10	Qual a melhor duração de adjuvância com quimioterapia para glioma grau II (6 meses x 12 meses)?	Tratamento
11	Qual a eficácia e segurança da temozolomida em pacientes idosos grau IV com ou sem metilação MGMT?	Tratamento
12	Qual a melhor duração de adjuvância com quimioterapia para gliomas grau III e IV (6 meses x 12 meses)?	Tratamento
13	Qual o critério de monitorização do paciente com glioma (todos os graus) (RANO x Mc Donald X RECIST)?	Monitoramento

As seções foram distribuídas entre os médicos especialistas (chamados relatores da seção), responsáveis pela redação da primeira versão da seção. A seção poderia ou não ter uma ou mais questões de pesquisa elencadas. Na ausência de questão de pesquisa (recomendações pautadas em prática clínica estabelecidas e apenas com tecnologias já disponíveis no SUS), os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos pivotais que consolidaram a prática clínica. Quando a seção continha uma ou mais questões de pesquisa, os relatores, após atuação dos metodologistas (ver descrição a seguir),



interpretavam as evidências e redigiam uma primeira versão da recomendação, para ser discutida entre o painel de especialistas na ocasião do consenso.

Coube aos metodologistas do Grupo Elaborador atuarem na elaboração das estratégias e busca nas bases de dados MEDLINE via Pubmed e Embase, para cada questão de pesquisa definida na DDT. As bases de dados Epistemonikos e Google acadêmico também foram utilizadas para validar os achados das buscas nas bases primárias de dados.

O fluxo de seleção dos artigos foi descritivo, por questão de pesquisa. A seleção das evidências foi realizada por um metodologista e respeitou o conceito da hierarquia das evidências. Dessa forma, na etapa de triagem das referências por meio da leitura do título e resumo, os estudos que potencialmente preenchessem os critérios PICO foram mantidos, independentemente do delineamento do estudo. Havendo ensaios clínicos randomizados, preconizou-se a utilização de revisões sistemáticas com meta-análise. Havendo mais de uma revisão sistemática com meta-análise, a mais completa, atual e com menor risco de viés foi selecionada. Se a sobreposição dos estudos nas revisões sistemáticas com meta-análise era pequena, mais de uma revisão sistemática com meta-análise foi considerada. Quando a revisão sistemática não tinha meta-análise, preferiu-se considerar os estudos originais, por serem mais completos em relação às descrições das variáveis clínico-demográficas e desfechos de eficácia/segurança. Adicionalmente, checkou-se a identificação de ensaios clínicos randomizados adicionais, para complementar o corpo das evidências, que poderiam não ter sido incluídos nas revisões sistemáticas com meta-análises selecionadas por conta de limitações na estratégia de busca da revisão ou por terem sido publicados após a data de publicação da revisão sistemática considerada. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, priorizou-se os estudos comparativos não randomizados e, por fim, as séries de casos. Quando apenas séries de casos foram identificadas e estavam presentes em número significativo, definiu-se um tamanho de amostra mínimo para a inclusão. Mesmo quando ensaios clínicos randomizados eram identificados, mas séries de casos de amostras significantes também fossem encontradas, essas também eram incluídas, principalmente para compor o perfil de segurança da tecnologia. Quando, durante o processo de triagem, era percebida a escassez de evidências, estudos similares, que atuassem como provedores de evidência indireta para a questão de pesquisa, também foram mantidos, para posterior discussão para definir a inclusão ou não ao corpo da evidência. Os estudos excluídos tiveram suas razões de exclusão relatadas, mas não referenciadas, por conta da extensão do documento. Entretanto, suas respectivas cópias em formato pdf, correspondentes ao quantitativo descrito no fluxo de seleção, foram enviadas ao Ministério da Saúde como parte dos resultados da DDT. O detalhamento desse processo de seleção é descrito por questão de pesquisa correspondente, ao longo do Anexo.



Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se a extração dos dados quantitativos dos estudos. A extração dos dados foi feita por um metodologista e revisado por um segundo, em uma única planilha de Excel. As características dos participantes nos estudos foram definidas com base na importância para interpretação dos achados e com o auxílio do especialista relator da questão. As características dos estudos também foram extraídas, bem como os desfechos de importância definidos na questão de pesquisa.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Desta forma, o risco de viés de revisões sistemáticas foi avaliado pela ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2* (AMSTAR-2) (123), os ensaios clínicos randomizados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (124), os estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa (125) e os estudos de acurácia diagnóstica pelo *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2* (QUADAS-2) (126). Séries de casos que respondiam à questão de pesquisa com o objetivo de se estimar eficácia foram definidas a priori como alto risco de viés.

Após a finalização da extração dos dados, as tabelas foram editadas de modo a auxiliar na interpretação dos achados pelos especialistas. Para a redação da primeira versão da recomendação, essas tabelas foram detalhadas por questão de pesquisa ao longo do Anexo.

A qualidade das evidências e a força da recomendação foram julgadas de acordo com os critérios GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) (127), de forma qualitativa, durante a reunião de consenso das recomendações. Os metodologistas mediarão as discussões apresentando cada um dos critérios GRADE para os dois objetivos do sistema GRADE, e as conclusões do painel de especialistas foram apresentadas ao final do parágrafo do texto correspondente à recomendação.

B) Questões de Pesquisa

Questão de Pesquisa 1: Quais os fatores de risco para a ocorrência de gliomas?

1) Estratégia de Busca



MEDLINE via Pubmed:

(((((("Glioblastoma"[Mesh] OR glioblastoma*)) OR ("Glioma"[Mesh] OR glial cell tumor*))) AND ("Risk Factors"[Mesh] OR risk factor*)) AND (("Epidemiology"[Mesh]) OR "epidemiology" [Subheading] OR epidemiology OR descriptive epidemiology OR incidence OR prevalence)

Total: 787 referências

Data de acesso: 04/07/2017

EMBASE

'epidemiology'/exp OR 'epidemiology' OR 'incidence'/exp OR 'incidence' OR 'prevalence'/exp OR 'prevalence' AND ('risk factor'/exp OR 'risk factor') AND [embase]/lim AND ('glioblastoma'/exp OR 'glioblastoma' AND [embase]/lim OR ('glioma'/exp OR 'glioma' OR 'glial cell tumor' AND [embase]/lim))

Total: 722 referências

Data de acesso: 04/07/2017

2) Seleção das evidências

Foram encontradas 1509 referências através das estratégias de busca acima. Após a exclusão de 154 duplicatas, 1355 referências foram triadas por título e resumo. Dessas, 25 revisões sistemáticas foram selecionadas para a leitura completa. Assim, cinco referências foram excluídas por se tratarem de revisões sistemáticas de estudos observacionais, para as quais já havia outra publicação mais atual e/ou com maior número de estudos. Ao final, 20 referências foram incluídas (4, 6-9, 11-16, 22, 23, 128-133).

3) Descrição dos estudos e seus resultados

A Tabela 1 exhibe as características dos estudos incluídos, bem como os principais fatores de risco para a ocorrência de gliomas.



Tabela 1 – Características dos estudos incluídos e principais fatores de risco para a ocorrência de gliomas.

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Fator de risco avaliado	Casos	Controles	Risco de Viés	Medida sumária (IC 95%)
Wang et al. 2016 (128)	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar a relação entre eczema e risco de glioma	13 estudos, sendo 1 coorte e 12 caso-controles, com um total de 10897 casos de glioma	Histórico de Eczema	Eczema	Não eczema	Baixo	Histórico de eczema vs. Não eczema: OR = 0,69 (0,61; 0,78) p<0,0001
Zhao et al. 2016 (7)	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar o risco de glioma em população com diabetes mellitus.	11 estudos (7 caso-controles e 4 coortes) compreendendo 5.898.251 participantes	Presença de diabetes mellitus	Diabetes	Não diabetes	Alto (Sem registro prévio, não mostra a estratégia de sumarização dos dados (pooled), estratégia de avaliação da heterogeneidade inadequada)	Diabetes vs. sem diabetes Geral: OR = 0,79 (0,67; 0,93) Sig. Subgrupos: Caucasiano: OR = 0,81 (0,69; 0,94) Sig. Caso-controle: OR = 0,68 (0,53; 0,87) Coorte: OR = 0,97 (0,83; 1,13) NS Homens: OR = 0,83 (0,70; 0,99) Sig. Mulheres: OR = 0,97 (0,78; 1,21) NS



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Fator de risco avaliado	Casos	Controles	Risco de Viés	Medida sumária (IC 95%)
Benson et al. 2015 (22)	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar a relação entre o uso de terapia hormonal na menopausa e o risco de glioma	6 estudos com 912 participantes com gliomas	Exposição à hormonioterapia na menopausa	Expostos a hormônios	Não expostos à hormônios	Alto (Não vasculhou literatura cinzenta; não mostra estudos excluídos, não avalia a qualidade dos estudos incluídos; não avalia viés de publicação e não declara conflitos de interesse.	Hormonioterapia vs. sem hormonioterapia: RR = 0,96 (0,86; 1,06) NS Hormonioterapia (só estrogênio) vs. Sem hormonioterapia: RR = 1,23 (1,06; 1,42) Sig. Hormonioterapia (estrogênio + progestogênio) vs. Sem hormonioterapia: RR = 0,92 (0,78; 1,08) NS
Niedermeir et al. 2015 (13)	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar a relação entre obesidade, sobrepeso e prática de exercício físico com a incidência ou mortalidade por gliomas	8 estudos (5 coortes e 3 caso-controles) com um total de 3057 casos de gliomas	Baixo peso (IMC <18,5 Kg/m ²) Sobrepeso (IMC de 25 a 29,9 Kg/m ²) Obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m ²) Atividade física	Baixo peso Sobrepeso Obesos Estratos maiores de prática de atividade física	IMC >18,5 a 24,9 Kg/m ² IMC < 25 Kg/m ² IMC < 25 Kg/m ² Menor estrato de prática de atividade	Baixo	Baixo peso vs. Peso normal: RR = 1,29 (0,67; 2,51) NS Sobrepeso vs. peso normal: RR = 1,06 (0,94; 1,20) NS Obesidade vs. peso normal: RR = 1,11 (0,98; 1,27) NS Atividade física (maior estrato vs. menor estrato): RR (coortes e caso-controles) = 0,86 (0,76; 0,97) sig.; Só coortes: RR = 0,91 (0,77; 1,07) NS



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Fator de risco avaliado	Casos	Controles	Risco de Viés	Medida sumária (IC 95%)
						física		
Sannei et al. 2015 (14)	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar a associação entre o consumo de carne vermelha e/ou processada e o risco de glioma	18 estudos, sendo 14 caso-controles, 3 coorte e 1 caso-controle aninhado à coorte, totalizando 4441 casos de glioma	Exposição à carne vermelha e ou processada	Maior estrato/consumo de carne vermelha	Menor estrato/consumo de carne vermelha	Baixo*	Carne vermelha não processada Maior vs. menor categoria de consumo: RR = 1,30 (1,08; 1,58) Sig Carne processada Maior vs. menor categoria de consumo: RR = 1,14 (0,98; 1,33) NS Subgrupos: Estudos de base populacional: RR = 1,26 (1,05; 1,51) Sig Estudos de base hospitalar: RR = 0,79 (0,65; 0,97) Sig. Estudos prospectivos: RR = 1,08 (0,84; 1,37) NS Ajuste por consumo calórico: RR = 0,98 (0,85; 1,13) NS Consumo total de carne vermelha (não processada +



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Fator de risco avaliado	Casos	Controles	Risco de Viés	Medida sumária (IC 95%)
								processada) Maior vs. menor categoria de consumo: RR = 1,05 (0,89; 1,25) NS
								Mulheres Sobre peso/obeso vs. peso normal: RR = 1,17 (1,03; 1,32) Sig. Sobrepeso vs. peso normal: RR = 1,19 (1,02; 1,38) Sig. Obeso vs. peso normal: RR = 1,13 (0,92; 1,38) NS
Sergentani et al. 2015 (15)**	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar a relação entre obesidade/sobrepeso com o risco de glioma	9 estudos (6 coortes e 3 caso-controles) com um total de 3683 casos de glioma	Obesidade/sobrepeso (IMC de 25 a \geq 30 Kg/m ²) Sobrepeso (IMC 25 a 29,9 Kg/m ²) Obesidade (IMC \geq 30 Kg/m ²)	Obesos e com sobrepeso Sobrepeso Obesos	Peso normal	Baixo	Homens Sobre peso/obeso vs. peso normal: RR = 0,96 (0,76; 1,23) NS Sobrepeso vs. peso normal: RR = 1,03 (0,84; 1,28) NS Obeso vs. peso normal: RR = 0,81 (0,42; 1,57) NS



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Fator de risco avaliado	Casos	Controles	Risco de Viés	Medida sumária (IC 95%)
Wei et al. 2015 (16)	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar a associação entre o consumo de carne vermelha e/ou processada (Bacon, hot dog, salsicha, presunto e salame) e o risco de glioma	14 estudos, sendo 3 coortes e 11 caso-controles, com total de 3896 casos de glioma	Exposição à carne vermelha e ou processada	Maior estrato/consumo de carne vermelha	Menor estrato/consumo de carne vermelha	Alto (Não avaliou a qualidade metodológica dos estudos incluídos; não acrescentou literatura cinzenta)	<p>Carne processada Maior consumo vs. menor consumo: RR = 1,25 (1,08; 1,45) Sig.</p> <p>Subgrupos: Caso-controles: RR = 1,33 (1,09; 1,62) Sig. Coorte: RR = 1,10 (0,88; 1,37) NS Bacon: RR = 1,54 (0,94; 2,53) NS Hot dogs: RR = 1,09 (0,77; 1,54) NS Presunto: RR = 1,08 (0,78; 1,45) NS Salsicha: RR = 0,91 (0,35; 2,38) NS Salame: RR = 0,90 (0,65; 1,25) NS</p> <p>Carne vermelha não processada Maior consumo vs. menor consumo: RR = 0,89 (0,71; 1,12) NS</p>



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Fator de risco avaliado	Casos	Controles	Risco de Viés	Medida sumária (IC 95%)
Adel Fahmideh et al. 2014(8)£	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar a associação entre a presença de polimorfismos nos genes de reparo do DNA e o risco de glioma	27 estudos de caso-controle com 13584 casos de glioma	Presença de polimorfismos nos genes de reparo do DNA	ERCC1 - rs3212986 ERCC2 (XPD) - rs13181 MGMT - rs12917 PARP1 - rs1136410 XRCC1 - rs25487 (em várias combinações de modelos genéticos)	ERCC1 - rs3212986 ERCC2 (XPD) - rs13181 MGMT - rs12917 PARP1 - rs1136410 XRCC1 - rs25487 (em várias combinações de modelos genéticos)	Alto (Não fez seleção independente; não avaliou a qualidade dos estudos; não incluiu literatura cinzenta)	<p>ERCC1 - rs3212986 CA vs. AA: OR = 0,966 (0,852; 1,095) NS AA vs. CC: OR = 0,929 (0,801; 1,078) NS Dominante (CA/AA vs. CC): OR = 1,006 (0,892; 1,136) NS Recessivo (AA vs. CA/CC): OR = 1,349 (1,083; 1,680) Sig.</p> <p>ERCC2 (XPD) - rs13181 AC vs. AA: OR = 1,142 (1,015; 1,285) Sig. CC vs. AA: OR = 1,239 (1,044; 1,471) Sig. Dominated (AC/CC vs. AA): OR = 1,180 (1,063; 1,310) Sig. Recessivo (CC vs. AC/AA): OR = 1,150 (0,983; 1,346) NS</p> <p>MGMT - rs12917 CT vs. CC: OR = 0,929 (0,801; 1,078) NS TT vs. CC: OR = 1,087 (0,702; 1,684) NS Dominante (CT/TT vs. CC): OR = 0,838 (0,728; 0,964) Sig. Recessivo (TT vs. CT/CC): OR = 1,113 (0,721; 1,718)</p> <p>PARP1 - rs1136410 TC vs. TT: OR = 0,778 (0,664; 0,911) Sig. dominante (TC/CC vs. TT): OR = 0,779 (0,684; 0,888)</p>



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Fator de risco avaliado	Casos	Controles	Risco de Viés	Medida sumária (IC 95%)
Li et al. 2014 (6)	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar a relação entre o consumo de frutas e vegetais e o risco de gliomas	15 estudos (5562 casos de glioma) avaliando a ingestão de vegetais e 17 (3994 casos de glioma) avaliando a ingestão de frutas)	Exposição à frutas e vegetais	Maior consumo	Menor consumo	Alto (Não avaliou a qualidade metodológica dos estudos incluídos; não acrescentou literatura cinzenta)	<p>Consumo de vegetais Consumo alto vs. baixo: RR = 0,775 (0,688; 0,872) Sig.</p> <p>Consumo de frutas Consumo alto vs. baixo: RR = 0,828 (0,659; 1,039) NS</p> <p>subgrupos: estudos de base hospitalar: RR = 0,586 (0,398; 0,863) Sig. Asiáticos: RR = 0,573 (0,346; 0,947) Sig.</p>
Xin et al. 2014 (129)	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar a relação entre os polimorfismos ERCC1 C8092A e ERCC2 Lys751Gln e o risco de glioma	7 estudos de caso-controle sobre ERCC1 C8092A, com 2936 casos de glioma e outros sete sobre ERCC2 Lys751Gln, com 2758 casos de glioma	Presença de polimorfismos ERCC1 C8092A e ERCC2 Lys751Gln	ERCC1 C8092A A CA AA Dominante A Recessivo AA ERCC2 Lys751Gln T GT TT Dominante T Recessivo TT	ERCC1 C8092A C CC CC C ERCC2 Lys751Gln G GG GG G	Baixo	<p>ERCC1 C8092A A vs. C: OR = 1,06 (0,95; 1,19) NS CA vs. CC: OR = 0,99 (0,89; 1,09) NS AA vs. CC: OR = 1,29 (1,07; 1,55) Sig. A dominate vs. CC: OR = 1,03 (0,93; 1,13) NS AA recessivo vs. C: OR = 1,29 (1,07; 1,55) Sig.</p> <p>ERCC2 Lys751Gln T vs. G: OR = 0,93 (0,84; 1,03) NS GT vs. GG: OR = 1,00 (0,87; 1,16) NS</p>



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Fator de risco avaliado	Casos	Controles	Risco de Viés	Medida sumária (IC 95%)
								TT vs. GG: OR = 0,88 (0,75; 1,03) NS T dominante vs. GG: OR = 0,97 (0,84; 1,11) NS TT recessivo vs. G: OR = 0,91 (0,76; 1,10) NS
Zhou et al. 2014 (9)	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar a associação entre o polimorfismo rs2736100 da transcriptase reversa da telomerase e o risco de glioma	9 estudos, todos caso-controle, com um total de 9411 casos de glioma	Presença de polimorfismo rs2736100	Presença	Ausência	Alto (Não avaliou a qualidade metodológica dos estudos incluídos; não acrescentou literatura cinzenta)	Presença vs. ausência de polimorfismo Global: OR = 1,29 (1,24; 1,34) p < 0,001 Caucasianos: OR = 1,29 (1,24; 1,34) p < 0,001 Glioblastoma: OR = 1,45 (1,32; 1,60) p < 0,001 Astrocitoma: OR = 1,41 (1,26; 1,58) p < 0,001 Oligodendroglioma: OR = 1,20 (1,05; 1,37) p = 0,008



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Fator de risco avaliado	Casos	Controles	Risco de Viés	Medida sumária (IC 95%)
Malerba et al. 2013 (11)	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Verificar a associação entre o consumo de café e chá e o risco de glioma	6 estudos, sendo 4 de coorte e 2 de caso-controle, totalizando 2075 casos de glioma	Exposição a café e chá	Maior consumo	Consumidores ocasionais/não consumidores	Alto (Não avaliou a qualidade metodológica dos estudos incluídos; não acrescentou literatura cinzenta) e não declarou conflitos de interesse)	<p>Consumidores vs. não/eventualmente consumidores Café: RR = 0,96 (0,81; 1,13) NS Chá: RR = 0,86 (0,78; 0,94) Sig.</p> <p>Consumo elevado vs. baixo Café: RR = 1,01 (0,83; 1,22) NS Chá: RR = 0,88 (0,69; 1,12) NS Café e chá: RR = 0,75 (0,54; 1,05) NS</p> <p>Incremento de RR para cada xícara/dia de café: RR = 1,00 (0,96; 1,05) NS</p>
Xu et al. 2013 (130)	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Verificar a associação entre o polimorfismo de gene do metileno tetrahydrofolato redutase (MTHFR) e o risco de	4 estudos de caso-controle, com um total de 1401 casos de glioma	Presença do polimorfismo no gene do metileno tetrahydrofolato redutase (MTHFR)	T TT TC TT+TC TT	C CC CC CC CC+TC	Alto (Não avaliou a qualidade metodológica dos estudos incluídos; não acrescentou literatura cinzenta)	<p>T vs. C: OR = 1,01 (0,91; 1,13) NS</p> <p>TT vs. CC: OR = 1,09 (0,84; 1,40) NS</p> <p>TC vs. CC: OR = 0,96 (0,83; 1,12) NS</p> <p>TT+TC vs. CC: OR = 0,99 (0,85; 1,14) NS</p> <p>TT vs. CC+TC: OR = 1,11 (0,87; 1,41) NS</p>



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Fator de risco avaliado	Casos	Controles	Risco de Viés	Medida sumária (IC 95%)
		giloma.						
Galeone et al. 2012 (11)€	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar a associação entre o consumo de bebidas alcoólicas e o risco de câncer cerebral	9 estudos, sendo 5 caso-controles e 4 coortes, totalizando 2870 casos de glioma	Exposição à bebidas alcoólicas	Consumo de álcool	Nunca ter consumido álcool	Alto (Não avalia a qualidade metodológica dos estudos incluídos, não inclui literatura cinzenta)	Exposição ao álcool vs. Nunca ter consumido álcool Caso-controles: RR = 0,82 (0,69; 0,97) Sig. Coortes: 1,03 (0,89; 1,20) NS Ambos estudos: RR = 0,93 (0,81; 1,07) NS
Yao et al. 2012 (131)	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar a associação entre os polimorfismos no genótipo da glutathione-S-transferase e o risco de glioma	12 estudos, todos de caso-controle, com 2325 casos de glioma	Presença do polimorfismo do genótipo da Glutathione-S-Transferase	GSTM1 GSTT1 GSTP1 (ile105val)	Ausência de polimorfismo	Alto (Não avalia a qualidade metodológica dos estudos incluídos, não inclui literatura cinzenta; não declara conflitos de interesse)	GSTM1: OR = 1,008 (0,901; 1,129) NS GSTT1: OR = 1,246 (0,963; 1,611) NS GSTP1 (ile105val): OR = 1,061 (0,653; 1,724) NS



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Fator de risco avaliado	Casos	Controles	Risco de Viés	Medida sumária (IC 95%)
Zhang et al. 2012 (132)	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar a associação dos polimorfismos em p53 Arg72Pro e MDM2 com o risco de glioma	13 estudos de caso-controle, com 3193 casos de glioma	Presença de polimorfismos em p53 Arg72Pro e MDM2	Presença de polimorfismo Arg/Pro; Pro/Pro, Dominante; Recessivo, T/T; G/G e G/T	Arg/Arg	Alto (Avaliou apenas o PUBMED; não avaliou a qualidade dos estudos incluídos, não avalia a literatura cinzenta; não declara conflito de interesse)	<p>Variante p53 Arg72Pro Arg/Pro vs. Arg/Arg: OR = 1.08 (0.85-1.37) NS Pro/Pro Vs. Arg/Arg: OR = 1.08 (0.85-1.36) NS Dominante vs. Arg/Arg: OR = 1.11 (0.90-1.38) NS Recessivo Vs. Arg/Arg: OR = 1.17 (0.85-1.61) NS</p> <p>Variante MDM2 SNP309 G/T vs. T/T: OR = 1.95 (1.00-3.81) NS G/G vs. T/T: OR = 2.14 (0.71-6.45) NS Dominante Vs. T/T: OR = 1.86 (0.94-3.67) NS Recessivo vs. T/T: OR = 1.25 (0.62-2.56) NS</p>
Repacholi et al. 2011 (23)	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar a associação entre o uso de telefone celular e o risco de gliomas	8 estudos de caso-controle, não relata o número de pacientes com glioma	Exposição ao telefone celular	Exposição curta Exposição longa Exposição (geral)	Usuários não regulares de celular + aqueles que não usam	Alto (Não fez seleção independente; não incluiu literatura cinzenta; não avaliou a qualidade dos estudos incluídos; não declarou	<p>Exposição curta vs. Não uso de celular: OR = 1,03 (0,86; 1,24) NS</p> <p>Exposição Longa vs. Não uso de celular: OR = 1,40 (0,84; 2,31) NS</p> <p>Exposição (geral) vs. Não uso de celular: OR: 1,07 (0,89; 1,29) NS</p>



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Fator de risco avaliado	Casos	Controles	Risco de Viés	Medida sumária (IC 95%)
Chen et al. 2011 (4)*	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar a associação entre condições alérgicas (asma, eczema e rinite) e o risco de glioma	12 estudos, sendo 10 de caso-controle e 2 de coorte, com um total de 6408 pacientes com glioma	Alergias (asma, eczema e rinite)	Histórico de alergia	Condições não alérgicas	conflitos de interesse) Alto (Não declara conflitos de interesse; não busca por literatura cinzenta; incluiu na análise apenas as medidas sumárias sem ajuste o que é preocupante sendo os estudos de natureza observacional)	Alergia (geral) Vs. Não alergia: OR = 0,60 (0,52; 0,69) p < 0,001 Subgrupos: Caso-controles: OR = 0,60 (0,52; 0,69) p < 0,001 Coortes: OR = 0,67 (0,30; 1,48) NS Asma: OR = 0,70 (0,62; 0,79) p < 0,001 Eczema: OR = 0,69 (0,62; 0,78) p < 0,001 Rinite: OR = 0,78 (0,70; 0,87) p < 0,001
Tan et al. 2010 (133)	Revisão sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Avaliar a associação entre o polimorfismo +61A/G e risco de glioma	6 estudos, todos caso-controles, com um total de 1453 casos de glioma	Presença do polimorfismo + 61 A/G	Alelo G GG GA GG + GA GG	Alelo A AA AA AA GA + AA	Alto (Avaliou apenas o PUBMED; não avaliou a qualidade dos estudos incluídos, não avalia a literatura cinzenta; não declara conflito de interesse)	População Geral Alelo G vs. Alelo A: OR = 1,07 (0,85 (1,35) NS GG vs. AA: OR = 1,19 (0,77; 1,85) NS GA vs. AA: OR = 1,01 (0,96; 1,06) NS GG+GA vs. AA: OR = 1,01 (0,98; 1,04) NS GG vs. GA+AA: OR = 1,15 (0,81; 1,61) NS



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Fator de risco avaliado	Casos	Controles	Risco de Viés	Medida sumária (IC 95%)
								Etnia asiática Alelo G vs. Alelo A: OR = 0,93 (0,89; 0,97) Sig. GG vs. AA: OR = 0,94 (0,89; 0,99) Sig. GA vs. AA: OR = 0,97 (0,92; 1,03) NS GG+GA vs. AA: OR = 0,97 (0,95; 1,00) NS GG vs. GA+AA: OR = 0,86 (0,78; 0,95) Sig.
								Etnia europeia Alelo G vs. Alelo A: OR = 1,14 (1,04; 1,24) Sig. GG vs. AA: OR = 1,33 (1,12; 1,60) Sig. GA vs. AA: OR = 1,04 (0,94; 1,15) NS GG+GA vs. AA: OR = 1,07 (1,00; 1,15) NS GG vs. GA+AA: OR = 1,38 (1,12; 1,71) Sig.
								População Brasileira[‡] Alelo G vs. Alelo A: OR = 1,11 (1,03; 1,19) Sig. GG vs. AA: OR = 1,33 (1,12; 1,60) sig.



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Fator de risco avaliado	Casos	Controles	Risco de Viés	Medida sumária (IC 95%)
								GA vs. AA: OR = 1,14 (0,69; 1,91) NS GG+GA vs. AA: OR = 1,14 (0,70; 1,83) NS GG vs. GA+AA: OR = 1,02 (0,65; 1,62) NS
Mandelzweig et al. 2009 (12)	Revião sistemática com meta-análise de estudos observacionais	Verificar a associação entre exposição ao fumo e risco de glioma	17 estudos, sendo 6 coortes e 11 caso-controles, com um total de 4194 casos de glioma	Exposição ao fumo	Ter fumado Histórico de fumo (presente/passado) Dose-resposta (cigarros/dia; maços/ano)	Nunca ter fumado	Alto (Sem seleção independente, avaliou apenas o PUBMED, sem literatura cinzenta, não avaliou a qualidade dos estudos incluídos, não declara conflitos de interesse.)	Ter fumado (qualquer categoria) vs. Não ter fumado Coortes: RR = 1,10 (1,01; 1,20) Sig. Caso-controle: RR = 1,00 (0,88; 1,15) NS Ambos: RR = 1,06 (0,97; 1,15) NS Fumante atual vs. Nunca ter fumado Coorte: RR = 1,07 (0,92; 1,24) NS Caso-controle: RR = 0,88 (0,73; 1,07) NS Ex-fumante vs. Nunca ter fumado Todos os estudos: RR = 1,10 (0,99; 1,22) NS



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Fator de risco avaliado	Casos	Controles	Risco de Viés	Medida sumária (IC 95%)
								Coorte: RR = 1,16 (1,04; 1,29) Sig. Caso-controle: RR = 0,90 (0,73; 1,11) NS
								Risco adicional por anos de fumo RR = 1,01 (0,94; 1,08) NS
								Risco adicional por cigarros/dia RR = 1,02 (0,96; 1,08) NS
								Risco adicional por maços/ano RR = 1,00 (0,96; 1,04)

*O estudo considerou que, por ser rara a condição (glioma), os valores individuais de OR e HR de cada artigo incluso, seriam reportados como RR; * Estudo inclui as mesmas referências que o artigo de Niedermeir et al., 2015. Portanto os resultados para a comparação considerando ambos os sexos não relatada; € somente foram relatados os resultados para pacientes com Gliomas, haja vista que o estudo fornece resultados para outros tipos de câncer cerebral; *Resultado do teste de Egger ($p=0,04$) e assimetria do funnel plot indicam presença de viés de publicação (os autores acreditam que isso não é capaz de modificar o efeito). No entanto os autores apenas consideraram as medidas de efeito não ajustadas dos estudos individuais, o que pode ter levado a significância do viés de publicação, haja vista que a medida de efeito é considerada no cálculo; ¥Resultados para apenas um estudo (não se trata de meta-análise) conduzido no Brasil; £ apenas foram relatados os resultados para os polimorfismos mais importantes e/ou com resultado estatisticamente significativo. Demais polimorfismos (ERCC2 - rs1799793, OGG1 - rs1052133, XRCC1 - rs25489, XRCC1 - rs1799782, XRCC3 - rs861539) não apresentaram associação com risco de glioma. OR: Odds ratio; RR: Risco Relativo; NS: Não significativa; Sig.: significativa; IMC: Índice de Massa Corporal; IC: Intervalo de Confiança; MTHFR: Metiltetraidrofolato redutase.



Questão de Pesquisa 2: Qual o desempenho dos testes diagnósticos inclusos nos critérios da OMS?

1) Estratégias de busca

MEDLINE via Pubmed:

((((((("Isocitrate Dehydrogenase"[Mesh] OR isocitrate Dehydrogenase)) OR (IDH OR IDH mutation))) OR (((1p19q codeletion) OR 1p19q deletion) OR 1p/19q codeletion) OR 1p/19q deletion))) AND ("Glioma"[Mesh] OR glioma*) AND ("Immunohistochemistry"[Mesh] OR immunohistochemistry)) AND (((("Polymerase Chain Reaction"[Mesh]) OR "Real-Time Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR PCR)) OR ("Sequence Analysis, DNA"[Mesh] OR DNA Sequencing OR sequencing))

Total: 140 referências

Data de acesso: 21/09/2017

EMBASE

(('glioma'/exp OR 'glioma') AND [embase]/lim) AND (('sequencing'/exp OR 'sequencing' OR 'dna sequence'/exp OR 'dna sequence' OR 'sequence analysis'/exp OR 'sequence analysis' OR 'polymerase chain reaction'/exp OR 'polymerase chain reaction' OR 'real time polymerase chain reaction'/exp OR 'real time polymerase chain reaction' OR 'pcr'/exp OR 'pcr') AND [embase]/lim) AND (('immunohistochemistry'/exp OR 'immunohistochemistry') AND [embase]/lim) AND (('isocitrate dehydrogenase'/exp OR 'isocitrate dehydrogenase' OR 'idh' OR 'idh mutation') AND [embase]/lim) OR (('1p19q codeletion' OR '1p19q deletion' OR '1p/19q codeletion' OR '1p/19q deletion') AND [embase]/lim))

Total: 243 referências

Data de acesso: 21/09/2017

2) Seleção das evidências

Apenas foram selecionados estudos que relataram as medidas de acurácia diagnóstica ou aqueles nos quais era possível calculá-las.



Por meio das buscas acima foram recuperadas 383 referências das bases de dados Medline e Embase. Foram excluídas 74 duplicatas, restando, portanto, um total de 309 referências a serem avaliadas por títulos e resumos. Vinte e uma referências foram avaliadas por meio da leitura completa dos textos. Cinco estudos foram excluídos, sendo quatro por estarem contidos em uma revisão sistemática inclusa e um por ser uma série de casos, com pacientes consecutivos, na qual os testes foram aplicados a grupos heterogêneos, sendo que apenas uma parcela recebeu os dois testes. Dessa forma, foram incluídos 16 estudos de acurácia diagnóstica, sendo uma revisão sistemática (134) e 15 estudos transversais de acurácia diagnóstica (15, 135-148).

4) Descrição dos estudos e seus resultados

A Tabela 2 exibe as principais características dos estudos incluídos. Na Tabela 3 são mostrados os resultados dos testes de acurácia diagnóstica e, quando relatadas, as características dos participantes de cada estudo.



Tabela 2 – Principais características dos estudos incluídos.

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Teste índice	Teste padrão	Risco de viés
Ballester et al. 2017 (135)	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Investigar as alterações genéticas mais comuns detectadas por NGS (sequenciamento de próxima geração)	161 casos de tumor cerebral avaliados para a mutação IDH1 R132H	Imuno-histoquímica (pR312 H)	Sequenciamento DNA	Alto (Não é possível saber se um teste foi feito sem o conhecimento dos resultados do outro).
Gondim et al. 2017(136)	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Avaliar a acurácia diagnóstica da imuno-histoquímica vs. PCR em pacientes com gliomas difusos ou não	63 pacientes com gliomas	Imuno-histoquímica (Dianiva-clone H09)	PCR	Alto (Não é possível obter as informações necessárias para avaliar o risco de viés do estudo (resumo de congresso))
Carter et al. 2016(137)	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Comparar as técnicas de sequenciamento (SNG) e imuno-histoquímica para a detecção de mutação IDH R132H e, também, comparar SNG com FISH para a detecção de codeleção 1p/19q	50 amostras de gliomas de baixo grau, advindas de 50 pacientes	Imuno-histoquímica FISH	Sequenciamento de DNA	Alto (Não é possível saber se um teste foi feito sem o conhecimento dos resultados do outro).
Pyo et al. 2016 (134)	Revisão sistemática com meta-análise de estudos de acurácia diagnóstica	Avaliar a acurácia diagnóstica da imuno-histoquímica vs. sequenciamento em pacientes amostra de glioblastoma	303 pacientes com glioblastoma	Imuno-histoquímica	Sequenciamento de DNA	Alto (Os estudos inclusos na meta-análise são heterogêneos, nem todos analisam todos os pacientes e não é possível saber se os resultados de um teste foram obtidos sem o conhecimento do outro)



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Teste índice	Teste padrão	Risco de viés
Li et al. 2015 (15)	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Comparar a concordância de três testes: HRM, sequenciamento e imuno-histoquímica	51 amostras de glioma não identificadas para a mutação IDH	Sequenciamento*	Imuno-histoquímica e HRM	Alto (Não é possível saber se um teste foi feito com desconhecimento dos demais)
Takano et al. 2015 (138)	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Avaliar a acurácia diagnóstica da imuno-histoquímica dupla (HMab-1 e MsMab-1) vs. sequenciamento genético	54 pacientes com gliomas grau III	Imuno-histoquímica dupla (HMab-1 e MsMab-1)	Sequenciamento de DNA	Alto (Não é possível saber se um teste foi feito com desconhecimento dos demais)
Catteau et al. 2014 (139)	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Comparar três métodos diagnósticos para a detecção de mutações IDH1/2: IDH1/2 one-step quantitative PCR assay; sequenciamento Sanger e imuno-histoquímica	171 amostras clínicas de gliomas	Imuno-histoquímica (DIA clone H09-Dianova, Germany) Sequenciamento de DNA	IDH1/2 one-step quantitative PCR assay	Alto (Não é possível saber se um teste foi feito com desconhecimento dos demais; os testes não foram aplicados a todas as amostras)
Agarwal et al. 2013 (140)	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Comparar a concordância entre os testes de imuno-histoquímica e sequenciamento genético	50 amostras de gliomas difusos	Imuno-histoquímica (antígeno DIA H09)	Sequenciamento de DNA (foi considerado o re-teste)	Incerto (Não foi definido um padrão de referência)



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Teste índice	Teste padrão	Risco de viés
Choi et al. 2013 (141)	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Comparar a concordância entre imuno-histoquímica, Multiplex-PCR, Sequenciamento e PNA Clamping	127 sub-blocos de amostras avindas de 5 pacientes (1 astrocitoma difuso, 2 oligodendrogliomas e 2 astrocitomas mistos).	Multiplex PCR Sequenciamento PNA-clamping	Imuno-histoquímica (dianova - H09L)	Incerto (Amostra pequena de participantes não consecutivos ou aleatórios)
Egoavil et al. 2013 (142)	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Validar técnica de imuno-histoquímica para a detecção de mutação IDH1	171 amostras de gliomas	Imuno-histoquímica (R132H Clone H09, Histonova)	Sequenciamento de DNA	Alto (Resumo de congresso sem as informações necessárias para o julgamento do risco de viés; os testes não foram aplicados a todos os pacientes)
Perrech et al. 2013 (143)	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Comparar RT-PCR vs. Sequenciamento + imuno-histoquímica para a detecção de mutação IDH1	71 amostras de tumores de baixo e alto grau	RT-PCR	Imuno-histoquímica e sequenciamento genético	Alto (Não é possível obter as informações necessárias para avaliar o risco de viés do estudo (resumo de congresso))
Lee et al. 2012 (144)	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Avaliar a concordância entre PNA clamp PCR, Sequenciamento direto, Piro-sequenciamento e imuno-histoquímica, para a detecção de mutação IDH1	141 amostras de Oligodendrogliomas	Sequenciamento direto Piro-sequenciamento Imuno-histoquímica	PNA clamp PCR	Alto (Não é possível saber se um teste foi feito com desconhecimento dos demais)



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo	População	Teste índice	Teste padrão	Risco de viés
Loussouarn et al. 2012 (145)	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Comparar os resultados de acurácia, para a detecção da mutação IDH1R132H entre imuno-histoquímica vs. PCR e sequenciamento	91 pacientes com Oligodendrogliomas graus II e III	Imuno-histoquímica	PCR e sequenciamento genético	Baixo
Preusser et al. 2011 (146)	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Avaliar o desempenho diagnóstico da imuno-histoquímica e do sequenciamento na detecção de mutação IDH1 R132H	95 amostras de biópsias de gliomas difusos	Imuno-histoquímica (DIA-H09 e IMab-1)	PCR e sequenciamento genético	Baixo
Boisselier et al. 2010 (147)	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Comparar três técnicas de PCR mais a imuno-histoquímica (versus sequenciamento) para a detecção de mutação IDH1 R132H	10 amostras de glioma contendo, sabidamente, a mutação e que tinham sido avaliadas por sequenciamento genético	PCR HRM Cold PCR HRM Double cold PCR HRM Imuno-histoquímica	Sequenciamento genético	Alto (não é possível saber se um teste foi feito sem o conhecimento dos resultados do outro; As amostras testadas continham sabidamente a mutação sob investigação)
Capper et al. 2010 (148)	Estudo transversal de acurácia diagnóstica	Comparar imuno-histoquímica para mutação IDH1 R132H com o sequenciamento genético	186 amostras de gliomas de vários graus	Imuno-histoquímica (mIDH1R132H)	Sequenciamento genético	Alto (Nem todos os pacientes passaram por sequenciamento (186/345), foi feito re-sequenciamento para confirmar os resultados)

*O sequenciamento foi escolhido com índice pois foi inferior aos outros dois testes, os quais forneceram resultados idênticos; HRM: High Resolution Melt; IDH: isocitratro desidrogenase; PCR: Reação em Cadeia da Polimerase; RT-PCR: Real Time PCR.



Tabela 3 – Principais características dos participantes e resultados de acurácia diagnóstica para os estudos incluídos.

Autor, ano	Idade teste índice, média anos (DP)	Idade teste padrão, média anos (DP)	Sexo masc. Índice, n (%)	Sexo masc. Padrão, n (%)	Resultados de acurácia/comparação entre testes
Ballester et al. 2017 (135)	NR	NR	NR	NR	Sensibilidade p/ R132H: 100%
Gondim et al. 2017 (136)	NR	NR	31 (50%)		Sensibilidade: 100% Especificidade: 80% VPP: 100%
Carter et al. 2016 (137)	42,2 (variação 5 a 69 anos)		38 (76%)		Imuno-histoquímica vs. sequenciamento (IDH 1 R132H) Sensibilidade: 100% Especificidade: 100% FISH vs. Sequenciamento (codeleção 1p/19q) Sensibilidade: 100%
Pyo et al. 2016 (134)	NR	NR	NR	NR	Sensibilidade sumária: 1 (0,2; 1,0) Especificidade sumária: 0,99 (0,96; 1,0) AUC: 0,8508 OR diagnóstico: 274,86 (46,70; 1617,59)
Li et al. 2015* (15)	NR	NR	NR	NR	Sequenciamento vs. HRM/Imuno-histoquímica (IDH1 132 H): Sensibilidade: 91 % Especificidade: 100%
Takano et al. 2015 (138)	48,7 (14,5)		NR	NR	Sensibilidade: 100% Especificidade: 100%



Autor, ano	Idade teste índice, média anos (DP)	Idade teste padrão, média anos (DP)	Sexo masc. Índice, n (%)	Sexo masc. Padrão, n (%)	Resultados de acurácia/comparação entre testes
Catteau et al. 2014 (139)	NR	NR	NR	NR	Imuno-histoquímica vs. PCR one-step Sensibilidade (IC95%): 100% (91,3; 99,7) Especificidade (IC95%): 100% (94,9; 100) Sequenciamento vs. PCR one-step Sensibilidade (IC95%): 100% (94,6; 100) Especificidade (IC95%): 92% (83,5; 96,7)
Agarwal et al. 2013* (140)	NR	NR	NR	NR	Mutação R132H Sensibilidade: 100% Especificidade: 100% Mutação R132L Sensibilidade: 75% Especificidade: 100% Mutação 132C Sensibilidade: 0,0% Especificidade: 100% Nenhuma mutação IDH1 Sensibilidade: 14,3% Especificidade: 100%
Choi et al. 2013 (141)		32,6	2 (40%)		Sequenciamento vs. imuno-histoquímica: Sensibilidade (IC95%): 78,7 (73; 82,3) Especificidade (IC95%): 81,8 (68,7; 95) Multiplex PCR vs. imuno-histoquímica: Sensibilidade (IC95%): 86,2 (80,4; 90,1) Especificidade (IC95%): 75,8 (61,1; 90,4) PNA vs. Imuno-histoquímica: Sensibilidade (IC95%): 96,8 (91,9; 99,1) Especificidade (IC95%): 66,7 (50,6; 82,8)



Autor, ano	Idade teste índice, média anos (DP)	Idade teste padrão, média anos (DP)	Sexo masc. Índice, n (%)	Sexo masc. Padrão, n (%)	Resultados de acurácia/comparação entre testes
Egoavil et al. 2013 (142)	NR	NR	NR	NR	Imuno-histoquímica vs. Sequenciamento Sensibilidade: 100% Especificidade: 100%
Perrech et al. 2013 (143)	NR	NR	NR	NR	Sensibilidade: 96% Especificidade: 95% Acima de um cut-off de 0,111, sensibilidade e especificidade são iguais a 100%
Lee et al. 2012* (144)	NR	NR	NR	NR	Sequenciamento vs. PNA Sensibilidade: 76,1% Especificidade: 100% Pirosequenciamento VS. PNA Sensibilidade: 76,8% Especificidade: 100% Imuno-histoquímica vs. PNA Sensibilidade: 77,5% Especificidade: 100%
Loussouarn et al. 2012(145)		Grau II: 40,6 Grau III: 50		Grau II: 25 (58) Grau III: 32 (67)	Imuno-histoquímica vs. PCR e sequenciamento (R132H): Sensibilidade: 100% Especificidade: 100%
Preusser et al. 2011* (146)	NR	NR	NR	NR	Imuno-histoquímica vs. sequenciamento** Sensibilidade: 100% Especificidade: 100%
Boisselier et al. 2010 (147)	NR	NR	NR	NR	IDH1R132H Sensibilidade (%): Imuno-histoquímica: 30% PCR HRM: 80% Double/Cold PCR HRM: 100%



Autor, ano	Idade teste índice, média anos (DP)	Idade teste padrão, média anos (DP)	Sexo masc. Índice, n (%)	Sexo masc. Padrão, n (%)	Resultados de acurácia/comparação entre testes
Capper et al. 2010 (148)	NR	NR	186/345		Detecção de R132H: Sensibilidade: 100 % Especificidade: 100% Qualquer mutação IDH1: Sensibilidade: 94% Especificidade: 100% Diagnóstico astrocitoma III: Sensibilidade: 81% Especificidade: 96% Diferenciação entre GBM primário e secundário: Sensibilidade: 71% Especificidade: 96% Astrocitoma II e astrocitoma pilócitico I: Sensibilidade: 83% Especificidade: 100% Ependimoma: Sensibilidade: 83% Especificidade: 100% Diferenciação entre ependimoma III e astrocitoma III: Sensibilidade: 81% Especificidade: 100%

GBM: glioblastoma; PCR: Reação em Cadeia da Polimerase; NR: não reportado; *Dados não fornecidos e calculados durante a coleta de dados dos artigos; **Positividade foi considerada quando se tinha imunocoloração total ou parcial das células avaliadas. VPP; valor preditivo positivo; AUC: Área sob a curva (indica acurácia do teste); OR: Odds ratio; IC95% (Intervalo de confiança 95%).



Pergunta de Pesquisa 3: Qual o papel/aplicação/utilidade da biópsia em gliomas de tronco (difuso captável x não captável)?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

```
(((((("Stereotaxic Techniques"[Mesh] OR stereotactic)) AND ("Biopsy"[Mesh] OR biopsy))) AND ("Brain Stem Neoplasms"[Mesh] OR Brain Stem Neoplasm OR brainstem glioma)))) AND ("Adult"[Mesh] OR adult)
```

Total: 206 referências

Data de acesso: 01/08/2017

```
EMBASE (('brainstem glioma'/exp OR 'brainstem glioma' OR 'brain stem tumor'/exp OR 'brain stem tumor') AND [embase]/lim) AND (('stereotactic biopsy'/exp OR 'stereotactic biopsy') AND [embase]/lim) AND (('adult'/exp OR 'adult') AND [embase]/lim)
```

Total: 32 referências

Data de acesso: 01/08/2017

2) Seleção das evidências

Foram encontradas 238 referências nas bases de dados Embase e Medline, de acordo com as estratégias de busca detalhadas acima. Foram excluídas 14 duplicatas. Dessa forma, 224 referências foram avaliadas por título e resumo, sendo 13 elegíveis para a leitura completa. Após a leitura completa, cinco referências foram excluídas, sendo três por se tratar de série de casos sem descrição de gliomas de tronco difusos ou sobre a captação desse glioma por técnica de imagem; uma por avaliar apenas crianças; e outra por avaliar tumor cerebral geral e não apenas de tronco. Sendo assim, oito referências foram incluídas, três estudos transversais de acurácia diagnóstica (66, 67, 149) e cinco séries de casos (150-154).



5) Descrição dos estudos e seus resultados

A Tabela 4 exibe as características principais dos estudos incluídos. A Tabela 5 mostra as principais aplicações e resultados do uso da biópsia estereotáctica para gliomas de tronco encefálico.



Tabela 4 – Características dos estudos incluídos para a questão de pesquisa 3 do PCDT de Gliomas.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Risco de viés
Marques et al. 2015 (150)	Série de casos	Descrever características clínicas, demográficas, de tratamento e sobrevida de pacientes com gliomas de tronco	22 pacientes adultos com glioma de tronco encefálico	Biópsia (estereotática ou aberta) e RMN	Alto (Resumo de congresso sem o detalhamento necessário; série de casos)
Manoj et al. 2014 (151)	Série de casos	Analisar as características das lesões através de biópsia em pacientes com lesão de tronco encefálico	41 adultos com lesão de tronco encefálico**	Biópsia estereotática guiada por TC ou RMN (via frontal, suboccipital e parietal)	Alto (Série de casos descritiva)
Dellaretti et al. 2012 (66)	Transversal (acurácia diagnóstica)	Comparar os resultados de RMN com os dados histopatológicos obtidos por biópsia em pacientes com lesões no tronco encefálico	Pacientes adultos (18 a 75 anos) com lesões de tronco encefálico intrínsecas	Biópsia estereoscópica (Tailarach frame e robótica) e RMN	Alto (Não fala a respeito da temporalidade da aplicação de RMN e Biópsia; não há relato de amostra consecutiva ou randomizada)
Rachinger et al. 2009 (67)	Transversal (acurácia diagnóstica)	Comparar os resultados de RMN com os dados histopatológicos obtidos por biópsia em pacientes com lesões no tronco encefálico	Pacientes adultos (18 a 78 anos) com suspeita radiológica de glioma de tronco encefálico	Biópsia estereoscópica (frontal extra ventricular e suboccipital transpeduncular) e RMN Lesão focal (suspeita de baixo grau) e Lesão difusa (suspeita de alto grau)	Baixo
Shad et al. 2004 (152)	Série de casos	Avaliar a segurança e as vantagens da biópsia de tronco encefálico estando o paciente acordado	13 pacientes adultos consecutivos, com lesões de tronco encefálico	Biópsia estereotática guiada por TC	Alto (Série de casos)



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Risco de viés
Boviatsis et al. 2003 (153)	Série de casos	Reportar os desfechos de pacientes com lesão de tronco encefálico e que passaram por biópsia estereotácica guiada por TC	11 pacientes adultos, com lesão de tronco encefálico	Biópsia estereotácica guiada por TC (transfrontal e transcerebelar)	Alto (Série de casos)
Boviatsis et al. 2001 (154)	Série de casos	Reportar os desfechos de pacientes com lesão de tronco encefálico e que passaram por biópsia estereotácica guiada por TC	5 pacientes adultos com lesão de tronco encefálico	Biópsia estereotácica guiada por TC (transfrontal e transcerebelar)	Alto (Série de casos)
Rajshekhhar et al. 1995* (149)	Transversal (acurácia diagnóstica)	Comparar os resultados da biópsia estereotácica guiada por TC com os achados de imagem da TC	71 pacientes consecutivos (25% adultos) com massa isolada intrínseca no tronco encefálico	Biópsia estereotácica guiada por TC (transfrontal e transcerebelar); e TC por contraste	Alto (Não fala a respeito da temporalidade da aplicação de TC e Biópsia)

*Resultados obtidos de população mista, com apenas 25% de adultos; ** Para a maioria dos desfechos apenas foi considerada a população adulta (n = 41), pois o estudo também inclui população pediátrica; RMN: imagem por ressonância magnética nuclear; TC: Tomografia computadorizada.

Tabela 5 – Principais resultados clínicos e aplicações da biópsia estereotácica de glioma de tronco.

Autor, ano	N	Homem, n (%)	Idade, média (DP) ou (faixa) Anos	Resultados clínicos	Resultados de Segurança	Conclusão do estudo
------------	---	--------------	-----------------------------------	---------------------	-------------------------	---------------------



Autor, ano	N	Homem, n (%)	Idade, média (DP) ou (faixa) Anos	Resultados clínicos	Resultados de Segurança	Conclusão do estudo
				Resultados de imagem por RMN Difuso intrínseco (n = 17) cístico/necrótico (n = 2) exofítico (n = 3) Captável (n = 7)		
Marques et al. 2015 (150)	22	12 (54,5)	33,5 (9,4)	Resultados de biópsia (n = 10) Difuso (n = 6) cístico/necrótico (n = 2) exofítico (n = 2) Astrocitoma pilocítico (n = 1) Astrocitoma Grau II (n = 3) Astrocitoma Grau III (n = 3) Glioblastoma (n = 1) Oligodendroglioma grau II (n = 1) Oligodendroglioma grau III (n = 1)	NR	O estudo realça a importância do uso de biópsia nesse tipo raro de tumor
				Características radiológicas das lesões de tronco encefálico** Lesão bem definida: 12 (35,3%) Bem definida com componente exofítico: 3 (8,8%) Difusa: 19 (55,9%) Difusa não captável: n = 5 (todas identificadas como astrocitoma anaplásico pela biópsia)	2 (2,4%) Deterioração de nervo craniano 5 tiveram perda de senso. 2 tiveram hematoma pós-biópsia	A biópsia tem um papel importante: o tratamento de gliomas de tronco encefálico, principalmente em adultos, devido à grande variedade de lesões apresentadas nesse grupo de pacientes
Manoj et al. 2014 (151)	41	29 (70,7)	Mediana de 34 anos	Fatores contribuindo para uma biópsia inconclusiva*		



Autor, ano	N	Homem, n (%)	Idade, média (DP) ou (faixa) Anos	Resultados clínicos	Resultados de Segurança	Conclusão do estudo
				Localização da lesão (p = 0,545) Ser bem definida ou difusa (0,14) Local da biópsia (0,513) Captação (0,842) Adulto vs. pediátrico (0,349) TC vs. RMN (0,620)		
Dellaretti et al. 2012 (66)	96	54 (56,2)	41 (18-75) anos	Achados Radiológicos: Lesão difusa não captável (n=32) Lesão difusa captável (n=31) Lesão focal não captável (n=10) Lesão focal captável (23) Diagnóstico histológico preciso: 92 (95,8%) pacientes (sendo identificados todos os 63 casos de lesão difusa) Avaliação histológica: 25 (89,3%) dos pacientes com lesão difusa não captável e 21 (68%) dos pacientes com lesão difusa captável tinham glioma difuso	Aumento da morbidade por condições pré-existentes: 9% (9 pacientes) Morte durante procedimento de biópsia: 1 paciente (lesão pontínica captável e piora de hemiparsia)	O efeito diagnóstico da biópsia estereostática foi maior em pacientes com lesões focais ou captáveis (p<0,05), nas quais o diagnóstico de glioma difuso não é frequente.



Autor, ano	N	Homem, n (%)	Idade, média (DP) ou (faixa) Anos	Resultados clínicos	Resultados de Segurança	Conclusão do estudo
				9 pacientes com lesão focal não captável e 23 pacientes com lesão focal captável tinham glioma difuso		
Rachinger et al. 2009 (67)	46	25 (54)	Mediana (faixa): 43 (18-78)	Avaliação histológica Astrocitoma pilocítico (2); Glioma grau II (14); Glioma maligno (12); metástase (7); linfoma (5); cavernoma (1); abscesso inflamatório (1); e doença desmielinizante inflamatória (1). Acurácia da RMN em relação à biópsia estereotática: Baixo grau: especificidade (46,6%), sensibilidade (62,5%) Alto grau: especificidade (61,7%) e sensibilidade (58,3%)	Duas complicações (4%) relacionadas à biópsia: 1) Complicação de cicatrização; e 2) agravamento de ataxia	A biópsia estereotática é um método seguro de obter um diagnóstico histológico válido e indispensável para a decisão do diagnóstico



Autor, ano	N	Homem, n (%)	Idade, média (DP) ou (faixa) Anos	Resultados clínicos	Resultados de Segurança	Conclusão do estudo
Shad et al. 2004 (152)	13	7 (54)	47 anos	Lesões difusas 3 astrocitomas 1 linfoma de células B	3 sequelas neurológicas temporárias	A biópsia é segura, efetiva e confiável. A técnica utilizada pode ajudar a minimizar a morbidade do procedimento.
				Demais lesões 2 astrocitomas anaplásicos grau III 1 Tumor glio-epitelial de baixo grau 1 Encefalite (sugestivo) 1 sem diagnóstico 1 glioma de baixo grau 1 linfoma 1 glioma/hematoma 1 adenocarcinoma metastático		
				Taxa de diagnóstico com a biópsia: 92%		
Boviatsis et al. 2003 (153)	11	4 (36,4)	49,9	Resultados histológicos por Biópsia Gliose difusa (n = 2) Astrocitoma anaplásico (n = 5) Astrocitoma (n = 3) meduloblastoma (n = 1) % de diagnóstico correto: 100	Paresia de nervo facial (1) Hematoma com deterioração (1) Disfunção cerebelar (1)	A biópsia de tronco é um método seguro de obter amostra de tecido e permite que o paciente tenha o direcionamento para o tratamento adequado



Autor, ano	N	Homem, n (%)	Idade, média (DP) ou (faixa) Anos	Resultados clínicos	Resultados de Segurança	Conclusão do estudo
Boviatsis et al. 2001 (154)	5	1 (20,0)	46,2 anos	Resultados de Biópsia e TC Astrocitoma Não captável Astrocitoma captável Astrocitoma anaplásico captável Astrocitoma anaplásico não captável Meduloblastoma não captável	1 paresia de nervo facial 1 cefaleia grave	Através da biópsia foi feita a classificação histológica correta o que possibilitou a escolha do melhor tratamento para cada caso
Rajshekhar et al. 1995* (149)	71	37 (52)	Mediana (faixa): 9 (2,5 a 67)	Morfologia na TC Lesão não captável hipodensa: n = 25 Lesão não captável isodensa: n = 2 Lesão captável em anel: n=19 Localização da lesão Difusa: n = 60 Focal: n = 11 Resultado TC vs. Biópsia Um diagnóstico positivo com a biópsia foi obtido em 98,5% das amostras. 10 resultados obtidos pela biópsia, para lesões benignas, foram diferentes daqueles obtidos pela TC	Um paciente teve paralisia ocular, facial; hemihipalgesia; paralisia retal e diferenças de temperatura corporal. Outros 4 pacientes (5,6%) experimentaram alguma morbidade	Os autores concluem que a Biópsia guiada por TC é segura e confiável É importante de ser realizada em lesões captáveis e focais para a detecção de lesões benignas Alguns pacientes com lesões difusas não captáveis podem se beneficiar da biópsia. E a falta de captação, juntamente com a localização difusa da lesão indica glioma maligno

TC: Tomografia computadorizada; RMN: imagem por ressonância magnética nuclear; *Resultados obtidos de população mista, com apenas 25% de adultos; ** Lesão bem definida foi aquela com margem bem definida pelo contraste na TC ou RMN, Lesão difusa foi aquela sem limites bem definidos pelo contraste na TC ou RMN; *Resultados considerando 41 pacientes pediátricos; NR: Não relatado; DP: Desvio padrão.



Questão de Pesquisa 4: Qual a eficácia e segurança da temozolomida e quais são os esquemas de uso (concomitante, adjuvante, etc)?

3) Estratégia de Busca

No dia 07/06/2017 foram realizadas as buscas por evidência nos sítios eletrônicos das bases de dados Medline e Embase. Como forma de fazer da busca a mais precisa possível, foram utilizados filtros validados para ensaios clínicos, nas duas bases de dados citadas acima, para a redução do quantitativo de bibliografia encontrada.

MEDLINE via Pubmed:

```
(((((("temozolomide" [Supplementary Concept]) OR "temozolomide hexyl ester" [Supplementary Concept] OR temodal OR temozolomide OR schering plough brand of temozolomide)) AND ("Glioma"[Mesh] OR glioma OR glial cell tumor)) AND ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh] OR Drug Combinations, Antineoplastic OR adjuvant OR concomitant))) AND ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [pt] OR evaluation studies as topic [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospective* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))
```

Total: 765 referências

Data de acesso: 07/16/2017

EMBASE

```
'glioma'/exp OR 'glioma' OR 'glioma cell'/exp OR 'glioma cell' AND ('temozolomide'/exp OR 'temozolomide') AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR (cross NEXT/1 over*):de,ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti OR (singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim AND ('adjuvant'/exp OR 'adjuvant' OR 'adjuvant chemotherapy'/exp OR 'adjuvant chemotherapy'
```



OR 'concomitant' OR 'concomitant chemotherapy' AND [embase]/lim OR ('combination chemotherapy'/exp OR 'combination chemotherapy' AND [embase]/lim))

Total: 697 referências

Data de acesso: 07/16/2017

4) Seleção das evidências

Devido ao grande volume de referências encontradas foram considerados apenas os estudos de intervenção randomizados e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados. Demais estudos observacionais, prospectivos e retrospectivos foram excluídos.

Foram encontradas 1462 referências através das estratégias de busca acima. Após a exclusão de 151 duplicatas, 1311 referências foram triadas por título e resumo. Dessas, 98 foram selecionadas para a leitura completa. Assim, 52 referências foram excluídas por se tratarem de estudos observacionais; oito eram revisões sistemáticas metodologicamente comprometidas; quatro artigos foram excluídos pois os desfechos estavam descritos em revisão sistemática; dois artigos *post-hoc* cuja publicação original foi inclusa; um estudo por avaliar desfecho não elegível; 3 estudos por avaliarem tecnologia não aprovada no Brasil; sete resumos de congresso sem informação relevante ou cujo artigo original foi incluso; dois estudos clínicos eram comprometidos metodologicamente; e um se tratava de artigo de opinião (*letter*). Ao final, foram incluídas duas revisões sistemáticas com meta-análise (100, 101) e 25 ensaios clínicos randomizados (79, 96, 98, 99, 102-108, 155-164), sendo um deles, por busca manual (98).

6) Descrição dos estudos e seus resultados

Os desfechos primários reportados a seguir incluem sobrevida geral, sobrevida livre de progressão, desfechos relacionados à qualidade de vida dos pacientes e eventos adversos.

As Tabelas 6-11 exibem as características dos estudos incluídos, bem como resultados de eficácia e segurança para a comparação temozolomida + radioterapia versus radioterapia; as Tabelas 12-15 exibem os mesmos desfechos para a comparação temozolomida + radioterapia + bevacizumabe versus temozolomida + radioterapia; as Tabelas 16-19 mostram os desfechos para a comparação temozolomida + radioterapia + nitrosureias versus temozolomida + radioterapia; as tabelas 20-23 relatam os resultados para diferentes dosagens de temozolomida (metronômica versus densa); e as Tabelas 24-26 exibem os resultados para comparação temozolomida + radioterapia + INF β versus temozolomida + radioterapia.



3.1 Resultados para os estudos incluídos para a comparação Temozolomida + Radioterapia vs. Radioterapia

Tabela 6 – Características dos estudos incluídos para a comparação Temozolomida + Radioterapia vs. Radioterapia.

Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo	Tipo de glioma	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Revisões sistemáticas						
Feng et al. 2017 (100)	Revisão sistemática com meta-análise	Seis ensaios clínicos randomizados (450 pacientes recebendo TMZ + radio (concomitante) e 449 recebendo radio apenas)	Glioblastoma multiforme recém diagnosticado	TMZ + Radio (+ TMZ adjuvante em cinco dos seis estudos)	Radioterapia padrão	Baixo
Hart et al. 2013 (101)	Revisão sistemática com meta-análise	Oito ensaios clínicos randomizados (em 11 publicações) incluindo 2220 participantes.	Glioblastoma multiforme (7 estudos) e glioblastoma ou astrocitoma anaplásico (1 estudo)	1) TMZ (adjuvante e concomitante) + radio 2) TMZ (concomitante apenas) + radio 3) TMZ (em pacientes idosos) 4) TMZ (primeiro concomitante e depois adjuvante (metronômico ou <i>dose-dense</i>))	Radio	Baixo*
Ensaios Clínicos Randomizados						



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo	Tipo de glioma	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Bhandari et al. 2017(99)	Ensaio clínico randomizado	40 pacientes adultos com Glioblastoma multiforme (pós-operatório)	Glioblastoma multiforme	Radio + TMZ concomitante + TMZ adjuvante (6 ciclos) [C-TMZ]	Radio + TMZ concomitante + TMZ adjuvante (12 ciclos) [E-TMZ]	Alto (amostra pequena e não calculada; não há detalhes sobre o sigilo de alocação)
Perry et al. 2017(105)	Ensaio clínico randomizado	562 pacientes com idade ≥ 65 anos com Glioblastoma multiforme recém diagnosticado	Glioblastoma multiforme recém diagnosticado	Radio (Curso de curta duração)	Radio (Curso de curta duração) + TMZ	Baixo
Van der bent et al. 2016 (108)	Ensaio clínico randomizado	748 pacientes adultos com glioblastoma recém diagnosticado sem codeleção 1p/19q	Glioblastoma recém diagnosticado sem codeleção 1p/19q	1) Radio + TMZ (concomitante) 2) Radio + TMZ (Adjuvate) 3) Radio + TMZ (comcomitante e adjuvante)	Radio	Alto (Resumo de congresso sem informação sobre randomização, alocação e cegamento)
Mao et al. 2015 (104)	Ensaio clínico randomizado	99 pacientes adultos (18-70 anos) com glioblastoma primário recém diagnosticado	Glioblastoma primário recém diagnosticado	Regime radioquimioterápico + TMZ precoce pós-cirurgia (Grupo TMZ)	Regime radioquimioterápico + radio padrão pós-cirurgia (Grupo Radio)	Baixo
Gaber et al. 2013 (79)	Ensaio clínico randomizado	60 pacientes entre 18-70 anos com glioblastoma multiforme	Glioblastoma multiforme	TMZ + radio concomitante por 42 semanas (TMZ + Radio conc)	TMZ + radio apenas no início e após o uso do TMZ nas últimas semanas (TMZ + Radio interv)	Baixo

*O risco de viés na condução da revisão sistemática é baixo, porém o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos é muito alto; TMZ: temozolomida; Radio: radioterapia.



Tabela 7 – Características de base dos estudos incluídos para a comparação Temozolomida + Radioterapia vs. Radioterapia.

Autor, ano	N intervenção	N comparador	Idade intervenção, média (DP) anos	Idade comparador, média (DP) anos	Homens intervenção (%)	Homens comparador, n (%)	Qualidade de vida (escalas EORTC QLQ-C30 e QLQ-BN20), média (DP) *	Tempo de seguimento, mês média (DP)
Feng et al. 2017 (100)	450	449	Medianas variando de 52,5 a 59 anos		Variando de 31% a 66%		NR	NA
Hart et al. 2013 (101)	2220		Médias descritas variando de 51 a 72 anos		Variando de 47% a 66%		NR	NA
Bhandari et al. 2017 (99)	20	20	Mediana (variação): 49 (19-65)	Mediana (variação): 44 (19-62)	50%	30%	NR	Mediana (variação): 17,25 (5,31; 36,03)
Perry et al. 2017 (105)	281	281	Mediana (variação): 73 (65; 90)		172 (61,2)	171 (60,9)	NR	Mediana de 17 meses
Van der bent et al. 2016 (108)	748 pacientes foram randomizados		NR	NR	NR	NR	NR	NR
Mao et al. 2015 (104)	52	47	48,5 (13,0)	52,1 (10,1)	32 (62)	34 (72)	NR	24 meses
Gaber et al. 2013 (79)	30	30	47,4 (9,7)	48,3 (8,4)	24 (80)	10 (33,3)	NR	Mediana 11 (6; 24) meses

*As escalas de qualidade de vida variam de 0-100. Para os desfechos de disfunção motora e déficit de comunicação, quanto menor, pior. Para os demais, quanto maior, melhor; NR: não relatado; DP: desvio padrão.



Tabela 8 – Resultados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão para as revisões sistemáticas incluídas para a comparação Temozolomida + Radioterapia vs. Radioterapia.

Autor, ano	Sobrevida global	SLP
Feng et al. 2017 (100)	Em 6 meses: OR = 0,690 (IC 95% 0,471; 1,011) p = 0,057; I2 = 0%	Em 6 meses: OR = 0,429 (IC 95% 0,183; 1,009) p = 0,052; I2 = 77,15% (p=0,004)
	Em 1 ano: OR = 0,469 (IC 95% 0,237; 0,928) p = 0,030; I2 = 66,88% (p = 0,017) - Favorece TMZ + Radio	Em 1 ano: OR = 0,245 (IC 95% 0,162; 0,369) p < 0,001; I2 = 17,56 % (p = 0,303) - Favorece TMZ + Radio
Hart et al. 2013 (101)	TMZ (concomitante e adjuvante) + Radio vs. Radio: HR = 0,56 (IC 95% 0,42; 0,74) [favorece TMZ + radio] p<0,001	TMZ (concomitante e adjuvante) + Radio vs. Radio: HR = 0,54 (IC 95% 0,46; 0,64) [favorece TMZ + radio] p<0,001
	TMZ (concomitante apenas) vs. Radio: HR = 0,89 (IC95% 0,49; 1,61)	TMZ (concomitante apenas) vs. Radio: HR = 1,06 (IC95% 0,65; 1,75)
	TMZ (geral) vs. Radio: HR = 0,60 (IC95% 0,46; 0,79) [favorece TMZ + radio] p<0,001	TMZ (geral) vs. Radio: HR = 0,63 (IC95% 0,43; 0,92) [favorece TMZ + radio] p=0,01
	Resultados na população Idosa: TMZ vs. Radio hipofracionada: HR = 0,82 (IC 95% 0,63; 1,07)	Resultados na população idosa: TMZ vs. Radio padrão: HR = 1,15 (IC95% 0,92; 1,44)
	TMZ vs. Radio padrão: HR = 0,88 (IC95% 0,57; 1,36)	

SLP: Sobrevida Livre de progressão; OR: odds ratio; TMZ: temozolomida; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança; NR: não relatado.

Tabela 9 – Resultados de eficácia para os ensaios clínicos incluídos para a comparação temozolomida + radioterapia vs. Radioterapia.

Autor, ano	Grupos	Sobrevida (meses), média (DP)	Sobrevida livre de progressão (meses), média (DP)	Resposta RECIST, n (%)
Bhandari et al. 2017 (99)	C-TMZ	Mediana: 15,4	Mediana: 12,8	NR
		Em dois anos: 12,9%	Em 2 anos: 16,4%	
	E-TMZ	Mediana: 23,8	Mediana: 16,8	NR
		Em dois anos: 35,5% (p=0,044 entre grupos)	Em dois anos: 18,7% (p=0,069 entre grupos)	
Perry et al. 2017 (105)	Radio	Mediana (IC95%): 7,6 (7,0; 8,4)	Mediana (IC95%): 3,9 (3,5; 4,3)	NR
	Radio + TMZ	Mediana (IC95%): 9,3 (8,3; 10,3)	Mediana (IC95%): 5,3 (4,6; 6,2)	NR
	HR (IC95%) entre grupos	0,67 (0,56; 0,80) p<0,001 [favorece Radio + TMZ]	0,50 (0,41; 0,60) p<0,001 [favorece Radio]	



Autor, ano	Grupos	Sobrevida (meses), média (DP)	Sobrevida livre de progressão (meses), média (DP) +TMZ]	Resposta RECIST, n (%)
Van der Bent et al. 2016 (108)	Não adjuvante (somente Radio ou Radio concomitante com TMZ)	Mediana: 41,1 meses Em 5 anos: 44,1 %	Mediana: 19 meses	NR
	Adjuvante (TMZ) Adjuvante ou concomitante + adjuvante	Em 5 anos: 55,9%	Mediana: 42,8 meses	NR
	HR (IC95%) entre grupos	0,645 (0,450; 0,926) p=0,0014 [favorece adjuvância]	0,586 (0,472; 0,727) p<0,001 [favorece adjuvância]	
		Mediana (IC95%): 17,6 (15,2; 23,0)		
Mao et al. 2015 (104)	TMZ	% em meses: 6: 93,6 (81,4; 97,9) 12: 83,4 (68,1; 91,7) 18: 48,5 (31,3; 63,8) 24: 24,0 (8,8; 43,2)	Mediana (IC95%): 8,74 (6,4; 14,8)	NR
	Radio	% em meses: 6: 86,9 (71,3; 94,3) 12: 60,4 (41,1; 75,1) 18: 38,6 (20,1; 56,9) 24: NR	Mediana (IC95%): 10,4 (8,2; 15,4) p = 0,695 em relação a TMZ	NR
Gaber et al. 2013 (79)	TMZ + Radio conc	Mediana (IC95%): 12,3 (7,7; 16,9)	Mediana (IC95%): 8,8 (5,9; 11,7) 12 meses: 32%	Remissão completa: 4 (13,3) Remissão parcial: 8 (26,7) Doença estável: 16 (53,3) Progressão: 2 (6,7)
	TMZ + radio interv	Mediana (IC95%): 14,3 (14; 14,7) p=0,83 entre grupos	Mediana (IC95%): 11,5 (8,9; 14,2) p = 0,571 entre grupos 12 meses: 30%	Remissão completa: 2 (6,7) Remissão parcial: 8 (26,7) Doença estável: 20 (66) Progressão: 0



IC: intervalo de confiança; TMZ: temozolomida; C-TMZ: TMZ adjuvante (6 ciclos); E-TMZ: TMZ adjuvante (12 ciclos); Radio: radioterapia; Radio interv.: radio apenas no início e após o uso do TMZ nas últimas semanas; TMZ + Radio conc: radio concomitante por 42 semanas; HR: Hazard ratio; DP; Desvio padrão; IC 95%: intervalo de confiança; NR: não relatado.



Tabela 10 – Eventos adversos para as revisões sistemáticas (e estudos inclusos em revisões sistemáticas) incluídas para a comparação entre Temozolomida + Radioterapia vs. Radioterapia.

Evento adverso	Szczepanek et al. 2013* (107)		Karaceti n et al. 2011*‡ (102)	Stupp et al, 2005/2009* (96, 106)		Kocher et al, 2008* (103)		Athanassiou et al. 2005* (98)		Hart et al. 2013 (101)		Hart et al. 2013** (101)		Hart et al. 2013 ^ϕ (101)		Hart et al. 2013* (101)	
	TMZ + Radi o	Radi o	TMZ + Radio	TMZ + Radi o	Radi o	TMZ + Radi o	Radi o	TMZ + Radi o	Radi o	TMZ + Radi o	Radi o	TMZ	Radi o	TMZ (dose - dens e)	TMZ (metronó mica)	TMZ	nitrosuréi a
Anemia, n (%)	NR	NR	NR	4 (1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Fadiga, n (%)	NR	NR	NR	Grau 2: 108 (38)	Grau 2: 65 (23)	NR	NR	NR	NR	OR = 1,98 (1,15; 3,41) [favorece radio]	OR = 1,22 (IC95% 0,67; 2,20)	OR = 2,59 (IC95% 0,34; 19,40)	OR = 1,50 (IC95% 0,26; 8,82)				
Rash/eventos cutâneos, n (%)	NR	NR	NR	Grau 3 e 4: 38 (13)	Grau 3 e 4: 20 (7)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	OR = 0,75 (IC95% 0,37; 1,50)	NR	NR	NR	NR	
				Grau 2: 35 (12)	Grau 2: 17 (6)												
				Grau 3 e 4: 9 (3)	Grau 3 e 4: 3 (1)												



Autor, ano	Szczepanek et al. 2013* (107)		Karaceti n et al. 2011*¥ (102)	Stupp et al, 2005/2009* (96, 106)		Kocher et al, 2008* (103)		Athanassiou et al. 2005* (98)		Hart et al. 2013 (101)		Hart et al. 2013** (101)		Hart et al. 2013 ^φ (101)		Hart et al. 2013* (101)	
Evento adverso	TMZ + Radi o	Radi o	TMZ + Radio	TMZ + Radi o	Radi o	TMZ + Radi o	Radi o	TMZ + Radi o	Radi o	TMZ + Radi o	Radi o	TMZ	Radi o	TMZ (dose - dens e)	TMZ (metronó mica)	TMZ	nitrosuréi a
Infecção, n (%)	NR	NR	NR	Grau 2: 7 (2) Grau 3 e 4: 20 (7)	Grau 2: 5 (2) Grau 3 e 4: 8 (3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	OR = 2,45 (IC95% 1,15; 5,23) [favorece radio]	OR = 1,64 (IC95% 1,14; 2,34) [favorece radio]	NR	NR	NR	NR
Toxicidade grave, n (%)	NR	NR	NR	n=3	n=1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Eventos tromboem bólicos, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	OR = 0,74 (IC95% 0,35; 1,58)	OR = 2,12 (IC95% 1,25; 3,58) [favorece radio]	NR	NR	NR	NR
Trombocitopenia, n(%)	Graus 3 e 4: 1 (3)	Graus 3 e 4: 0	Graus 3 e 4: 15%	Graus 3 e 4: 33 (12)	NR	NR	NR	Graus 3 e 4: 3 (5,2)	NR	NR	NR	OR = 19,06 (IC95% 1,14; 317,61)	OR = 0,45 (IC95% 0,04; 4,52)	NR	NR	NR	NR
Complicações hematológicas	1 (3)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	OR = 8,09 (IC95% 4,69; 13,97)	NR	NR	NR	NR	OR = 1,01 (IC95% 0,61; 1,65)



Autor, ano	Szczepanek et al. 2013* (107)		Karaceti n et al. 2011*¥ (102)	Stupp et al, 2005/2009* (96, 106)		Kocher et al, 2008* (103)		Athanassiou et al. 2005* (98)		Hart et al. 2013 (101)		Hart et al. 2013** (101)		Hart et al. 2013 ^φ (101)		Hart et al. 2013* (101)		
Evento adverso	TMZ + Radio	Radio	TMZ + Radio	TMZ + Radio	Radio	TMZ + Radio	Radio	TMZ + Radio	Radio	TMZ + Radio	Radio	TMZ	Radio	TMZ (dose - dens e)	TMZ (metronó mica)	TMZ	nitrosuréia	
cas, n (%)																		[favorece radio]
Convulsão, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	OR = 1,03 (IC95% 0,51; 2,05)	NR	NR	NR	NR
Náusea, n (%)	8 (29)	10 (33)	NR	Grau 2: 79 (28)	Grau 2: 9 (3)	Grau 2: 28%	Grau 2: 0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	OR = 4,03 (IC95% 1,74; 9,32) [favorece radio]	NR	NR	NR	NR
Linfopenia, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	Grau 2: 35%	Grau 2: 15%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	OR = 41,21 (IC95% 16,22; 104,73) [favorece radio]	OR = 5,09 (IC95% 2,12; 12,18) [favorece metronomico]	NR	NR	
						Grau 3 e 4: 6 (2)	Grau 3 e 4: 3 (1)	Grau 3 e 4: 4%	Grau 3 e 4: 3%									
						Grau 3 e 4: 33%	Grau 3 e 4: 6%											



Autor, ano	Szczepanek et al. 2013* (107)		Karaceti n et al. 2011*¥ (102)	Stupp et al, 2005/2009* (96, 106)		Kocher et al, 2008* (103)		Athanassiou et al. 2005* (98)		Hart et al. 2013 (101)		Hart et al. 2013** (101)		Hart et al. 2013 ^φ (101)		Hart et al. 2013* (101)	
Evento adverso	TMZ + Radio	Radio	TMZ + Radio	TMZ + Radio	Radio	TMZ + Radio	Radio	TMZ + Radio	Radio	TMZ + Radio	Radio	TMZ	Radio	TMZ (dose - dens e)	TMZ (metronó mica)	TMZ	nitrosuréia
Neutropenia, n (%)	NR	NR	NR	Graus 3 e 4: 21 (7)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	OR = 52,21 (IC95% 14,62; 186,51) [favorece radio]	OR = 1,38 (IC95% 0,22; 8,50)	NR	NR
Pancitopenia, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	OR = 5,11 (IC95% 0,24; 108,1)	NR	NR	NR
Leucopenia, n (%)	NR	NR	Graus 3 e 4: 15%	Graus 3 e 4: 20 (7)	NR	NR	NR	Graus 3 e 4: 2 (3,5)	NR	NR	NR	NR	NR	OR = 2,59 (IC95% 0,34; 19,40)	NR	NR	
Qualquer evento adverso/toxicidade, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	OR = 2,76 (IC 95% 2,02; 3,77) [favorece radio]	NR	OR = 3,18 (IC95% 1,81; 5,58) [favorece Radio]	NR	OR = 2,12 (IC95% 1,15; 3,91) [favorece metronomico]	OR = 1,19 (IC95% 0,81; 1,75)	NR	

TMZ: temozolomida; Radio: radioterapia; OR: Odds ratio; NR: não relatado; IC: Intervalo de confiança; *Estudos contidos na revisão sistemática de Feng et al, 2017; ¥ Estudo não relata desfechos de segurança para o grupo que usou apenas radioterapia; **Resultados para população idosa; ^φResultados para diferentes regimes de TMZ; *Resultados para pacientes com doença recorrente tratados com TMZ vs. Nitrosureia.



Tabela 11 – Eventos adversos para os ensaios clínicos randomizados incluídos para a comparação entre Temozolomida + Radioterapia vs. Radioterapia.

Autor, ano	Bhandari et al. 2017(99)		Perry et al. 2017 (105)		Mao et al. 2015 (104)		Valor p	Gaber et al. 2013 (79)	
Evento adverso	C-TMZ	E-TMZ	Radio	Radio + TMZ	TMZ	Radio		TMZ + radio conc	TMZ + radio interv
Mal-estar, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	14 (46,7)	14 (46,7)
Alopecia, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	8 (26,7)	4 (13,3)
Déficit neurológico, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (6,7)	0
Anemia, n(%)	NR	NR	Graus 3 e 4: 0	Graus 3 e 4: 3 (1,1)	NR	NR	NR	NR	NR
Anorexia, n (%)	2 (10)	2 (10)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Insônia, n (%)	1 (5)	2 (10)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Cefaléia, n (%)	3 (15)	2 (10)	NR	NR	2 (3,8)	10 (23,8)	0,004	2 (6,7)	0
Febre, n (%)	NR	NR	NR	NR	4 (7,7)	5 (11,9)	0,507	NR	NR
Fadiga, n(%)	10 (50)	9 (45)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Trombocitopenia, n(%)			Graus 3 e 4: 1 (0,4)	Graus 3 e 4: 30 (11,1)	12 (23)	14 (35)			
Complicações hematológicas, n (%)	5%	15%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Convulsão, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4 (13,3)	0
Náusea, n (%)	4 (20)	3 (15)	NR	NR	8 (15,4)	14 (33,3)	0,041	2 (6,7)	4 (13,3)
Vômito, n (%)	2 (10)	3 (15)	NR	NR	4 (7,7)	12 (28,6)	0,012	NR	NR
Linfopenia, n (%)	NR	NR	Graus 3 e 4: 26 (10,3)	Graus 3 e 4: 73 (27,3)	NR	NR	NR	NR	NR
Neutropenia, n (%)	NR	NR	Graus 3 e 4: 2 (0,8)	Graus 3 e 4: 22 (8,3)	19 (36)	6 (14)	NR	NR	NR
Leucopenia, n (%)	NR	NR	Graus 3 e 4:	Graus 3 e 4:	32 (62)	19 (45)	NR	NR	NR



Autor, ano	Bhandari et al. 2017(99)		Perry et al. 2017 (105)		Mao et al. 2015 (104)		Valor p	Gaber et al. 2013 (79)	
Evento adverso	C-TMZ	E-TMZ	Radio	Radio + TMZ	TMZ	Radio		TMZ + radio conc	TMZ + radio interv
			1 (0,4)	19 (7,0)					
Qualquer evento adverso/toxicidade, n (%)	NR	NR	NR	NR	29 (55,8)	31 (73,8)	NR	26 (86,7)	16 (53,3)

TMZ: temozolomida; Radio: radioterapia; C-TMZ: TMZ adjuvante (6 ciclos); E-TMZ: TMZ adjuvante (12 ciclos); Radio: radioterapia; Radio interv.: radio apenas no início e após o uso do TMZ nas últimas semanas; TMZ + Radio conc: radio concomitante por 42 semanas; NR: não relatado.

3.2 Resultados para os estudos incluídos para a comparação Temozolomida + Radioterapia vs. Temozolomida + Radioterapia + Bevacizumabe

Tabela 12 – Características dos estudos incluídos para a comparação temozolomida + radioterapia vs. temozolomida + radioterapia + bevacizumabe.

Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo	Tipo de glioma	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Balana et al. 2016 (156)	Ensaio clínico randomizado	93 pacientes adultos com glioblastoma (não resectado)	Glioblastoma não resectado	TMZ (neoadjuvante, concomitante com Radio e adjuvante)	TMZ + Bevacizumabe (TMZ+BEV) (neoadjuvante e concomitante com radio)	Alto (Desfecho incompleto, viés de detecção - nem todos os desfechos tiveram a confirmação por avaliador cegado)
Chauffert et al. 2014 (157)	Ensaio clínico randomizado	120 pacientes adultos (18-70 anos) com glioblastoma supratentorial <i>de novo</i>	Glioblastoma supratentorial <i>de novo</i>	1) Neo-adjuvante BEV + IRI; 2) Radio + BEV + IRI 3) Adjuvante BEV + IRI (GRUPO BEV)	1) Radio + TMZ 2) Adjuvante TMZ (GRUPO TMZ)	Alto (Estudo fase II sem detalhamento da metodologia de randomização e cegamento dos avaliadores de dado).



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo	Tipo de glioma	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Chinot et al. 2014/Taphoorn et al. 2015 (158, 159)	Ensaio clínico randomizado	921 pacientes adultos com glioblastoma supratentorial	Glioblastoma supratentorial	1) Radio + TMZ + BEV (fase comcomitante) 2) TMZ + BEV (manutenção) 3) BEV (monoterapia) (GRUPO BEV)	1) Radio + TMZ + placebo (fase comcomitante) 2) TMZ + placebo (manutenção) 3) placebo (monoterapia) (GRUPO PLA)	Baixo
Hofland et al. 2014 (160)	Ensaio clínico randomizado	65 pacientes adultos com Glioblastoma multiforme histologicamente identificado	Glioblastoma multiforme	1) BEV + IRI (Neoadjuvante) 2) BEV + IRI + Radio 3) BEV + IRI (Adjuvante) (Grupo BEV + IRI)	1) BEV + TMZ (Neoadjuvante) 2) BEV + TMZ + Radio 3) BEV + Radio (Adjuvante) (Grupo BEV + TMZ)	Baixo

TMZ: temozolomida; Radio: radioterapia; IRI: irinotecano; BEV: bevacizumabe.



Tabela 13 – Características de base dos estudos incluídos para a comparação temozolomida + radioterapia vs. temozolomida + radio + bevacizumabe.

Autor, ano	N intervenção	N comparador	Idade intervenção, média (DP) anos	Idade comparador, média (DP) anos	Homens intervenção (%)	Homens comparador, n (%)	Qualidade de vida (escalas EORTC QLQ-C30 e QLQ-BN20), média (DP) *	Tempo de seguimento, mês média (DP)
Balana et al. 2016 (156)	45	48	Mediana: 62	Mediana: 62,9	55,60%	64,60%	NR	Completo (25 semanas)
Chauffert et al. 2014 (157)	60	60	Mediana (variação): 60,2 (43; 69)	Mediana (variação): 60,9 (43; 71)	34 (56,7)	37 (61,7)	NR	24 meses
Chinot et al. 2014; Taphoorn et al. 2015 (158, 159)	458 (450 para qualidade de vida)	463 (452 para Qualidade de vida)	Mediana (variação): 57 (20; 84)	Mediana (variação): 56 (18; 79)	282 (61,6)	298 (64,4)	Saúde global: BEV: 64.6 (22.4) PLA: 67.4 (21.0) Função física: BEV: 82.9 (20.1) PLA: 81.4 (22.4) Função Social: BEV: 71.7 (29.0) PLA: 71.6 (28.6) Disfunção motora: BEV: 16.8 (23.2) PLA: 14.8 (20.8) Déficit de comunicação: BEV: 16.9 (24.8) PLA: 17.6 (25.2) Atividades cotidianas: BEV: 66.6 (32.7) PLA: 66.8 (32.4) Função emocional:	17 meses



Autor, ano	N intervenção	N comparador	Idade intervenção, média (DP) anos	Idade comparador, média (DP) anos	Homens intervenção (%)	Homens comparador, n (%)	Qualidade de vida (escalas EORTC QLQ-C30 e QLQ-BN20), média (DP) *	Tempo de seguimento, mês média (DP)
							BEV: 73.5 (23.1) PLA: 74.3 (23.6) Função cognitiva: BEV: 74.4 (26.7) PLA: 74.5 (26.4)	
Hofland et al. 2014 (160)	31	32	Mediana (variação): 59 (36; 77)	Mediana (variação): 62 (30; 73)	18 (58)	21 (65,6)	NR	Mediana 31 (19; 43) meses

TMZ: temozolomida; Radio: radioterapia; BEV: bavacizumabe; IRI: Irinotecano; *As escalas de qualidade de vida variam de 0-100. Para os desfechos de disfunção motora e déficit de comunicação, quanto menor, pior. Para os demais, quanto maior, melhor.

Tabela 14 – Resultados de eficácia para a comparação temozolomida + radioterapia vs. temozolomida + radioterapia + bevacizumabe.

Autor, ano	Grupos	Sobrevida (meses), média (DP)	Sobrevida livre de progressão (meses), média (DP)	Qualidade de vida (escalas EORTC QLQ-C30 e QLQ-BN20), média (DP) *	Resposta (RANO) /Mc Donald, n (%)
Balana et al. 2016 (156)	TMZ	7,7 meses (IC95% 5,4; 10,0) Em 1 ano: 29,6% Em 2 anos: 8,9% Em 3 anos: 4,4%	2,2 meses (IC95% 2,0; 2,5)	NR	RANO: Parcial: 3 (6,7) Doença estável: 8 (17,8) Benefício clínico: 11 (24,5) Progressão: 32 (71,1)
	TMZ+BEV	10,6 meses (IC95% 6,9; 14,3) Em 1 ano: 48,9% Em 2 anos: 20,5% Em 3 anos: 10,9%	4,8 meses (IC95% 4,0; 5,6)	NR	RANO: Parcial: 11 (22,9) Doença estável: 18 (35,7) Benefício clínico: 29 (60,4) Progressão: 15 (31,3) Não houve diferença no efeito



Autor, ano	Grupos	Sobrevida (meses), média (DP)	Sobrevida livre de progressão (meses), média (DP)	Qualidade de vida (escalas EORTC QLQ-C30 e QLQ-BN20), média (DP) *	Resposta (RANO) /Mc Donald, n (%) para resposta RANO entre os grupos (OR não significante)
	HR (IC95%) entre grupos	0,68 (0,44; 1,04) p=0,07	0,70 (0,46; 1,07) p=0,10	NR	NR
Chauffert et al. 2014 (157)	BEV	Mediana (IC95%): 11,1 (9,0; 15,0)	Mediana (IC95%): 7,1 (5,5; 9,2) % em 6 meses: 61,7 (48,2; 72,6)	NR	NR
	TMZ	Mediana (IC95%): 11,1 (9,0; 15,0)	Mediana (IC95%): 5,2 (4,3; 6,8) % em 6 meses: 41,7 (29,2; 53,7)	NR	NR
	HR (IC95%) entre grupos		0,82 (0,56; 1,19)	NR	NR
Chinot et al. 2014/Taphoorn et al. 2015 (158, 159)	Radio + TMZ + BEV	Mediana: 16,8 meses Em 1 ano: 72,4% Em 2 anos: 33,9%	Mediana: 10,6 meses	Δ em relação ao basal (saúde global): 10 semanas: -3,8; 18 semanas: - 0,9; 26 semanas: -1,2; 34 semanas: -0,6; 43 semanas: +0,3; 52 semanas: 0; 61 semanas: +0,7; 70 semanas: +2,3 Função física: 10 semanas: -5,3; 18 semanas: - 4,5; 26 semanas: -4,9; 34	NR



Autor, ano	Grupos	Sobrevida (meses), média (DP)	Sobrevida livre de progressão (meses), média (DP)	Qualidade de vida (escalas EORTC QLQ-C30 e QLQ-BN20), média (DP) *	Resposta (RANO) /Mc Donald, n (%)
		<p>Mediana: 16,7 meses</p>		<p>semanas: -5,0; 43 semanas: -3,4; 52 semanas: -3,7; 61 semanas: -2,1; 70 semanas: +0,7</p> <p>Função social: 10 semanas: +0,3; 18 semanas: +0,5; 26 semanas: +1,3; 34 semanas: +3,8; 43 semanas: +6,4; 52 semanas: +7,7; 61 semanas: +7,3; 70 semanas: +3,4</p> <p>Disfunção motora: 10 semanas: +1,1; 18 semanas: +0,6; 26 semanas: +1,1; 34 semanas: +0,6; 43 semanas: +3,0; 52 semanas: +2,2; 61 semanas: +0,9; 70 semanas: -1,4</p> <p>Déficit de comunicação: 10 semanas: -1,2; 18 semanas: +0,4; 26 semanas: 0; 34 semanas: +2,2; 43 semanas: +2,3; 52 semanas: +1,2; 61 semanas: +2,3; 70 semanas: -1,0</p>	
	Radio + TMZ + PLA	<p>Em 1 ano: 66,3% (p = 0,049 em relação à intervenção) Em 2 anos: 30,1% (p =</p>	<p>Mediana: 6,2 meses</p>	<p>Δ em relação ao basal (saúde global): 10 semanas: -6,6; 18 semanas: -5,0; 26 semanas: -2,8; 34 semanas: -2,9; 43 semanas: -2,7; 52 semanas: +0,7; 61</p>	<p>NR</p>



Autor, ano	Grupos	Sobrevida (meses), média (DP)	Sobrevida livre de progressão (meses), média (DP)	Qualidade de vida (escalas EORTC QLQ-C30 e QLQ-BN20), média (DP) *	Resposta (RANO) /Mc Donald, n (%)
		0,24 em relação à intervenção)		semanas: -1,8; 70 semanas: -1,3 Função física: 10 semanas: -5,2; 18 semanas: - 4,8; 26 semanas: -4,0 34 semanas: -2,1; 43 semanas: - 1,0; 52 semanas: +0,4; 61 semanas: -1,6; 70 semanas: -3,0 Função social: 10 semanas: -2,5; 18 semanas: - 4,8; 26 semanas: +0,9; 34 semanas: +2,8; 43 semanas: +2,9; 52 semanas: +2,9; 61 semanas: -2,7; 70 semanas: -0,3 Disfunção motora: 10 semanas: +4,2; 18 semanas: +3,4; 26 semanas: +2,9; 34 semanas: +2,9; 43 semanas: +2,5; 52 semanas: -0,2; 61 semanas: +0,6; 70 semanas: +2,8 Déficit de comunicação: 10 semanas: +1,6; 18 semanas: +2,2; 26 semanas: +1,5; 34 semanas: +4,0; 43 semanas: +2,6; 52 semanas: +0,6; 61 semanas: -0,7; 70 semanas: +0,8	



Autor, ano	Grupos	Sobrevida (meses), média (DP)	Sobrevida livre de progressão (meses), média (DP)	Qualidade de vida (escalas EORTC QLQ-C30 e QLQ-BN20), média (DP) *	Resposta (RANO) /Mc Donald, n (%)
	HR (IC95%) entre grupos)	0,88 (0,76; 1,02) p=0,10	0,64 (0,55; 0,74) p<0,001 [a favor do BEV]	Estado de saúde geral: 0,64 (0,56; 0,74) p<0,001 [a favor do BEV] Função física: 0,70 (0,61; 0,81) p<0,001 [a favor do BEV] Função social: 0,63 (0,55; 0,73) p<0,001 [a favor do BEV] Disfunção motora: 0,67 (0,58; 0,78) p<0,001 [a favor do BEV] Déficit de comunicação: 0,67 (0,58; 0,77) p<0,001 [a favor do BEV]	NR
	BEV + TMZ	Mediana (IC95%): 11,8 (8,2; 15,3)	Mediana (IC95%): 7,7 (5,1; 10,2) Em 6 meses: 53% Em 12 meses: 6%	NR	Mc Donald: Parcial: 32% (17; 51%) Resposta menor: 35,5% (19; 55%) Progressão: 13% (4; 29%)
Hofland et al. 2014 (160)	BEV + IRI	Mediana (IC95%): 15,1 (9,6; 20,6)	(Mediana (IC95%): 7,3 (5,0; 9,3) p=0,79 em relação a BEV + TMZ Em 6 meses: 52% Em 12 meses: 10%	NR	Mc Donald: Parcial: 23% (9; 44%) (p=0,56 em relação a Bev + TMZ) Resposta menor: 27% (12; 48%) (p=0,57 em relação a BEV + TMZ) Progressão: 19% (8; 38%) (p=0,73 em relação a BEV + TMZ)

TMZ: temozolomida; Radio: radioterapia; BEV: bavacizumabe; IRI: Irinotecano; IC: intervalo de confiança; NR: Não relatado; DP: desvio padrão; HR: Hazard ratio.



Tabela 15 – Eventos adversos para os ensaios clínicos randomizados incluídos para a comparação entre temozolomida + radioterapia vs. temozolomida + radioterapia + bevacizumabe.

Autor, ano	Balana et al. 2016* (156)		Valor p	Chauffert et al. 2014 (157)		Chinot et al. 2014 (158)		Valor p	Hofland et al. 2014 (160)	
Evento adverso	TMZ	TMZ+BEV		BEV	TMZ	Radio + TMZ + BEV	Radio + TMZ + PLA		BEV + TEM	BEV + IRI
Déficit neurológico, n (%)	24 (53,3)	12 (25)	0,005	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Anemia, n (%)	1 (2,2)	1 (2,1)	NR	0	0	NR	NR	NR	NR	NR
Proteinúria, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	72 (15,6)	19 (4,2)	p<0,001	NR	NR
HAS, n (%)	0	2 (4,2)	NR	0	0	181 (39,3)	57 (12,7)	p<0,001	15 (46,8)	10 (32,3)
Hemorragia, n (%)	0	1 (1,21)	NR	NR	NR	171 (37,1)	88 (19,6)	NR	NR	NR
Hemorragia Intracranial, n (%)	0	2 (4,2)	NR	3 (5,3)	1 (1,8)	15 (3,3)	9 (2,0)	NR	NR	NR
Fadiga, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	24 (75)	23 (74)
Infecção, n (%)	3 (6,6)	5 (10,4)	NR	5 (8,8)	2 (3,6)	NR	NR	NR	NR	NR
Toxicidade grave, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	179 (38,8)	115 (25,6)	p<0,001	NR	NR
Perfuração gastrointestinal, n (%)	0	1 (2,1)	NR	3 (5,3)	2 (3,6)	8 (1,7)	2 (0,4)	NR	NR	NR
Eventos tromboembólicos, n (%)	3 (6,6)	2 (4,2)	NR	5 (8,8)	0	Arterial: 27 (5,9) Venoso: 38 (8,2)	Arterial: 7 (1,6) Venoso: 43 (9,6)	p=0,001	0	1 (3,2)
Trombocitopenia, n(%)	5 (11,1)	1 (2,1)	NR	2 (3,5)	8 (14,3)	Grau 3: 69 (15)	Grau 3: 44 (9,8)	p=0,02	NR	NR
Náusea, n (%)	0	1 (2,1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	12 (37,5)	13 (42)
Vômito, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	8 (25)	3 (9,7)
Linfopenia, n (%)	1 (2,2)	1 (2,1)	NR	7 (12,3)	7 (12,5)	NR	NR	NR	NR	NR
Neutropenia, n (%)	3 (6,7)	1 (2,1)	NR	4 (7,0)	5 (9,0)	NR	NR	NR	NR	NR
Neutropenia febril, n (%)	2 (4,4)	1 (2,1)	NR	1 (1,7)	0	NR	NR	NR	NR	NR



Autor, ano	Balana et al. 2016* (156)		Valor p	Chauffert et al. 2014 (157)		Chinot et al. 2014 (158)		Valor p	Hofland et al. 2014 (160)	
	TMZ	TMZ+BEV		BEV	TMZ	Radio + TMZ + BEV	Radio + TMZ + PLA		BEV + TEM	BEV + IRI
Leucopenia, n (%)	2 (4,4)	1 (2,1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Morte durante tratamento, n (%)	4 (8,9)	4 (8,3)	NR	4 (7,0)	2 (3,5)	20 (4,3)	12 (2,7)	NR	NR	NR
Qualquer evento adverso/toxicidade, n (%)	29 (64,4)	39 (81,3)	NR	NR	NR	454 (98,5)	432 (96)	<0,001	NR	NR

*Resultados de segurança (eventos graus 3-4) relatados apenas para o período neoadjuvante; TMZ: temozolomida; Radio: radioterapia; BEV: bavacizumabe; IRI: Irinotecano; NR: Não relatado.

3.3 Resultados para os estudos incluídos para a comparação entre temozolomida + radioterapia vs. temozolomida + radioterapia + nitrosoureas

Tabela 16– Características dos estudos incluídos para a comparação entre temozolomida + radioterapia vs. temozolomida + radioterapia + nitrosoureas.

Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo	Tipo de glioma	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Hart et al. 2013 (101)	Revisão sistemática com meta-análise	Oito ensaios clínicos randomizados (em 11 publicações) incluindo 2220 participantes.	Glioblastoma multiforme (7 estudos) e glioblastoma ou astrocitoma anaplásico (1 estudo)	TMZ (primeiro concomitante e depois adjuvante a radio (metronômico)	TMZ (primeiro concomitante e depois adjuvante a radio (dose-dense)	Baixo*
Chang et al. 2015 (161)	Ensaio clínico randomizado	196 pacientes adultos, com confirmação histológica de astrocitoma anaplásico	Astrocitoma anaplásico	Radio + TMZ (Grupo TMZ)	Radio + Nitrosoureas (BCNU ou CCNU) (Grupo NU)	Alto (Resumo de congresso sem informação sobre randomização, alocação e



Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo	Tipo de glioma	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Hart et al. 2013 (101)	Revisão sistemática com meta-análise	Oito ensaios clínicos randomizados (em 11 publicações) incluindo 2220 participantes.	Glioblastoma multiforme (7 estudos) e glioblastoma ou astrocitoma anaplásico (1 estudo)	TMZ (primeiro concomitante e depois adjuvante a radio (metronômico)	TMZ (primeiro concomitante e depois adjuvante a radio (dose-dense)	Baixo*
						cegamento)
Kim et al. 2011 (162)	Ensaio clínico randomizado	76 pacientes adultos com glioblastoma recém diagnosticado	Glioblastoma recém diagnosticado	Nimustina/cisplatina (neoadjuvante) + Radio + TMZ adjuvante (ACNU-CDDP)	Radio + TMZ adjuvante (TMZ)	Alto (Estudo interrompido com apenas 49% do recrutamento completado, devido a toxicidade; Análise estatística com pouco poder (IC90%))

*Alto risco de viés dos estudos individuais incluídos; NU: nitrosureias; ACNU: nimustina; BCNU: carmustina; CCNU: lomustina; CDDP: cisplatina; TMZ: Temozolamida; Radio: radioterapia.



Tabela 17 – Características de base dos estudos incluídos para a comparação entre temozolomida + radioterapia vs. temozolomida + radioterapia + nitrosoureas.

Autor, ano	N intervenção	N comparador	Idade intervenção, média (DP) anos	Idade comparador, média (DP) anos	Homens intervenção (%)	Homens comparador, n (%)	Tempo de seguimento, mês média (DP)
Hart et al. 2013 (101)	2220		Médias descritas variando de 51 a 72 anos		Variando de 47% a 66%		NR
Chang et al. 2015 (161)	97	99	NR	NR	NR	NR	NR
Kim et al. 2011** (162)	38	38	51,4 (12,4)	51,1 (11,8)	11 (27,5)	15 (35,7)	Não foi informado o tempo médio/mediano de seguimento

**Resultados descritos para a população inicialmente elegível de 82 pacientes; DP: desvio padrão; NR: não relatado.

Tabela 18 – Resultados de sobrevida para os estudos incluídos para comparação entre temozolamida+ radioterapia vs. temozolomida + radioterapia + nitrosoureas.

Autor, ano	Grupos	Sobrevida (meses), média (DP)	Sobrevida livre de progressão (meses), média (DP)
Hart et al. 2013 (101)	TMZ vs. nitrosoureas	HR global = 0,90 (IC95% 0,76; 1,06) Doença recorrente: HR = 0,79 (IC95% 0,61; 1,03)	NR
Chang et al. 2015 (161)	TMZ	Mediana (IC95%): 3,9 (3,0; 7,0) anos	NR
	NU	Mediana (IC95%): 3,8 (2,2; 7,0) anos	NR



	HR (IC95%) entre grupos)	0,94 (0,67; 1,33)	
Kim et al. 2011 (162)	ACNU-CDDP	Mediana (IC90%): 28,4 (2,1; NA) *	Mediana (IC90%): 6,6 (3,5; 9,5)
	TMZ	Mediana (IC90%): 18,9 (17,1; 27,4) p = 0,2 entre grupos	Mediana (IC90%): 5,1 (3,8; 8,8) p = 0,8 entre grupos

*De acordo com o os autores, não foi possível obter o intervalo de confiança superior; NU: nitrosureias; ACNU: nimustina; CDDP: cisplatina; TMZ: Temozolamida; Radio: radioterapia; IC: Intervalo de confiança.

Tabela 19 – Eventos adversos para a comparação entre temozolomida + radioterapia vs. temozolomida + radioterapia + nitrosureias.

Autor, ano	Chang et al. 2015 (161)		Valor p	Kim et al. 2011 (162)	
Evento adverso	TMZ	NU		ACNU-CDDP	TMZ
Cefaleia, n (%)	NR	NR	NR	1 (2,6)	2 (5,2)
Toxicidade grave, n (%)	47,90%	75,80%	p < 0,001	NR	NR
Trombocitopenia, n (%)	NR	NR	NR	6 (15,8)	0
Complicações hematológicas, n (%)	NR	NR	NR	12 (31,6)	0
Neutropenia, n (%)	NR	NR	NR	5 (13,2)	0
Morte durante tratamento, n (%)	NR	NR	NR	1(2,6)	0

NU: nitrosureias; ACNU: nimustina; CDDP: cisplatina; TMZ: Temozolamida; Radio: radioterapia; NR: Não relatado.



3.4 Resultados para os dos estudos incluídos para a comparação entre dose metronômica e densa de temozolomida

Tabela 20 – Características dos estudos incluídos para a comparação entre dose metronômica e densa de temozolomida.

Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo	Tipo de glioma	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Hart et al. 2013 (101)	Revisão sistemática com meta-análise	Oito ensaios clínicos randomizados (em 11 publicações) incluindo 2220 participantes.	Glioblastoma multiforme (7 estudos) e glioblastoma ou astrocitoma anaplásico (1 estudo)	TMZ (primeiro concomitante e depois adjuvante a radio (metronômico)	TMZ (primeiro concomitante e depois adjuvante a radio (dose-dense)	Baixo*
Gilbert et al. 2013; Armstrong et al. 2013 (155, 163)	Ensaio clínico randomizado	833 pacientes adultos com glioblastoma. Para a análise de deterioração foram considerados apenas 182 pacientes (Armstrong et al. 2013)	Glioblastoma	TMZ + radio (fase concomitante + TMZ dose padrão inicial de 150mg/m ² (fase de manutenção) (TMZ padrão)	TMZ + radio (fase concomitante) + TMZ dose densa inicial 75 mg/m ² (fase de manutenção) (TMZ dose-densa)	Alto (Não dá detalhes sobre o cegamento; desfechos incompletos - mITT)

*O risco de viés na condução da revisão sistemática é baixo, porém o risco de viés dos ECR incluídos é muito alto; TMZ: temozolomida; Radio: radioterapia; mITT: *modified Intention to Treat*;

Tabela 21 – Características de Base para a comparação entre doses metronômica e densa de temozolomida.

Autor, ano	N intervenção	N comparador	Idade intervenção, média (DP) anos	Idade comparador, média (DP) anos	Homens intervenção (%)	Homens comparador, n (%)	Tempo de seguimento, mês média (DP)
Hart et al. 2013 (101)		2220	Médias descritas variando de 51 a 72 anos		Variando de 47% a 66%		NA



Gilbert et al. 2013; Armstrong et al. 2013 (155, 163)	411	422					
	Deterioração: 92	Deterioração: 90	≥50 anos: 73%	≥50 anos: 74%	239 (58)	237 (56)	Mediana de 31,5 meses

NA: Não se aplica; DP: desvio padrão.

Tabela 22 – Resultados de sobrevida para a comparação entre temozolomida metronômica e densa.

Autor, ano	Grupos	Sobrevida (meses), média (DP)	Sobrevida livre de progressão (meses), média (DP)
Hart et al. 2013 (101)	TMZ padrão x densa	HR = 0,84 (IC95% 0,51; 1,40)	NR
Gilbert et al. 2013; Armstrong et al. 2013 (155, 163)	TMZ padrão	Mediana (IC95%): 16,6 (14,9; 18,0)	Mediana (IC95%): 5,5 (4,7; 6,1)
	TMZ dose-densa	Mediana (IC95%): 14,9 (13,7; 16,5)	Mediana (IC95%): 6,7 (6,2; 7,7)
	HR (IC95%) entre grupos	1,03 (0,88; 1,20)	0,87 (0,75; 1,0)

TMZ: temozolomida; HR: hazard ratio; NR: não relatado; IC: intervalo de confiança.

Tabela 23 – Principais eventos adversos para a comparação entre temozolomida metronômica e densa.

Autor, ano	Hart et al. 2013 (101)		Gilbert et al. 2013; Armstrong et al. 2013 (155, 163)	
	TMZ (<i>dose-dense</i>)	TMZ (metronômica)	TMZ padrão	TMZ dose-densa
Anemia, n (%)	NR	NR	4 (1)	4 (1)
Fadiga, n (%)	OR = 2,59 (IC95% 0,34; 19,40)		12 (3,0)	33 (9,0)
Toxicidade grave, n (%)	NR	NR	194 (52,6)	120 (34,2)



Trombocitopenia, n (%)	OR = 0,45 (IC95% 0,04; 4,52)		33 (10,0)	26 (7,0)
Náusea, n (%)	NR	NR	5 (1,0)	8 (2,0)
Linfopenia, n (%)	OR = 5,09 (IC95% 2,12; 12,18) [favorece metronomico]		61 (22,0)	107 (39,0)
Neutropenia, n (%)	OR = 1,38 (IC95% 0,22; 8,50)		24 (7,0)	36 (10,0)
Leucopenia, n (%)	OR = 2,59 (IC95% 0,34; 19,40)		20 (6,0)	36 (10,0)
Qualquer evento adverso/toxicidade, n (%)	OR = 2,12 (IC95% 1,15; 3,91) [favorece metronomico]		NR	NR

NR: Não relatado; OR: Odds ratio; TMZ: temozolomida.

3.5 Resultados para a comparação Radioterapia + temozolomida + INF- β vs. Radioterapia + temozolomida

Tabela 24 – Características do estudo e da linha de base para a comparação radioterapia + temozolomida + INF- β vs. radioterapia + temozolomida.

Autor, ano	Desenho de estudo	População e objetivo	Tipo de glioma	Intervenção	Comparador	N intervenção	N comparador	Tempo de seguimento, mês média (DP)	Risco de viés
Wakabayashi et al. 2014 (164)	Ensaio clínico randomizado	122 pacientes com glioblastoma recém diagnosticado	Glioblastoma recém diagnosticado	Radio + TMZ	Radio + TMZ + INF β	63	59	2 anos	Alto (Resumo de congresso sem informação sobre randomização, alocação e cegamento)

TMZ: temozolomida; INF β : Interferon beta; Radio: radioterapia; DP: desvio padrão.

Tabela 25 – Resultados de sobrevida para a comparação radioterapia + temozolomida + INF vs. radioterapia + temozolomida.

Autor, ano	Grupos	Sobrevida (meses), média (DP)	Sobrevida livre de progressão (meses), média (DP)
------------	--------	-------------------------------	---



Wakabayashi et al. 2014 (164)	Radio + TMZ	Mediana: 20,3	Mediana: 10,1
	Radio + TMZ + INFβ	Mediana: 24,0	Mediana: 8,5
	HR (IC95%)	1,00 (0,65; 1,55) p=0,51	1,25 (0,85; 1,84) p=0,25

TMZ: temozolomida; INFβ: Interferon beta; Radio: radioterapia; DP: desvio padrão; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confiança.

Tabela 26 – Principais eventos adversos para a comparação radioterapia + temozolomida + INF vs. radioterapia + temozolomida.

Autor, ano	Wakabayashi et al. 2014 (164)	
Evento adverso	Radio + TMZ	Radio + TMZ + INF
Linfopenia, n (%)	Indução: 54% (grau ≥ 3) Adjuvante: 34,5%	Indução: 63,8 (grau ≥ 3) Adjuvante: 41,9%
Neutropenia, n (%)	Indução: 12,7% (grau ≥ 3) Adjuvante: 3,6%	Indução: 20,7% (grau ≥ 3) Adjuvante: 9,3%

TMZ: temozolomida; INFβ: Interferon beta; Radio: radioterapia.



Questão de Pesquisa 5: Qual a eficácia e segurança do *levetiracetam* no tratamento da convulsão em pacientes com glioma?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

```
(((((("glioma"[MeSH Terms] OR "glioma"[All Fields]) AND ("seizures"[MeSH Terms] OR "seizures"[All Fields] OR "seizure"[All Fields])) OR ("levetiracetam"[Supplementary Concept] OR "levetiracetam"[All Fields] OR "keppra"[All Fields]))
```

Total: 51 referências:

Data de acesso: 11/05/2017

EMBASE:

```
('glioma'/exp OR glioma AND [embase]/lim)
```

AND

```
('levetiracetam'/exp OR levetiracetam OR 'keppra'/exp OR keppra AND [embase]/lim)
```

AND

```
('seizure'/exp OR 'seizure' AND [embase]/lim)
```

Total: 176 referências

Data de acesso: 11/05/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 227 referências (51 no MEDLINE e 176 no Embase). Destas, 24 foram excluídas por estarem duplicadas. Foi realizada uma busca manual que resultou em 04 (quatro) referências. Duzentos e sete referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 22 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

Quinze estudos foram excluídos: uma revisão sistemática por incluir somente um estudo para a análise (o estudo dessa revisão foi incluído para análise); seis estudos foram excluídos por analisar eficácia do Keppra® (*levetiracetam*) associados a todos os tipos de



tumor; cinco resumos de congresso foram excluídos por não apresentar dados suficientes; três estudos foram excluídos por não estratificar os desfechos em relação aos grupos intervenção e controle. Cinco estudos observacionais (165-169) e dois ensaios clínicos randomizados foram incluídos (170, 171).

3) Descrição dos estudos e seus resultados

Os estudos serão apresentados de acordo com as comparações realizadas. A descrição sumária dos estudos para eficácia estratificados por risco encontra-se na Tabela 27. As características dos pacientes para esses estudos encontram-se na Tabela 28 e os dados de desfechos nas Tabelas 29-30.



Tabela 27 – Características dos estudos incluídos para eficácia do Keppra®.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
Groot et al. 2015 (165) (resumo)	Estudo observacional (série de casos)	Determinar a eficácia e tolerabilidade da monoterapia do LEV	Pacientes com glioma e epilepsia com até 06 (seis) semanas de pós-operatório	LEV (dose/posologia não relatada)	Sem grupo comparador	Alto (Estudo não randomizado, sem esquema de cegamento e sem grupo controle)
Kim et al. 2015 (166)	Estudo coorte retrospectiva	Avaliar o benefício de sobrevida do LEV em comparação com outros anticonvulsivantes como um quimiosensibilizador para a temozolamida em pacientes com glioblastoma.	Pacientes com diagnóstico de glioblastoma primário submetidos à ressecção do tumor tratados com quimiorradioterapia e quimioterapia adjuvante com temozolamida conforme o protocolo descrito por Stupp	LEV ≤1000mg/ dia LEV >1000 mg/ dia	Ácido valpróico Topiramato Pregabalina Oxcarbazepina (As dosagens não foram relatadas)	Alto (Natureza retrospectiva dos dados, diferença na proporção de participantes que completaram o tratamento entre os grupos e tratamento interrompido na progressão da doença; grupo tratamento continha 28 pacientes usando as terapias controle associadas)
Rosseti et al. 2013 (170)	Ensaio clínico pragmático randomizado, aberto	Investigar a efetividade do LEV e da Pregabalina em pacientes com tumor primário (gliomas)	Pacientes com tumor primário (glioma) submetidos à ressecção do tumor e epilepsia	LEV 500 mg/ dia - dose inicial Aumento diário da dose em 500 mg/ dia Dosagem máxima: LEV 1500 mg/ 2x dia	Pregabalina 150mg/ dia - dose inicial Aumento diário da dose em 150mg/dia Dosagem máxima 300mg/ 2x ao	Alto (Esquema de cegamento e randomização não detalhados; sem comparação; Desfecho incompleto (ITT apenas se tiver recebido uma dose);



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
					dia	50% dos participantes de cada grupo estavam usando outros antiepilépticos)
Merrell et al. 20107 (167)	Estudo observacional retrospectivo (série de casos)	Avaliar a eficácia e a tolerabilidade da monoterapia do LEV e PHT no tratamento das convulsões	Pacientes com diagnóstico de glioma e histórico prévio de 01 (uma) crise convulsiva	LEV (Dose/posologia não relatada)	Fenitoína (Dose/posologia não relatada)	Alto (Natureza retrospectiva dos dados; houve grande alternância entre grupos comparados (troca de braços))
Rosati et al. 2010 (168)	Estudo observacional prospectivo (série de casos)	Avaliar a eficácia e segurança do LEV em pacientes com diagnóstico recente de Glioma.	Pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de glioma,	LEV 500 mg/ 2x ao dia LEV 250 mg/ 2x ao dia em pacientes acima de 70 anos LEV 3000mg a 4000 mg/ dia se necessário	NR	Alto (Série de casos, sem comparador)
Lim et al. 2009 (171)	Ensaio clínico prospectivo randomizado, aberto, fase II	Avaliar a segurança e a viabilidade na mudança da monoterapia da PHT para o LEV (Keppra [®]) no controle das convulsões em pacientes no pós-operatório de ressecção do glioma.	Pacientes com história de convulsões associadas ao glioma tratados em monoterapia da PHT, recrutados por 13 meses, estratificados para iniciarem a monoterapia com LEV dentro de 24h após a	LEV 500 mg / 2x dia LEV 1000 mg/ 2x dia LEV 1500 mg/ 2x dia	PHT 300 a 400 mg/ dia	Alto (Estudo descritivo (sem ajuste e análise das variáveis), sem cegamento; randomização inadequada (participantes mulheres foram alocadas no grupo



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da intervenção	Detalhes do controle	Risco de viés
			craniotomia, ou a continuar com a PHT.			intervenção); amostra menor que a planejada)
Wagner et al. 2003 (169)	Estudo observacional prospectivo (série de casos)	Avaliar a segurança e a eficácia do LEV em pacientes com gliomas.	Pacientes com convulsão persistente, reação adversa a outros anticonvulsivantes e/ ou potencial interação medicamentosa com quimioterápicos ou glicocorticoides.	LEV 2000mg/dia LEV 3000 a 4000mg/dia	Sem grupo comparador	Alto (Estudo sem grupo controle; efeito devido à combinação com outros antiepilépticos)

LEV: levetiracetam; PHT: fenitoína; NR: não relatado.

Tabela 28 – Características dos pacientes incluídos nos estudos eficácia do Keppra®.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade em anos, média (DP) intervenção	Idade em anos, média (DP) controle	Sexo masculino intervenção (%)	Sexo masculino controle (%)	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx.)	Descontinuação n (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento (mín-máx)
Groot et al. 2015 (resumo) (165)	40	NA	NR		NR		NR	3 (7,5)	Progressão da doença (3)	6 meses (3-6)
Kim et		Ácido	59 (19-84)	61 (18-76)	29 (50)	23 (51)	Intervenção:	NR	NR	Clínico:



Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade em anos, média (DP) intervenção	Idade em anos, média (DP) controle	Sexo masculino intervenção (%)	Sexo masculino controle (%)	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx.)	Descontinuação n (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento (mín-máx)
al. 2015 (166)	LEV: 30 LEV + outros anticonvulsivantes (NR): 09 LEV + ácido valpróico: 05 LEV + topiramato: 14	valpróico: 17 Topiramato: 12 Pregabalina: 2 Oxcarbamazepina: 1 Politerapia sem LEV: 5 Não receberam anticonvulsivantes: 8	*	*			16.9 meses (4,6-49,5) Controle: 15,5 (2,7-71,5) p=0.932			17 (3 - 72) Radiológico: 13 (1 - 68)
Rosseti et al. 2013 (170)	25	27	54.5 (± 12.7)	52,7 (± 10,9)	16 (64)	15 (56)	≥ 12 meses (NR)	7 (28)	Efeitos colaterais (Intervenção: 6/ controle: 3) Progressão da doença (Controle: 2) Falta de eficácia no controle da convulsão (Intervenção: 1/ controle: 2)	12 meses



Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade em anos, média (DP) intervenção	Idade em anos, média (DP) controle	Sexo masculino intervenção (%)	Sexo masculino controle (%)	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx.)	Descontinuação n (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento (mín-máx)
Merrell et al. 20107 (167)	51	25	50.5 (± 12,39)	52.3 (± 12,72)	26 (51)	16 (64)		NR	NR	Low grade glioma: 38 meses (9-78) High grade glioma: 18 meses (6-96)
Rosati et al. 2010 (168)	176 (47% com epilepsia)	NA	Epilepsia: 50 (± 16) Sem epilepsia: 62 (± 13.2)	NA	Epilepsia: 52 (63) Sem Epilepsia: 49 (52)	NA	NR	2 (2)	Reação adversa ao LEV: (2)	13.1 meses (10 meses-2.9 anos)
Lim et al. 2009 (171)	20	9	46 (20-56) *	39 (32-83) *	14 (70)	9 (100)	06 meses (NR)	06 (21)	Mudança de tratamento: 3 Óbito: 1 Participação em outro ensaio clínico: 1	≥ 06 meses
Wagner et al. 2003 (169)	26 (18 alto-grau e 8 baixo grau) LEV + outros anticonvulsiva		NR		NR		12,8 (3,5 - 20)	NR	NR	9,3



Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade em anos, média (DP) intervenção	Idade em anos, média (DP) controle	Sexo masculino intervenção n (%)	Sexo masculino controle n (%)	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx.)	Descontinuação n (%)	Razão para descontinuação (n pacientes)	Tempo de seguimento (mín-máx)
------------	---------------	------------	---------------------------------------	------------------------------------	----------------------------------	-------------------------------	---	----------------------	---	-------------------------------

ntes (NR): 25

N: total de pacientes; mg: miligrama; * mediana (valor mínimo – valor máximo); n: número de pacientes; LEV: levetiracetam; PHT: fenitoína; DP: desvio padrão; mín-máx.: mínimo e máximo; NR: não relatado; NA: não se aplica.

Tabela 29 – Desfechos de eficácia do Keppra® pelos estudos incluídos.

Autor, ano	Ausência de convulsão, n (%) Intervenção	Ausência de convulsão, n (%) Controle	Presença de convulsão, n (%) Intervenção	Presença de convulsão, n (%) Controle	Convulsões, média (DP) Intervenção	Convulsões, média (DP) Controle	Seguimento
Groot et al. 2015 (resumo) (165)	21 (57) Redução 50%: 6 (16) Sem alteração: 2 (5)	NR	NR	NR	NR	NR	6 meses
Kim et al. 2015 (166)	45 (77)	34 (76)	13 (23)	11 (24) p=1,0 (entre grupos)	NR	NR	17 meses
Rosseti et al. 2013 (170)	17 (65)	18 (75)	NR	NR	NR	NR	12 meses
Merrell et al. 20107 (167)	NR	NR	NR	NR	0,075 (0,142) / mês mediana (dias) 2ª convulsão: 882	0,076 (0,135) / mês (p=0,776 entre grupos) mediana (dias) 2ªconvulsão: 730 (p=0,54 entre	18 a 38 meses



Autor, ano	Ausência de convulsão, n (%) Intervenção	Ausência de convulsão, n (%) Controle	Presença de convulsão, n (%) Intervenção	Presença de convulsão, n (%) Controle	Convulsões, média (DP) Intervenção	Convulsões, média (DP) Controle (grupos)	Seguimento
Rosati et al. 2010 (168)	75 (91)	NR	NR	NR	NR	NR	12 meses
Lim et al. 2009 (171)	13 (87)	6 (75)	Raras: 2 (12)	Raras: 2 (25)	NR	NR	>6 meses
Wagner et al. 2003 (169)	10 (38) Redução de até 50%: 9 de 20 (35) Redução > 50%: 13 de 20 (65)	NR	NR	NR	NR	NR	9,3 meses

n: número de pacientes; (%): proporção de pacientes; DP: desvio padrão; NR: não reportado.

Tabela 30 – Eventos adversos reportados pelos estudos incluídos.

Autor, ano	Groot et al. 2015 (resumo) (165)	Rosseti et al. 2013 (170)	Merrell et al. 20107 (167)	Valor p	Rosati et al. 2010 (168)	Lim et al. 2009 (171)	Wagner et al. 2003 (169)
Eventos adversos	LEV	LEV Pregabalina	LEV Fenitoína		LEV	LEV Fenitoína	LEV
Qualquer EA	3	NR	5,9	0,106	NR	2 (13)	5 de 20 (25)
Baixa de leucócitos (%)	NR	14,3	NR	NR	NR	NR	NR
Baixa de hemoglobina	NR	35,7	NR	NR	NR	NR	NR



Autor, ano	Groot et al. 2015 (resumo) (165)	Rosseti et al. 2013 (170)		Merrell et al. 20107 (167)		Valor p	Rosati et al. 2010 (168)	Lim et al. 2009 (171)		Wagner et al. 2003 (169)
Eventos adversos (%)	LEV	LEV	Pregabalina	LEV	Fenitoína		LEV	LEV	Fenitoína	LEV
Baixa de plaquetas (%)	NR	80,8	22,2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Agravo (Epworth) ≥ 5 (%)	NR	44,4	21,7	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ansiedade (%)	NR	25	23,1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Insônia, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6 (40)	3 (43)	NR
Irritabilidade (%)	NR	12,5	15,4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Instabilidade emocional, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (7)	0	NR
Dificuldade de fala, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (13)	0	NR
Depressão (%)	NR	37,5	26,9	NR	NR	NR	NR	1 (7)	1 (14)	NR
Psicose (%)	NR	4,2	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Fraqueza, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3 (20)	3 (43)	NR
Capacidade de concentração baixa (%)	NR	37,5	30,8	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Infecção com necessidade de antimicrobiano (%)	NR	12,5	19,2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR



Autor, ano	Groot et al. 2015 (resumo) (165)	Rosseti et al. 2013 (170)		Merrell et al. 20107 (167)		Valor p	Rosati et al. 2010 (168)	Lim et al. 2009 (171)		Wagner et al. 2003 (169)
Eventos adversos	LEV	LEV	Pregabalina	LEV	Fenitoína		LEV	LEV	Fenitoína	LEV
Cefaleia (%)	NR	16,7	11,5	NR	NR	NR	NR	1 (7)	1 (14)	NR
Tontura (%)	NR	16,7	30,8	NR	NR	NR	NR	0	1 (14)	NR
Diplopia, visão borrada (%)	NR	8,3	11,5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Rash cutâneo (%)	NR	0	7,7	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ganho de peso > 10% (%)	NR	4,2	7,7	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Arritmia cardíaca (%)	NR	12,5	19,2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Disfunção erétil (%)	NR	8,3	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Disfunção de libido (%)	NR	20,8	23,1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sonolência, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4 (2,3)	3 (20)	2 (29)	NR
Dificuldade coordenação, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	2 (29)	NR

* desfechos após 6 meses de seguimento; EA: eventos adversos; LEV: levetiracetam; NR: não reportado.



Questão de Pesquisa 6: Qual a eficácia e segurança da Fenitoína (i.v.) no tratamento da convulsão no pré-operatório?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

((("glioma"[MeSH Terms] OR "glioma"[All Fields]) AND ("seizures"[MeSH Terms] OR "seizures"[All Fields] OR "seizure"[All Fields])) AND ("phenytoin"[MeSH Terms] OR "phenytoin"[All Fields])) OR hydantal[All Fields]

Total de referências: 48 referências

Data de acesso: 02/06/2017

EMBASE:

(glioma AND [embase]/lim) OR ('glioma'/exp OR glioma AND [embase]/lim)

AND

('seizure'/exp OR 'seizure' AND [embase]/lim)

AND

('phenytoin'/exp OR 'phenytoin' AND [embase]/lim) AND ('hydantal'/exp OR hydantal AND [embase]/lim)

Total: 398 referências

Data de acesso: 02/06/2017

2) Seleção das evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 446 referências (48 no MEDLINE e 398 no Embase). Destas, 14 foram excluídas por estarem duplicadas. Foi realizada uma busca manual que resultou em 01 (uma) referência. Quatrocentos e trinta e três referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 16 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

Onze estudos foram excluídos: uma meta análise por não descrever a eficácia e segurança dos anticonvulsivantes no período pré-operatório; uma revisão sistemática por



incluir todos os tipos de tumores e não estratificar os dados do período pré-operatório; oito estudos observacionais foram excluídos por analisar eficácia do Hidantal (Fenitoína) associados somente aos períodos intra e pós-operatórios e um estudo por descrever os desfechos incompletos. No total, cinco estudos observacionais foram incluídos (172-176).

3) Descrição dos estudos e seus resultados

Os estudos serão apresentados de acordo com as comparações realizadas. A descrição sumária dos estudos para eficácia da fenitoína estratificados por risco encontra-se na Tabela 31. As características dos pacientes para esses estudos encontram-se na Tabela 32, os dados de desfechos de eficácia nas Tabelas 33-35 e os eventos adversos reportados pelos estudos foram descritos na Tabela 36.



Tabela 31 – Características dos estudos incluídos para eficácia da Fenitoína.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da intervenção	Risco de viés
Huang et al. 2017 (172)	Estudo observacional retrospectivo (série de casos)	Elucidar os resultados do tratamento e a epidemiologia da epilepsia relacionada ao glioma.	Pacientes adultos com diagnóstico confirmado por meio do anatomopatológico para glioma.	Fenitoína Ácido Valpróico Fenobarbital (dose/ posologia não relatadas) 2 a 3 dias antes da cirurgia até 6 dias após a cirurgia	Alto (Série de casos, descrição incompleta da intervenção e dos desfechos)
Iuchi et al. 2015 (173)	Estudo retrospectivo observacional (série de casos)	Esclarecer a epidemiologia e os resultados do tratamento da epilepsia relatada em pacientes com glioma	Pacientes adultos com diagnóstico confirmado histologicamente para glioma.	Fenitoína Ácido Valpróico Fenobarbital (dose/ posologia não relatadas) administrado 2 a 3 dias antes da cirurgia até 6 dias após a cirurgia	Alto (Série de casos, descrição incompleta da intervenção e desfechos)
Woo et al. 2014 (174)	Estudo retrospectivo observacional (série de casos)	Determinar a frequência, os fatores de risco para convulsão e os efeitos adversos associados aos anticonvulsivantes entre os pacientes com Glioma.	Pacientes adultos com diagnóstico confirmado para Glioma.	Fenitoína Ácido valpróico Fenobarbital Carbamazepina (dose/ posologia não relatadas)	Alto (Série de casos, sem controle, sem descrição da intervenção e dos desfechos)
Chaichana et al. 2009 (175)	Estudo retrospectivo observacional (série de casos)	Identificar a prevalência e as características das convulsões em pacientes submetidos a ressecção primária de astrocitoma; entender os fatores associados com as convulsões no pré-operatório; avaliar os efeitos que a cirurgia tem no controle da	Pacientes adultos com diagnóstico de glioma	Fenitoína Levetiracetam Divalproato de sódio Carbamazepina Ácido Valpróico Lamotrigina Fenobarbital (dose/ posologia não	Alto (Série de casos, desfechos incompletos)



Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da intervenção	Risco de viés
		convulsão e discernir os fatores associados com o controle prolongado das convulsões		relatadas)	
Chang et al. 2008 (176)	Estudo retrospectivo observacional (série de casos)	Identificar a prevalência e as características das convulsões em pacientes com Glioma; determinar a taxa de controle e preditores para o controle da convulsão após a ressecção cirúrgica e avaliar se a convulsão recorrente é um marcador confiável da progressão do tumor (doença).	Pacientes adultos com diagnóstico de glioma => sem convulsão antes da cirurgia, pacientes com convulsão controlada e não controlada com AED antes da cirurgia.	Fenitoína Carbamazepina Divalproato de sódio Ácido Valpróico Lamotrigina Fenobarbital (dose/ posologia não relatadas)	Alto (Série de casos, desfechos incompletos)

Tabela 32 – Características dos participantes incluídos nos estudos eficácia da Fenitoína.

Autor, ano	Sexo masculino intervenção N (%)	Idade em anos, média (min-máx)	Tempo de seguimento Mediana (min-máx)	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Tempo de sobrevida, mediana (mín-máx)
Huang et al. 2017 (172)	73 (61)	57 (NR)	39.6 meses (3.7 – 84.2 meses)	NR	20.2 meses (NR)
Iuchi et al. 2015 (173)	74 (61)	58 (NR)	39.7 meses (3.6 – 84.4 meses)	NR	20.4 meses (NR)



Autor, ano	Sexo masculino intervenção N (%)	Idade em anos, média (min-máx)	Tempo de seguimento Mediana (min-máx)	Tempo de tratamento, mediana (mín-máx)	Tempo de sobrevida, mediana (mín-máx)
Woo et al. 2014 (174)	124 (63)	55 (± 15)	Glioma Grau III 11 meses (1-69)	12 meses (5 dias - 182 meses)	15 meses
Chaichana et al. 2009 (175)	102 (67)	55 (± 17)	Glioma Grau IV 8 meses (1-36)	12 meses (NR)	13.7 meses (8.9 - 20.3)
Chang et al. 2008 (176)	194 (28)	39.3 (16–95)	12 meses (NR)	NR	NR

N: número de pacientes; * mediana (valor mínimo – valor máximo); n/N (%): proporção do número de pacientes; NR: não relatado; AED: anticonvulsivante; Mín: mínimo; Máx: máxima.

Tabela 33 – Distribuição dos participantes incluídos nos estudos de eficácia da Fenitoína e uso de anti-convulsivantes nos períodos pré-operatório, intra-operatório e pós-operatório.

Autor, ano	Intervenção N população total	Ocorrência de convulsão (pré-operatório) n (%)		Ausência de convulsão (pré-operatório) n (%)	Intra-operatório (PHT + outros AED conjugados) n (%)	Pós-operatório (PHT + outros AED conjugados) n (%)
		Prevalência	Incidência			
Huang et al. 2017 (172)	119	NA	19 (48.2) PHT 9 (24.1) VPA 8 (20.7) PB 3 (7) NR	18 (22.5) PHT 6 (7.5) PB 4(5) VPA 21(26.3) AED (NR) 31 (38.7) sem AED	102 (85.8) PHT 14 (11.8) PB 2 (1.6) VPA 1 (0.8) ZN	60 (56) PHT 58 (49) PB 56 (47) VPA 20 (17) LEV 4 (3) GB 14 (12) CBZ 13 (11) AED (NR) 12 (10) sem AED



Autor, ano	Intervenção N população total	Ocorrência de convulsão (pré-operatório) n (%)		Ausência de convulsão (pré-operatório) n (%)	Intra-operatório (PHT + outros AED conjugados) n (%)	Pós-operatório (PHT + outros AED conjugados) n (%)
		Prevalência	Incidência			
Chang et al. 2008 (176)	332	Controlada:		11 (17.5) PHT 1 (1.6) CBZ 1 (1.6) DS 1 (1.6) LM 1 (1.6) PB 48 (76) sem AED	159 (47) PHT 59 (17) CBZ 29 (9) DS 6 (2) VPA 9 (3) LM 26 (8) PB 48 (14) sem AED	NR
		Não controlada:				
		84 (61.3) PHT 22 (16) CBZ 14 (10.2) DS 4 (2.9) VPA 2 (1.4) LM 11(8) PB	NA			
		64 (48.4) PHT 36 (27.3) CBZ 14 (10.6) DS 2 (1.5) VPA 6 (4.5) LM 14 (10.6) PB				

LEV: levetiracetam; PHT: fenitoína; VPA: Ácido Valpróico; PB: Fenobarbital; GB: Gabapentina; ZN: Zonisamida; DS: Divalproato de Sódio; LM: Lamotrigina; AED: anticonvulsivante; mg: miligrama; NR: não relatado;; NA: não se aplica; Mín: mínimo; Máx: máxima; (**): autor citou o mesmo número de pacientes no momento pré-operatório e intra-operatório.

Tabela 34 – Desfechos de eficácia da Fenitoína e outros anticonvulsivantes nos pacientes com presença de convulsão no período pré-operatório.

Autor, ano	Fatores de risco relacionados à ocorrência de convulsão		
	Pré-operatório	Intra-operatório	Pós-operatório



Autor, ano	Fatores de risco relacionados à ocorrência de convulsão		
	Pré-operatório	Intra-operatório	Pós-operatório
Huang et al. 2017(172)	Grau II: 19 (47.2) Grau III: 12 (28.4) Grau IV: 8 (19.6)	10 (8.4) desenvolveram convulsões	Pré-operatório com convulsão (17.2), maior risco, (5.2, p = 0.045) (<50 anos - 84.1) (≥ 50 - 52.6): p <0.003 Região associada: lobo frontal (p = 0.035)
	Astrocitoma (22.7) / Oligodendroglioma (40.9) (p 0.145)	4 (37) dia da cirurgia PB (21.4) / PHT (6.9) (p=0.226)	
	Grau II / Grau IV (p = 0.026)		
	(<50 anos) (≥ 50, p < 0.001)		
Iuchi et al. 2015 (173)	Grau II: 20 (47.7) Grau III: 12 (28.6) Grau IV: 9 (19.8)		Pacientes com convulsões pré-operatório: (17.1%) Demais pacientes: 5.0%, (p = 0.035, entre grupos) (<50 anos) (≥ 50 anos): p = 0.002 Região associada: lobo frontal (p = 0.025)
	Astrocitoma (23.2) / Oligodendroglioma (36.4) (p 0.157)	11 (9.1) desenvolveram convulsões	
	Grau II/ Grau IV (p = 0.017)	4 (36.8) dia da cirurgia	
	(<50 anos) (≥ 50, p < 0.0001)	PB (20) / PHT (7.8) (p = 0.146)	
	Lobo frontal: (p = 0.096)		
	Lobo temporal: (p = 0.751)		
Primário/ Múltiplos: (p = 0.794)			
Woo et al. 2014 (174)	NA	NA	NA



Autor, ano	Fatores de risco relacionados à ocorrência de convulsão		
	Pré-operatório	Intra-operatório	Pós-operatório
Chaichana et al. 2009 (175)	<u>Variáveis associadas à ocorrência de convulsão:</u>		<u>Convulsões controlada:</u>
	Masculino: (p = 0.01)		Alto KPS (RR 0.944, 95% IC 0.914–0.977, p = 0.002)
	(<50 anos): (p = 0.001)		KPS ≥ 80 (RR 0.097, 95% IC 0.028–0.388) aumento do controle em mais de dez vezes
	Tumor pequeno: (p = 0.001)		Engel: 6 meses após cirurgia (%) Classe I: 86 Classe II: 11 Classe III: 3 Classe IV: 0
	Superfície córtex: (p < 0.001)		
	Pouca cefaleia: (p = 0.01)		
	Pouco déficit sensorial: (p = 0.004)	NR	Engel: 12 meses após cirurgia (%) Classe I: 84 Classe II: 12 Classe III: 2 Classe IV: 2
	Déficit linguagem: (p = 0.05)		
	Déficit visual: (p = 0.03)		
	<u>Convulsões controlada:</u>		<u>Convulsões não controladas:</u>
Astrocitoma (OR 1.988, 95% IC 1.070–3.695, p = 0.03)		Convulsões não controladas no pré-operatório (RR 2.748, 95% IC 1.131–6.368, p = 0.03)	
Lobo temporal (OR 1.775, 95% IC 1.027–3.695, p = 0.04)		Lobo parietal (RR 4.236, 95% IC 1.582–11.012, p = 0.005)	
<u>Convulsões não controladas:</u>			
Pacientes com baixo KPS: (p = 0.05)		Engel: 6 meses após cirurgia (%)	



Autor, ano	Fatores de risco relacionados à ocorrência de convulsão		
	Pré-operatório	Intra-operatório	Pós-operatório
	Convulsões parciais complexas (OR 5.801, 95% IC 1.056–13.893, p = 0.03)		Classe I: 88 Classe II: 6 Classe III: 6 Classe IV: 0
	Componente hemorrágico (OR 12.857, 95% IC 1.867–18.537, p = 0.01)		Engel: 12 meses após cirurgia (%) Classe I: 56 Classe II: 13 Classe III: 19 Classe IV: 13
	Tumor > 3 cm (OR 2.750 IC 1.011-7.9160, p = 0.01)		
			<u>Convulsões controlada:</u>
	Lobo frontal (p = 0.0012)		Ressecção total: (OR 16, 95% IC 2.2–124, p = 0.0064)
	Subtipo histológico (p = 0.0001)		
	Oligoastrocitoma (p = 0.0007)		Engel: 6 meses após cirurgia (%) Classe I: 80.3 Classe II: 10.2 Classe III: 5.1 Classe IV: 4.4
	Oligodendroglioma (p = 0.001)		
Chang et al. 2008 (176)	<u>Convulsões controlada</u>	NR	
	Convulsões generalizadas (p = 0.0005)		Engel: 12 meses após cirurgia (%) Classe I: 78.9 Classe II: 11.4 Classe III: 4.4 Classe IV: 5.3
	<u>Convulsões não controladas:</u>		
	Glioma Grau I e II envolvendo o lobo temporal (p = 0.017)		<u>Convulsões não controladas:</u>



Autor, ano	Fatores de risco relacionados à ocorrência de convulsão		
	Pré-operatório	Intra-operatório	Pós-operatório
	Tipo de convulsão (p = 0.001)		Convulsão parcial simples (OR 0.36, 95% IC 0.18–0.72, p = 0.0042)
	Convulsões parciais simples (p = 0.0005)		
	Duração da convulsão (p = 0.006)		Pré-operatório convulsões não controladas (p, 0,001)
	Lobo temporal (p = 0.0089)		Crises > 1 ano (OR 0.285, 95% IC 0.145–0.558, p = 0.0003)
			Convulsões não controladas no pré-operatório mais propensas as Classes II e IV (6 e 12 meses), respectivamente (p < 0.02)
			Engel: 6 meses após cirurgia (%) Classe I: 50.9; Classe II: 25.9 Classe III: 10.3; Classe IV: 12.9
			Engel: 12 meses após cirurgia (%) Classe I: 53.8; Classe II: 22.6 Classe III: 11.3; Classe IV: 12.3

N: número de pacientes; N/ n (%); OR: *Odds Ratio*; IC95%: intervalo de confiança em 95%; PB: Fenobarbital; PHT: Fenitoína; AED: anticonvulsivantes; Engel: classe I (sem convulsões), classe II (raras convulsões), classe III (melhora significativa), classe IV (sem melhora); RR: risco relativo.

Tabela 35 – Desfechos de eficácia da Fenitoína e outros anticonvulsivantes nos pacientes sem história de convulsão no pré-operatório.

Autor, ano	Pré-operatório	Pós-operatório
------------	----------------	----------------



Huang et al. 2017(172)	NR	14 (18) desenvolveram convulsões 40 (50) não desenvolveram convulsões: Mediana 7.2 (1.4 – 69.1 meses)
AED/ sem AED pré-operatório (long rank p = 0.584)		
Iuchi et al. 2015 (173)	NR	15 (19) desenvolveram convulsões 41 (51) não desenvolveram convulsões: mediana 7.3 (1.3 – 68.9 meses)
AED/ sem AED pré-operatório (long rank p = 0.574)		
Woo et al. 2014 (174)	NR	93 (83) apresentaram convulsões Tempo de ocorrência médio das convulsões: 8 meses após operação (1 – 75 meses)
<u>Fatores relacionados ao risco de convulsão:</u>		
Glioblastoma (OR adj: 2.33, P = 0.012)		
Radioterapia adjuvante (OR adj: 2.87, P = 0.001)		
<u>Fatores associadas à ausência de convulsão:</u>		
Chaichana et al. 2009 (175)	(≥ 50 anos) - (OR 0.983, 95% IC 0.968–0.998, p = 0.03) Tumor grande (OR 0.763, 95% IC 0.653–0.872, p < 0.001) Córtex cerebral (OR 1.646, 95% IC 1.014– 2.672, p = 0.04)	20 (4) relataram convulsões 2 (1) convulsões significativas



Fatores associadas à ausência convulsão:

**Chang et al. 2008
(176)**

Córtex cerebral (p = 0.001)
Glioma I e II envolvendo linha média, independente dos lobos envolvidos (p = 0.0175)

Controle das crises após cirurgia (94%, p. 0.005)

OR: *Odds Ratio*; IC95%: intervalo de confiança em 95%; AED: anticonvulsivantes.

Tabela 36 – Eventos adversos reportados pelos estudos incluídos.

Autor, ano Evento adverso, n (%)	Huang 2017 (172)				Iuchi et al. 2015 (173)				Woo et al. 2014 (174)	Chaichana et al. 2009 (175)	Chang et al. 2008 (176)
	PHT	CBZ	PB	LEV	PHT	CBZ	PB	LEV			
Sonolência/ Déficit cognitivo	NR	NR	NR	01(?)	NR	NR	NR	01 (4.8)	3 (2)	NR	NR
Reação cutânea	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	17 (9)	NR	NR
Hepatotoxicidade	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	17 (9)	NR	NR
Mielossupressão	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4 (2)	NR	NR
Síndrome Steve Johson	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (1)	NR	NR

N: número de pacientes; N/ n (%); PHT: fenitoína; CBZ: carbamazepina; PB: fenobarbital; LEV: levetiracetam;?: eventos citados pelo autor, entretanto; não relatada a prevalência dos efeitos adversos por medicamento.



Questão de Pesquisa 7: Qual a eficácia e segurança do bevacizumabe para pacientes com glioma?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

```
((("Glioma"[Mesh] OR gliomas OR Glial Cell Tumor*))) AND (("Bevacizumab"[Mesh] OR Avastin)) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))
```

Data de acesso: 30/05/2017

Total: 177 referências

EMBASE:

```
'glioma'/exp OR 'glioma' AND [embase]/lim OR (gliomas AND [embase]/lim) AND ('bevacizumab'/mj AND [embase]/lim OR ('avastin'/mj AND [embase]/lim)) AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR (cross NEXT/1 over*):de,ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti OR (singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti)
```

Data de acesso: 30/05/2017

Total: 347 referências

2) Seleção das evidências

A busca das evidências resultou em 524 referências (177 no MEDLINE e 347 no EMBASE). Destas, 90 foram excluídas por estarem duplicadas. Quatrocentos e trinta e quatro referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais cento e sessenta e uma referências tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

Como critério de inclusão, para gliomas do tipo IV (glioblastomas) foram priorizadas revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos randomizados. Devido à escassez de evidência para estudos que analisavam gliomas de grau III (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, oligoastrocitoma anaplásico,



ependimoma anaplásico) foram incluídos estudos que analisavam em conjunto gliomas do tipo IV e III do tipo observacionais comparativos. No caso de estudos que analisavam somente gliomas do tipo III foram incluídos estudos experimentais comparativos e não comparativos (série de casos) e observacionais comparativos. Gliomas mistos e secundários foram excluídos não foram considerados.

No total, 135 estudos foram excluídos: 1) 51 estudos completos: 1.1) observacionais: cinco observacionais não comparativos; dois relatos de casos; três séries de casos e um caso-controle que analisaram populações e desfechos que não eram de interesse; 1.2) 13 séries de casos experimentais que analisaram glioma do tipo IV ou em conjunto III e IV; 1.3) ensaios clínicos randomizados: 1.3.1) três incluídos em revisões sistemáticas; 1.3.2) quatro tratavam de uma condição de não interesse; 1.3.3) dois não eram a intervenção de interesse; 1.3.4) quatro não tratavam do desfecho de interesse; 1.3.4) quatro análises exploratórias que não tratavam dos objetivos principais dos estudos; 1.4) revisões sistemáticas: 1.4.1) três incluíram estudos que não eram randomizados; 1.4.2) um não atende aos requisitos essenciais de uma revisão sistemática; 1.4.3) três tratavam de uma condição de não interesse; 1.4.4) uma abordava uma intervenção de não interesse; 1.4.5) uma não tratava do desfecho de interesse; 1.4.6) uma continha os mesmo artigos, desfechos e qualidade comparáveis aos de uma publicação mais nova;

2) 84 resumos de congressos: 2.1) um relato de casos e nove séries de casos experimentais do tipo IV ou em conjunto III e IV; 2.2) dois relatos de casos e nove séries de casos observacionais do tipo IV ou em conjunto III e IV; 2.3) ensaios clínicos: 2.3.1) seis incluídos em revisões sistemáticas; 2.3.2) 35 com artigos completos disponíveis; 2.3.3) cinco análises exploratórias que não tratavam dos objetivos principais dos estudos; 2.3.4) quatro que não abordavam os desfechos de interesse; 2.3.5) 13 que continham desfechos incompletos ou não relevantes.

Em relação aos estudos que abordavam glioblastomas (IV), três revisões sistemáticas(177-179) e 12 ensaios clínicos randomizados de 18 referências foram incluídas (114, 157, 180-194), sendo cinco resumos de congressos (114, 186, 189, 192). Quanto aos estudos que analisaram em conjunto gliomas do tipo III e IV, três estudos observacionais comparativos (195-197) foram incluídos. Em relação aos estudos que analisavam somente os gliomas do tipo III, devido à limitada evidência, cinco séries de casos experimentais (fase II, não comparativo) (198-202) foram incluídas, sendo três por busca manual (200-202). Totalizando, 23 estudos de 29 referencias incluídas.



7) Descrição dos estudos e seus resultados

Os estudos incluídos serão apresentados de acordo com o grau de gliomas. Primeiramente serão descritas as características dos estudos, seguidas das características dos participantes, dos desfechos de eficácia e, por fim, dos desfechos de segurança. A descrição sumária dos estudos que abordaram o glioblastoma (grau IV) encontram-se nas Tabelas 37-52. Os estudos que analisaram em conjunto gliomas de grau III e IV estão apresentados nas Tabelas 53-56. A descrição dos estudos que analisaram somente os gliomas de grau III encontram nas Tabelas 57-60.



1. Glioblastomas (Grau IV)

1.1 Glioblastoma (IV): BEVA em monoterapia ou em combinação com radioterapia e temozolamida

Tabela 37 – Características dos estudos que compararam bevacizumabe monoterapia ou em combinação com radioterapia e temozolamida em gliomas de grau IV.

Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População (Tipo/ estágio de glioma)	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Lombardi et al. 2017(177)	Revisão Sistemática com meta-análise (Busca realizada de janeiro de 2006 até janeiro de 2016)	Avaliar a eficácia de anti-VEGF em pacientes com glioblastoma	Glioblastoma	7 ECR (4 na fase II e 3 na fase III), 2449 participantes (informações referentes somente do BEVA)	BEVA monoterapia BEVA em combinação com outras drogas citotóxicas ((RT+ TMZ); (IRI+ RT); (RT+ IRI +TMZ); LOM)	Tratamentos citotóxicos ((RT+ TMZ), LOM, FOT)	Alto risco de viés , restrição de data e língua, não foi avaliado o risco de viés dos estudos incluídos, lista de excluídos não foi fornecida)
Khasraw et al. 2014 (178)	Revisão Sistemática com meta-análise (Busca realizada de 2000 até abril de 2014)	Avaliar a eficácia e toxicidade do BEVA e outros anti-VEGF no tratamento de gliomas de alto grau	Glioblastoma	1852 participantes, 4 ECR	BEVA monoterapia ou em combinação (desde que essa combinação também fosse fornecida no grupo controle) (BEVA)	Placebo, melhor tratamento de suporte ou quimioterapia) (Controle)	Baixo Risco de viés



Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População (Tipo/ estágio de glioma)	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Li et al. 2016 (179)	Revisão Sistemática com meta-análise (Busca realizada de janeiro de 1966 até agosto de 2016)	Avaliar a eficácia clínica e segurança do BEVA comparado com terapia padrão ou outras quimioterapias	Recém diagnosticados com glioblastomas	8 ECR, 2.185 participantes	BEVA	Tratamento padrão (RT+ TMZ); (IRI -RT+TMZ; TMZ)	Alto risco de viés (não foi feita uma busca na literatura cinzenta, não foi avaliado o risco de viés dos estudos incluídos, lista de excluídos não fornecida)
Wick et al. 2016b; Saran et al. 2016; Taphoorn et al. 2015 (180-182)	ECR (AVAGlio), fase III (Análise exploratória)	<p>Wick,et al 2016b: Detalhar a pseudoprogressão e pseudorespostas e os padrões de crescimento dos tumores</p> <p>Saran et al. 2016: reportar em detalhe os desfechos de segurança</p> <p>Taphoorn et al. 2015: Avaliar a QVRS</p>	Recém diagnosticados com glioblastomas	<p>921 participantes - população da análise ITT (BEVA: 458; Placebo: 463)</p> <p>População da análise de segurança: (BEVA: 461; Placebo: 450)</p>	<p>RT+TMZ+BEVA (6s- concomitante); TMZ+BEVA (6 ciclos de 4s - manutenção) e BEVA até PD (monoterapia)</p> <p>(BEVA+ RT/TMZ)</p>	<p>RT+TMZ+Placebo (6s - concomitante), TMZ+Placebo (6 ciclos de 4s - manutenção) e Placebo até PD (monoterapia)</p> <p>(Placebo+ RT/TMZ)</p>	Baixo Risco de viés



Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População (Tipo/ estágio de glioma)	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Balana et al. 2016 (183)	ECR (GENOM009), fase II	Comparar a monoterapia de TMZ versus TMZ + BEVA como terapia neoadjuvante ou concorrente	Glioblastomas não ressecados.	102 participantes randomizados, mas somente 93 iniciou o tratamento (BEVA + TMZ: 48; TMZ: 45) Imagens disponíveis para 40 participantes: BEVA + TMZ: 17; TMZ: 23)	TMZ/RT (Estágio neoadjuvante: 85 mg/m ² , 1-21 dias, 2 ciclos de 28 dias; estágio concorrente: radiação 60 Gy em 2 frações de Gy mais TMZ 75 mg/m ² /dia por um máximo de 49 dias; estágio concorrente foi seguido de um intervalo de 28 dias e então o tratamento com TMZ neoadjuvante por 6 ciclos) + BEVA (10mg/kg nos dias 1 e 15 em cada ciclo adjuvante e nos dias 1,15 e 30 no tratamento concorrente) (BEVA + TMZ/RT)	TMZ/RT (tratamento neoadjuvante: 85 mg/m ² , 1-21 dias, 2 ciclos de 28 dias; tratamento concorrente: radiação 60 Gy em 2 frações de Gy mais TMZ 75 mg/m ² /dia por um máximo de 49 dias; estágio concorrente foi seguido de um intervalo de 28 dias e então o tratamento com TMZ neoadjuvante por 6 ciclos) (TMZ/RT)	Alto risco de viés, (Desfechos incompletos: análise foi por intenção de tratar modificada)

ECR: ensaio clínico randomizado; BEVA: bevacizumabe; RT: radioterapia; TMZ: temozolamida; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; PD: progressão da doença; s: semanas; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; ITT: análise com intenção de tratar, ou seja, a população randomizada inicialmente.



Tabela 38 – Características dos participantes dos estudos que compararam bevacizumabe monoterapia ou em combinação com radioterapia e temozolamida em gliomas de grau IV.

Autor, ano	Intervenção	Controle	Idade Intervenção Mediana (min-max)	Idade Controle Mediana (min-max)	n (%) sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas relevantes Controle	Tempo de seguimento
Lombardi et al. 2017	BEVA BEVA + drogas citotóxicas	Tratamentos citotóxicos	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Khasraw et al. 2014	BEVA	Controle	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Li et al. 2016	BEVA	Tratamento padrão	Variação: 62-53.9	Variação: 60.9- 54.7	NR	BR	NR	NR	24-60 meses



Autor, ano	Intervenção	Controle	Idade Intervenção Mediana (min-max)	Idade Controle Mediana (min-max)	n (%) sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas relevantes Controle	Tempo de seguimento
							KPS, n (%): 50-80: 290 (64.4) 90-100: 313 (68.0)	KPS, n (%): 50-80:138 (30.7) 90-100: 138 (30.7)	
							EP da OMS, n(%): 0: 231 (50.1) 1-2: 230 (49.9)	EP da OMS, n(%): 0: 231 (51.3) 1-2: 219 (48.7)	
Wick et al. 2016b; Saran et al. 2016; Taphoorn et al. 2015 (AVAglio)	(BEVA+ RT/TMZ)	(Placebo+ RT/TMZ)	57.0 (20-84)	56.0 (18-79)	285 (61.8%)	290 (64.4%)	Uso de corticoides na linha de base: Sim: 189 (41.0) Não: 270 (58.6) Não disponível: 2 (0.4)	Uso de corticoides na linha de base: Sim: 204 (45.3) Não: 244 (54.2) Não disponível: 2 (0.4)	NR Segurança:12.3-8.5 meses
							QVRS EORTC QLQ-C30 média (DP); mediana: 1) Status da saúde global: 64.6 (22.4); 66.7 2) FF: 82.9 (20.1); 86.7 3) FS: 71.7 (29.0); 83.3 4) Disfunção	QVRS EORTC QLQ-C30 média (DP): 1) Status da saúde global: 67.4 (21.0); 66.7 2) FF: 81.4 (22.4); 86.7 3) FS: 71.6 (28.6); 83.3 4) Disfunção motora: 14.8 (20.8);	



Autor, ano	Intervenção	Controle	Idade Intervenção Mediana (min-max)	Idade Controle Mediana (min-max)	n (%) sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas relevantes Controle	Tempo de seguimento
Balana et al. 2016 (GENOM 009)	TMZ/RT	BEVA + TMZ/RT	62.9 (43–75)	62 (36–75)	31 (64.6 %)	25 (55.6 %)	motora:16.8 (23.2); 11.1 5) Défice de comunicação: 16.9 (24.8); 0.0	11.1 5) Défice de comunicação:17.6 (25.2); 0.0	Mínimo:18 meses
							EP ECOG n (%): 0: 8 (17.8) 1:24 (53.3) 2: 13 (28.9)	EP ECOG n (%): 0: 10 (20.8) 1: 25 (52.1) 2: 13 (27.1)	

BEVA: bevacizumabe; RT: radioterapia; TMZ: temozolamida; min-max: mínimo e máximo; EP OMS: estado de performance da Organização Mundial da Saúde; EP ECOG: estado de performance do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental; KPS: Escore de performance de Karnofsky, varia de 0 a 100 sendo que números maiores indicam melhor função; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; EORTC QLQ-C30: Questionário de qualidade de vida *the European Organisation for*



Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; FF: funcionamento físico; FE: funcionamento emocional; FS: funcionamento social; TMS: tempo máximo de sobrevivência, obtido no gráfico de Kaplan-Meier do estudo; NR: não reportado.

Tabela 39 – Desfechos de eficácia dos estudos que compararam bevacizumabe monoterapia ou em combinação com radioterapia e temozolamida em gliomas de grau IV.

Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
			SG		SLP			
	BEVA		HR: 1.09 (IC 95%:0.69, 1.70); 2 ECR, 164 participantes	0.7	HR: 0.63 (IC 95%:0.47, 0.85); I2: NR; 2 ECR, 164 participantes	0.003		
Lombardi et al. 2017	BEVA + Trat. Citotóxicos	Trat. Citotóxicos	HR: 0.96 (IC 95%:0.86, 1.06); 6 ECR, 2.352 participantes	0.3	HR: 0.63 (IC 95%:0.52, 0.75); I2: NR; 6 ECR, 2.352 participantes	<0.001	NR	NR
(Revisão Sistemática com meta-análise)	BEVA 1º linha de tratamento		HR: 0.98 (IC 95%:0.84, 1.13); 4 ECR, 1.848 participantes	0.7	HR: 0.70 (IC 95%:0.60, 0.81); I2: NR; 4 ECR, 1.848 participantes	<0.001		
	BEVA 2º linha de tratamento		HR: 0.95 (IC 95%:0.77, 1.17); 4 ECR, 668 participantes	0.6	HR: 0.52 (IC 95%:0.44, 0.62); I2: NR; 4 ECR, 668 participantes	<0.001		
Khasraw et al. 2014	BEVA	Controle	SG (tempo da randomização até a morte) HR: 0.92 (IC 95% 0.83, 1.02), I2: 71% (significativo); 4 ECR; 1852 participantes	0.12	SLP (tempo da randomização até a morte até a morte por qualquer causa ou progressão da doença)	<0.00001		



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
com meta-análise)					HR: 0.66 (IC 95% 0.59, 0.74), I2: 87% (significativo); 4 ECR; 1712 participantes			
			SG mediano: HR: 1.01 (IC 95%:0.83, 1.23); I2: 66% (significativo); 5 ECR, 2012 participantes	0.95	SLP mediano: HR: 0.73 (IC 95%:0.62, 0.86); I2: 52% (significativo); 5 ECR, 2012 participantes	0.0001		
Li et al. 2016	BEVA	Tratamento padrão	Taxa de SO aos 6 meses: OR: 1.41 (IC 95%: 1.09, 1.84); I2: 12%; 7 ECR; 2152 participantes	0.01	Taxa de SLP aos 6 meses: OR: 3.33 (IC 95%: 2.73, 4.06); I2: 3%; 8 ECR; 2205 participantes	<0.00001		
(Revisão Sistemática com meta-análise)			Taxa de SO aos 12 meses: OR: 1.23 (IC 95%: 1.02, 1.48); I2: 0%; 7 ECR; 2122 participantes	0.03	Taxa de SLP aos 12 meses: OR: 2.10 (IC 95%: 1.74, 2.54); I2: 0%; 7 ECR; 2117 participantes	<0.00001	NR	NR
			Taxa de SO aos 24 meses: OR: 1.09 (IC 95%: 0.89, 1.35); I2: 44%; 6 ECR; 2068 participantes	0.40	Taxa de SLP aos 24 meses: OR: 0.85 (IC 95%: 0.53, 1.36); I2: 23%; 6 ECR; 2067 participantes	0.48		
			Taxa de SO aos 36 meses: OR: 0.57 (IC 95%: 0.32, 0.98); I2: 0%; 3 ECR; 1291	0.04	Taxa de SLP aos 36 meses: OR: 0.53 (IC 95%: 0.21, 1.34); I2: NA; 1 ECR;	0.18		



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO) participantes	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP) 180 participantes	Valor p	Outros desfechos	Valor p
							QVRS EORTC QLQ-C30	
							1) Status de saúde global:	
			SG mediana final: HR: 0.88 (IC 95%: 0.76, 1.02)	>0.05	SLP final avaliada pelos investigadores: HR: 0.64 (IC 95%: 0.55, 0.74)	<0.05	a) SLD: HR: 0.64 (IC 95%: 0.56, 0.74)	<0.001 0.0041
			SG de pacientes que tiveram mudanças do padrão de tumor de não difuso na linha de fase para difuso na progressão: 17.4 vs. 15 meses HR: 0.85 (IC 95%: 0.51, 1.42)	0.5355	SLP final avaliada por empresa independente: HR: 0.61 (IC 95%: 0.53, 0.71)	<0.05	b) TD: HR: 0.76 (IC 95%: 0.63, 0.92)	<0.001 0.2394
Wick, 2016b; Saran et al. 2016; Taphoorn et al. 2015	(BEVA+ RT/TMZ)	(Placebo+ RT/TMZ)					2) FF:	
			SG de pacientes com tumor difuso na linha de base: HR: 0.99 (IC 95% 0.82, 1.19)	0.882	SLP de pacientes com tumor difuso na linha de base: HR: 0.69 (IC 95% 0.58, 0.83)	<0.0001	a) SLD: HR: 0.70 (IC 95%: 0.61, 0.81)	<0.001 0.0113
(AVAglio)			SG de pacientes com tumor não difuso na linha de base: HR: 0.76 (IC 95% 0.59, 0.98)	0.0303	SLP de pacientes com tumor não difuso na linha de base: HR: 0.57 (IC 95% 0.45, 0.73)	<0.0001	b) TD: HR: 0.90 (IC 95%: 0.75, 1.08)	<0.001 0.2747
							3) FS:	
							a) SLD: HR: 0.63 (IC 95%: 0.55, 0.73)	<0.001 0.0295
							b) TD: HR: 0.78 (IC 95%: 0.64, 0.95)	<0.001 0.0295
							4) Disfunção motora:	
							a) SLD: HR: 0.67 (IC 95%: 0.58, 0.78)	<0.05
							b) TD: HR: 0.87 (IC 95%: 0.68, 1.11)	<0.05
							5) Défice de comunicação:	
							a) SLD: HR: 0.67 (IC 95%: 0.58, 0.77)	<0.05
							b) TD: HR: 0.80 (IC 95%: 0.66, 0.95)	<0.05



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
							0.98)	
							KPS:	
							HR: 0.65 (IC 95%:0.56, 0.75)	<0.05
							Tempo para iniciação de corticoides em pacientes não tomavam corticoides na linha de base:	
							HR: 0.71 (IC 95%:0.57, 0.88)	
							Tempo para descontinuação de corticoides em pacientes que tomavam corticoides na linha de base:	
							HR: 0.69 (IC 95%:0.55, 0.87)	
							Padrões do Tumor	
							1) Tumor focal	
							% Pacientes sem mudanças da linha de base (BEVA+ RT/TMZ) vs. Placebo+ RT/TMZ), n/N total (%):	
							a) Tumor local na linha de base e tumor local na progressão: 198/299 (66.2%) vs. 215/333 (64.6%)	
							b) Tumor multifocal na linha de	



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
							base e tumor multifocal na progressão: 57/299 (19.1%) vs.63/333 (18.9%) % Pacientes com mudanças da linha de base (BEVA+ RT/TMZ) vs. Placebo+ RT/TMZ), n/N total (%): a) Tumor local na linha de base e tumor multifocal na progressão: 19/299 (6.4) vs. 30/333 (9.0) b) Tumor local na linha de base e tumor distante na progressão: 11/299 (3.7) vs.15/333 (4.5) c) Tumor multifocal na linha de base e tumor local na progressão: 9/299 (3.01) vs. 2/333 (2.4) d) Tumor multifocal na linha de base e tumor distante na progressão: 4/299 (1.3) vs. 2/333 (2.4) e) Tumor sem padrão na linha de base e tumor local na	



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
							progressão: 1/299 (0.3) vs. 0/0 (0.0)	
							2) Infiltração tumoral	
							% Pacientes sem mudanças da linha de base (BEVA+ RT/TMZ) vs. Placebo+ RT/TMZ), n/N total (%):	
							a) Tumor não difuso na linha de base e tumor não difuso na progressão: 64/299 (21.4) vs. 104/333 (31.2)	
							b) Tumor difuso na linha de base e tumor difuso na progressão: 197/299 (65.9) vs. 194/333 (58.3)	
							% Pacientes com mudanças da linha de base (BEVA+ RT/TMZ) vs. Placebo+ RT/TMZ), n/N total (%):	
							a) Tumor não difuso na linha de base e tumor difuso na progressão: 36/299 (12.0) vs. 34/333 (10.2)	
							b) Tumor difuso na linha de base e tumor não difuso na progressão: 2/299 (0.7) vs. 1/333 (0.3)	



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Balana et al. 2016 (GENOM009)	TMZ	BEVA + TMZ	SG mediana: BEVA + TMZ: 4.8 meses (IC 95 %: 4.0, 5.6) TMZ: 10.6 meses (IC 95 %: 6.9, 14.3) HR: 0.68 (IC 95 %: 0.44, 1.04)	0.07	SLP mediano: BEVA + TMZ: 4.8 meses (IC 95 %: 4.0, 5.6) TMZ: 2.2 meses (IC 95 %: 2.0, 2.5) HR: 0.70 (IC 95 %: 0.46, 1.07)	0.10	(TMZ + BEVA vs. TMZ) Taxa de resposta (critério RANO), n (%); OR (IC 95%): 1) Resposta completa: 0 vs. 0 2) Resposta parcial: 11 (22.9) vs. 3 (6.7); OR: 4.2 (1.1, 16.1)	0.04
			Taxa de SO em A) 1 ano; B) 2 anos e C) 3 anos: BEVA + TMZ: A) 48.9%; B) 20.5%; C) 10.9 % TMZ: A) 29.6; B) 8.9; C) 4.4 %	NR	Análise multivariada identificou apenas TMZ + BEVA como marcador independente de SLP: HR: 1.58 (IC 95%: 1.0, 2.5)	0.05	3) Doença estável: 18 (37.5) vs. 8 (17.8); OR: 2.8 (1.1, 7.1)	0.03
			Análise multivariada identificou apenas TMZ + BEVA como marcador independente de SG: HR: 1.68 (IC 95 %: 1.07, 2.63)	0.02			4) Benefício clínico (item 2+3): 29 (60.4) vs. 11 (24.5); OR: 4.7 (1.9, 11.5)	<0.001
							3) PD: 15 (31.3) vs. 32 (71.1) OR: 5.4 (2.2, 13.2)	<0.001

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; SO: taxa de sobrevivência; BEVA: bevacizumabe; RT: radioterapia; TMZ: temozolamida; min-max: mínimo e máximo; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; EORTC QLQ-C30: Questionário de qualidade de vida *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30*; FF: funcionamento físico; FE: funcionamento emocional; FS: funcionamento social; SLD: sobrevida livre de deterioração; TD: tempo de deterioração; KPS: Escore de performance de Karnofsky, varia de 0 a 100 sendo que números maiores indicam melhor função; critério RANO: *Response Assessment in Neuro-Oncology*; NR: não reportado; OR: odds ratio ou razão de chances; RR: risco relativo; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; I2: estatística I2 para a avaliação da heterogeneidade dos estudos incluídos nas meta-análises.



Tabela 40 – Desfechos de segurança dos estudos que compararam bevacizumabe monoterapia ou em combinação com radioterapia e temozolamida em gliomas de grau IV.

Eventos Adversos	Li et al. 2016 (Revisão Sistemática com Meta-análise)		Valor p	Wick, 2016b; Saran et al. 2016 (AVAglio)		Valor p	Balana et al. 2016 (GENOM 009)		
	BEVA	Tratamento Padrão		(BEVA+ RT/TMZ)	(Placebo+ RT/TMZ)		BEVA + TMZ	TMZ	Valor p
Isquemia Cerebral	n (total): 7 de 127	n (total): 1 de 56	0.28	NR	NR	NR	NR	NR	
	OR: 3.21 (IC 95% 0.39, 26.71), 2 ECR								
Hemorragia Cerebral	n (total): 9 de 848	n (total): 7 de 750	0.06	Todos os graus n (%)♦: 15 (3.3) vs. 9 (2.0); (morte*: 0); Grau ≥3♦: 9 (2.0) (morte*: 0)	1) Todos os graus n (%)♦: 9 (2.0); (morte*: 1); 2) Grau ≥3♦: 4 (0.9); (morte*: 1)	>0.05	n (%)▲: A) EN grau 3- 4: 2 (4.2)	n (%)▲: A) EN grau 3- 4: 0	0.24
	OR: 2.30 (IC 95% 0.96, 5.54), 4 ECR			RR: 1.85 (0.57; 6.02)			EN grau 5: 2 (4.2)	EN grau 5: 0	
Sangramento/ hemorragias (outros)	NR	NR	NR	Todos os graus n (%)♦: 171 (37.1) (morte*: 1 (0.6%); Grau ≥3♦: 6 (1.3%) (morte*: 1 (16.7%))	Todos os graus n (%)♦: 88 (19.6%); (morte*: 1 (1.1%)); Grau ≥3♦: 4 (0.9%); (morte*: 1 (25.0%))	>0.05	NR	NR	NR
				RR: 1.23 (0.35, 4.37) Epistaxe	Epistaxe				



Eventos Adversos	Li et al. 2016 (Revisão Sistemática com Meta-análise)			Wick, 2016b; Saran et al. 2016 (AVAglio)			Balana et al. 2016 (GENOM 009)		
	BEVA	Tratamento Padrão	Valor p	(BEVA+ RT/TMZ)	(Placebo+ RT/TMZ)	Valor p	BEVA + TMZ	TMZ	Valor p
				Todos os graus n (%) 98 (21.3%)	Todos os graus n (%) 22 (4.9%)				
				Arterial: Todos os graus n (%)♦: 27 (5.9) vs. 7 (1.6); (morte*: 1 (3.7));	Arterial: 1) Todos os graus n (%)♦: 7 (1.6); (morte*: 1 (14.3));				
	n (total): 56 de 805	n (total): 55 de 766		Grau ≥3 ♦: 23 (5.0); (morte*: 1 (4.3))	Grau ≥3 ♦: 6 (1.3); (morte*: 1 (16.7))		n (%)▲: A) EN grau 3- 4: 2 (4.2)	n (%)▲: A) EN grau 3- 4: 3 (6.6);	NR
Eventos tromboembólicos				Venoso: 1) Todos os graus n (%)♦: 38 (8.2) vs. 43 (9.6); (morte*: 3 (7.9) vs. 1 (2.3));	Venoso: 1) Todos os graus n (%)♦: 38 (8.2) vs. 43 (9.6); (morte*: 3 (7.9) vs. 1 (2.3));		EC grau 3- 4: 0	EC grau 3- 4: 3 (6.7)	
				2) Grau ≥3 ♦: 35 (7.6); (morte*: 3 (8.6))	2) Grau ≥3 ♦: 36 (8.0); (morte*: 1 (2.8))				
	OR: 0.97 (IC 95% 0.66, 1.42), 4 ECR		0.86	Venoso: RR: 0.79 (0.50, 1.26)		>0.05			
Diarréia	n (total): 5 de	n (total): 0 de		n (%): 96 (20.8)	n (%): 70 (15.6)	NR	NR		NR



Eventos Adversos	Li et al. 2016 (Revisão Sistemática com Meta-análise)			Wick, 2016b; Saran et al. 2016 (AVAglio)			Balana et al. 2016 (GENOM 009)		
	BEVA	Tratamento Padrão	Valor p	(BEVA+ RT/TMZ)	(Placebo+ RT/TMZ)	Valor p	BEVA + TMZ	TMZ	Valor p
	154	83							
	OR: 6.14 (IC 95% 0.34, 112.49), 3 ECR		0.22						
Constipação	NR	NR	NR	n (%): 178 (38.6)	n (%):137 (30.4)	NR	n (%) Grau 3:0 Grau 4: 0	n (%) Grau 3: 0 Grau 4: 0	NR
Anemia	n (total): 9 de 344	n (total): 7 de 317	NR	NR	NR	NR	n (%) EN grau 3-4:1 (2.1)	n (%) EN grau 3- 4: 1 (2.1)	NR
	OR: 1.19 (IC 95% 0.44, 3.23), 3 ECR		0.73						
Leucopenia	NR	NR	NR	n (%): 56 (12.1)	n (%):41 (9.1)	NR	n (%) EN grau 3-4:1 (2.1) EC grau 3- 4: 1 (2.1)	n (%) EN grau 3- 4: 2 (4.4); EC grau 3- 4: 0	NR
Neutropenia	n (total): 31 de 344	n (total): 19 de 316	NR	n (%): 66 (14.3)	n (%):55 (12.2)	NR	n (%) Febril: EN grau 3- 4: 1 (2.1) n (%) EN grau 3- 4: 1 (2.1) EC grau 3- 4: 2 (4.2)	n (%) Febril: EN grau 3- 4: 2 (4.4) n (%) EN grau 3- 4: 3 (6.7); EC grau 3- 4: 0;	NR



Eventos Adversos	Li et al. 2016 (Revisão Sistemática com Meta-análise)			Wick, 2016b; Saran et al. 2016 (AVAglio)			Balana et al. 2016 (GENOM 009)		
	BEVA	Tratamento Padrão	Valor p	(BEVA+ RT/TMZ)	(Placebo+ RT/TMZ)	Valor p	BEVA + TMZ	TMZ	Valor p
	OR: 1.55 (IC 95% 0.86, 2.80), 3 ECR		0.15						
Trombocitopenia	NR		NR	n (%): 157 (34.1)	n (%):123 (27.3)	NR	n (%) EN grau 3- 4: 1 (2.1) EC grau 3- 4: 3 (6.1)	n (%) EN grau 3- 4: 5 (11.1); EC grau 3- 4: 0;	NR
Linfopenia/ Linfocitopenia	NR		NR	NR		NR	n (%) EN grau 3- 4: 1 (2.1) EC grau 3- 4: 8 (16.7)	n (%) EN grau 3- 4: 1 (2.1); EC grau 3- 4: 3 (6.7);	NR
Náusea e vômito	n (total): 11 de 287	n (total): 5 de 260		1) Náusea n (%): 223 (48.4) 2) Vômito: 149 (32.3)	1) Náusea n (%): 191 (42.4); 2) Vômito: 102 (22.7)	NR	n (%) EN grau 3- 4: 1 (2.1)	n (%) EN grau 3- 4: vs. 0;	NR
	OR: 2.03 (IC 95% 0.70, 5.93), 2 ECR		0.19						
Fadiga	n (total): 48 de 330	n (total): 21 de 233		n (%): 191 (41.4)	n (%):178 (39.6)	NR	n (%) EN grau 3- 4: 2 (4.2) EC grau 3- 4: 3 (6.7)	n (%) A) EN grau 3- 4: 1 (2.2); EC grau 3- 4: 0;	NR
	OR: 1.72 (IC 95% 1.00, 2.96), 2 ECR		0.05						



Eventos Adversos	Li et al. 2016 (Revisão Sistemática com Meta-análise)			Wick, 2016b; Saran et al. 2016 (AVAglio)			Balana et al. 2016 (GENOM 009)		
	BEVA	Tratamento Padrão	Valor p	(BEVA+ RT/TMZ)	(Placebo+ RT/TMZ)	Valor p	BEVA + TMZ	TMZ	Valor p
Hipertensão	n (total): 71 de 848	n (total): 12 de 739	<0.00001	n (%): 178 (38.6) ♦ Todos os graus n (%): 181 (39.3); (morte*: 0); Grau ≥3 ♦: 52 (11.3) (morte*: 0)	n (%): 51 (11.3) ♦ Todos os graus n (%): 57 (12.7); (morte*: 0); Grau ≥3 ♦: 10 (2.2); (morte*: 0)	<0.05	n (%) ▲: EN: 2 (4.2) EC: 1 (2.1)	n (%) ▲: EN: 0; B) EC: 0	NR
Cicatrização com complicações	NR	NR		Todos os graus n (%): 32 (6.9); (morte*: 1 (3.1)); Grau ≥3♦: 15 (3.3); (morte*: 1 (6.7))	Todos os graus n (%): 21 (4.7); (morte*.); Grau ≥3♦: 7 (1.6); (morte*: 0)	>0.05	NR	NR	NR
Infecções	n (total): 16 de 154	n (total): 4 de 83	0.15	Nasofaringite n (%): 63 (13.7); Infecção do trato urinário: 50 (10.8)	Nasofaringite n (%): 26 (5.8); Infecção do trato urinário: 29 (6.4)	>0.05	n (%) EN grau 3- 4: 5 (10.4)	n (%) EN grau 3- 4: (6.6);	NR
	OR: 5.54 (IC 95% 2.98, 10.29), 4 ECR			RR: 4.64 (2.36, 9.13)					
	OR: 2.29 (IC 95% 0.74, 7.09), 3 ECR			RR grau ≥3: 1.32 (0.87, 2.01)					



Eventos Adversos	Li et al. 2016 (Revisão Sistemática com Meta-análise)			Wick, 2016b; Saran et al. 2016 (AVAglio)			Balana et al. 2016 (GENOM 009)		
	BEVA	Tratamento Padrão	Valor p	(BEVA+ RT/TMZ)	(Placebo+ RT/TMZ)	Valor p	BEVA + TMZ	TMZ	Valor p
Proteinúria	n (total): 33 de 431	n (total): 0 de 560	<0.001	n (%): 72 (15.6) ♦ Todos os graus n (%): 72 (15.6); (morte*: 0); Grau ≥3♦: 25 (5.4); (morte*: 0)	n (%): 72 (15.6) vs. 19 (4.2) ♦ a) Todos os graus n (%): 19 (4.2); (morte*: 0); b) Grau ≥3♦: 0; (morte*: 0)		n (%)▲ EN grau 3-4: 0	n (%)▲ EN grau 3-4: 0	NR
Perfuração Intestinal	NR	NR	NR	Todos os graus n (%): 8 (1.7); (morte*: 2 (0.4)) Grau ≥3♦: 5 (1.1); (morte*: 2 (0.4))	Todos os graus n (%): 2 (0.4); (morte*: 3 (0.7)); Grau ≥3♦: 1 (0.2); (morte*: 3 (0.7))	RR: 4.11 (0.48, 35.17)		n (%)▲ A) EN: 1 (2.1) vs. 0; B) EC: 1 (2.1) vs. 0	NR
						>0.05			



Eventos Adversos	Li et al. 2016 (Revisão Sistemática com Meta-análise)			Wick, 2016b; Saran et al. 2016 (AVAglio)			Balana et al. 2016 (GENOM 009)		
	BEVA	Tratamento Padrão	Valor p	(BEVA+ RT/TMZ)	(Placebo+ RT/TMZ)	Valor p	BEVA + TMZ	TMZ	Valor p
Quaisquer EA				Todos os graus I n (%) : 454 (98.5)	Todos os graus I n (%) : 432 (96.0);				
				Todos os graus♦ n (%) : 349 (75.7)	Todos os graus♦ n (%) : 204 (45.3);				
				Grau 3 n (%)♦ : 150 (32.5) vs. 71 (15.8)	Grau 3 n (%)♦ : 71 (15.8)		n (%) EN: 39 (81.3)	n (%) EN: 29 (64.4);	0.06;
		NR	NR	Grau ≥3 n (%) : 308 (66.8) vs. 231 (51.3);	Grau ≥3 n (%) : 231 (51.3);		EC: 23 (47.9)	EC: 15 (33.3)	0.15
				Grau ≥3 ▲ : 150 (32.5)	Grau ≥3 ▲ : 71 (15.8);				
				Grau 5: 20 (4.3)	Grau 5: 12 (2.7);				
				Grau ≥3: RR: 3.18 (1.30; 7.81)		<0.05			
				Grau 5: RR: 1.3 (0.63, 2.65)		>0.05			
EA severos/sérios	Gráfico não permitiu reportar com precisão		0.033	n (%) : 179 (38.8)	n (%) : 115 (25.6)			NR	NR



Eventos Adversos	Li et al. 2016 (Revisão Sistemática com Meta-análise)			Wick, 2016b; Saran et al. 2016 (AVAglio)			Balana et al. 2016 (GENOM 009)		
	BEVA	Tratamento Padrão	Valor p	(BEVA+ RT/TMZ)	(Placebo+ RT/TMZ)	Valor p	BEVA + TMZ	TMZ	Valor p
				RR: 1.29 (1.02, 1.63)		<0.05			
A) Descontinuação B) interrupção ou ajuste devido à EA sérios	NR		NR	a) Descontinuado qualquer tratamento n (%): 122 (26.5)	a) Descontinuado qualquer tratamento n (%): 61 (13.6);	NR	n:9	n:6	NR
				b) Descontinuado BEVA/ Placebo: 114 (24.7)	b) Descontinuado BEVA/ Placebo: 46 (10.2)				
Morte devido ao tratamento	NR		NR	Especificado em cada coluna do EA		NA	n (%): EN: 4 (8.3)	n (%): EN: vs.0	NR

EA: eventos adversos; ECR: ensaios clínicos randomizados; BEVA: bevacizumabe; RT: radioterapia; TMZ: temozolamida; ♦ EA com especial interesse para o BEVA; EA: estágio neoadjuvante; EC: estágio concorrente; ▲ EA relacionados ao BEVA; OR: odds ratio ou razão de chances; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NR: não reportado.



1.2 Glioblastoma (IV): Bevacizumabe com irinotecano ou bevacizumabe com temozolamida

Tabela 41 – Características dos estudos que compararam bevacizumabe com irinotecano ou bevacizumabe com temozolamida em gliomas de grau IV.

Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População (Tipo/estágio de glioma)	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Gilbert et al. 2016 (184)	ECR (RTOG 0625) fase II, não comparativo	Avaliar a eficácia e segurança dos regimes BEVA + TMZ e BEVA + IRI	Glioblastoma ou gliosarcoma recorrente ou progressivo após quimiorradioterapia padrão	123 participantes (BEVA + TMZ: 63; BEVA + IRI: 60; (BEVA + TMZ: 59; BEVA + IRI:57; população por intenção de tratar modificada)	BEVA (10mg/ kg a cada 2s) TMZ (75-100 mg/m2 nos dias 1 a 21 dias a cada ciclo de 28 dias) (BEVA + TMZ)	BEVA (10mg/ kg a cada 2s) IRI (125 mg/m2a cada 2s) (BEVA + IRI)	Alto risco de viés (Sigilo de alocação não reportado; não cegamentos dos profissionais, participantes ou investigadores; desfechos incompletos: análise não foi por intenção de tratar (modificada);
Hofland et al. 2014 (185)	ECR, fase II	Avaliar a eficácia do BEVA neoadjuvante combinado com IRI (BEVA + IRI) versus BEVA + TMZ antes, durante e depois de radioterapia	Recém diagnosticados com glioblastomas	63 participantes, sendo essa a população por protocolo (BEVA + IRI: 31; BEVA + TMZ: 32)	BEVA (10mg/ kg a cada 2s, antes, durante e depois da radioterapia) + IRI (A cada 2s antes, durante e depois da radioterapia, 340 mg/m2 e 125 mg/ m2 para aqueles que utilizavam e não utilizavam drogas antiepilépticas	BEVA (10mg/ kg a cada 2s, antes, durante e depois da radioterapia) + TMZ (200 mg/m2 diariamente por 5 dias e então 23 dias sem ser administrado, antes e depois da radioterapia. Durante a	Alto risco de viés (Não cegamento dos participantes; desfechos incompletos: análise com a população por protocolo)



Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População (Tipo/estágio de glioma)	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
					indutoras enzimáticas, respectivamente). (BEVA + IRI)	radioterapia foi dado uma dose de 75 mg/m2 diariamente). (BEVA + TMZ)	
Bonnetain et al. 2015; Chauffert et al. 2014 (157, 186)	ECR (TEMAVIR study), fase II, não comparativo	Avaliar o BEVA e IRI como tratamento neoadjuvante e adjuvante combinado com a quimiorradioterapia (TMZ). Bonnetain et al. 2015: avaliar a QVRS	Glioblastoma não ressecados	120 participantes ((BEVA+IRI/ RT+TMZ): 60; (RT/TMZ: 60))	Tratamento neoadjuvante: BEVA (10mg/ kg) +IRI (125 mg/m2) a cada 2s por 4 ciclos antes da RT (60Gy), concomitante oral TMZ (75 mg/m2/dia) e BEVA a cada 2s; tratamento adjuvante: BEVA + IRI a cada 2s por 6 meses (BEVA+IRI/ RT+TMZ)	Concomitante TMZ (75 mg/m2/dia) durante RT e 150-200mg/m2 por 5 dias a cada 28 dias por 6 meses (RT/TMZ)	Alto risco de viés (Sigilo de alocação não reportados; não foi relatado se os participantes, profissionais ou investigadores foram mascarados) Bonnetain et al. 2015: resumo de congresso (informações importantes insuficientes para julgamento)



Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População (Tipo/estágio de glioma)	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Friedman et al. 2009 (187)	ECR, fase II (BRAIN study), não comparativo	Avaliar a eficácia do BEVA, sozinho ou em combinação com IRI	Glioblastoma recorrente após primeira linha de terapia RT/TMZ	167 participantes (BEVA: 85; BEVA + IRI:82)	BEVA (10mg/ kg a cada 2s) + IRI (a cada 2s, 340 mg/m2 e 125 mg/ m2 para aqueles que utilizavam e não utilizavam drogas antiepilépticas indutoras enzimáticas, respectivamente). (BEVA + IRI)	BEVA (10mg/ kg a cada 2s) (BEVA)	Alto risco de viés (Sigilo de alocação não reportados; não cegamentos dos participantes; desfechos incompletos: não realizou análises estatísticas para comparação da eficácia)

ECR: ensaio clínico randomizado; BEVA: bevacizumabe; RT: radioterapia; TMZ: temozolamida; IRI: irinotecano; PD: progressão da doença; s: semanas; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde;

Tabela 42 – Características dos participantes dos estudos que compararam bevacizumabe com irinotecano ou bevacizumabe com temozolamida em gliomas de grau IV.

Autor, ano	Intervenção	Controle	Idade Intervenção Mediana (min-max)	Idade Controle Mediana (min-max)	n (%) sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas relevantes Controle	Tempo de seguimento
Gilbert et al. 2016	BEVA + TMZ	BEVA + IRI	58 (24–82)	55 (23–78)	34 (57 %)	34 (57 %)	KPS n (%): 90–100: 30 (50 %) 70–80: 30 (50 %)	KPS n (%): 90–100: 26 (46 %) 70–80: 31 (54 %)	NR



Autor, ano	Intervenção	Controle	Idade Intervenção Mediana (min-max)	Idade Controle Mediana (min-max)	n (%) sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas relevantes Controle	Tempo de seguimento
Hofland et al. 2014	BEVA + IRI	BEVA + TMZ	59 (36 – 77)	62 (30 – 73)	18 (58%)	21 (65.62%)	EP ECOG (n): 0: 20 1: 10 2: 1	EP ECOG (n): 0: 13 1: 17 2: 2	31 meses (19 – 43)
Bonnetain et al. 2015; Chauffert et al. 2014 (TEMAVIR study)	(BEVA+IRI/ RT+TMZ)	(RT/TMZ)	60.2 (43–69)	60.2 (43–69)	34 (56.7)	37 (61.7)	KPS, n (%): 50%: 8 (13.5); 60%: 4 (6.8) 70%: 11 (18.6); 80%: 17 (28.8) 90%: 10 (17.0); 100%: 9 (15.3)	KPS, n (%): 50%: 4 (6.6); 60%: 10 (16.7) 70%: 16 (26.7) ; 80%: 13 (21.7) 90%: 14 (23.3); 100%: 3 (5.0)	NR
Friedman et al. 2009 (BRAIN study)	BEVA + IRI	BEVA	57 (23-79)	54 (23-78)	69.5%	68.2%	KPS (%): 90–100: 37.8% 70–80: 62.2%	KPS (%): 90–100: 44.7% 70–80: 55.3%	NR

BEVA: bevacizumabe; RT: radioterapia; TMZ: temozolamida; IRI: irinotecano; EP ECOG: estado de performance do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental; KPS: Escore de performance de Karnofsky, varia de 0 a 100 sendo que números maiores indicam melhor função; min-max: mínimo e máximo; TMS: tempo máximo de sobrevida, obtido no gráfico de Kaplan-Meier do estudo; NR: não reportado.

Tabela 43– Desfechos de eficácia dos estudos que compararam bevacizumabe com irinotecano ou bevacizumabe com temozolamida em gliomas de grau IV.

Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
------------	-------------	----------	--	---------	--	---------	------------------	---------



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Gilbert et al. 2016	BEVA + TMZ	BEVA + TMZ	SG mediana BEVA + TMZ: 9.4 meses (IC 95 %: 6.7, 10.7) BEVA + IRI: 7.7 meses (IC 95 %: 6.7, 9.1)	NR	SLP mediana: BEVA + TMZ: 4.7 meses (IC 95 %: 3.5, 6.3) BEVA + IRI: 4.1 meses (IC 95 %: 3.4, 6.1)	NR	Taxa de resposta (critério MacDonald) Completa ou parcial: BEVA + TMZ: 19% de 59 BEVA + IRI: 27.8% de 57 Não avaliados: 5 Completa: BEVA + TMZ: 2 (3 %) BEVA + IRI: 2 (4 %) Parcial: BEVA + TMZ: 9 (16 %) BEVA + IRI: 13 (24 %)	NR
Hofland et al. 2014	BEVA + IRI	BEVA + TMZ	SG mediana: BEVA + IRI: 15.1 meses (IC 95%: 9.6, 20.6) BEVA + TMZ: 11.8 meses (IC 95%: 8.2, 15.3)	NR	SLP mediana: BEVA + IRI: 7.3 meses (IC 95%: 5.0, 9.3) BEVA + TMZ: 7.7 meses (IC 95%: 5.1, 10.2)	0.79*	Taxa de resposta (critério MacDonald modificado) Completa: BEVA + IRI: 0 BEVA + TMZ: 0 Não avaliados (excluídos): 6 Parcial: BEVA + IRI: 23% (IC 95%: 9, 44%) BEVA + TMZ: 32% (IC 95%: 17, 51%)	0.56* 0.57*



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
					BEVA + TMZ: A) 53%; B) 6%		Resposta marginal: BEVA + IRI: 27% (IC 95%: 12, 48%) BEVA + TMZ: 35.5% (IC 95% CI 19, 55%) Parcial + Resposta marginal: BEVA + IRI: 50% (IC 95%: 29, 70%) BEVA + TMZ: 68% (IC 95%: 49, 83%) PD: BEVA + IRI: 19% (IC 95%: 8, 38%) BEVA + TMZ: 13% (IC 95%: 4, 29%)	0.19* 0.73*



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Bonnetain et al. 2015; Chauffert et al. 2014 (TEMAVIR study)	(BEVA+IRI/ RT+TMZ)	(RT/TMZ)	SG (curvas se sobrepõem): BEVA+IRI/ RT+TMZ: 11 meses RT+TMZ :11,1 (9,0; 15) meses	NR	SLP mediana: BEVA+IRI/ RT+TMZ: 7.1 meses (IC 95%: 5.5, 9.2) RT+TMZ: 5.2 meses (IC 95%: 4.3, 6.8) Taxa de SLP aos 6 meses (estimativa): BEVA+IRI/ RT+TMZ: 61.7% (IC 95%: 48.2, 72.6) RT+TMZ: 41.7% (c 29.2, 53.7) HR: 0.82 (IC95%: 0.56, 1.19) (incluído na meta- análise de Lombardi et al.)	>0.05	QVRS EORTC QLQ-C30 BEVA+IRI/ RT+TMZ maior TUDD para 10/15 dimensões em relação ao grupo RT/TMZ Disfunção motora, mediana: BEVA+IRI/ RT+TMZ: 4.6 meses (IC 95%: 3.2, 9.4) RT/TMZ: 3.3 meses (IC 95%: 2.8, 6.7) >0.05 HR: 0.70 (IC 95%: 0.45, 1.08) Défice sensorial está associado com menor TUDD da dimensão fraqueza das pernas ou morte: HR: 2.74 (IC 95%: 1.41, 5.30). QLQ- BN20 BEVA+IRI/ RT+TMZ maior TUDD para 10/11 dimensões em relação ao grupo RT/TMZ	<0.05



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Friedman et al. 2009 (BRAIN study)	BEVA + IRI	BEVA	SG mediana em a) primeira recidiva e b) segunda recidiva: BEVA + IRI: a) 8.7 meses; b) 7.0 meses BEVA: a) 9.1 meses; b) 9.2 meses		Fase SLP BEVA + IRI: 5.6 meses (IC 95.0%: 4.4, 6.2) BEVA: 4.2 meses (IC 95.0%: 2.9, 5.8) SLP mediana aos 6 meses em a) primeira recidiva e b) segunda recidiva: BEVA + IRI: a) 5.5 meses; b) 5.6 meses BEVA: a) 4.4 meses; b) 3.1 meses Taxa de SLP aos 6 meses BEVA + IRI: 50.3% (IC 97.5%: 36.8%, 3.9%) BEVA: 42.6% (IC 97.5%: 29.6%, 55.5%) Taxa de SLP aos 6 meses em a) primeira recidiva e b) segunda recidiva: BEVA + IRI: a) 49%; b) 57.1% BEVA: a) 46.4%; b) 27.8%		Taxa de resposta (critério de avaliação de resposta da OMS) Objetivo (completa ou parcial): BEVA + IRI: 37.8% (IC 97.5%: 26.5%, 50.8%) BEVA: 28.2% (IC 97.5%: 18.5, 40.3) Objetivo (completa ou parcial) em a) primeira recidiva e b) segunda recidiva: BEVA + IRI: a) 39.4%; b) 31.3% BEVA: a) 31.9%; b) 12.5% Completa: BEVA + IRI: 2 (2.4%) BEVA: 1 (1.2%) Parcial: BEVA + IRI: 29 (35.4%) BEVA: 23 (27.1%)	0.25 vs. Não respondentes do grupo BEVA + IRI) 0.36 responde vs. Não respondentes do grupo BEVA

Valor de p Intervenção vs. Controle; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; SO: taxa de sobrevivência; BEVA: bevacizumabe; RT: radioterapia; TMZ: temozolamida; IRI: irinotecano; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; OMS: Organização Mundial de Saúde; EORTC QLQ-C30: Questionário de



qualidade de vida *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30*; QLQ- BN20: EORTC modulo de câncer no cérebro; KPS: Escore de performance de Karnofsky, varia de 0 a 100 sendo que números maiores indicam melhor função; critério RANO: *Response Assessment in Neuro-Oncology*; TUDD: Tempo até a pontuação de deteriorização de QVRS definitiva, sendo a diferença clinicamente significativa de pelo menos 10 pontos, incluindo ou não morte; PD: progressão da doença; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IC 97.5%: intervalo de confiança de 97.5%; NR: não reportado.

Tabela 44 – Desfechos de segurança dos estudos que compararam bevacizumabe com irinotecano ou bevacizumabe com temozolamida em gliomas de grau IV.

Eventos Adversos	Gilbert et al. 2016			Hofland et al. 2014			Bonnetain et al. 2015; Chauffert et al. 2014 (TEMAVIR study)			Friedman et al. 2009 (BRAIN study)		
	BEVA+ TMZ	BEVA+IRI	Valor p	BEVA+IRI	BEVA+ TMZ	Valor p	(BEVA+IRI/RT+ TMZ)	RT + TMZ	Valor p	BEVA+ IRI	BEVA	Valor p
Hematológico	Grau 2 (n): 5	Grau 2 (n): 14	NR	Grau I/II (n): Granulocitopenia: 0	Grau I/II (n): Granulocitopenia: 0	NR	Grau III-V (n/N): Neutropenia: 4/57	Grau III-V (n/N): Neutropenia: 5/56	NR	Leucopenia: Grau ≥3 n (%): 5 (6.3 %)	Leucopenia: Grau ≥3 n (%): 0 (0%)	NR
	Grau 3 (n): 21	Grau 3 (n): 13		Linfocitopenia: 2	Linfocitopenia: 1		Neutropenia febril: 1/57	Neutropenia febril: 0/56		Neutropenia: Grau ≥3 n (%): 6 (7.6 %)	b) Neutropenia : Grau ≥3 n (%): 2 (2.4%)	
	Grau 4 (n): 9	Grau 4 (n): 3		Trombocitopenia: 0	Trombocitopenia: 4		Linfocitopenia : 7/57	Linfocitopenia : 7/56		Linfocitopenia : Grau ≥3 n (%): 6 (7.6%)	Linfocitopenia : Grau ≥3 n (%): 2	
	Grau 5 (n): 0	Grau 5 (n): 0		Grau III/IV (n): Granulocitopenia: 1	Grau III/IV (n): Granulocitopenia: 3		Trombocitopenia: 2/57	Trombocitopenia: 8/56		Linfocitopenia : Grau ≥3 n (%): 6 (7.6%)	Linfocitopenia : Grau ≥3 n (%): 2	
				Linfocitopenia:	Linfocitopenia:		Anemia: 0/57	Anemia: 0/56				



Eventos Adversos	Gilbert et al. 2016			Hofland et al. 2014			Bonnetain et al. 2015; Chauffert et al. 2014 (TEMAVIR study)			Friedman et al. 2009 (BRAIN study)		
	BEVA+ TMZ	BEVA+IRI	Valor p	BEVA+IRI	BEVA+ TMZ	Valor p	(BEVA+IRI/RT+ TMZ)	RT + TMZ	Valor p	BEVA+ IRI	BEVA	Valor p
				2 Trombocitopenia: 0	2 Trombocitopenia:3					Cicatrização com complicações: A) Todos os graus: 2 (2.5) Grau ≥3: 1 (1.3 %)	(2.4%) Cicatrização com complicações: Todos os graus: 5 (6.0%); Grau ≥3: 2 (2.4%)	
				Graus III/IV (Fase neoadjuvante): 3	Graus III/IV (Fase neoadjuvante): 8							
				Graus III/IV (Todos os 6 ciclos): 8	Graus III/IV (Todos os 6 ciclos): 22							
				Grau 5 (fatal): 0	Grau 5 (fatal): 1							
Cardíaco	Grau 2 (n): 0	Grau 2 (n): 4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Hipertensão: Todos os graus: 21 (26.6) Grau ≥3: 1 (1.3%)	Hipertensão: Todos os graus: 30 (35.7%); Grau ≥3: 7 (8.3%)	NR
Vascular	Trombose/Coagulopatia Grau 2 (n): 0	Trombose/Coagulopatia Grau 2 (n): 0	NR	NR	NR	NR	Grau III-V (n/N): Hipertensão: 0/57	Grau III-V (n/N): Hipertensão: 0/56	NR	Venoso Todos os graus: 8 (10.1);	Venoso Todos os graus: 3 (3.6%);	NR



Eventos Adversos	Gilbert et al. 2016			Hofland et al. 2014			Bonnetain et al. 2015; Chauffert et al. 2014 (TEMAVIR study)			Friedman et al. 2009 (BRAIN study)		
	BEVA+ TMZ	BEVA+IRI	Valor p	BEVA+IRI	BEVA+ TMZ	Valor p	(BEVA+IRI/RT+ TMZ)	RT + TMZ	Valor p	BEVA+ IRI	BEVA	Valor p
	Grau 3 (n): 3	2					Embolismo pulmonar/venoso: 5/57	b) Embolismo pulmonar/venoso: 5/57 vs. 0/56		Grau ≥3: 7 (8.9%)	Grau ≥3: 3 (3.6%)	
	Grau 4 (n): 2	Grau 3 (n): 3					Isquemia arterial: 1/57	c) Isquemia arterial: 1/57 vs. 1/56		Arterial Todos os graus: 5 (6.3); Grau ≥3: 2 (2.5%)	Arterial Todos os graus: 4 (4.8%); Grau ≥3: 2 (2.4%)	
		Grau 4 (n): 4										
Sintomas constitucionais	Grau 2 (n): 20	Grau 2 (n): 14	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Grau 3 (n): 7	Grau 3 (n): 10										
	Grau 4 (n): 0	Grau 4 (n): 1										
Pele	Grau 2 (n): 1	Grau 2 (n): 4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Grau 3 (n): 1	Grau 3 (n): 0										



Eventos Adversos	Gilbert et al. 2016			Hofland et al. 2014			Bonnetain et al. 2015; Chauffert et al. 2014 (TEMAVIR study)			Friedman et al. 2009 (BRAIN study)		
	BEVA+ TMZ	BEVA+IRI	Valor p	BEVA+IRI	BEVA+ TMZ	Valor p	(BEVA+IRI/RT+ TMZ)	RT + TMZ	Valor p	BEVA+ IRI	BEVA	Valor p
Digestivo/ Gastrointestinal	1) Grau 2 (n): 16 vs. 20						Grau III-V (n/N):	Grau III-V (n/N):		Diarreia Grau ≥3 n (%): 4 (5.1%)	Diarreia Grau ≥3 n (%): 4 (5.1%) vs. 1 (1.2%)	
	2) Grau 3 (n): 2 vs. 5		NR	NR		NR	Estomatite: 1/57	Estomatite: 0/56	NR	Perfuração Intestinal: n (%)▲:	Perfuração Intestinal: n (%)▲:	NR
	3) Grau 4 (n): 2 vs. 0						Diarreia: 4/57	Diarreia: 0/56	NR	Quaisquer graus: 1 (2%) vs. 0; Grau ≥3: 1 (2%)	Quaisquer graus: 0 (0%); Grau ≥3: 0 (0%)	
	Outros:									Cerebral Todos os graus: 21 (26.6)	Cerebral Todos os graus: 30 (35.7%);	
Hemorragia	Outros: Grau 2 (n): 2	Grau 2 (n): 7					Intracranial: Grau III-V (n/N): 3/57 (3 mortes)	Intracranial: Grau III-V (n/N): 1/56 (1 morte)	NR	Grau ≥3: 1 (1.3 %)	Grau ≥3: 0 (0%)	NR
	Grau 3 (n): 4	Grau 3 (n): 1	NR	NR		NR			NR	Outros Todos os graus: 21 (26.6)	Outros Todos os graus: 30 (35.7%);	
	Grau 4 (n): 0	Grau 4 (n): 0							NR	Grau ≥3: 1 (1.3 %)	Grau ≥3: 0	
	Grau 5 (n): 0	Grau 5 (n): 1										



Eventos Adversos	Gilbert et al. 2016			Hofland et al. 2014			Bonnetain et al. 2015; Chauffert et al. 2014 (TEMAVIR study)			Friedman et al. 2009 (BRAIN study)		
	BEVA+ TMZ	BEVA+IRI	Valor p	BEVA+IRI	BEVA+ TMZ	Valor p	(BEVA+IRI/RT+ TMZ)	RT + TMZ	Valor p	BEVA+ IRI	BEVA	Valor p
Infecções		Grau 2 (n): 7										
		Grau 2 (n): 9										
		Grau 3 (n): 3	Grau 3 (n): 5	NR	NR	NR	Grau III-V (n/N): 5/57	Grau III-V (n/N): 2/56	NR	NR		NR
		Grau 4 (n): 1	Grau 4 (n): 1									
		Grau 5 (n): 0	Grau 5 (n): 1									
Metabólico/ Eletrólito		Grau 2 (n): 11										
		Grau 2 (n): 17										
		Grau 3 (n): 5	Grau 3 (n): 8	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Proteinúria: n (%)▲: Quaisquer graus: 7 (12%); Grau ≥3: 0	Proteinúria: n (%)▲: Quaisquer graus: 4 (6%); Grau ≥3: 2 (3%)	NR
Neurológico		Grau 2 (n): 6	Grau 2 (n): 7									
		Grau 3 (n): 6	Grau 3 (n): 2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR		NR
		Grau 4 (n): 0										



Eventos Adversos	Gilbert et al. 2016			Hofland et al. 2014			Bonnetain et al. 2015; Chauffert et al. 2014 (TEMAVIR study)			Friedman et al. 2009 (BRAIN study)		
	BEVA+ TMZ	BEVA+IRI	Valor p	BEVA+IRI	BEVA+ TMZ	Valor p	(BEVA+IRI/RT+ TMZ)	RT + TMZ	Valor p	BEVA+ IRI	BEVA	Valor p
		Grau 4 (n): 1										
Dor	Grau 2 (n): 7 Grau 3 (n): 3	Grau 2 (n): 6 Grau 3 (n): 0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Respiratório	Grau 2 (n): 2 Grau 3 (n): 1	Grau 2 (n): 3 Grau 3 (n): 1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR



Eventos Adversos	Gilbert et al. 2016			Hofland et al. 2014			Bonnetain et al. 2015; Chauffert et al. 2014 (TEMAVIR study)			Friedman et al. 2009 (BRAIN study)			
	BEVA+ TMZ	BEVA+IRI	Valor p	BEVA+IRI	BEVA+ TMZ	Valor p	(BEVA+IRI/RT+ TMZ)	RT + TMZ	Valor p	BEVA+ IRI	BEVA	Valor p	
Toxicidade não-hematológica				Grau I/II (n): Náusea: 13 Vômito: 3 Diarreia: 8 Alopecia: 7 Hipertensão: 10 Fadiga: 23	Grau I/II (n): Náusea: 12 Vômito: 8 Diarreia: 6 Alopecia: 0 Hipertensão: 12 Fadiga: 22								
	Piores: Grau 2, n (%) : 21 (35%)	Piores: Grau 2, n (%) : 23 (40%)											
	Grau 3, n (%) : 23 (38%)	Grau 3, n (%) : 17 (30%)	NR	Grau III/IV (n): Náusea: 0 Vômito: 0 Diarreia: 0 Alopecia: 0 Hipertensão: 0 Fadiga: 0	Grau III/IV (n): Náusea: 0 Vômito: 0 Diarreia: 0 Alopecia: 0 Hipertensão: 3 Fadiga: 2	NR	NR	NR	NR	Fadiga: Grau ≥3 n (%) : 7 (8.9%)	Fadiga: Grau ≥3 n (%) : 3 (3.6%)	NR	
	Grau 4, n (%) : 5 (8%)	Grau 4, n (%) : 5 (9%)											
Grau 5, n (%) : 1 (2%)	Grau 5, n (%) : 3 (5%)		Graus I/II (Todos os 6 ciclos): 135 Graus III/IV (Todos os 6 ciclos): 11	Graus I/II (Todos os 6 ciclos): 128 Graus III/IV (Todos os 6 ciclos): 12									



Eventos Adversos	Gilbert et al. 2016			Hofland et al. 2014			Bonnetain et al. 2015; Chauffert et al. 2014 (TEMAVIR study)			Friedman et al. 2009 (BRAIN study)		
	BEVA+ TMZ	BEVA+IRI	Valor p	BEVA+IRI	BEVA+ TMZ	Valor p	(BEVA+IRI/RT+ TMZ)	RT + TMZ	Valor p	BEVA+ IRI	BEVA	Valor p
Pior toxicidade global	Grau 2, n (%): 9 (15%)	Grau 2, n (%): 20 (35%)										
	Grau 3, n (%): 33 (55%)	Grau 3, n (%): 22 (39%)										
	Grau 4, n (%): 11 (18%)	Grau 4, n (%): 7 (12%)	NR	NR		NR	NR		NR	Quaisquer EA: Grau ≥3: 37 (64%)	Quaisquer EA: Grau ≥3: 36 (58%)	NR
	Grau 5 (fatal), n (%): 1 (2%)	Grau 5 (fatal), n (%): 3 (5%)										
Descontinuação devido ao tratamento	n: 5	n: 0	NR	NR		NR	%: 8.3	%: 5.0	NR	n: 5	n: 4	NR
Morte devido ao tratamento	n: 1	n: 3	NR	n: 0	n: 1	NR	Especificado em cada coluna do EA		NR	n (%): 2 (3%) vs. 0 (0%)	NR	

EA: eventos adversos; BEVA: bevacizumabe; RT: radioterapia; TMZ: temozolamida; ▲ EA relacionados ao BEVA; OR: odds ratio ou razão de chances; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NR: não reportado.

1.3 Glioblastoma (IV): Bevacizumabe em combinação com lomustina



Tabela 45 – Características dos estudos que compararam bevacizumabe em combinação com lomustina em gliomas de grau IV.

Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População (Tipo/ estágio de glioma)	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Weathers et al. 2016 (188)	ECR, fase II	Avaliar a eficácia da dose baixa de BEVA em combinação com LOM comparado com dose padrão de BEVA.	Glioblastoma recorrente após primeira linha de terapia RT/TMZ	71 participantes (BEVA+ LOM: 35; BEVA: 36)	Dose baixa de BEVA (5 mg/kg a cada 3s) + LOM (inicial de 90 mg/m2 a cada 6s, mas depois foi reduzido para 75 mg/m2 devido a eventos adversos, LOM foi dada no dia 3 de cada ciclo de 6s)	Monoterapia com dose padrão de BEVA (10mg/ kg a cada 2s) (BEVA)	Alto risco de viés (Sigilo de alocação não reportado; não foi calculado o tamanho e a representividade da amostra; Desfechos incompletos: análise não foi por intenção de tratar (modificada))
Wick et al. 2016; Taphoorn et al. 2016; Wick et al. 2016c (114, 189)	ECR, fase II e III (EORTC 26101), resumos de congressos	Wick et al. 2016: Investigar se a combinação BEVA + LOM melhora a SG comparado com a monoterapia de LOM na fase III do estudo. Taphoorn et al. 2016: Avaliar a QVRS Wick et al.	Glioblastoma progressivo após terapia padrão RT/TMZ com pelo menos 3 meses após a parte concomitante	Fase III: 437 participantes (BEVA + LOM: 288; LOM: 149) Fase II: 1) LOM + BEVA (escolha): 70 2) LOM, (escolha): 73 3) (BEVA, escolha): 70 4) (LOM, escolha): 36	Fase III: BEVA (10mg/ kg a cada 2s) + LOM (90 mg/m2 a cada 6s) (BEVA + LOM) Fase II: 1) LOM (90 mg/m2 a cada 6s) + BEVA (10 mg/kg a cada 2s) até na progressão, com subsequente tratamento conservador de acordo com a escolha do investigador (LOM + BEVA escolha)	Fase III: LOM (110 mg/m2 a cada 6s) (LOM)	Alto risco de viés (Resumo de congresso: informações importantes insuficientes para julgamento); Wick et al. 2016c: desfechos incompletos, análise com a população por protocolo na fase II



Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População (Tipo/ estágio de glioma)	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
		2016c: Avaliar a sequência de tratamento ideal (agente único vs sequencial versus combinação) da LOM e BEVA na fase II do estudo.			2) LOM 110 mg/m ² (máx. 200 mg) a cada 6s e na progressão transitar para BEVA a cada 2s) (LOM, ◊ BEVA); 3) BEVA a cada 2s e na progressão adicionar LOM 90 mg/m ² (máx. 160 mg) a cada 6s e continuar BEVA (BEVA, ◊ LOM+BEVA); 4) Monoterapia de LOM 110 mg/m ² (máx. 200 mg) a cada 6s e na progressão de acordo com a escolha do investigador (LOM, ◊ escolha);		
Taal et al. 2014 (190)	ECR (BELOB trial), fase II (Incluído na RS de Lombardi et al. 2017)	Avaliar a atividade de BEVA em monoterapia ou em combinação com LOM	a Primeira recorrência de glioblastoma em glioblastoma após tratamento com RT/TMZ	1) BEVA/ LOM 110: 8 (análise de segurança) 2) BEVA/LOM 90: 47 3) LOM: 47 4) BEVA: 50	1) BEVA (10mg/ kg a cada 2s) + LOM 110 mg/m ² (a cada 6s, máx. de 200mg) (BEVA + LOM 110) 2) BEVA (10mg/ kg a cada 2s) + LOM 90mg/m ² (a cada 6s, máx. de 160mg) (BEVA + LOM 90)	3) LOM 110 mg/m ² (a cada 6s) (LOM); 4) BEVA (10mg/ kg a cada 2s) (BEVA)	Alto risco de viés (Método de sigilo de alocação não reportados; não cegamentos dos investigadores; desfechos incompletos: análise não foi por intenção de tratar (modificada).



ECR: ensaio clínico randomizado; BEVA: bevacizumabe; LOM: lomustina; RT: radioterapia; TMZ: temozolamida; SG: sobrevida global; s: semanas; máx.: máximo.

Tabela 46 – Características dos participantes dos estudos que compararam bevacizumabe em combinação com lomustina em gliomas de grau IV.

Autor, ano	Intervenção	Controle	Idade Intervenção Mediana (min-max)	Idade Controle Mediana (min-max)	n (%) sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas relevantes Controle	Tempo de seguimento
Weathers et al. 2016	BEVA + LOM	BEVA	n (%) ≤ 50: 13 (37.1) >50: 22 (62.9)	n (%) ≤ 50: 13 (36.1) >50: 23 (63.9)	11 (31.4%)	12 (33.3%)	KPS n (%): 60–80: 11 (31.4%) 90–100: 24 (68.6%) Tumor Primeira recorrência n (%): 25 (71.4) Segunda recorrência n (%): 10 (28.7)	KPS n (%): 60–80: 13 (36.1%) 90–100: 23 (63.9%) Tumor Primeira recorrência n (%): 24 (66.7) Segunda recorrência n (%): 12 (33.3)	NR
Wick et al. 2016; Taphoorn et al. 2016; Wick et al. 2016c (EORTC 26101)	BEVA + LOM	LOM	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Taal et al. 2014 (BELOB trial)	1) BEVA/LOM 110 2) BEVA/LOM 90	3) LOM 4) BEVA	1) 53 (29–62) 2) 58 (24–73)	3) 56 (28–73) 4) 58 (37–77)	1) 3 (38%) 2) 30 (68%)	3) 26 (57%); 4) 32 (64%)	EP OMS 0: 1) 3 (38%); 2) 11 (25%); 1: 1) 4 (50%); 2) 28 (64%); 2: 1) 1 (13%); 2) 5	EP OMS 0: 3) 15 (33%); 4) 13 (26%) 1: 3) 25 (54%); 4) 32 (64%) 2: 3) 6 (13%); 4) 5	NR



Autor, ano	Intervenção	Controle	Idade Intervenção Mediana (min-max)	Idade Controle Mediana (min-max)	n (%) sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas relevantes Controle	Tempo de seguimento
							(11%);	(10%)	

BEVA: bevacizumabe; LOM: lomustina; LOM + BEVA \diamond escolha: LOM + BEVA até PD, com subsequente tratamento conservador de acordo com a escolha do investigador; EP OMS: estado de performance da Organização Mundial da Saúde; KPS: Escore de performance de Karnofsky, varia de 0 a 100 sendo que números maiores indicam melhor função; TMS: tempo máximo de sobrevida, obtido no gráfico de Kaplan-Meier do estudo; min-max.: mínimo e máximo; NR: não reportado.

Tabela 47 – Desfechos de eficácia dos estudos que compararam bevacizumabe em combinação com lomustina em gliomas de grau IV.

Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Weathers et al. 2016	BEVA + LOM	BEVA	SG mediana: BEVA + LOM: 9.6 meses (IC 95% 6.26, 16.73) BEVA: 8.3 meses (IC 95% 6.42, 11.58)	0.75*	SLP mediana: BEVA + LOM: 4.3 meses (IC 95% 2.96, 8.34) BEVA: 4.1 meses (IC 95% 2.69, 5.55) HR: 0.71 (IC 95%: 0.43, 1.18)	0.19	Taxa de resposta (critério RANO): BEVA + LOM 90 mg/m ² : 2/12 (17 %) BEVA + LOM 75 mg/m ² : 8/21 (38 %) BEVA: 7/36 (19 %)	NR
			SG mediana para pacientes tratados na primeira recorrência: BEVA + LOM: 13.05 meses (IC 95% 7.08, 17.82) BEVA: 8.8 meses (IC 95% 6.42, 20.22)	0.98*	Taxa de SLP aos 6 meses: BEVA + LOM: 36.4 % (IC 95% 23.3, 57.1) BEVA: 23.6% (IC 95% 12.9, 43.3)	0.08		
					SLP mediana para pacientes			



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
					tratados na primeira recorrência: BEVA + LOM: 5.0 meses (IC 95% 4.17,13.44) BEVA: 3.2 meses (IC 95% 2.5, 6.01) HR: 0.58 (IC 95% 0.31, 1.07)			
					Taxa de SLP aos 6 meses para pacientes tratados na primeira recorrência: BEVA + LOM: 45.8% (IC 95% 29.7, 70.8) BEVA: 27.6% (IC 95% 14.0, 54.5)			



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Wick et al. 2016; Taphoorn et al. 2016; Wick et al. 2016c (EORTC 26101)	BEVA + LOM	LOM	Fase III: SG mediana: BEVA + LOM: 9.1 meses (IC 95%: 8.1, 10.1) LOM: 8.6 meses (IC 95%: 7.6, 10.4) HR: 0.95 (IC 95%: 0.74, 1.21)	0.650	SLP mediana: BEVA + LOM: 4.2 meses (IC 95%: 3.7, 4.3) LOM: 1.5 meses (IC 95%: 1.5, 2.5)	NR	QVRS EORTC-QLQ-C30 (intervenção vs. controle) FS média: 66 vs. 81	0.001
			Fase II: Taxa de SO aos 12 meses: 1) LOM + BEVA \diamond escolha): 32.9% (IC 95%: 25.4, 41.1) 2) LOM, \diamond BEVA: 27.4% (IC 95%: 20.6, 35.2) 3) (BEVA, \diamond LOM+BEVA): 32.9% (IC 95%: 25.4, 41.1) 4) (LOM, \diamond escolha): 41.7% (IC 95%: 30.4, 53.7)		Fase II: SG mediana 1) LOM + BEVA \diamond escolha: 4.2 meses 2) LOM, \diamond BEVA: 1.5 meses 3) (BEVA, \diamond LOM+BEVA): 2.8 meses 4) (LOM, \diamond escolha): 1.6 meses			
			SG mediana: 1) LOM + BEVA \diamond escolha: 9.1 meses 2) LOM, \diamond BEVA: 7.8 meses 3) (BEVA, \diamond LOM+BEVA): 7.9 meses 4) (LOM, \diamond escolha): 9.3 meses					<0.001



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
			SG mediana: 1) BEVA/ LOM 110: 16 meses (IC 95%: 2, 34) 2) BEVA/LOM 90: 11 meses (IC 95%: 8, 12) 3) LOM: 8 meses (IC 95%: 6, 11) 4) BEVA: 8 meses (IC 95%: 6, 9) 5)BEVA/ LOM 110+ BEVA/LOM 90: 12 meses (IC 95%: 8, 13)		SLP mediana: 1) BEVA/ LOM 110: 4 meses (IC 95%: 3, 8) 2) BEVA/LOM 90: 11meses (IC 95%: 1, 27) 3) LOM: 1 mês (IC 95%: 1, 3) 4) BEVA: 3 meses (IC 95%: 3, 4) 5)BEVA/ LOM 110+ BEVA/LOM 90: 4 meses (IC 95%: 3, 8)		Taxa de Resposta (critérios RANO) Objetiva (completa ou parcial) 1) BEVA/ LOM 110: 5/8 (63%; IC 95%: 24, 91) 2) BEVA/LOM 90: 14/41 (34%; IC 95%: 20, 51) 3) LOM: 2/41 (5%; IC 95%: 1,17) 4) BEVA: 18/48 (38%; IC 95%: 24, 53) 5) BEVA/ LOM 110+ BEVA/LOM 90: 19/49 (39%; IC 95%: 25, 54)	
Taal et al. 2014 (BELOB trial)	1) BEVA/ LOM 110 2) BEVA/LOM 90	4) BEVA 3) LOM	Taxa de SO aos 9 meses: 1) BEVA/ LOM 110: 87% (IC 95%: 39, 98) 2) BEVA/LOM 90: 59% (IC 95%: 43, 72) 3) LOM: 43% (IC 95%: 29, 57) 4) BEVA: 38% (IC 95%: 25, 51) 5)BEVA/ LOM 110+ BEVA/LOM 90: 63% (IC 95%: 49, 75)	NR	Taxa de SLP aos 6 meses: 1) BEVA/ LOM 110: 50% (IC 95%: 15, 77) 2) BEVA/LOM 90: 41% (IC 95%: 26, 55) 3) LOM: 13% (IC 95%: 5, 24) 4) BEVA: 16% (IC 95%: 7, 27) 5)BEVA/ LOM 110+ BEVA/LOM 90: 42% (IC 95%: 29, 55)	NR	Atingiram resposta objetiva vs. não atingiram resposta objetiva: HR BEVA: 0.43 (IC 95%: 0.23, 0.82) HR BEVA/ LOM 110+ BEVA/LOM 90: 0.37 (IC 95%: 0,23, 0.58)	<0.05 <0.05
			Taxa de SG aos12 meses: 1) BEVA/ LOM 110: 63% (IC 95%: 23, 86) 2) BEVA/LOM 90: 45% (IC 95%: 30, 59) 3) LOM: 30% (IC 95%: 18, 44) 4) BEVA: 26% (IC 95%:15, 39) 5)BEVA/ LOM 110+ BEVA/LOM					



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
			90: 48% (IC 95%: 34, 61)					

BEVA: bevacizumabe; LOM: lomustina; LOM + BEVA \diamond escolha: LOM + BEVA até PD, com subsequente tratamento conservador de acordo com a escolha do investigador; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; SO: taxa de sobrevivência; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; EORTC QLQ-C30: Questionário de qualidade de vida *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30*; critério RANO: *Response Assessment in Neuro-Oncology*; PD: progressão da doença; SLD: sobrevida livre de deterioração; TD: tempo de deterioração; FS: funcionamento social; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%;NR: não reportado.



Tabela 48 – Desfechos de segurança dos estudos que compararam bevacizumabe em combinação com lomustina em gliomas de grau IV.

Eventos Adversos	Weathers et al. 2016			Valor p	Taal et al. 2014 (BELOB trial)				Valor p
	BEVA + LOM 90mg/m2	BEVA + LOM 75 mg/m2	BEVA		BEVA/LOM 110	BEVA/LOM 90	LOM	BEVA	
Isquemia Cerebral	Grau 3 (n): 0; Grau 4 (n): 0	Grau 3 (n): 0; Grau 4(n): 0	Grau 3 (n): 0; Grau 4 (n): 2	NR		NR			NR
Hemorragia Cerebral	Grau 3 (n): 0; Grau 4 (n): 0	Grau 3 (n): 0; Grau 4 (n): 0	Grau 3 (n): 0; Grau 4 (n): 0	NR		NR			NR
Eventos tromboembólicos		NR		NR	Grau 3, n (%): 0	Grau 3, n (%): 3 (7%)	Grau 3, n (%): 0	Grau 3, n (%): 0	NR
Trato respiratório/ Pulmonar		NR		NR	Grau 1-2, n (%): 1 (13%) Grau 2, n (%): 0	Grau 1-2, n (%): 15 (34%) Grau 2, n (%): 0	Grau 1-2, n (%): 1 (2%) Grau 2, n (%): 0	Grau 1-2, n (%): 5 (10%) Grau 2, n (%): 2 (4%)	NR
Leucopenia	Grau 3 (n): 4 Grau 4 (n): 1	Grau 3 (n): 1 Grau 4 (n): 0	Grau 3 (n): 0 Grau 4 (n): 0	NR	Grau 0-1, n (%): 2 (25%) Grau 2, n (%): 3 (38%)	Grau 0-1, n (%): 31 (70%) Grau 2, n (%): 10 (23%)	Grau 0-1, n (%): 30 (65%) Grau 2, n (%): 8 (17%)	Grau 0-1, n (%): 48 (96%) Grau 2, n (%): 2 (4%)	NR



Eventos Adversos	Weathers et al. 2016				Taal et al. 2014 (BELOB trial)				
	BEVA + LOM 90mg/m2	BEVA + LOM 75 mg/m2	BEVA	Valor p	BEVA/LOM 110	BEVA/LOM 90	LOM	BEVA	Valor p
					Grau 3, n (%):3 (38%)	Grau 3, n (%): 3 (7%)	Grau 3, n (%): 7 (15%)	Grau 3, n (%): 0	
					Grau 4, n (%): 0	Grau 4, n (%): 0	Grau 4, n (%): 1 (2%)	Grau 4, n (%):0	
Neutropenia	Grau 3 (n): 3	Grau 3 (n): 1	Grau 3 (n): 1	NR					NR
	Grau 4 (n):1	Grau 4 (n): 0	Grau 4 (n): 0						
Trombocitopenia	Grau 3 (n): 4	Grau 3 (n): 2	Grau 3 (n): 0	NR	Grau 0-1, n (%): 2 (25%)	Grau 0-1, n (%):33 (75%)	Grau 0-1, n (%):27 (59%)	Grau 0-1, n (%): 48 (96%)	
	Grau 4 (n): 2	Grau 4 (n): 0	Grau 4 (n): 0		Grau 2, n (%): 1 (13%)	Grau 2, n (%): 7 (16%)	Grau 2, n (%):10 (22%)	Grau 2, n (%): 1 (2%)	NR
					Grau 3, n (%):3 (38%)	Grau 3, n (%):3 (7%)	Grau 3, n (%):7 (15%)	Grau 3, n (%):0	
					Grau 4, n (%): 2 (25%)	Grau 4, n (%): 1 (2%)	Grau 4, n (%): 2 (4%)	Grau 4, n (%): 1 (2%)	
Linfopenia/ Linfocitopenia	Grau 3 (n): 6	Grau 3 (n): 6	Grau 3 (n): 8	NR					NR
	Grau 4 (n): 3	Grau 4 (n): 1	Grau 4 (n):						



Eventos Adversos	Weathers et al. 2016			Taal et al. 2014 (BELOB trial)					
	BEVA + LOM 90mg/m2	BEVA + LOM 75 mg/m2	BEVA	Valor p	BEVA/LOM 110	BEVA/LOM 90	LOM	BEVA	Valor p
				0					
Náusea e vômito		NR		NR	Grau 1-2, n (%): 4 (50%) Grau 3, n (%): 1 (13%)	Grau 1-2, n (%): 10 (23%) Grau 3, n (%): 0	Grau 1-2, n (%): 7 (15%) Grau 3, n (%): 2 (4%)	Grau 1-2, n (%): 5 (10%) Grau 3, n (%): 1 (2%)	NR
Fadiga		NR		NR	Grau 1-2, n (%): 7 (88%) Grau 3, n (%): 0 Grau 4, n (%): 0	Grau 1-2, n (%): 31 (70%) Grau 3, n (%): 8 (18%) Grau 4, n (%): 0	Grau 1-2, n (%): 21 (46%) Grau 3, n (%): 3 (7%) Grau 4, n (%): 1 (2%)	Grau 1-2, n (%): 30 (60%) Grau 3, n (%): 2 (4%) Grau 4, n (%): 0	NR
Hipertensão		NR		NR	Grau 1-2, n (%): 1 (13%) Grau 3, n (%): 3 (38%)	Grau 1-2, n (%): 15 (34%) Grau 3, n (%): 11 (25%)	Grau 1-2, n (%): 8 (17%) Grau 3, n (%): 3 (7%)	Grau 1-2, n (%): 15 (30%) Grau 3, n (%): 13 (26%)	NR
Infecções		NR		NR	Grau 1-2, n (%): 2 (25%) Grau 3, n (%): 0 Grau 4, n (%): 0	Grau 1-2, n (%): 13 (30%) Grau 3, n (%): 4 (9%)	Grau 1-2, n (%): 5 (11%) Grau 3, n (%): 1 (2%)	Grau 1-2, n (%): 7 (14%) Grau 3, n (%): 3 (6%)	NR



Eventos Adversos	Weathers et al. 2016				Taal et al. 2014 (BELOB trial)				
	BEVA + LOM 90mg/m2	BEVA + LOM 75 mg/m2	BEVA	Valor p	BEVA/LOM 110	BEVA/LOM 90	LOM	BEVA	Valor p
					Grau 5, n (%): 0	Grau 4, n (%): 0 Grau 5, n (%): 1 (2%)	Grau 4, n (%): 1 (2%) Grau 5, n (%): 0	Grau 4, n (%): 0 Grau 5, n (%): 0	
Proteinúria		NR		NR	Grau 1, n (%): 0 Grau 2, n (%): 2 (25%) Grau 3, n (%): 2 (25%)	Grau 1, n (%): 16 (36%) Grau 2, n (%): 9 (20%) Grau 3, n (%): 1 (2%)	Grau 1, n (%): 10 (22%) Grau 2, n (%): 1 (2%) Grau 3, n (%): 0	Grau 1, n (%): 12 (24%) Grau 2, n (%): 3 (6%) Grau 3, n (%): 0	NR
Perfuração Intestinal	Grau 3 (n): 0 Grau 4 (n): 0	Grau 3 (n): 0 Grau 4 (n): 0	Grau 3 (n): 1 Grau 4 (n): 0	NR			NR		NR
A) Descontinuação B) interrupção ou ajuste devido à EA		NR		NR		n: 3 (não especificou o grupo)			NR
Morte devido ao tratamento	n: 0	n: 0	n: 0	NR		n: 2 (1 BEVA +LOM 90 e 1 não especificou o grupo)			NR

EA: eventos adversos; BEVA: bevacizumabe; LOM: lomustina; LOM 110: lomustina 110 mg/m2; LOM 90: lomustina 90 mg/m2; NR: não reportado.



1.4 Glioblastoma (IV): Bevacizumabe com diferentes combinações

Tabela 49 – Características dos estudos que compararam bevacizumabe com diferentes combinações em gliomas de grau IV.

Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População (Tipo/ estágio de glioma)	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Field et al. 2015; Hovey et al. 2015 (191, 192)	ECR (CABARET), fase II, dividido em 2 partes	Comparar a monoterapia de BEVA versus a combinação de BEVA + CARBO	Glioblastoma recorrente após primeira linha de terapia RT/TMZ	Parte 1: 122 participantes (BEVA + CARBO: 60; BEVA: 62) Parte 2: 48 participantes (continuou BEVA: 23; cessou BEVA: 25)	Parte 1: BEVA (10mg/kg a cada 2s) + CARBO (5 a cada 4 s) (BEVA + CARBO)	Parte 1: BEVA (10mg/kg a cada 2s) (BEVA) Parte 2: participantes que tiveram PD e aceitaram continuar o ECR foram randomizados: 2) cessou o tratamento com BEVA (Sem BEVA)	Alto risco de viés (Sigilo de alocação não reportado; não cegamentos dos profissionais ou participantes Parte 2: resumo de congresso (informações importantes para julgamento);
Brandes et al. 2016 (193)	ECR (AVAREG), fase II	Examinar a eficácia do BEVA ou FOT	Glioblastoma recorrente após primeira linha de terapia RT/TMZ	91 participantes (BEVA: 59; FOT: 32)	BEVA (10mg/ kg a cada 2s) (BEVA)	FOT (75 mg/m ² nos dias 1, 8 e 15; então 100 mg/m ² a cada 3s depois de um intervalo de 35 dias) (FOT)	Alto risco de viés (Sigilo de alocação e; não cegamentos dos profissionais, participantes ou investigadores)



Reardon et al. 2011 (194)	ECR, fase II	Avaliar a eficácia etoposídeo em dose metronômica (ETO) ou em dose metronômica administrados com BEVA	a Glioblastoma do recorrente em progressão à terapia anterior com BEVA	23 participantes (TMZ+ BEVA: 10; ETO + BEVA; à 13)	TMZ (50 mg/m ² /dia oral) + BEVA (10mg/ kg a cada 14 dias) (TMZ +BEVA)	ETO (50 mg/m ² diariamente por 21 dias consecutivos a cada ciclo de 28 dias) + BEVA (10mg/ kg a cada 14 dias) (ETO + BEVA)	Alto risco de viés (Sigilo de alocação e método de randomização não reportados; cegamentos dos profissionais, participantes ou investigadores)
----------------------------------	--------------	---	--	--	--	--	---

BEVA: bevacizumabe; FOT: fotemustina; CARBO: carboplatina; ETO: etoposídeo; RT: radioterapia; TMZ: temozolamida; ECR: ensaio clínico randomizado; PD: progressão da doença; s.: semanas.

Tabela 50 – Características dos participantes dos estudos que compararam bevacizumabe com diferentes combinações em gliomas de grau IV.

Autor, ano	Intervenção	Controle	Idade Intervenção Mediana (min-max)	Idade Controle Mediana (min-max)	n (%)sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas relevantes Controle	Tempo de seguimento
------------	-------------	----------	-------------------------------------	----------------------------------	---------------------------------	-------------------------------	---	--	---------------------



Autor, ano	Intervenção	Controle	Idade Intervenção Mediana (min-max)	Idade Controle Mediana (min-max)	n (%)sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas relevantes Controle	Tempo de seguimento
Field et al. 2015; Hovey et al. 2015 (CABARET)	BEVA + CARBO	BEVA	55 (32-79)	55 (25-82)	34 (57%)	33 (53%)	EP ECOG n (%): 0: 7 (12%) 1: 35 (58%) 2: 18 (30%) KPS n (%): 90-100: 21 (35) 70-80: 28 (47) <70: 11 (18) Não feito: 0 (0)	EP ECOG n (%): 0: 11 (18%) 1: 35 (56%) 2: 16 (26%) KPS n (%): 90-100: 22 (35%) 70-80: 28 (45%) <70: 10 (16%) Não feito: 2 (3%)	Parte 1: 32 meses Parte 2: 1.2 meses
Brandes et al. 2016 (AVAREG)	BEVA	FOT	59 (37- 74)	56 (28- 78)	39 (66%)	23 (72%)	EORTC QLQ-C30 média (DP): 8.05 (26.40) FF: 71.95 (25.65) FE: 73.56 (23.47) FS: 72.99 (28.07) Uso de esteroides: (n:42)	EORTC QLQ-C30 média (DP): 66.13 (24.90) FF: 78.92 (25.07) FE: 73.56+23.47 FS: 81.18+24.24 Uso de esteroides: (n:20)	NR



Autor, ano	Intervenção	Controle	Idade Intervenção Mediana (min-max)	Idade Controle Mediana (min-max)	n (%) sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas relevantes Controle	Tempo de seguimento
Reardon et al. 2011	TMZ +BEVA	ETO + BEVA	Mediana: 50.8	Mediana: 52.4	7 (70%)	11 (85%)	KPS n (%): 90–100: 6 (60) 70–80: 4 (40)	KPS n (%): 90–100: 7 (54) 70–80: 6 (46)	NR

BEVA: bevacizumabe; FOT: fotemustina; CARBO: carboplatina; ETO: etoposídeo; min-max: mínimo e máximo; EP ECOG: estado de performance do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental; KPS: Escore de performance de Karnofsky, varia de 0 a 100 sendo que números maiores indicam melhor função; EORTC QLQ-C30: Questionário de qualidade de vida *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30*; FF: funcionamento físico; FE: funcionamento emocional; FS: funcionamento social; TMS: tempo máximo de sobrevida, obtido no gráfico de Kaplan-Meier do estudo.

Tabela 51 – Desfechos de eficácia dos estudos que compararam bevacizumabe com diferentes combinações em gliomas de grau IV.

Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Field et al. 2015; Hovey et al. 2015 (CABARET)	BEVA + CARBO	BEVA	Parte 1: SG mediana: BEVA + CARBO: 6.9 meses BEVA: 7.5 meses HR: 1.18 (95%: 0.82, 1.69)	0.38	Parte 1: Taxa SLP aos 6 meses: BEVA + CARBO: 15% BEVA: 18%	NR	Parte 1: Taxa de resposta (critério RANO), n (%) (intervenção vs. controle): Objetivo de resposta: 1) Resposta completa: 0 vs. 0 2) Resposta parcial: 8 (14%) vs. 4 (6%)	0.18*
			Parte 2: SG mediana: com BEVA: 3.4 meses sem BEVA: 3.0 meses HR: 0.84 (95%: 0.47, 1.50)		0.56		Parte 2: SLP mediana: BEVA + CARBO: 3.5 meses (IC 95%: 2.2, 3.7) BEVA: 3.5 meses (IC 95%: 1.9, 3.7) HR: 0.92 (IC 95% CI: 0.64, 1.33)	



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
					com BEVA: 1.8 meses sem BEVA: 2.0 meses HR: 1.08 (IC 95% CI: 0.59, 1.96)	0.81	3) PD: 14 (24%) vs. 22 (35%) Mudança média EORTC QLQ-C30: BEVA + CARBO: -0.2 BEVA: -5.2 Δ (BEVA + CARBO) - BEVA: -5.0 (-14.1, 4.1)	
Brandes et al. 2016 (AVAREG)	BEVA	FOT	SG mediana: NR BEVA: 7.3 meses (IC 95%: 5.8, 9.2) FOT: 8.7 meses (IC 95%: 6.3, 15.4) Taxas de SO aos A) 6 meses; B) 9 meses; C) 12 meses: BEVA % (IC 95%): A) 62.1 (48.4, 74.5); B) 37.9 (25.5, 51.6); C) 25.9 (15.3, 39.0). FOT % (IC 95%): A) 73.3 (54.1, 87.7); B) 46.7% (28.3, 65.7); C) 40.0 (22.7, 59.4);		SLP mediana: NR BEVA: 3.38 meses (IC 95%: 3.15, 4.37) FOT: 3.45 meses (IC 95%: 1.87, 3.84) Taxa SLP aos 6 meses: BEVA: 26.3 % (IC 95%: 15.5, 39.7) FOT: 10.7% (IC 95%: 2.3, 28.3) Taxas de SLP aos 6 meses, por idade: BEVA ≥ 55 anos: 40.7% BEVA <55 anos: 13.3%		Taxa de resposta (critério RANO): BEVA: 29%; FOT: 9% % de pacientes que receberam outras terapias após PD: BEVA: 32 (54%) FOT: 18 (58%) QVRS EORTC QLQ-C30 no dia 46 ±3, DM (DP): -Aumento: FF BEVA: +10.37 (19.07)	



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
			Taxas de SO aos A) 6 meses e B) 9 meses, por idade: BEVA ≥ 55 anos: A) 77.8%; B)59.3 %; BEVA <55 anos: A) 48.4 %; B) 19.3%; FOT ≥ 55 anos: A) 66.7 %; B) 33 %; FOT <55 anos: A) 80 %; B) 60% Análises exploratórias de SG: BEVA ≥ 55 anos vs. BEVA <55 anos: HR: 2.02 (IC 95%: 0.99, 4.11) BEVA Mulheres vs. BEVA homens: HR: 0.22 (IC 95%: 0.10, 0.49) BEVA ECOG OS=0 vs. BEVA ECOG OS=1: HR 3.70 (IC 95%: 1.55, 8.83) BEVA ECOG OS=0 vs. BEVA ECOG OS=2: HR: 7.71 (IC 95% CI: 2.39, 24.93) FOT ECOG OS=0 vs. FOT ECOG OS=2: HR: 3.10 (IC 95% CI:		FOT ≥ 55 anos: 7.7% FOT <55 anos: 13.3%		FF FOT: +7.08 (12.76) -Diminuição: FOT fadiga; náusea; insônia; perda de apetite: -13.19 (25.73); -8.33 (14.91); -8.33 (33.33); -10.42 (23.47). BEVA FM: -8.02 (3.62) Uso de esteroides depois de 8s de tratamento: BEVA: 59.62% sem mudança na dose de dexametasona; 23.08% diminuiu a dosagem; 17.32% aumentou-se >2mg de dexametasona. FOT: NR	



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
			2.02, 24.58)					
			SG mediana daqueles que receberam vs. que não receberam terapia pós PD: BEVA: 11.2 vs. 4.6 meses FOT: 13.1 vs. 5.5 meses					



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
			SG mediana: BEVA + TMZ: 12.6 semanas (IC 95 %: 4.6, 23.3) BEVA + ETO: 19.0 semanas (IC 95 %: 11.0, 25.7)	NR	SLP mediano: BEVA + TMZ: 4.1 semanas (IC 95 %: 3.0, 7.9) BEVA + ETO: 8.1 semanas (IC 95 %: 4.1, 12.0) Taxa de SLP aos 6 meses, mediana: BEVA + TMZ: 0 BEVA + ETO: 7.7% (IC 95 %: 4.8, 29.2)	NR	Taxa de resposta radiográfica- definidos pelos autores (BEVA +TMZ vs. BEVA +ETO): 1) Completa (%): 0 vs. 0 2) Parcial (%): 0 vs. 0 3) Doença estável(%): 4 (40) vs. 8 (62) 4) PD (%): 6 (60) VS. 4 (31) 5) Não avaliado (%): 0 vs. 1 (8) Padrões de progressão do tumor A) antes e B) durante a terapia com BEVA 1) Local: Captável e Não captável BEVA + TMZ (n): A)7; B)9; BEVA + ETO (n): A) 7; B) 9 Não captável: BEVA + TMZ (n): A) 0; B) 0; BEVA + ETO (n): A) 0; B) 0; 2) Difuso Captável e Não captável: BEVA + TMZ (n): A) 2; B) 0; BEVA + ETO (n): A) 3; B) 1; Não captável: BEVA + TMZ (n): A) 1; B) 0; BEVA + ETO (n): A) 2; B) 2; 3) Distante	NR
Reardon et al. 2011	TMZ +BEVA	ETO + BEVA						



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
							Captável e não captável/ não captável: BEVA + TMZ (n): 0; BEVA + ETO (n): 1 Declínio clínico: BEVA + TMZ (n): A)0; B) 1; BEVA + ETO: A) 0; B) 0 Não PD até a data do estudo: BEVA + TMZ (n): A)0; B) 1; BEVA + ETO: A) 0; B) 1	

Valor de p Intervenção versus Controle *; BEVA: bevacizumabe; FOT: fotemustina; CARBO: carboplatina; ETO: etoposídeo; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; SO: taxa de sobrevivência; PD: progressão da doença; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; EP ECOG: estado de performance do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental; KPS: Escore de performance de Karnofsky, varia de 0 a 100 sendo que números maiores indicam melhor função; EORTC QLQ-



C30: Questionário de qualidade de vida *the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30*; FF: funcionamento físico; FE: funcionamento emocional; FS: funcionamento social; FM: função motora; Δ: diferença; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NR: não reportado.

Tabela 52 – Desfechos de segurança dos estudos que compararam bevacizumabe com diferentes combinações em gliomas de grau IV.

Eventos Adversos	Field et al. 2015; Hovey et al. 2015 (CABARET)			Brandes et al. 2016 (AVAREG)			Reardon et al. 2011		Valor p
	BEVA+ CARBO	BEVA	Valor p	BEVA	FOT	Valor p	BEVA+ TMZ	BEVA+ETO	
Isquemia Cerebral	NR		NR	n (%): Grau 3: 1 (1.7%) Grau 4: 0	n (%): Grau 3: 0; Grau 4: 0	NR	NR		NR
Hemorragia Cerebral	n (%)▲: Quaisquer graus: 3 (5%) Grau ≥3: 1 (2%)	n (%)▲: Quaisquer graus: 3 (5%) Grau ≥3: 0 (0%)	NR	n (%): Grau 3: 0 Grau 4: 1 (1.7%)	n (%): Grau 3: 0 Grau 4: 0	NR	NR		NR
Sangramento/ hemorragias (outros)	n (%)▲: Quaisquer graus: 17 (29%) Grau ≥3: 1 (2%)	n (%)▲: Quaisquer graus: 16 (26%); Grau ≥3: 1 (2%)	NR	NR		NR	NR		NR



Eventos Adversos	Field et al. 2015; Hovey et al. 2015 (CABARET)			Brandes et al. 2016 (AVAREG)			Reardon et al. 2011		Valor p
	BEVA+ CARBO	BEVA	Valor p	BEVA	FOT	Valor p	BEVA+ TMZ	BEVA+ETO	
Eventos tromboembólicos	n (%)▲: 1) Trombose Venosa Profunda: Quaisquer graus: 4 (7%); Grau ≥3: 2 (3%)	n (%)▲: 1) Trombose Venosa Profunda: Quaisquer graus: 6 (10%); Grau ≥3: 0	NR	Embolismo pulmonar: n (%) A) Grau 3: 1 (1.7%) vs. 0; B) Grau 4: 0 vs. 0	NR	NR	NR	NR	
	2) outros: Quaisquer graus: 1 (2%); Grau ≥3: 0	2) outros: Quaisquer graus: 1 (2%); Grau ≥3: 0							
	3) Embolismo pulmonar: n (%)▲: Quaisquer graus: 2 (3%); Grau ≥3: 2 (3%)	3) Embolismo pulmonar: n (%)▲: Quaisquer graus: 0; Grau ≥3: 0							
Infarto agudo do miocárdio	NR	NR	NR	n (%) grau 3: 1 (1.7%) Grau 4 (n): 0	n (%) grau 3: 0; Grau 4 (n): 0	NR	NR	NR	
Diarreia	Todos os graus: 15 (26%)	Todos os graus: 15 (24%); Grau ≥3: 0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	



Eventos Adversos	Field et al. 2015; Hovey et al. 2015 (CABARET)			Brandes et al. 2016 (AVAREG)			Reardon et al. 2011		Valor p
	BEVA+ CARBO	BEVA	Valor p	BEVA	FOT	Valor p	BEVA+ TMZ	BEVA+ETO	
	Grau ≥3: 1 (2%) (0%)								
Constipação	Todos os graus: 26 (45%); Grau ≥3: 0 (0%)	Todos os graus: 18 (29%); Grau ≥3: 0 (0%)	NR		NR	NR	Grau 2 (n): 0	Grau 2 (n): 1	NR
Anemia	n (%): Todos os graus: 16 (28%); Grau ≥3: 0 (0%)	n (%): Todos os graus: 6 (10%); Grau ≥3: 0 (0%)	NR	n (%): 49 (83.1%)	n (%): 27 (84.4%)	NR		NR	NR
Leucopenia	NR		NR	n (%) grau 3: 1 (1.7%); Grau 4: 0 vs. 0	n (%) grau 3: 1 (3.1%); Grau 4: 0	NR		NR	NR
Neutropenia	n (%) 1) Febril: Todos os graus: 0 (0%); Grau ≥3: 0 (0%) 2) Sem febre: Todos os graus: 14 (24%); Grau ≥3: 4 (7%)	n (%) 1) Febril: Todos os graus: 0 (0%); Grau ≥3: 0 (0%) 2) Sem febre: Todos os graus: 4 (6%); Grau ≥3: 0 (0%)	NR	n (%) grau 3: 0; Grau 4: 1 (1.7%)	n (%) grau 3: 3 (9.4%); Grau 4: 1 (3.1%)	NR	Grau 4 (n): 0	Grau 4 (n): 1	NR
Pancitopenia	NR		NR	n (%) grau 3: 0 vs. 1 (3.1%);	n (%) grau 3: 0 vs. 1 (3.1%);	NR		NR	NR



Eventos Adversos	Field et al. 2015; Hovey et al. 2015 (CABARET)			Brandes et al. 2016 (AVAREG)			Reardon et al. 2011		Valor p
	BEVA+ CARBO	BEVA	Valor p	BEVA	FOT	Valor p	BEVA+ TMZ	BEVA+ETO	
				Grau 4: 0 vs.1 (3.1%)	Grau 4: 0 vs.1 (3.1%)				
Trombocitopenia	Todos os graus: 32 (55%); Grau ≥3: 9 (16%)	Todos os graus: 14 (23%); Grau ≥3: 2 (3%)	NR	n (%) grau 3: 0; Grau 4: 0	n (%) grau 3: 5 (15.6 %); Grau 4: 2 (6.3%)	NR	NR	NR	NR
Náusea e vômito	Todos os graus: 29 (50%); Grau ≥3: 0 (0%)	Todos os graus: 24 (39%); Grau ≥3: 2 (3%)	NR		NR	NR	Grau 2 (n): 0	Grau 2 (n): 1	NR
Fadiga	Todos os graus: 50 (86%); Grau ≥3: 5 (9%)	Todos os graus: 52 (84%); Grau ≥3: 4 (6%)	NR		NR	NR	Grau 2 (n): 1 Grau 3 (n): 0	Grau 2 (n): 2 Grau 3 (n): 2	NR
Hipertensão	n (%)▲: Quaisquer graus: 36 (62%); Grau ≥3: 10 (17%)	n (%)▲: Quaisquer graus: 51 (82%); Grau ≥3: 10 (16%)	NR	n (%) grau 3: 1 (1.7%); Grau 4: 0	n (%) grau 3: 0; Grau 4: 0	NR	NR	NR	NR
Cicatrização com complicações	n (%)▲:Quaisquer graus: 1 (2%)	n (%)▲:Quaisquer graus: 1 (2%)	NR		NR	NR	NR	NR	NR
Infecções	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Grau 3 (n): 1 vs. 0	NR	NR



Eventos Adversos	Field et al. 2015; Hovey et al. 2015 (CABARET)			Brandes et al. 2016 (AVAREG)			Reardon et al. 2011		Valor p
	BEVA+ CARBO	BEVA	Valor p	BEVA	FOT	Valor p	BEVA+ TMZ	BEVA+ETO	
Proteinúria	n (%)▲: Quaisquer graus: 7 (12%); Grau ≥3: 0	n (%)▲: Quaisquer graus: 4 (6%); Grau ≥3: 2 (3%)	NR			NR		NR	NR
Perfuração Intestinal	n (%)▲: Quaisquer graus: 1 (2%); Grau ≥3: 1 (2%)	n (%)▲: Quaisquer graus: 0 (0%); Grau ≥3: 0 (0%)	NR	n (%) A) grau 3: 0 B) grau 4: 2(3.4%)	n (%) A) grau 3: 0 B) grau 4: 0	NR		NR	NR
Quaisquer EA	n (%): Grau ≥3: 37 (64%); Causaram morte: 2 (3%)	n (%): Grau ≥3: 36 (58%); Causaram morte: 0 (0%)	NR			NR		NR	NR
A) Descontinuação B) interrupção ou ajuste devido à EA sérios	A) n: 5	A) n: 4	NR	n (%): A) 11 (18.6%); B) 2 (3.4%)	n (%): A) 3 (9.4%); B) 2 (6.4%)	NR		NR	NR
Morte devido ao tratamento	n: 2	n: 0	NR	n:1	n:0	NR		NR	NR

EA: eventos adversos; BEVA: bevacizumabe; FOT: fotemustina; CARBO: carboplatina; ETO: etoposídeo; ▲ EA relacionados ao BEVA; NR: não reportado.



2. Glioblastomas (Grau IV) e Astrocitoma Anaplásico, Oligodendroglioma Anaplásico, Oligoastrocitoma Anaplásico, Ependimoma Anaplásico (Grau III)

2.1 Gliomas Grau III e IV: bevacizumabe em diferentes combinações

Tabela 53 – Características dos estudos que compararam bevacizumabe em diferentes combinações em gliomas de grau III e IV.

Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População (Tipo/estágio de glioma)	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Yonezawa et al. 2017 (195)	Observacional, retrospectivo, comparativo	Elucidar o efeito do BEVA na sobrevida global	Gliomas malignos não ressecados (Grau III (n): 28; astrocitoma anaplásico (n): 19; oligodendroglioma anaplásico: 9; glioblastoma (grau IV), (n): 60	Os pacientes foram divididos em 3 grupos: 1) Grupo 1: 88 pacientes com gliomas malignos não ressecados (BEVA n: 24; não BEVA: 64); 2) Grupo 2: 41 pacientes com gliomas malignos não ressecados que receberam quimiorradioterapia baseada em TMZ (BEVA: 22; não BEVA: 19); 3) Grupo 3: 31 pacientes com glioblastomas não ressecados que receberam quimiorradioterapia baseada em TMZ (BEVA: 20; não BEVA: 11)	Grupo 1: receberam BEVA Grupo 2: receberam BEVA Grupo 3: receberam BEVA	Grupo 1: não utilizaram BEVA Grupo 2: não utilizaram BEVA Grupo 3: não utilizaram BEVA	Alto risco de viés (Não representativo da população; não houve controle de confundidores; coleta de dados retrospectiva)



Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População (Tipo/ estágio de glioma)	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Wiestler et al. 2014 (196)	Observacional, retrospectivo, comparativo	Avaliar a sequência ótima do uso de BEVA e NU	Gliomas recorrentes primários (Grau III: BEVA → NU, (n): 4; NU → BEVA, (n):5; grau IV: BEVA → NU, (n): 11; NU → BEVA, (n): 22)	42 pacientes (BEVA → NU, (n): 15; NU → BEVA, (n): 27)	Sequencialmente BEVA → NU (carmustina ou nimustina) (BEVA → NU)	Sequencialmente NU (carmustina ou nimustina) → BEVA (NU → BEVA)	Alto risco de viés (Não representativo da população; não houve controle de confundidores; coleta de dados retrospectiva)
Niyazi et al. 2012 (197)	Observacional, retrospectivo, comparativo	Comparar os desfechos dos pacientes que receberam re-irradiação baseados em BEVA com aqueles sendo retratados sem o BEVA	Gliomas recorrentes malignos tratados com re-irradiação e BEVA (grau III: 5; grau IV: 15) e sem BEVA (grau III: 3; grau IV: 7)	30 pacientes (BEVA: 20; sem BEVA: 10 (7 sem substância adicional e 3 com TMZ))	Pacientes em retratamento com RT + BEVA (RE-RT + BEVA)	Pacientes em retratamento com RT sem substância adicional ou em combinação com RT (RE- RT)	Alto risco de viés (Não representativo da população; não houve controle de confundidores; coleta de dados retrospectiva)

BEVA: bevacizumabe; NU: nitrosoureas; RT: radioterapia Re- RT: re- irradiação; TMZ: temozolamida.

Tabela 54 – Características dos participantes estudos que compararam bevacizumabe em diferentes combinações em gliomas de grau III e IV.

Autor, ano	Intervenção	Controle	Idade Intervenção Mediana (min-max)	Idade Controle Mediana (min-max)	n (%) sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas relevantes Controle	Tempo de seguimento
------------	-------------	----------	-------------------------------------	----------------------------------	----------------------------------	-------------------------------	---	--	---------------------



Autor, ano	Intervenção	Controle	Idade Intervenção Mediana (min-max)	Idade Controle Mediana (min-max)	n (%)sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas relevantes Controle	Tempo de seguimento
Yonezawa et al. 2017	Grupo 1 BEVA; Grupo 2 BEVA; Grupo 3 BEVA	Grupo 1 não BEVA; Grupo 2 não BEVA; Grupo 3 não BEVA	Média (DP): Grupo 1 BEVA: 65.3 (21.2) Grupo 2 BEVA: 64.9 (21.8) Grupo 3 BEVA: 67.9 (20.4)	Média (DP): Grupo 1 não BEVA: 67.9 (17.5) Grupo 2 não BEVA: 69.5 (18.3) Grupo 3 não BEVA: 67.2 (21.9)	(n): Grupo 1 BEVA: 10; Grupo 2 BEVA: 9 Grupo 3 BEVA: 8	(n): Grupo 1 não BEVA: 34; Grupo 2 não BEVA: 10; Grupo 3 não BEVA: 4	EP 0,2 (n): Grupo 1 BEVA (13); Grupo 2 BEVA (13); Grupo 3 BEVA (12); EP 3,4 (n): Grupo 1 BEVA (11); Grupo 2 BEVA (9); Grupo 3 BEVA (8)	EP 0,2 (n): Grupo 1 não BEVA (30); Grupo 2 não BEVA (10); Grupo 3 não BEVA (3); EP 3,4 (n): Grupo 1 não BEVA (34); Grupo 2 não BEVA (9); Grupo 3 não BEVA (8);	Mediana (min- max): 263 dias (10-2417 dias)
Wiestler et al. 2014	BEVA → NU	NU → BEVA	Média (mín- max): 51.4 (30–69)	Média (mín- max): 49.2 (21–69)	NR	NR	KPI, mediana (min- max): 80 (70–90)	KPI, mediana (min- max): 80 (70–100)	NR
Niyazi et al. 2012	RE-RT + BEVA	RE- RT	50.0	61.5	n:12	n: 5	KPS <70, (n): 6 KPS ≥ 70, (n): 14	KPS <70, (n): 5 KPS ≥ 70, (n): 5	Mediana (min- max):137 dias (5-464 dias)

BEVA: bevacizumabe; NU: nitrosoureas; RT: radioterapia Re- RT: re- irradiação; TMZ: temozolamida; min-max: mínimo e máximo; EP ECOG: estado de performance do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental; KPS: Escore de performance de Karnofsky, varia de 0 a 100 sendo que números maiores indicam melhor função; KPI: índice de performance de Karnofsky; TMS: tempo máximo de sobrevida, obtido no gráfico de Kaplan-Meier do estudo; EP: estado de performance; DP: desvio padrão.



Tabela 55 – Desfechos de eficácia dos estudos que compararam bevacizumabe em diferentes combinações em gliomas de grau III e IV.

Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Yonezawa et al. 2017	Grupo 1 BEVA;	Grupo 1 não BEVA;	SG do Grupo 1 (BEVA vs. Não BEVA) Tempo de sobrevivência mediana (TSM): 566 vs. 243 dias HR: 0.413 (IC 95%: 0.216, 0.787)	0.003			Fatores de prognósticos para sobrevivência - modelo multivariado de COX (A) n:72, receberam terapia adjuvante depois da biópsia; B) n:41, que receberam quimioterapia baseada em TMZ depois da biópsia): Grau III= A) HR: 0.453; B) HR: 0.207 EP (0,1,2): A) HR: 0.201; B) 0.135 BEVA: A) HR: 0.199; B) 0.101	
	Grupo 2 BEVA ;	Grupo 2 não BEVA;	SG do Grupo 2 (BEVA vs. Não BEVA) TSM: 568 vs. 334 dias HR: 0.404 (IC 95%: 0.175, 0.933)	0.016	NR	NR		A) 0.0110; B) 0.03
	Grupo 3 BEVA	Grupo 3 não BEVA	SG do Grupo 3 (BEVA vs. Não BEVA) TSM: 566 vs.160 dias HR: 0.253 (IC 95%: 0.099, 0.646)	0.001				A) <0.0001; B) 0.0017 A) 0.0002; B) 0.0002
Wiestler et al. 2014	BEVA → NU	NU → BEVA	SG mediana: BEVA → NU: 11.1 meses (IC 95%: 8.4, 14.7) NU → BEVA: 11.1 meses IC 95%: 8.6, 14.6)	0.88*	SLP mediana no primeiro tratamento: BEVA no grupo BEVA → NU: 5.3 meses (IC 95%: 4.1, 8.3) NU no grupo NU → BEVA: 2.8 meses (IC 95%:	0.02*	Taxa de resposta (critério RANO), (%): 1) Com o primeiro tratamento: BEVA → NU: 27% NU → BEVA: 0%	



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
			SG mediana de todos os participantes (n: 42), por grau do glioma OMS: Grau III (n:9): 12.1 meses (IC 95%: 5.5, 20.9) Grau IV (n:33): 11.2 meses (IC 95%: 9.1, 13.3)	Grau III vs. Grau IV: 0.5668	2.7, 4) SLP mediana no segundo tratamento: NU no grupo BEVA → NU: 2.9 meses (IC 95%: 1.9, 3.2) BEVA no grupo NU → BEVA: 4.1 meses (IC 95%: 2.7, 4.9)	0.19*	2) Com o segundo tratamento: BEVA → NU: 0% NU → BEVA: 26%	0.4216*
						0.03	TTF: BEVA → NU: 9.6 meses (IC 95%: 7.0, 13.3) NU → BEVA :9.2 meses (IC 95%: 7.1, 10.5)	0.09*
					Tempo mediano para PD com o uso do BEVA foi maior quando o BEVA foi usado primeiro: (5.3 vs. 4.1 meses)	0.5816	TFS: BEVA → NU: 9.6 meses (IC 95%: 7.0, 13.3) NU → BEVA :9.2 meses (IC 95%: 7.1, 10.5)	Grau III vs. Grau IV: 0.934
					Tempo mediano para PD com o uso das NU foi similares para ambos os grupos: (2.9 vs. 2.8 meses)		TTF de todos os participantes (n:42), por grau do glioma OMS: Grau III (n:9): 9.6 meses (IC 95%:4.1, 14.6) Grau IV (n:33): 8.6 meses (IC 95%: 7.6, 10.7)	Grau III vs. Grau IV: 0.6984
					SLP do BEVA por tipo de progressão: Progressão T1 (contraste aumentado) vs. Progressão T2 (contraste não	T1 vs. T2: 0.0469		
					Progressão T1 (contraste aumentado) vs. Progressão T2 (contraste não	T1 vs. T2: 0.2486	TFS de todos os participantes (n:42), por grau do glioma OMS: Grau III (n:9): 2.0 meses (IC	



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
					 aumentado): BEVA → NU: 5.75 (4.2 – 11.0) vs. 4.1 (2.3 – NA)		95%: 0.5, 4.1) Grau IV (n:33): 1.7 meses (IC 95%:1.2, 2.5)	
					NU → BEVA: 4.6 (2.5 – 5.0) vs. 4.0 (1.5 – NA)			
							Fatores de prognósticos e/ou preditivos para sobrevivência - modelo multivariado de COX (n:30):	
Niyazi et al. 2012	RE-RT + BEVA	RE- RT	SG mediana RE-RT + BEVA: NR♦ RE-RT: 175 dias	NR	SLP mediana RE-RT + BEVA: 243 dias RE-RT: 143 dias	0.045*	KPS<70; KPS ≥ 70= HR: 0.051	0.011
			Média de sobrevivência: RE-RT + BEVA: 367.6 dias RE-RT: 187.4 dias	0.03*	SLP aos 6 meses: RE-RT + BEVA: 72% RE-RT: 24%		BEVA (sim/ não) = HR: 0.139	0.025
							Grau na recorrência (III/ IV) = HR: 0.029	0.007

Valor de p Intervenção versus Controle*; BEVA: bevacizumabe; NU: nitrosoureas; RT: radioterapia Re- RT: re- irradiação; TMZ: temozolamida; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; SO: taxa de sobrevivência; PD: progressão da doença; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; ♦Não foi possível calcular SG mediana porque muitos desses pacientes foram censurados e a curva de sobrevivência ficou a níveis inferiores de 50 %; TTF: Tempo para falha no tratamento, engloba o tempo desde o início de um tratamento até a data de falha do outro; TFS: Sobrevivência na falha do tratamento, variou desde a data da progressão no segundo tratamento até a morte; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NR: não reportado.



Tabela 56 – Desfechos de segurança dos estudos que compararam bevacizumabe em diferentes combinações em gliomas de grau III e IV.

Eventos Adversos	Wiestler et al. 2014			Niyazi et al. 2012		
	BEVA → NU vs.	NU → BEVA	Valor p	RE-RT + BEVA v	BEVA	Valor p
Hemorragia Cerebral	n: 0	n: 1	NR	n (%): 0 (0%)	NR	NR
Eventos tromboembolíticos	NR		NR	Grau 3, n (%): 1 (5%)	NR	NR
Trombocitopenia	Grau 3 (n), leuco-trombopenia: 1	Grau 3 (n), leuco-trombopenia: 0	NR	NR		NR
Fadiga	NR		NR	Grau 2, n (%): 1 (5%)	NR	NR
Hipertensão	NR		NR	Grau 2, n (%): 1 (5%)	NR	NR
Cicatrização com complicações	NR		NR	Grau 4, n (%): 1 (5%)	NR	NR
Quaisquer EA	NR		NR	Grau 2, (n): 2	NR	NR
				Grau 3, (n): 1		
A) Descontinuação B) interrupção ou ajuste devido à EA sérios	n: 1 (devido ao NU)	n: 1 (devido ao NU)	NR	Grau 4, (n): 1	NR	NR
Morte devido ao tratamento	n: 0	n: 0	NR	NR		NR

EA: eventos adversos; BEVA: bevacizumabe; NU: nitrosoureas; Re- RT: re- irradiação; NR: não reportado.



3. Astrocitoma Anaplásico, Oligodendroglioma Anaplásico, Oligoastrocitoma Anaplásico, Ependimoma Anaplásico (Grau III)

3.1 Glioma de grau III: estudos de fase II que analisaram o uso do bevacizumabe monoterapia ou em combinação com irinotecano

Tabela 57 – Características dos estudos que analisaram bevacizumabe monoterapia ou em combinação com irinotecano em gliomas de grau III.

Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População (Tipo/ estágio de glioma)	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
Reardon et al. 2012 (198)	Análise combinada de três série de casos (um braço), fase II	Performar uma análise combinada de pacientes de três ensaios clínicos de fase II do BEVA e combinações específicas para avaliar os desfechos gerais após a descontinuação do BEVA devido à PD e receberam terapia adicional com ou sem BEVA	Pacientes com Glioma recorrente maligno de grau III que descontinuaram o BEVA devido à PD e receberam adicional terapia	96 participantes de 3 ensaios clínicos de fase II. Desses, 49 receberam terapia adicional (BEVA: 23 (47%); não BEVA: 26 (53%))	Após PD, receberam terapia adicional: continuaram a receber BEVA (BEVA)	Após PD, receberam terapia adicional não BEVA (somente quimioterapia) (não BEVA)	Alto risco de viés Série de casos para avaliar eficácia;
Kreisl et al. 2011 (199)	Série de casos (um braço), fase II	Avaliar a atividade do BEVA como agente único e analisar sua correlação com parâmetros de imagens	Gliomas anaplásicos (astrocitoma anaplásico: 68%; oligoastrocitoma anaplásico: 19%; oligodendroglioma anaplásico: 13%)	31 participantes	BEVA (10mg/ kg a cada 14 dias)	NA	Alto risco de viés Série de casos para avaliar eficácia;
Chamberlain e Johnston, 2009 (200)	Série de casos (um braço), fase II	Determinar a eficácia do BEVA	Grau III do tipo Oligodendrogliomas anaplásicos (codeleção 1p19q) recorrentes	22 participantes	BEVA (10mg/ kg a cada 14 dias)	NA	Alto risco de viés Série de casos para avaliar eficácia;



Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População (Tipo/ estágio de glioma)	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
			refratários com RT/TMZ				
Chamberlain e Johnston, 2009b (201)	Série de casos (um braço), fase II	Determinar a eficácia do BEVA	Grau III do tipo Astrocitoma anaplásico recorrentes refratários com RT/TMZ/ NU	25 participantes	BEVA (10mg/ kg a cada 14 dias)	NA	Alto risco de viés Série de casos para avaliar eficácia;
Desjardins et al. 2008 (202)	Série de casos (um braço), fase II	Reportar a eficácia e segurança do BEVA + IRI	Gliomas grau III (astrocitoma anaplásico: 25 (76%); oligodendroglioma anaplásico: 8 (24%)) recorrentes após terapia padrão RT/TMZ	33 participantes (1ª Coorte:9; 2ª Coorte:24)	1ª Coorte: BEVA (10mg/ kg + IRI a cada 14 dias), coorte de segurança; 2ª Coorte: BEVA (15mg/ kg + IRI nos dias 1,8, 22 e 29 em um ciclo de 42 dias). Ambas coortes a dosagem de IRI foi de 340 mg/m ² e 125 mg/ m ² para aqueles que utilizavam e não	NA	Alto risco de viés Série de casos para avaliar eficácia;



Autor	Desenho do estudo	Objetivo	População (Tipo/ estágio de glioma)	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Risco de Viés
-------	-------------------	----------	-------------------------------------	---	-------------	----------	---------------

utilizavam drogas antiepilépticas indutoras enzimáticas, respectivamente

BEVA: bevacizumabe; IRI: irinotecano; NU: nitrosoureias; RT: radioterapia; TMZ: temozolamida; PD: progressão da doença.



Tabela 58 – Características dos participantes dos estudos que analisaram bevacizumabe monoterapia ou em combinação com irinotecano em gliomas de grau III.

Autor, ano	Intervenção	Controle	Idade Intervenção Mediana (min- max)	Idade Controle Mediana (min- max)	n (%) sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas relevantes Controle	Tempo de seguimento
Reardon et al. 2012	BEVA	Não BEVA	Idade que iniciou terapia subsequente: 46 (24–68)	Idade que iniciou terapia subsequente: 46 (25–62)	17 (74%)	16 (62%)	KPS <90 , n (%): 16 (70%) KPS ≥ 90 , n (%): 7 (30%)	KPS <90 , n (%): 19 (73%) KPS ≥ 90 , n (%): 7 (27%)	NR
Kreisl et al. 2011	BEVA	NA	44 (24-66)	NA	n: 21	NA	KPS mediano: 90% (mín- max: 60–100) 58% dos pacientes utilizavam esteroides	NA	NR
Chamberlain e Johnston, 2009	BEVA	NA	51 (24-60)	NA	13 (59%)	NA	KPS mediano: 80 (mín- max: 60– 100)	NA	NR
Chamberlain e Johnston, 2009b	BEVA	NA	50 (26–63)	NA	15 (60%)	NA	KPS mediano: 80(mín- max: 70– 100)	NA	NR
Desjardins et al. 2008	BEVA + IRI	NA	43 (22–62)	NA	22 (67%)		KPS , n (%): 100: 3 (9%) 90: 15 (46%) 80: 12 (36%)	NA	Mediana: 106 semanas



Autor, ano	Intervenção	Controle	Idade Intervenção Mediana (min- max)	Idade Controle Mediana (min- max)	n (%) sexo masculino Intervenção	n (%) sexo masculino Controle	Variáveis clínicas relevantes Intervenção	Variáveis clínicas relevantes Controle	Tempo de seguimento
------------	-------------	----------	--	---	--	-------------------------------------	---	---	------------------------

70: 3 (9%)

Uso de
corticosteroides
(n): 12

BEVA: bevacizumabe; IRI: irinotecano; min-max.: mínimo e máximo; NA: não se aplica; TMS: tempo máximo de sobrevida, obtido no gráfico de Kaplan-Meier do estudo.

Tabela 59 – Desfechos de eficácia dos estudos que analisaram bevacizumabe monoterapia ou em combinação com irinotecano em gliomas de grau III.

Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Reardon et al. 2012	BEVA	Não BEVA	A) SG mediana; taxa de SO B) aos 6 meses; C) aos 12 meses; D) aos 24 meses após o início da terapia adicional com: BEVA: A) 9.2 meses (IC 95%: 5.2, 13.6); B) 69.6 (IC 95%: 46.6, 84.2); C) 31.4 (IC 95%:13.4, 51.3); D) 15.7 (IC 95%: 4, 34.5)	0.9103*	A) SLP mediana; taxa de SLP B) aos 6 meses; C) aos 12 meses; D) aos 24 meses após o início da terapia adicional com: BEVA: A) 3.8 meses (IC 95%:2.1, 6.9); B) 39.1% (IC 95%:19.9%, 58%); C) 17.4 (IC 95%: 5.4, 35); D). Não disponível	0.5082*	Fatores de prognósticos para sobrevivência - modelo multivariado de COX: Uso de dexametasona nos ensaios clínicos com BEVA (sim/não) = HR: 3.83 (C 95%:1.87, 7.86)	0.0002
			Não BEVA: A) 10.3 meses (IC 95%: 2.5, 14.4); B) 57.7 (IC 95%: 36.8, 73.9); C) 38.5 (IC		Não BEVA: A) 1.9 (IC 95%:1.2, 4.1); B) 23.1 (IC			



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
			95%: 20.4, 56.3); D) 26.9 (IC 95%: 11.9, 44.5)		95%: 9.4, 40.3); C) 11.5 (IC 95%:2.9, 26.7); D) 11.5 (IC 95%: 2.9, 26.7)			



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Kreisl et al. 2011	BEVA	NA	SG mediana: 12 meses (IC 95%: 6.08- 22.8) SG mediana para aqueles com: A) Média VTA acima de - 48.9%: 6.25 meses B) Média VTA abaixo de - 48.9%: 28.04 meses	A vs. B: 0.0008	SLP mediana: 2.93 meses (IC 95%: 2.01, 4.93) Taxa de SLP aos 6 meses: 20.9% (IC 95%: 10.3, 42.5%) SLP mediana para aqueles com: A) Média VTA acima de - 48.9%: 1.84 meses B) Média VTA abaixo de - 48.9%: 4.12 meses	A vs. B: 0.0296	Taxa de resposta (critério MacDonald), (n=30): Geral: a) 67% (20 respostas parciais); b) 43% (13 respostas parciais) Média de duração de resposta: 9.07 meses (DP: 7.27) Doença estável por > 2 meses, n(%): 8 (26%)	
							Parâmetros de imagens de ressonância magnética medidos em a) 4 dias e b) 4 semanas 1) Diminuição da Média VTA: a) 43.5%; b) 56.6% e 2) Diminuição da Média de K trans: a) 30.8%; b) 51.9% 3) Diminuição de fpv: a) 21.4%; b) 45.9%	a) <0.001; b) <0.001 a) 0.001; b) <0.001 a) 0.0082; b) <0.001 a) 0.031
							1) Parâmetros relacionados com risco de morte- Modelo univariado de COX: a) VTA em 4 dias após a linha	b) 0.0455 c)



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
							de base= HR: 1.82 b) VTA em 4 semanas após a linha de base=HR: 1.44 c) Δ VTA entre a linha de base e 4 dias= HR:1.89	<0.0001
							2) Parâmetros relacionados com risco de PD- Modelo univariado de COX: a) Δ VTA entre a linha de base e 4 dias= HR:2.22 b) Δ VTA entre a linha de base e 4 dias= HR: 1.28	a) <0.0001 b) 0.0047
							- Modelo multivariado de COX: Δ VTA entre a linha de base e 4 dias	<0.01



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Chamberlain e Johnston, 2009	BEVA	NA	SG mediana: 8 meses (IC 95%: 6.28, 9.72) Probabilidade de SO aos a) 6 meses; b) 12 meses: a) 68%; b) 23%	NR	SLP mediana: 8 meses (IC 95%: 7.03, 8.97)	NR	KPS, mediana (mín-max): 60 (40-70) Taxa de resposta (critério MacDonald), n (%): Resposta completa: 0 (0%) Resposta parcial: 14 (64%); (IC 95%: 44-84%) Doença estável: 1 (5%); (IC 95%: -4, 13%) Tempo para progressão do tumor em pacientes com resposta parcial ou doença estável (n=16): 8 meses (IC 95%: 7.02, 8.97) Uso de corticosteroides (dexametasona), n (%): Redução de dose: 15 (68%) Descontinuação: 10 (45%)	NR



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
Chamberlain e Johnston, 2009b	BEVA	NA	<p>SG mediana: 9 meses (IC 95%: 6.6, 11.4)</p> <p>Probabilidade de SO aos a) 6 meses; b) 12 meses: a) 76%; b) 36%</p>		<p>SLP mediana: 7 meses (IC 95%: 4.5, 9.45)</p> <p>SLP aos a) 6 meses; b) 12 meses: a) 60%; b) 20%</p>		<p>KPS, mediana (mín-max): 60 (40-70)</p> <p>Taxa de resposta (critério MacDonald), n (%): Resposta completa: 0 (0%) Resposta parcial: 16 (64%); (IC 95%: 45-83%) Doença estável: 2 (8%); (IC 95%: 3, 19%)</p> <p>Tempo para progressão do tumor em pacientes com resposta parcial ou doença estável (n=16): 8 meses (IC 95%: 5, 20 meses)</p> <p>Uso de corticosteroides (dexametasona), n (%): Redução de dose: 16 (68%) Descontinuação: 11 (44%)</p>	
Desjardins et al. 2008	BEVA + IRI	NA	<p>SG mediana: AA + AO: 65 semanas AO: 61 semanas AA: 65 semanas</p> <p>Taxa de SO aos 6 meses: AA + AO: 79% (IC 95%: 61, 89%)</p>	NR	<p>SLP mediana: AA + AO: 30 semanas (IC 95%: 21- 60 semanas) AO: 50 semanas (IC 95%: 21, não determinado) AA: 28 semanas (95% CI, 17-60 semanas)</p>	NR	<p>Taxa de resposta (critério MacDonald) Completa ou parcial: 20 (61%) Completa (n): 3 Parcial (n): 17 Doença estável (n): 11 PD em 6 semanas (n): 2</p>	NR



Autor, ano	Intervenção	Controle	Sobrevida global (SG) / taxa de Sobrevivência (SO)	Valor p	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Valor p	Outros desfechos	Valor p
			AO: 88% AA: 76%		Taxa de SLP aos 6 meses AA + AO: 55% (IC 95%: 36-70 semanas) AO: 62% (IC 95%: 23, 86%) AA: 52% (IC 95%: 31, 69%)		Uso de corticoides Redução de dose: 8 (67%) Descontinuação: 5 (42%)	
			Taxa de SO em a) 1 ano e b) 2 anos AA + AO: a) 55%; b) 32%		Taxa de SLP em a) 1 ano e b) 2 anos AA + AO: a) 39%; b) 11%			
			Resposta do tumor versus SG a) SG mediana; b) SO aos 6 meses; c) SO em um ano; d) SO em dois anos: 1) Resposta completa/ parcial (n=20) a) 80 semanas; b) 90%; c) 65% d) 38% 2) Doença estável/PD (n:13) a) 31 semanas; b) 62%; c) 39% d) 23%	1 vs. 2: 0.1	Resposta do tumor versus SLP a) SLP mediana; b) SLP aos 6 meses; c) SLP em um ano; d) SLP em dois anos: 1) Resposta completa/ parcial (n=20) a) 50 semanas; b) 70%; c) 50% d) 15% 2) Doença estável/PD (n:13) a) 18 semanas; b) 31%; c) 23% d) não disponível	1 vs. 2: 0.09		



BEVA: bevacizumabe; IRI: irinotecano; min-max.: mínimo e máximo; NA: não se aplica; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; SO: taxa de sobrevivência; PD: progressão da doença; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; SO: taxa de sobrevivência; VTA: volume de tumor aumentado; Mapas paramétricos de K-trans: constante de transferência do vaso para o tecido; fpv: volume plasmático fracionado; AA: astrocitoma anaplásico; AO: oligodendroglioma anaplásico; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NR: não reportado.



Tabela 60 – Desfechos de segurança dos estudos que analisaram bevacizumabe monoterapia ou em combinação com irinotecano em gliomas de grau III.

Eventos Adversos	Kreisl et al. 2012	Valor p	Chamberlain e Johnston, 2009	Valor p	Chamberlain e Johnston, 2009b	Valor p	Desjardins et al. 2008	Valor p
	BEVA		BEVA		BEVA		BEVA + IRI	
Isquemia Cerebral	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1ºcoorte: Grau 4 (n): 1	NR
Hemorragia Cerebral	NR	NR	Grau 2 (n): 2	NR	NR	NR	2ºcoorte: Grau 4 (n): 1	NR
Sangramento/ hemorragias (outros)	Epistaxe: Grau 1 (n): 8; Grau 3 (n): 1 Hemorragia retal: Grau 1 (n): 2; Grau 2 (n): 1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Eventos tromboembólicos	Grau 4 (n): 2	NR	Tromboflebite Grau 2 (n): 3 Grau 3 (n): 1	NR	Tromboflebite Grau 2 (n): 3 Grau 3 (n): 2	NR	Trombose venosa profunda 2ºcoorte: Grau 3 (n): 3 Grau 4 (n): 1	NR
Diarréia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1ºcoorte: Grau 1 (n): 1 Grau 2 (n): 3 2ºcoorte: Grau 1 (n): 6	NR



Eventos Adversos	Kreisl et al. 2012	Valor p	Chamberlain e Johnston, 2009	Valor p	Chamberlain e Johnston, 2009b	Valor p	Desjardins et al. 2008	Valor p
	BEVA		BEVA		BEVA		BEVA + IRI	
Constipação	NR	NR	Grade 2 (n): 4	NR	Grade 2 (n): 4	NR	1°coorte: Grau 1 (n): 2 Grau 2 (n): 2 2°coorte: Grau 1 (n): 8 Grau 2 (n): 5 Grau 3 (n): 7	NR
Anemia	Grau 1 (n): 4	NR	Grade 2 (n): 5	NR	Grade 2 (n): 4	NR	NR	NR
Leucopenia	NR	NR	Grau 2 (n): 8; Grau 3 (n): 1	NR	Grau 2 (n): 6; Grau 3 (n): 1	NR	NR	NR
Neutropenia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1°coorte: Grau 4 (n): 1 2°coorte: Grau 3 (n): 1 Grau 4 (n): 2	NR
Trombocitopenia	Grau 1 (n): 6 Grau 2 (n): 1	NR	NR	NR	NR	NR	2°coorte: Grau 4 (n): 1	NR
Linfopenia/ Linfocitopenia	Grau 1 (n): 1 Grau 2 (n): 1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR



Eventos Adversos	Kreisl et al. 2012	Valor p	Chamberlain e Johnston, 2009	Valor p	Chamberlain e Johnston, 2009b	Valor p	Desjardins et al. 2008	Valor p
	BEVA		BEVA		BEVA		BEVA + IRI	
Náusea e vômito	Náusea: Grau 1 (n): 2	NR	Náusea Grau 2 (n): 2	NR	Náusea Grau 2 (n): 2	NR	Náusea: 1ºcoorte: Grau 1 (n): 3 Grau 3 (n): 1	NR
	Vômito: Grau 1 (n): 1		2ºcoorte: Grau 1 (n): 5 Grau 2 (n): 5 Grau 3 (n): 1					
Fadiga	Grau 1 (n):3; Grau 2 (n): 3	NR	Grau 2 (n): 10; Grau 3 (n):4	NR	Grau 2 (n): 12; Grau 3 (n):2	NR	Vômitos 2ºcoorte: Grau 1 (n): 5 Grau 2 (n): 3 Grau 3 (n): 2	NR
			1ºcoorte: Grau 1 (n): 4 Grau 2 (n): 2 Grau 3 (n): 1					
Hipertensão	Grau 1 (n): 1; Grau 2 (n): 4; Grau 3 (n): 5	NR	Grau 2 (n): 4 Grau 3 (n): 1	NR	Grau 2 (n): 4; Grau 3 (n): 1	NR	1ºcoorte: Grau 2 (n): 1	NR



Eventos Adversos	Kreisl et al. 2012	Valor p	Chamberlain e Johnston, 2009	Valor p	Chamberlain e Johnston, 2009b	Valor p	Desjardins et al. 2008	Valor p
	BEVA		BEVA		BEVA		BEVA + IRI	
							2ºcoorte: Grau 2 (n): 1	
Cicatrização com complicações	Grau 1 (n): 1	NR	Ferida pós- cirúrgica: Grau 2 (n): 1 Grau 3 (n): 1	NR	Ferida pós- cirúrgica: Grau 3 (n): 1	NR	NR	NR
Infecções	NR	NR	Infecções sem neutropenia Grau 2 (n): 2 Grau 3 (n): 1	NR	Infecções sem neutropenia Grau 2 (n): 2 Grau 3 (n): 0	NR	Infecções normais com contagem absoluta de neutrófilos 1ºcoorte: Grau 2 (n): 1 Grau 3 (n): 1 2ºcoorte: Grau 1 (n): 2 Grau 2 (n): 6 Grau 3 (n): 1 Grau 4 (n): 1	NR
Proteinúria	Grau 1 (n): 8; Grau 3 (n): 1	NR	Grau 2 (n): 4	NR	Grau 2 (n): 4	NR	2ºcoorte: Grau 3 (n): 1	NR
Quaisquer EA	NR	NR	Todos os graus (n): 57 Grau 2 (n): 48; Grau 3 (n): 9	NR	Todos os graus (n): 50 Grau 2 (n): 43; Grau 3 (n): 7	NR	NR	NR
A) Descontinuação B) interrupção ou	NR	NR	n: 1	NR		NR	A) (n): 2; B) 2º coorte (n): 9	NR



Eventos Adversos	Kreisl et al. 2012	Valor p	Chamberlain e Johnston, 2009	Valor p	Chamberlain e Johnston, 2009b	Valor p	Desjardins et al. 2008	Valor p
	BEVA		BEVA		BEVA		BEVA + IRI	
ajuste devido à EA sérios								
Morte devido ao tratamento	NR	NR	n: 0	NR	n: 0	NR	n: 0	NR

BEVA: bevacizumabe; IRI: irinotecano; NR: não reportado.



Questão de Pesquisa 8: Quais os tratamentos preconizados no período pós-operatório em pacientes com Glioma grau I?

4) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

```
((((((((((("glioma"[MeSH Terms] OR "glioma"[All Fields]) AND (low[All Fields] AND grade[All Fields])) OR grade[All Fields]) OR ("astrocytoma"[MeSH Terms] OR "astrocytoma"[All Fields]) OR pilocytic[All Fields]) AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields])) AND ("postoperative period"[MeSH Terms] OR ("postoperative"[All Fields] AND "period"[All Fields]) OR "postoperative period"[All Fields] OR "postoperative"[All Fields]))) AND (("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "chemotherapy"[All Fields]) OR ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]))
```

Total: 750 referências

Data de acesso: 03/08/2017

EMBASE:

```
('glioma'/exp OR 'glioma') AND [embase]/lim AND low AND grade AND [embase]/lim OR ('glioma'/exp OR 'glioma') AND [embase]/lim AND grade AND i AND [embase]/lim [embase]/lim
```

OR

```
('astrocytoma'/exp OR astrocytoma) OR ('pilocytic astrocytoma'/exp OR 'pilocytic astrocytoma') AND [embase]/lim
```

AND

```
('chemotherapy'/exp OR 'chemotherapy') AND [embase]/lim OR ('radiotherapy'/exp OR 'radiotherapy') AND [embase]/lim
```

AND

```
postoperative AND [embase]/lim
```

AND



('adult'/exp OR 'adult') AND [embase]/lim

Total: 438 referências

Data de acesso: 03/08/2017

5) Seleção das evidências

Com o intuito de fazer a busca mais específica, utilizou-se filtros validados para os ensaios clínicos nas duas bases de dados citadas acima, visando a redução do quantitativo de bibliografia encontrada.

A busca das evidências nas bases MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 1188 referências (750 no MEDLINE e 438 no Embase). Destas, 11 foram excluídas por estarem duplicadas. Foi realizada busca manual que resultou em 03 (três) referências.

Mil cento e oitenta e oito referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 31 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade.

Vinte e quatro estudos foram excluídos: três ensaios clínicos por selecionar pacientes com glioma grau II; dezessete estudos observacionais por conter em sua população e resultados pacientes com glioma grau I, II e III; e quatro estudos observacionais que selecionaram pacientes com glioma grau I, entretanto, incluíram em sua população adultos e crianças e não estratificaram os resultados por faixa etária.

Cinco estudos foram incluídos: estudos retrospectivos observacionais (203-207).

6) Descrição dos estudos e seus resultados

Os estudos serão apresentados de acordo com as comparações realizadas. A descrição sumária dos estudos, para os tratamentos preconizados no pós-operatório, em pacientes com glioma grau I, se encontra na Tabela 61. As características dos pacientes para esses estudos encontram-se na Tabela 62, os dados de desfechos de eficácia na Tabela 63.



Tabela 61 – Características dos estudos incluídos para tratamentos preconizados no pós-operatório em pacientes com glioma grau I.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes do tratamento	Risco de viés
Ye et al. 2014 (203)	Estudo retrospectivo observacional (série de casos)	Estudar os resultados da cirurgia em adultos ≥ 17 anos com astrocitoma pilocítico, bem como identificar os fatores que podem influenciar os resultados	Pacientes adultos com astrocitoma pilocítico	Quimioterapia (Carboplatina) Radioterapia (54 Gray) em 30 frações	Alto Série de casos, descrição incompleta dos desfechos.
Johnson et al. 2011 (204)	Estudo coorte retrospectiva	Construir uma perspectiva de base populacional de adultos portadores astrocitoma pilocítico	Pacientes adultos com astrocitoma pilocítico	Radioterapia	Alto Natureza retrospectiva dos dados, descrição incompleta dos desfechos.
Ishkanian et al. 2011 (205)	Estudo retrospectivo observacional (série de casos)	Analisar o impacto da observação no pós-operatório versus a radioterapia adjuvante e reportar os resultados dos que desenvolveram a progressão da doença.	Pacientes adultos com astrocitoma pilocítico	Radioterapia (50 Gray) em 25 frações até seis meses do pós-operatório Terapia adjuvante	Alto Série de casos.
Ellis et al. 2009 (206)	Estudo retrospectivo observacional (série de casos)	Avaliar a frequência da recorrência e a transformação para a malignidade do astrocitoma pilocítico em adultos.	Pacientes adultos com astrocitoma pilocítico	Radioterapia (54–60 Gray) em 30 – 33 frações Radiocirurgia Gamma Knife 22.7 Gray	Alto Série de casos, perda de seguimento não relatada.
Brown et al. 2004 (207)	Ensaio clínico multicêntrico (série de casos)	Obter dados clínicos e resultados dos pacientes	Pacientes adultos com astrocitoma pilocítico	Radioterapia (50.4 Gray) em 28 frações Progressão: Radioterapia (55.8 Gray)	Alto Série de casos prospectiva, estudo sem cegamento e randomização, descrição incompleta dos desfechos.



Tabela 62 – Características dos pacientes incluídos nos estudos para tratamentos preconizados no pós-operatório em pacientes com glioma grau I.

Autor, ano	População N (%)	QT/ RT + terapia adjuvante n (%)	Pacientes em Observação n (%)	Idade em anos, média (DP) Intervenção	Sexo masculin o n (%)	Recorrência QT/ RT + terapia adjuvante n	Recorrência Observação n (%)	Tempo de recorrência, (DP)	Tempo de seguimento, Mediana (Mín- Máx.)
Ye et al. 2014 (203)	STR: 10 (50) GTR: 7 (35) Biópsia: 1 (5) ND: 2 (10)	QT: 2 RT: 1	NA	27 (Min-máx.: 17 - 52)	9 (45)	STR: 6 Cirurgia: 5	NA	4 - 36 Meses (NR)	39 meses (1 – 117)
Johnson et al. 2011 (204)	STR: 199 (23) GTR: 343 (39.8) Biópsia: 164 (19) Outros/ desconhecido: 90 (10.4) Sem procedimento: 69 (18)	191 (22.1)	674 (77.9)	31 (19)	450 (52)	NR	NR	NR	66 meses (NR)



Autor, ano	População N (%)	QT/ RT + terapia adjuvante n (%)	Pacientes em Observação n (%)	Idade em anos, média (DP) Intervenção	Sexo masculin o n (%)	Recorrência QT/ RT + terapia adjuvante n	Recorrência Observação n (%)	Tempo de recorrênci a, (DP)	Tempo de seguimento, Mediana (Mín- Máx.)
Ishkanian et al. 2011 (205)	STR: 17 (57) GTR: 10 (33) Biópsia: 3 (10)	RT: 11 (37)	16 (63) Biópsia: 3 (10)	Mediana (mín-máx.): 30 (18 - 64)	20 (67)	QT: 2 Cirurgia + QT: 1	1ª Progressão: Cirurgia: 3 (27) RT: 5 (45) QT: 1 (9) Cirurgia + RT: 1 (9) Cirurgia + QT: 1 (9)	OBS: Mediana (mín- máx.): 4 anos (NR)	87 meses (16- 420)
Ellis et al. 2009 (206)	STR: 5 (25) GTR: 15 (75)	0	20 (100)	Mediana (mín-máx.): 38 (21 - 62)	11 (55)	NA	Recorrência inicial: RT fracionada: 2 (33) Radiocirurgia: 3 (50) Reoperação: 1 (17)	Recorrênci a inicial: Mediana (mín- máx.): 16.5 (11- 46)	NR
								Recorrênci a tardia:	



Autor, ano	População N (%)	QT/ RT + terapia adjuvante n (%)	Pacientes em Observação n (%)	Idade em anos, média (DP) Intervenção	Sexo masculino n (%)	Recorrência QT/ RT + terapia adjuvante n	Recorrência Observação n (%)	Tempo de recorrência, (DP)	Tempo de seguimento, Mediana (Mín-Máx.)
							Recorrência tardia: Reoperação: 4 (67) Radiocirurgia: 2 (75) RT fracionada: 1 (25)	17 (NR) * mediana	
Brown et al. 2004 (207)	STR: 6 (30) GTR: 11 (55) Biópsia: 3 (15)	Biópsia: 3 (15)	STR: 6 (30) GTR: 11 (55)	Mediana (mín-máx.): 32 (20 - 47)	7 (35)	0	STR: 1 (17)	18 meses (NR)	10 anos (6.1 – 14.8)

STR: ressecção subtotal; GTR: ressecção total; RT: radioterapia; QT: quimioterapia; OBS: grupo observação; N: total de pacientes; Mín-máx: valor mínimo – valor máximo; n: número de pacientes; (%): proporção de pacientes; NA: não se aplica; NR: não relatado; ND: não definido.

Tabela 63 – Desfechos de eficácia dos estudos para tratamentos preconizados no pós-operatório em pacientes com glioma grau I.

Autor, ano	Sobrevida global (IC 95%)	Sobrevida livre de progressão (IC 95%)	Outros Desfechos de Sobrevida (IC 95%)
Ye et al. 2014** (203)	Sobrevida: 14 (70) OS: 87% Média: 104 meses (87 - 121)	PFS: 60% Média: 68 meses (47 - 90)	NR



Autor, ano	Sobrevida global (IC 95%)	Sobrevida livre de progressão (IC 95%)	Outros Desfechos de Sobrevida (IC 95%)
Johnson et al. 2011** (204)	2 anos: 89.5% (87.2 – 91.4) 5 anos: 83.8% (81.0 – 86.3)	NR	<p data-bbox="1657 268 1982 295"><u>Sobrevida Observada (%):</u></p> <p data-bbox="1736 343 1904 370"><u>20 a 39 anos:</u></p> <p data-bbox="1668 375 1960 402">2 anos: 93.0 (90.5–94.8)</p> <p data-bbox="1668 406 1960 434">5 anos: 89.5 (86.5–91.8)</p> <p data-bbox="1736 486 1904 513"><u>40 a 59 anos:</u></p> <p data-bbox="1668 518 1960 545">2 anos: 86.5 (81.0–90.5)</p> <p data-bbox="1668 550 1960 577">5 anos: 77.0 (70.3–82.4)</p> <p data-bbox="1736 630 1892 657"><u>60 ou mais:</u></p> <p data-bbox="1668 662 1960 689">2 anos: 65.9 (51.8–76.8)</p> <p data-bbox="1668 694 1960 721">5 anos: 52.9 (38.4–65.5)</p>
			<p data-bbox="1668 774 1960 801"><u>Sobrevida relativa (%):</u></p>
			<p data-bbox="1736 845 1904 873"><u>20 a 39 anos:</u></p> <p data-bbox="1668 877 1960 904">2 anos: 93.2 (90.7–95.0)</p> <p data-bbox="1668 909 1960 936">5 anos: 89.9 (86.9–92.3)</p>
			<p data-bbox="1736 989 1904 1016"><u>40 a 59 anos:</u></p> <p data-bbox="1668 1021 1960 1048">2 anos: 87.2 (81.6–91.2)</p> <p data-bbox="1668 1053 1960 1080">5 anos: 78.5 (71.6–84.0)</p>
			<p data-bbox="1736 1133 1892 1160"><u>60 ou mais:</u></p> <p data-bbox="1668 1165 1960 1192">2 anos: 69.7 (54.3–80.8)</p> <p data-bbox="1668 1197 1960 1224">5 anos: 59.6 (42.5–73.1)</p>
			<p data-bbox="1612 1276 2027 1303"><u>Cancer specific survival (CSS) (%):</u></p> <p data-bbox="1736 1348 1904 1375"><u>20 a 39 anos:</u></p>



Autor, ano	Sobrevida global (IC 95%)	Sobrevida livre de progressão (IC 95%)	Outros Desfechos de Sobrevida (IC 95%)
			2 anos: 94.1 (91.8–95.8) 5 anos: 92.3 (89.6–94.3)
			<u>40 a 59 anos:</u> 2 anos: 87.7 (82.3–91.5) 5 anos: 78.6 (71.9–83.9)
			<u>60 ou mais:</u> 2 anos: 70.9 (56.9–81.1) 5 anos: 63.7 (48.8–75.3)
			<u>Risco de morte:</u> Idade: (HR 1.5 [1.4–1.7] cada 10 anos; p < 0.0001)
			GTR em relação a STR/ biópsia: (HR 0.6 [0.3–0.9]; p = 0.0230)
			GTR em relação a pacientes que não fizeram cirurgia/ ou cirurgia não especificada: (HR 0.3 (0.1–0.4); p = 0.0230)
			Pacientes que receberam radiação: (HR 2.7 [1.9–4.0]; p < 0.0001)



Autor, ano	Sobrevida global (IC 95%)	Sobrevida livre de progressão (IC 95%)	Outros Desfechos de Sobrevida (IC 95%)
	10 anos: 80% (mediana - NR)	Mediana: 8.4 anos (NR)	
	5 anos: (RT: 100%) (OBS: 91%)	5 anos (população total): 37% (mediana - 3.7 anos)	
	10 anos: (RT: 81%) (OBS: 91%) (P = 0.94)	5 anos: (RT: 91%) (OBS: 42%) 10 anos: (RT: 60%) (OBS: 17%) (p = 0.005)	
	<u>1ª Progressão:</u>		
	OBS vs. terapia adjuvante (p = 0.43)	RT adjuvante pós-operatório: 5 e 10 anos (p = 0.005)	
Ishkanian et al. 2011 (205)	<u>Resultado para pacientes que receberam tratamento para a progressão:</u>	OBS vs. terapia adjuvante (p = 0.17)	NR
	RT (após observação) (n=5) vs. cirurgia + terapia adjuvante (n=5) (p = 1.0)	<u>1ª Progressão:</u> OBS vs. terapia adjuvante (p = 0.17)	
	Cirurgia (n=3) vs. RT + terapia adjuvante (n=6) (p = 1.0)	<u>Resultado para pacientes que receberam tratamento para a progressão:</u>	
	<u>2ª Progressão:</u>	RT (n=5) vs. reoperação + terapia adjuvante (n=5) (p = 0.70)	
	5 anos: 63%	Cirurgia (n=3) vs. RT + terapia adjuvante (n=6) (p = 0.55)	
Ellis et al. 2009 (206)	NR	Evolução: 3 (50) grau III	<u>Recorrência grupo observação:</u> 12 meses: 94% (± 5%) 24 meses: 76% (± 10%)



Autor, ano	Sobrevida global (IC 95%)	Sobrevida livre de progressão (IC 95%)	Outros Desfechos de Sobrevida (IC 95%)
Brown et al. 2004** (207)	Sobrevida: 19 (95) 5 anos: 95% (75.13 - 99.87%)	5 anos: 95% (75.13 - 99.87%)	<u>Mini-Mental State Examination: (%)</u> 0 – 26 Meses: 01(5) cirúrgico 27 – 30 Meses: 09 (45) cirúrgico; 03 (15) biópsia Desconhecido: 7 (41)
	<u>GTR + STR (%):</u> 5 anos: 100% (30 - 100%)	<u>GTR + STR (%):</u> 5 anos: 94% (84 – 100)	<u>Neurologic Function Score (%):</u>
	<u>Biópsia (%):</u> 5 anos: 67% (30 - 100%)	<u>Biópsia (%):</u> 5 anos: 100% (84 – 100)	0: 06 (30) cirúrgico; 01 (5) biópsia 1: 06 (30) cirúrgico; 01 (5) biópsia 2: 01 (5) biópsia Desconhecido: 5 (25)

STR: ressecção subtotal; GTR: ressecção total; OBS: pacientes em observação; RT: radioterapia; OS: overall survival; PFS: progression free survival; CSS: cancer specific survival: porcentagem de pessoas em um grupo de estudo ou tratamento que não morreram de uma doença específica em um determinado período de tempo. O período de tempo, geralmente, começa no momento do diagnóstico ou no início do tratamento e termina no momento da morte. Pacientes que morreram de causas que não seja a doença que está sendo estudada não são contados nesta medição; Mini-Mental State Examination: o teste de exame de estado de Mini-Mental (MEEM) ou Folstein é um questionário de 30 pontos que é amplamente utilizado na clínica e pesquisas configurações para medir o comprometimento cognitivo; ** - desfechos relacionados a toda população (tratada e não tratada) participante do estudo; NR: não relatado; IC95%: intervalo de confiança de 95%; HR: Hazard ratio.



Questão de Pesquisa 9: Quais os tratamentos preconizados no período pós-operatório em pacientes com Glioma grau II?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

(((((("Glioma"[Mesh] OR glioma)) OR (glioma AND low AND grade)) OR ("Astrocytoma"[Mesh] OR astrocytoma)) OR (astrocytoma AND grade AND ii)) OR (astrocytomas AND grade AND ii)) OR ("Oligodendroglioma"[Mesh] OR oligodendroglioma)) OR ("Ganglioglioma"[Mesh] OR ganglioglioma) AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields]) AND (((("postoperative period"[MeSH Terms] OR ("postoperative"[All Fields] AND "period"[All Fields]) OR "postoperative period"[All Fields] OR "postoperative"[All Fields]))) AND (((("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "chemotherapy"[All Fields]) OR ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms]))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]))

Total: 137 referências

Data do acesso: 02/08/2017

EMBASE:

((('glioma'/exp OR 'glioma') AND [embase]/lim) OR (('astrocytoma'/exp OR 'astrocytoma') AND [embase]/lim) OR (('oligodendroglioma'/exp OR 'oligodendroglioma') AND [embase]/lim) OR (('ganglioglioma'/exp OR 'ganglioglioma') AND [embase]/lim) OR (('oligoastrocytoma'/exp OR 'oligoastrocytoma') AND [embase]/lim)) AND (((('postoperative period'/exp OR 'postoperative period') AND [embase]/lim) OR (('postoperative care'/exp OR 'postoperative care') AND [embase]/lim) OR ('postsurg*' AND [embase]/lim))) AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti)



Total: 265 referências

Data do acesso: 02/08/2017

2) Seleção das Evidências

A busca das evidências na base MEDLINE (via PubMed) e Embase resultou em 402 referências (137 MEDLINE e 265 no EMBASE). Destas, 33 foram excluídas por estarem duplicadas. Trezentos e sessenta e nove referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 18 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade e 15 publicações foram excluídas: seis por não incluírem glioma grau II (não especificado no título/resumo); cinco por não apresentarem resultados separados para glioma grau II; um por não se tratar de um ensaio clínico randomizado; um por não se tratar de tratamento pós-operatório; um por não relatar os graus de glioma dos pacientes incluídos; um por se tratar de revisão sistemática de estudos observacionais. Nove estudos foram identificados por meio da leitura das referências de outros estudos (5, 82, 83, 87, 88, 208-211). Por fim, doze estudos foram incluídos (5, 82, 83, 87-90, 208-212).

3) Descrição dos Estudos e seus Resultados

A descrição sumária dos estudos encontra-se dividida em cinco seções, de acordo com cada comparação realizada nos estudos: comparação 1: Radioterapia versus Temozolomida (1,2) (Tabelas 64-68); comparação 2: Radioterapia versus Radioterapia + PCV (procarbazina, lomustina e vincristina) (3-5) (Tabelas 68-71); comparação 3: Radioterapia versus Radioterapia + Lomustina (6) (Tabelas 72-75); comparação 4: Radioterapia em dose alta versus Radioterapia em dose baixa (7-10) (Tabelas 76-79); e comparação 5: Radioterapia precoce versus Tratamento da progressão da doença (11,12) (Tabelas 80-83).



3.1) Comparação 1: Radioterapia versus Temozolomida

Tabela 64 – Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da intervenção	Detalhes do Comparador	Risco de viés
Baumert et al. 2016 (1); Reijneveld et al. 2016 (2)	EORTC 22033-26033: Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (78 centros em 19 países)	Avaliar os efeitos da quimioterapia com temozolomida, comparado à radioterapia, na sobrevida e segurança (Baumert et al. 2016) e na qualidade de vida e função cognitiva (Reijneveld et al. 2016) em pacientes com glioma grau II de alto risco	477 pacientes com gliomas grau II, idade \geq 40 anos	Grupo TMZ: Temozolomida oral 75 mg/m ² por 21 dias, repetidos a cada 28 dias (1 ciclo) por até 12 ciclos ou até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Antieméticos foram administrados de acordo com a avaliação de cada centro	Grupo RT: Radioterapia: dose total de 50,4 Gy em 28 sessões fracionadas de 1,8 Gy cada, 5 dias por semana durante 5 à 6 semanas	Baixo

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; TMZ: temozolomida; RT: radioterapia.

Tabela 65 – Características dos pacientes.

Autor, ano	Tamanho amostral (n)		Idade (anos), mediana		Sexo masculino, (n (%))		Tempo de seguimento para sobreviventes
	TMZ	RT	TMZ	RT	TMZ	RT	



Autor, ano	Tamanho amostral (n)		Idade (anos), mediana		Sexo masculino, (n (%))		Tempo de seguimento para sobreviventes
	TMZ	RT	TMZ	RT	TMZ	RT	
Baumert et al. 2016 (1);							
Reijneveld et al. 2016 (2)	237	240	45 (IQR 37 – 53)	43 (IQR 36 – 52)	137 (58%)	138 (58%)	Mediana: 4,0 anos (IQR 31 – 56)

TMZ: temozolomida; RT: radioterapia; IQR: intervalo interquartil.



Tabela 66 – Desfechos de eficácia.

Autor, ano	Sobrevida global (SG)	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Qualidade de vida ^a	Função cognitiva
		<p>Baumert et al. 2016 TMZ: 39 meses (IC95% 35; 44) RT: 46 meses (IC95% 40; 56) HR: 1,16 (IC95% 0,92; 1,50), p=0,22</p> <p>- Resultados por subtipo molecular: - Mediana da SLP, em meses (IC95%): Todos (n=318): TMZ: 40,48 (35,25; 46,95); RT: 50,99 (39,79; 61,63) IDHmt/codel (n=104): TMZ: 55,03 (37,95; não alcançado); RT: 61,63 (42,32; não alcançado) IDHmt/non-codel (n=165): TMZ: 36,01 (28,42; 46,95); RT: 55,36 (47,87; 65,87) IDHwt (n=49): TMZ: 23,69 (5,55; 42,25); RT: 19,09 (11,27; 25,69)</p> <p>- Taxa de SLP em 5 anos, em % (IC95%): Todos (n=318): TMZ: 28,92 (19,78; 38,69); RT: 40,18 (29,94; 50,19) IDHmt/codel (n=104): TMZ: 47,39 (30,71; 62,35); RT: 58,49 (39,43; 73,41)</p>	<p>Reijneveld et al. 2016 - Qualidade de vida relacionada à saúde, média ± desvio padrão: Basal (n_{TMZ}=217, n_{RT}= 214): TMZ: 69,1 ± 1,42; RT: 68,4 ± 1,42 Δ: 0,7 (IC95% -3,3; 4,6), p=0,74 3 meses (n_{TMZ}=196, n_{RT}= 173): TMZ: 68,6 ± 1,47; RT: 61,9 ± 1,54 Δ: 6,7 (IC95% 2,5; 10,9), p=0,0017 6 meses (n_{TMZ}=182, n_{RT}= 158): TMZ: 68,7 ± 1,5; RT: 70,5 ± 1,62 Δ: -1,8 (IC95% 6,1; 2,5), p=0,42 9 meses (n_{TMZ}=162, n_{RT}= 146): TMZ: 71,5 ± 1,57; RT: 71 ± 1,65 Δ: 0,5 (IC95% -4,0; 4,9), p=0,83 12 meses (n_{TMZ}=154, n_{RT}= 136): TMZ: 70 ± 1,61; RT: 73 ± 1,7 Δ: -3,0 (IC95% -7,6; 1,6), p=0,20 15 meses (n_{TMZ}=139, n_{RT}= 120): TMZ: 69,9 ± 1,67; RT: 70,9 ± 1,74 Δ: -1,0 (IC95% -5,7; 3,8), p=0,69 18 meses (n_{TMZ}=121, n_{RT}= 121):</p>	<p>Reijneveld et al. 2016 - Escore no MMSE, média ± desvio padrão: Basal (n_{TMZ}=236, n_{RT}= 239): TMZ: 28,5 ± 0,15; RT: 28,5 ± 0,14 Δ: 0 (IC95% -0,4; 0,4), p>0,05 3 meses (n_{TMZ}=184, n_{RT}= 158): TMZ: 28,7 ± 0,15; RT: 28,5 ± 0,16 Δ: 0 (IC95% -0,5; 0,6), p>0,05 6 meses (n_{TMZ}=160, n_{RT}= 134): TMZ: 28,6 ± 0,18; RT: 28,6 ± 0,19 Δ: 0,1 (IC95% -0,4; 0,6), p>0,05 9 meses (n_{TMZ}=148, n_{RT}= 129): TMZ: 28,8 ± 0,20; RT: 28,9 ± 0,21 Δ: 0,2 (IC95% -0,2; 0,6), p>0,05 12 meses (n_{TMZ}=137, n_{RT}= 116): TMZ: 29,0 ± 0,15; RT: 28,7 ± 0,16 Δ: -0,1 (IC95% -0,7; 0,4), p>0,05 15 meses (n_{TMZ}=127, n_{RT}= 115): TMZ: 28,9 ± 0,17; RT: 28,8 ± 0,18 Δ: 0,3 (IC95% -0,1; 0,7), p>0,05</p>
Baumert et al. 2016 (1); Reijneveld et al. 2016 (2)	Baumert et al. 2016 Os autores reportam que não foi possível realizar análises significativas de SG			



Autor, ano	Sobrevida global (SG)	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Qualidade de vida ^a	Função cognitiva
		IDHmt/non-codel (n=165): TMZ: 19,43 (8,87; 33,00); RT: 42,50 (27,38; 56,83) IDHwt (n=49): TMZ: 17,78 (3,69; 40,48); RT: 0 (0,00; 0,00) - HR da SLP, para TMZ vs. RT (IC95%): Todos (n=318): 1,18 (0,87; 1,60) IDHmt/codel (n=104): 1,04 (0,56; 1,93) IDHmt/non-codel (n=165): 1,86 (1,21; 2,87) IDHwt (n=49): 0,67 (0,34; 1,32)	TMZ: 71,6 ± 1,75; RT: 70,3 ± 1,77 Δ: 1,3 (IC95% -3,5; 6,2), p=0,59 21 meses (n _{TMZ} =104, n _{RT} = 112): TMZ: 71,6 ± 1,84; RT: 70,8 ± 1,83 Δ: 0,8 (IC95% -4,3; 5,9), p=0,76 24 meses (n _{TMZ} =105, n _{RT} = 100): TMZ: 72,4 ± 1,86; RT: 73,3 ± 1,89 Δ: -0,9 (IC95% -6,1; 4,3), p=0,73 27 meses (n _{TMZ} =90, n _{RT} = 86): TMZ: 69,6 ± 1,93; RT: 68,8 ± 2,02 Δ: 0,8 (IC95% -4,7; 6,3), p=0,78 30 meses (n _{TMZ} =88, n _{RT} = 83): TMZ: 68,4 ± 1,95; RT: 72 ± 1,97 Δ: -3,6 (IC95% -9,0; 1,8), p=0,20 33 meses (n _{TMZ} =79, n _{RT} = 73): TMZ: 70,2 ± 2,08; RT: 70,1 ± 2,09 Δ: 0,1 (IC95% -5,7; 5,9), p=0,96 36 meses (n _{TMZ} =57, n _{RT} = 63): TMZ: 71,6 ± 2,26; RT: 71,1 ± 2,18 Δ: 0,5 (IC95% -5,6; 6,7), p=0,86	18 meses (n _{TMZ} =102, n _{RT} = 96): TMZ: 29,0 ± 0,15; RT: 28,9 ± 0,15 Δ: 0,1 (IC95% -0,3; 0,5), p>0,05 21 meses (n _{TMZ} =94, n _{RT} = 88): TMZ: 28,9 ± 0,16; RT: 28,9 ± 0,16 Δ: 0 (IC95% -0,5; 0,4), p>0,05 24 meses (n _{TMZ} =88, n _{RT} = 84): TMZ: 29,1 ± 0,14; RT: 28,9 ± 0,14 Δ: 0,2 (IC95% -0,2; 0,6), p>0,05 27 meses (n _{TMZ} =76, n _{RT} = 80): TMZ: 28,9 ± 0,19; RT: 28,7 ± 0,19 Δ: 0,2 (IC95% -0,2; 0,7), p>0,05 30 meses (n _{TMZ} =73, n _{RT} = 70): TMZ: 29,0 ± 0,16; RT: 28,7 ± 0,16 Δ: 0,2 (IC95% -0,3; 0,7), p>0,05 33 meses (n _{TMZ} =62, n _{RT} = 58): TMZ: 29,0 ± 0,16; RT: 28,7 ± 0,16 Δ: 0,3 (IC95% -0,1; 0,7), p>0,05 36 meses (n _{TMZ} =54, n _{RT} = 63): TMZ: 29,0 ± 0,21; RT: 28,9 ± 0,20 Δ: 0,1 (IC95% -0,4; 0,6), p>0,05



Autor, ano	Sobrevida global (SG)	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Qualidade de vida ^a	Função cognitiva
				- Função cognitiva prejudicada de acordo com o MMSE, n (%): Basal (n _{TMZ} =236, n _{RT} = 239): TMZ: 32 (14%); RT: 32 (13%) 36 meses (n _{TMZ} =54, n _{RT} = 63): TMZ: 3 (6%); RT: 5 (8%)

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TMZ: Temozolomida; RT: Radioterapia; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; IDHmt/codel: mutação do gene IDH (*isocitrate dehydrogenase*) com codeleção cromossômica 1p19q; IDHmt/non-codel: mutação do gene IDH (*isocitrate dehydrogenase*) sem codeleção cromossômica 1p19q; IDHwt: gene IDH (*isocitrate dehydrogenase*) do tipo selvagem (*wild type*); Δ: média da diferença entre grupos TMZ e RT; MMSE: mini-mental state examination. ^a Pontuação do questionário de qualidade de vida relacionada à saúde, quanto maior a pontuação, melhor é a qualidade de vida do paciente.

Tabela 67 – Eventos adversos.

Evento adverso	Baumert et al. 2016 (1); Reijneveld et al. 2016 (2)	
	TMZ	RT
Alergia/imunologia	grau 1-2: 11 (5%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: 0	grau 1-2: 3 (1%); grau 3: 0; grau 4: 0
Linfático	grau 1-2: 9 (4%); grau 3: 0; grau 4: 0	grau 1-2: 1 (<1%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: 0
Cardiovascular	grau 1-2: 11 (5%); grau 3: 2 (1%); grau 4: 0	grau 1-2: 10 (4%); grau 3: 0; grau 4: 0
Vascular	grau 1-2: 1 (<1%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: 0	grau 1-2: 2 (1%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: 0
Dermatológico	grau 1-2: 73 (31%); grau 3: 4 (2%); grau 4: 0	grau 1-2: 112 (49%); grau 3: 0; grau 4: 0
Dor	grau 1-2: 121 (51%); grau 3: 7 (3%); grau 4: 0	grau 1-2: 107 (47%); grau 3: 6 (3%); grau 4: 0
Endócrino/metabólico	grau 1-2: 12 (5%); grau 3: 0; grau 4: 0	grau 1-2: 9 (4%); grau 3: 0; grau 4: 0
Metabólico	grau 1-2: 4 (2%); grau 3: 0; grau 4: 0	grau 1-2: 1 (<1%); grau 3: 2 (1%); grau 4: 0



Evento adverso	Baumert et al. 2016 (1); Reijneveld et al. 2016 (2)	
	TMZ	RT
Gastrointestinal/hepático	grau 1-2: 158 (67%); grau 3: 10 (4%); grau 4: 0	grau 1-2: 66 (29%); grau 3: 4 (2%); grau 4: 0
Hepatobiliar	grau 1-2: 0; grau 3: 0; grau 4: 0	grau 1-2: 0; grau 3: 2 (1%); grau 4: 0
Leucopenia	grau 1-2: 120 (51%); grau 3: 8 (3%); grau 4: 1 (<1%)	grau 1-2: 12 (5%); grau 3: 0; grau 4: 0
Neutropenia	grau 1-2: 80 (34%); grau 3: 6 (3%); grau 4: 4 (2%)	grau 1-2: 6 (3%); grau 3: 0; grau 4: 0
Trombocitopenia	grau 1-2: 8 (3%); grau 3: 4 (2%); grau 4: 7 (3%)	grau 1-2: 0; grau 3: 0; grau 4: 0
Anemia	grau 1-2: 58 (25%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: 1 (<1%)	grau 1-2: 7 (3%); grau 3: 0; grau 4: 0
Hemorragia	grau 1-2: 8 (3%); grau 3: 0; grau 4: 0	grau 1-2: 0; grau 3: 0; grau 4: 0
Infecção	grau 1-2: 66 (28%); grau 3: 7 (3%); grau 4: 1 (<1%)	grau 1-2: 23 (10%); grau 3: 2 (1%); grau 4: 0
Musculoesquelético	grau 1-2: 21 (9%); grau 3: 2 (1%); grau 4: 0	grau 1-2: 20 (9%); grau 3: 2 (1%); grau 4: 0
Oftalmológica	grau 1-2: 46 (20%); grau 3: 0; grau 4: 0;	grau 1-2: 36 (16%); grau 3: 0; grau 4: 0
Renal/genitourinário	grau 1-2: 16 (7%); grau 3: 0; grau 4: 0	grau 1-2: 4 (2%); grau 3: 2 (1%); grau 4: 0;
Respiratório	grau 1-2: 42 (18%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: 0;	grau 1-2: 13 (6%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: 0;
Sintomas constitucionais	grau 1-2: 159 (68%); grau 3: 15 (6%); grau 4: 1 (<1%)	grau 1-2: 141 (62%); grau 3: 8 (4%); grau 4: 0;
Neurológico	grau 1-2: 125 (53%); grau 3: 36 (15%); grau 4: 5 (2%)	grau 1-2: 134 (59%); grau 3: 25 (11%); grau 4: 3 (1%)
Sistema reprodutivo	grau 1-2: 11 (5%); grau 3: 4 (2%); grau 4: 0;	grau 1-2: 7 (3%); grau 3: 0; grau 4: 0
Dano intra-operatório	grau 1-2: 0; grau 3: 0; grau 4: 0	grau 1-2: 2 (1%); grau 3: 0; grau 4: 0
Síndromas (gripe, sonolência)	grau 1-2: 12 (5%); grau 3: 0; grau 4: 0	grau 1-2: 3 (1%); grau 3: 0; grau 4: 0
Interrupção do tratamento	NR	NR
Óbito	2	2



Resultados expressos em n (%). TMZ: temozolomida; RT: radioterapia; NR: não reportado.

3.2) Comparação 2: Radioterapia versus Radioterapia + PCV (procarbazina, lomustina e vincristina)

Tabela 68 – Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da intervenção	Detalhes do Comparador	Risco de viés
Buckner et al. 2016 (3); Prabhu et al. 2014 (4); Shaw et al. 2012 (5)	RTOG 98-02: ensaio clínico randomizado, multicêntrico	Avaliar os efeitos da quimioterapia com PCV associada à radioterapia em pacientes adultos com glioma grau II na sobrevida (Buckner et al. 2016) e na função cognitiva (Prabhu et al. 2014)	251 pacientes com gliomas grau II, idade entre 18 e 39 anos com ressecção parcial ou idade >39 com ressecção total ou parcial, KPS \geq 60	Grupo RT+PCV: Radioterapia: dose total de 54 Gy em 30 sessões fracionadas de 1,8 Gy cada, durante 6 semanas + quimioterapia: 6 ciclos (8 semanas cada ciclo) pós-radioterapia com procarbazina 60 mg/m ² , lomustina (CCNU) 110 mg/m ² e vincristina 1,4 mg/m ²	Grupo RT: Radioterapia: dose total de 54 Gy em 30 sessões fracionadas de 1,8 Gy cada, durante 6 semanas	Incerto: sem cegamento

RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*; PCV: procarbazina, lomustina e vincristina; KPS: *Karnofsky performance scale*; RT: radioterapia; CCNU: lomustina.



Tabela 69 – Características dos pacientes.

Autor, ano	Tamanho amostral (n)		Idade (anos), mediana		Sexo masculino, (n (%))		Tempo de seguimento para sobreviventes
	RT+PCV	RT	RT+PCV	RT	RT+PCV	RT	
Buckner et al. 2016 (3);							
Prabhu et al. 2014 (4);	126	128	41 (min 18 – max 82)	40 (min 22 – max 79)	65 (52%)	77 (61%)	Mediana: 11,9 anos
Shaw et al. 2012 (5)							

RT: radioterapia; PCV: procarbazona, lomustina e vincristina; min: valor mínimo; max: valor máximo.

Tabela 70 – Desfechos de eficácia.

Autor, ano	Sobrevida global (SG)	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Desfechos secundários
Buckner et al. 2016 (3);	Shaw et al. 2012 (curto prazo) RT+PCV: não alcançado (mais de 8,5 anos) RT: 7,5 anos (IC95% 6,0; não alcançado)	Shaw et al. 2012 (curto prazo) RT+PCV: não alcançado (mais de 6,1 anos) RT: 4,4 anos (IC95% 3,6; 5,9)	Shaw et al. 2012 (curto prazo) HR para óbito: 0,52 (IC95% 0,30; 0,91), p=0,02 HR para progressão: 0,45 (IC95% 0,29; 0,70), p<0,001
Prabhu et al. 2014 (4);	- Taxa de SG em 2 anos: RT+PCV: 85% RT: 87%	- Taxa de SG em 2 anos: RT+PCV: 74% RT: 75%	Prabhu et al. 2014
Shaw et al. 2012 (5)	- Taxa de SG em 5 anos: RT+PCV: 72% RT: 63% HR: 0,72 (IC95% 0,47; 1,10), p=0,33	- Taxa de SG em 5 anos: RT+PCV: 63% RT: 46% HR: 0,60 (IC95% 0,41; 0,86), p=0,005	- Alterações na função cognitiva de acordo com o MMSE, n (%): 1 ano de seguimento: RT+PCV (n=51): Declínio: 2 (4%); Sem



Autor, ano	Sobrevida global (SG)	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Desfechos secundários
	<p>Probabilidade de SG por mais 3 anos, após 2 anos do início do estudo e exclusão dos casos de óbito: RT+PCV: 84% RT: 72%</p> <p>Probabilidade de SG por mais 3 anos, após 2 anos do início do estudo e exclusão dos casos de óbito: RT+PCV: 74% RT: 59%</p> <p>HR: 0,52 (IC95% 0,30; 0,90), p=0,02</p> <p>Buckner et al. 2016 (longo prazo) RT+PCV: 13,3 anos (IC95% 10,6; não alcançado) RT: 7,8 anos (IC95% 6,1; 9,8) HR: 0,59 (IC95% 0,42; 0,83), p=0,003</p> <p>- Taxa de SG em 5 anos: RT+PCV: 72% (IC95% 64; 80) RT: 63% (IC95% 55; 72)</p> <p>- Taxa de SG em 10 anos: RT+PCV: 60% (IC95% 51; 69) RT: 40% (IC95% 31; 49)</p> <p>- Oligodendroglioma grau 2: HR para RT+PCV: 0,43 (IC95% 0,23; 0,82), p=0,009</p>	<p>Probabilidade de SG por mais 3 anos, após 2 anos do início do estudo e exclusão dos casos de óbito: RT+PCV: 74% RT: 52%</p> <p>Probabilidade de SG por mais 3 anos, após 2 anos do início do estudo e exclusão dos casos de óbito: RT+PCV: 66% RT: 37%</p> <p>HR: 0,44 (IC95% 0,28; 0,69), p<0,001</p> <p>Buckner et al. 2016 (longo prazo) RT+PCV: 10,4 anos (IC95% 6,1; não alcançado) RT: 4,0 anos (IC95% 3,1; 5,5) HR: 0,50 (IC95% 0,36; 0,68), p<0,001</p> <p>- Taxa de SLP em 5 anos: RT+PCV: 61% (IC95% 53; 70) RT: 44% (IC95% 35; 53)</p> <p>- Taxa de SLP em 10 anos: RT+PCV: 51% (IC95% 42; 59) RT: 21% (IC95% 14; 28)</p> <p>- Oligodendroglioma grau 2: HR para RT+PCV: 0,36 (IC95% 0,21; 0,62), p<0,001</p>	<p>alteração: 44 (86%); Ganho: 5 (10%) RT (n=74): Declínio: 5 (7%); Sem alteração: 66 (89%); Ganho: 3 (4%) p=0,99</p> <p>2 anos de seguimento: RT+PCV (n=50): Declínio: 0 (0%); Sem alteração: 43 (86%); Ganho: 7 (14%) RT (n=60): Declínio: 1 (2%); Sem alteração: 58 (97%); Ganho: 1 (2%) p=0,50</p> <p>3 anos de seguimento: RT+PCV (n=43): Declínio: 0 (0%); Sem alteração: 38 (88%); Ganho: 5 (12%) RT (n=48): Declínio: 1 (2%); Sem alteração: 45 (94%); Ganho: 2 (4%) p=0,50</p> <p>5 anos de seguimento: RT+PCV (n=25): Declínio: 2 (8%); Sem alteração: 20 (80%); Ganho: 3 (12%) RT (n=22): Declínio: 0 (0%); Sem alteração: 21 (96%); Ganho: 1 (5%) p=0,99</p>



Autor, ano	Sobrevida global (SG)	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Desfechos secundários
	<p>- Oligoastrocitoma grau 2: HR para RT+PCV: 0,56 (IC95% 0,32; 1,00), p=0,05</p> <p>- Astrocitoma grau 2: HR para RT+PCV: 0,73 (IC95% 0,40; 1,34), p=0,31</p> <p>- Mutação no gene IDH1 R132H: HR para RT+PCV: 0,42 (IC95% 0,20; 0,86), p=0,02</p>	<p>- Oligoastrocitoma grau 2: HR para RT+PCV: 0,52 (IC95% 0,30; 0,89), p=0,02</p> <p>- Astrocitoma grau 2: HR para RT+PCV: 0,58 (IC95% 0,33; 1,03), p=0,06</p> <p>- Mutação no gene IDH1 R132H: HR para RT+PCV: 0,32 (IC95% 0,17; 0,62), p<0,001</p>	

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; RT: radioterapia; PCV: procarbazona, lomustina e vincristina; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; MMSE: mini-mental state examination.

Tabela 71 – Eventos adversos.

Evento adverso	Buckner et al. 2016 (3); Prabhu et al. 2014 (4); Shaw et al. 2012 (5)	
	RT + PCV	RT
Anorexia	grau 1-2: 31 (24%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: 0; grau 5: 0	grau 1-2: 9 (7%); grau 3: 0; grau 4: 0; grau 5: 0
Constipação	grau 1-2: 29 (23%); grau 3: 0; grau 4: 0; grau 5: 0	grau 1-2: 3 (2%); grau 3: 0; grau 4: 0; grau 5: 0
Náusea	grau 1-2: 75 (60%); grau 3: 3 (2%); grau 4: 0; grau 5: 0	grau 1-2: 24 (19%); grau 3: 2 (1%); grau 4: 0; grau 5: 0
Vômito	grau 1-2: 37 (29%); grau 3: 4 (3%); grau 4: 0; grau 5: 0	grau 1-2: 5 (3%); grau 3: 2 (1%); grau 4: 0; grau 5: 0
Aumento de ALT	grau 1-2: 12 (9%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: 1 (<1%); grau 5: 0	grau 1-2: 0; grau 3: 0; grau 4: 0; grau 5: 0
Aumento de AST	grau 1-2: 12 (9%); grau 3: 0; grau 4: 1 (<1%); grau 5: 0	grau 1-2: 0; grau 3: 0; grau 4: 0; grau 5: 0
Neutropenia	grau 1-2: 18 (14%); grau 3: 44 (35%); grau 4: 11 (8%); grau 5: 0	grau 1-2: 0; grau 3: 1 (<1%); grau 4: 0; grau 5: 0



Evento adverso	Buckner et al. 2016 (3); Prabhu et al. 2014 (4); Shaw et al. 2012 (5)	
	RT + PCV	RT
Neutropenia febril	grau 1-2: 1 (<1%); grau 3: 0; grau 4: 0; grau 5: 0	grau 1-2: 0; grau 3: 0; grau 4: 0; grau 5: 0
Linfocitopenia	grau 1-2: 3 (2%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: 0; grau 5: 0	grau 1-2: 1 (<1%); grau 3: 0; grau 4: 0; grau 5: 0
Hemoglobina reduzida	grau 1-2: 43 (34%); grau 3: 5 (4%); grau 4: 1 (<1%); grau 5: 0	grau 1-2: 2 (1%); grau 3: 0; grau 4: 0; grau 5: 0
Necessidade de transfusão de eritrócitos	grau 1-2: 1 (<1%); grau 3: 2 (1%); grau 4: 0; grau 5: 0	grau 1-2: 0; grau 3: 0; grau 4: 0; grau 5: 0
Trombocitopenia	grau 1-2: 32 (25%); grau 3: 23 (18%); grau 4: 0; grau 5: 0	grau 1-2: 2 (1%); grau 3: 0; grau 4: 0; grau 5: 0
Necessidade de transfusão de plaquetas	grau 1-2: 0; grau 3: 0; grau 4: 1 (<1%); grau 5: 0	grau 1-2: 0; grau 3: 0; grau 4: 0; grau 5: 0
Infecção	grau 1-2: 26 (20%); grau 3: 2 (1%); grau 4: 0; grau 5: 0	grau 1-2: 1 (<1%); grau 3: 0; grau 4: 0; grau 5: 0
Fadiga	grau 1-2: 72 (57%); grau 3: 7 (5%); grau 4: 1 (<1%) ; grau 5: 0	grau 1-2: 62 (49%); grau 3: 3 (2%); grau 4: 1 (<1%) ; grau 5: 0
Perda de peso	grau 1-2: 24 (19%); grau 3: 4 (3%); grau 4: 0; grau 5: 0	grau 1-2: 8 (6%); grau 3: 1 (<1%); grau 4: 0; grau 5: 0
Interrupção do tratamento	NR	NR
Óbito	0	0

Resultados expressos em n (%). RT: radioterapia; PCV: procarbazona, lomustina e vincristina; NR: não reportado.

3.3) Comparação 3: Radioterapia versus Radioterapia + Lomustina

Tabela 72 – Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da intervenção	Detalhes do Comparador	Risco de viés
------------	-------------------	--------------------	-----------	-------------------------	------------------------	---------------



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da intervenção	Detalhes do Comparador	Risco de viés
Eyre et al. 1993 (6)	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico	Avaliar o efeito da adição de lomustina (CCNU) à radioterapia no tempo de sobrevida mediana de pacientes com glioma de grau baixo	54 pacientes com glioma grau I ou II, com ressecção cirúrgica incompleta	Grupo RT+CCNU: Radioterapia + quimioterapia com lomustina (CCNU) até 6 semanas após a cirurgia: dose total de 55 Gy dividida em 32 frações, administradas em 5 dias por semana durante 7 semanas. Quimioterapia com lomustina 100 mg/m ² a cada 6 semanas, iniciado 2 dias antes da radioterapia. A dose foi ajustada posteriormente para cada paciente.	Grupo RT: Radioterapia até 6 semanas após a cirurgia: dose total de 55 Gy dividida em 32 frações, administradas em 5 dias por semana durante 7 semanas	Alto (Não relata método de randomização, não relata sigilo de alocação, sem cegamento)

CCNU: lomustina; RT: radioterapia.

Tabela 73 – Características dos pacientes.

Autor, ano	Tamanho amostral (n)	Idade (anos), mediana	Sexo masculino, (n (%))	Tempo de seguimento para
------------	----------------------	-----------------------	-------------------------	--------------------------



	RT+CCNU	RT	RT+CCNU	RT	RT+CCNU	RT	sobreviventes
Eyre et al. 1993 (6)	35	19	39 (min 17 – max 72)	36 (min 22 – max 73)	15 (43%)	13 (68%)	Até óbito do paciente

CCNU: lomustina; RT: radioterapia; min: valor mínimo; max: valor máximo.

Tabela 74 – Desfechos de eficácia.

Autor, ano	Sobrevida global (SG)	Sobrevida livre de progressão (SLP)
Eyre et al. 1993 (6)	<p>RT+CCNU: 7,4 anos RT: 4,5 anos</p> <p>- Resultados por faixa etária (mediana): <30 anos: >8 anos Entre 30 e 50: 5,5 anos >50 anos: 1,6 anos p=0,001</p> <p>- Taxa de remissão: RT+CCNU: 54% RT: 79%</p>	NR

RT: Radioterapia; CCNU: lomustina; HR: *hazard ratio*; NR: não reportado.

Tabela 75 – Eventos adversos.

Evento adverso	Eyre et al. 1993 (6)	
	RT+CCNU	RT
Gastrointestinal/hepático	grau 1-2: 14 (41%); grau 3-4: 1 (3%)	grau 1-2: 3 (17%); grau 3-4: 0



Evento adverso	Eyre et al. 1993 (6)	
	RT+CCNU	RT
Hematológico	grau 1-2: 20 (59%); grau 3-4: 4 (12%)	grau 1-2: 3 (17%); grau 3-4: 0
Infecção	grau 1-2: 1 (3%); grau 3-4: 0	grau 1-2: 1 (6%); grau 3-4: 0
Perda de peso	grau 1-2: 1 (3%); grau 3-4: 1 (3%)	grau 1-2: 0; grau 3-4: 0
Alopecia	grau 1-2: 33 (97%); grau 3-4: 0	grau 1-2: 15 (83%); grau 3-4: 2 (11%)
Interrupção do tratamento	NR	NR
Óbito	NR	NR

Resultados expressos em n (%). RT: Radioterapia; CCNU: lomustina; NR: não reportado.

3.4) Comparação 4: Radioterapia em dose alta versus Radioterapia em dose baixa

Tabela 76 – Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da intervenção	Detalhes do Comparador	Risco de viés
Brown et al. 2003 (7) Shaw et al. 2002 (8)	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a eficácia e segurança (Shaw et al, 2002) e os efeitos na função cognitiva (Brown et al, 2003) da radioterapia em dose baixa versus radioterapia em	211 pacientes com gliomas grau II, idade > 18 anos	Grupo RT dose alta (64,8Gy): Radioterapia: dose total de 64,8 Gy em 36 sessões fracionadas	Grupo RT dose baixa (50,4Gy): Radioterapia: dose total de 50,4 Gy em 28 sessões fracionadas	Alto: não relata método de randomização, não relata sigilo de alocação, sem cegamento



Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da intervenção	Detalhes do Comparador	Risco de viés
		dose alta, em pacientes adultos com glioma de grau baixo				
Kiebert et al. 1998 (9); Karim et al. 1996 (10)	EORTC 22844: ensaio clínico randomizado, multicêntrico (27 centros)	Avaliar dose-resposta de duas doses diferentes de radioterapia pós-operatória	379 pacientes com glioma grau baixo KPS ≥ 60, sem doenças graves cardiovasculares, renais ou hepáticas	Grupo RT dose alta (59,4Gy): Radioterapia até 8 semanas após a cirurgia: dose total de 59,4 Gy dividida em 33 frações durante 6,6 semanas	Grupo RT dose baixa (45Gy): Radioterapia até 8 semanas após a cirurgia: dose total de 45 Gy dividida em 25 frações durante 5 semanas	Baixo

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; RT: radioterapia; KPS: *Karnofsky performance scale*.

Tabela 77 – Características dos pacientes.

Autor, ano	Tamanho amostral (n)		Idade (anos), mediana		Sexo masculino, (n (%))		Tempo de seguimento para sobreviventes
	RT dose alta	RT dose baixa	RT dose alta	RT dose baixa	RT dose alta	RT dose baixa	
Brown et al. 2003 (7); Shaw et al. 2002 (8)	103	108	50% < 40 anos	49% < 40 anos	60 (59%)	57 (56%)	Mediana: 7,4 anos (Brown et al. 2003) 6,4 anos (Shaw et al. 2002)
Kiebert et al. 1998 (9); Karim et al. 1996 (10)	172	171	39	38	91 (53%)	105 (61%)	Mediana: 6,2 anos



RT: radioterapia.

Tabela 78 – Desfechos de eficácia.

Autor, ano	Sobrevida global (SG)	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Qualidade de vida	Função cognitiva
Brown et al. 2003 (7); Shaw et al. 2002 (8)	8,4 anos (Brown et al, 2003) 9,25 anos (Shaw et al, 2002) - Taxa de SG em 2 anos: RT64,8Gy: 85% (IC95% 78; 92) RT50,4Gy: 94% (IC95% 90; 99) - Taxa de SG em 5 anos: RT64,8Gy: 65% (IC95% 56; 75) RT50,4Gy: 72% (IC95% 63; 81) p=0,48	5,5 anos (Brown et al, 2003) 5,5 anos (Shaw et al, 2002) - Taxa de SLP em 2 anos: RT64,8Gy: 74% (IC95% 66; 83) RT50,4Gy: 83% (IC95% 76; 91) - Taxa de SLP em 5 anos: RT64,8Gy: 52% (IC95% 43; 64) RT50,4Gy: 55% (IC95% 46; 66) p=0,65	NR	Brown et al. 2003 - Pontuação no MMSE: - Após 1 ano de seguimento: Redução significativa (3 ou mais pontos): RT64,8Gy: 6 pacientes de 43 vivos RT50,4Gy: 4 pacientes de 54 vivos Pontuação estável: RT64,8Gy: 33 pacientes de 43 vivos RT50,4Gy: 46 pacientes de 54 vivos Aumento significativo (3 ou mais pontos): RT64,8Gy: 4 pacientes de 43 vivos RT50,4Gy: 4 pacientes de 54 vivos - Após 2 anos de seguimento: Redução significativa (3 ou mais pontos): RT64,8Gy: 1 paciente de 25 vivos RT50,4Gy: 3 pacientes de 40



Autor, ano	Sobrevida global (SG)	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Qualidade de vida	Função cognitiva
				vivos Pontuação estável: RT64,8Gy: 23 pacientes de 25 vivos RT50,4Gy: 35 pacientes de 40 vivos Aumento significativo (3 ou mais pontos): RT64,8Gy: 1 paciente de 25 vivos RT50,4Gy: 2 pacientes de 40 vivos - Após 5 anos de seguimento: Redução significativa (3 ou mais pontos): RT64,8Gy: 0 de 21 vivos RT50,4Gy: 2 pacientes de 17 vivos Pontuação estável: RT64,8Gy: 19 pacientes de 21 vivos RT50,4Gy: 15 pacientes de 17 vivos Aumento significativo (3 ou mais pontos): RT64,8Gy: 2 pacientes de 21 vivos RT50,4Gy: 0 de 17 vivos



Autor, ano	Sobrevida global (SG)	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Qualidade de vida	Função cognitiva
Kiebert et al. 1998 (9); Karim et al. 1996 (10)	p=0,73	Karim et al, 1996 Taxa de SLP em 5 anos: RT45Gy: 47% de 37 pacientes RT59,4Gy: 50% de 35 pacientes p=0,94	Kiebert et al, 1998 180 participantes (47% da amostra) completaram ao menos uma pergunta do questionário de qualidade de vida Qualidade de vida dividido por domínios (valor de p da comparação entre os grupos): Funcionamento físico: Imediatamente após RT: p=0,067 7-15 meses após RT: p=0,086 Tempo de lazer: Imediatamente após RT: p=0,288 7-15 meses após RT: p=0,017 Memória e concentração: Imediatamente após RT: p=0,143 7-15 meses após RT: p=0,521 Interação social: Imediatamente após RT: p=0,139 7-15 meses após RT: p=0,101 Funcionamento sexual: Imediatamente após RT: p=0,129	NR



Autor, ano	Sobrevida global (SG)	Sobrevida livre de progressão (SLP)	Qualidade de vida	Função cognitiva
			7-15 meses após RT: p=0,124 Funcionamento emocional: Imediatamente após RT: p=0,385 7-15 meses após RT: p=0,009 Bem-estar geral: Imediatamente após RT: p=0,183 7-15 meses após RT: p=0,061 Fadiga/mal-estar: Imediatamente após RT: p=0,031 7-15 meses após RT: p=0,419 Problemas de sono: Imediatamente após a RT: RT45Gy: 81%; RT59,4Gy: 64%; p=0,05	

RT: radioterapia; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; MMSE: mini-mental state examination.



Tabela 79 – Eventos adversos.

Evento adverso	Brown et al. 2003 (7); Shaw et al. 2002 (8)		Kiebert et al. 1998 (9); Karim et al. 1996 (10)	
	Todos		RT45Gy	RT59,4Gy
Dermatite	grau 1-2: 65 (31%)		NR	NR
Náusea	grau 1-2: 6 (3%)		NR	NR
Letargia	grau 1-2: 14 (7%)		NR	NR
Neurológico não especificado	grau 1-2: 6 (3%)		NR	NR
Alopecia	grau 1-2: 50 (24%)		NR	NR
Otite	grau 1-2: 12 (6%)		NR	NR
Toxicidade grau 3 ou maior	grau 3-4-5: 27 (13%)		NR	NR
Cefaleia	NR	leve: 48 (28%); moderado: 24 (14%); grave: 7 (4%)	leve: 50 (29%); moderado: 20 (12%); grave: 3 (2%)	
Epilepsia	NR	leve: 55 (32%); moderado: 26 (15%); grave: 15 (9%)	leve: 45 (26%); moderado: 36 (21%); grave: 7 (4%)	
Distúrbio psíquico	NR	leve: 55 (32%); moderado: 22 (13%); grave: 7 (4%)	leve: 41 (24%); moderado: 28 (16%); grave: 11 (6%)	
Distúrbio motor	NR	leve: 39 (22%); moderado: 20 (11%); grave: 11 (6%)	leve: 36 (21%); moderado: 23 (13%); grave: 11 (6%)	
Déficit sensorial	NR	leve: 25 (14%); moderado: 4 (2%); grave: 2 (1%)	leve: 18 (11%); moderado: 7 (4%); grave: 1 (1%)	
Afasia	NR	leve: 23 (13%); moderado: 10 (6%); grave: 4 (2%)	leve: 20 (12%); moderado: 13 (8%); grave: 3 (2%)	



Evento adverso	Brown et al. 2003 (7); Shaw et al. 2002 (8)		Kiebert et al. 1998 (9); Karim et al. 1996 (10)	
	Todos		RT45Gy	RT59,4Gy
Anormalidade do nervo craniano	NR	leve: 19 (11%); moderado: 4 (2%); grave: 1	leve: 14 (8%); moderado: 9 (5%); grave: 0 (0%)	
Interrupção do tratamento	NR		0	9
Óbito	NR		NR	NR

Resultados expressos em n (%). RT: radioterapia; NR: não reportado.

3.5) Comparação 5: Radioterapia precoce versus Tratamento da progressão da doença

Tabela 80 – Características dos estudos.

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Detalhes da intervenção	Detalhes do Comparador	Risco de viés
van den Bent et al. 2005 (11); Karim et al. 2002 (12)	EORTC 22845: Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (24 centros na Europa)	Comparar a eficácia do tratamento pós-operatório de radioterapia precoce versus abordagem conservadora (tratamento na progressão da doença)	311 pacientes com glioma grau II KPS \geq 60, sem outras doenças sistêmicas significantes	Grupo RT precoce: Radioterapia até 8 semanas após a cirurgia: dose total de 54 Gy, sendo 5 sessões fracionadas de 1,8 Gy por semana, durante 6 semanas	Grupo Tto tardio: Tratamento na progressão da doença: combinação de cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia	Incerto: apresenta desvio de alocação de intervenção (3 participantes foram alocados no grupo controle mas receberam a intervenção, sem citar os motivos)

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; KPS: *Karnofsky performance scale*; RT: radioterapia TMZ: temozolomida.



Tabela 81 – Características dos pacientes.

Autor, ano	Tamanho amostral (n)		Idade (anos), mediana		Sexo masculino, (n (%))		Tempo de seguimento para sobreviventes
	RT precoce	Tto tardio	RT precoce	Tto tardio	RT precoce	Tto tardio	
van den Bent et al. 2005 (11); Karim et al. 2002 (12)	154	157	36,5 (min 15 – max 69)	41,0 (min 17 – max 68)	91 (59%)	100 (64%)	Mediana: 7,8 anos

RT: radioterapia; Tto: tratamento; min: valor mínimo; max: valor máximo.

Tabela 82 – Desfechos de eficácia.

Autor, ano	Sobrevida global (SG)	Sobrevida livre de progressão (SLP)
van den Bent et al. 2005 (11); Karim et al. 2002 (12)	<p>Karim et al, 2002 (12) RR para SG: 1,15 (IC95% 0,67; 1,74), p=0,49</p> <p>Taxa de SG em 5 anos: RT precoce: 63% Tto tardio: 66%</p> <p>van den Bent et al, 2005(11) RT precoce: 7,2 anos (IC95% 6,4; 8,6) Tto tardio: 7,4 anos (IC95% 6,1; 8,9) HR: 0,97 (IC95% 0,71; 1,34), p=0,872</p> <p>Taxa de SG em 5 anos: RT precoce: 68,4% (IC95% 60,7; 76,2)</p>	<p>Karim et al. 2002 (12) RT precoce: 4,8 anos Tto tardio: 3,4 anos RR para SG: 0,68 (IC95% 0,50; 0,94), p=0,02</p> <p>Taxa de SG em 5 anos: RT precoce: 44% Tto tardio: 37%</p> <p>van den Bent et al, 2005(11) RT precoce: 5.3 anos (IC95% 4,6; 6,3) Tto tardio: 3,4 anos (IC95% 2,9; 4,4) HR: 0,59 (IC95% 0,45; 0,77), p<0,0001</p>



Autor, ano	Sobrevida global (SG)	Sobrevida livre de progressão (SLP)
	Tto tardio: 65,7% (IC95% 57,8; 73,5)	Taxa de SLP em 5 anos: RT precoce: 55,0% (IC95% 46,7; 63,3) Tto tardio: 34,6% (IC95% 26,7; 42,5)

RR: risco relativo; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; RT: Radioterapia; Tto: tratamento; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NR: não reportado.

Tabela 83 – Eventos adversos.

Classificação dos eventos adversos em sistemas orgânicos	van den Bent et al. 2005 (11); Karim et al. 2002 (12)	
	RT precoce	Tto tardio
Eritema	grau 1: 34%; grau 2: 6%; grau 3: 1%; grau 4: 1%	NR
Otite	grau 1: 5%; grau 2: 1%; grau 3: 0%	NR
Vômito	grau 1: 8%; grau 2: 1%; grau 3: 0%	NR
Cefaleia	grau 1: 25%; grau 2: 8%; grau 3: 1%	NR
Alopecia	< 10%	NR
Interrupção do tratamento	6	0
Óbito	NR	NR

Legenda: Resultados expressos em número absoluto. RT: Radioterapia; Tto: tratamento; NR: não reportado.



Questão de Pesquisa 10: Qual a melhor duração de adjuvância com quimioterapia para glioma grau II (6 meses x 12 meses)?

1) Estratégias de busca

MEDLINE via Pubmed:

(((((low-grade glioma OR WHO grade 2 glioma* OR Diffuse astrocytomas OR Pilocytic astrocytomas OR Oligodendrogliomas OR Gangliogliomas OR Mixed gliomas OR grade II glioma* OR grade II astrocytoma*))) AND ("Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR Adjuvant Chemotherapy))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))

Data de acesso: 16/08/2017

Total: 343 referências

EMBASE

('grade ii glioma' OR 'low-grade glioma'/exp OR 'low-grade glioma' OR 'diffuse astrocytoma'/exp OR 'diffuse astrocytoma' OR 'pilocytic astrocytoma'/exp OR 'pilocytic astrocytoma' OR 'oligodendroglioma'/exp OR 'oligodendroglioma' OR 'ganglioglioma'/exp OR 'ganglioglioma' OR 'mixed glioma' OR 'grade ii astrocytoma') AND (('cancer adjuvant therapy'/exp OR 'cancer adjuvant therapy' OR 'adjuvant chemotherapy'/exp OR 'adjuvant chemotherapy' OR 'adjuvant chemoradiotherapy'/exp OR 'adjuvant chemoradiotherapy') AND [embase]/lim) AND (('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim)

Data de acesso: 16/08/2017

Total: 367 referências

2) Seleção das evidências

Somente foram selecionados ensaios clínicos randomizados que comparassem os esquemas de tratamento (em monoterapia ou associados) temozolomida; procarbazina, lomustina e



vincristina (PCV) e radioterapia. Para gliomas grau II (oligoastrocitoma, astrocitoma grau II e oligodendroglioma), apenas foram identificados estudos que utilizavam 12 ciclos de 28 dias para a quimioterapia.

Foram encontradas 710 referências por meio das estratégias de busca acima. Após a retirada de 92 duplicatas, 618 referências foram avaliadas pela leitura de títulos e resumos. Dessas, 4 foram selecionadas para a leitura na íntegra. Duas referências foram excluídas, por avaliarem conjuntamente outros graus de glioma, que não o II, restando assim dois ensaios clínicos randomizados (88, 89). Ademais, foram incluídos, manualmente, mais três ensaios clínicos randomizados (5, 87, 90). Sendo assim, temos três ECR que compõem o grande estudo RTOG-9802(87-89) (PCV + radioterapia vs. radioterapia) e outros dois ECR que compõem o estudo EORTC 22033-26033 (5, 90) (radioterapia vs. temozolomida).

8) Descrição dos estudos e seus resultados

As Tabelas 84-87 apresentam as características do estudo, dados basais e resultados de eficácia e segurança para a comparação entre PCV + radioterapia vs. radioterapia. As Tabelas 88-91 exibem o mesmo conteúdo, porém para a comparação radioterapia vs. temozolomida.



1) Radioterapia + PCV vs. Radioterapia

Tabela 84 – Característica dos estudos incluídos para a questão 10 do PCDT de gliomas, para a comparação PCV + Radio vs. Radio.

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Objetivo	Intervenção	Comparador	Duração da adjuvância	Risco de viés
Buckner et al. 2016 (87); Prabhu et al. 2014 (88); Shaw et al. 2012 (89)	ECR	Pacientes adultos, escor de Karnofsky > 60, apresentando astrocitoma grau II, oligoastrocitoma e oligodendroglioma	Avaliar os resultados de sobrevida e segurança, a curto prazo (Shaw et al. 2012), longo prazo (Buckner et al. 2016), da Radio vs. radio + quimioterapia e a função cognitiva (Prabhu et al. 2014)	Radio 54 Gy (6 semanas) + PCV (procarbazina 60 mg/m ² ; CCNU 110 mg/m ² ; e vincristina 1,4 mg/m ²)	Radio 54 Gy (6 semanas)	6 ciclos de 8 semanas cada (12 meses de adjuvância)	Incerto (O protocolo não descreve, detalhadamente, o meio do sigilo de alocação, nem randomização; Desfechos incompletos (mITT))

ECR: Ensaio clínico randomizado; Radio: radioterapia; PCV: procarbazina + lomustina + vincristina; mITT: modified Intention-to-Treat.

Tabela 85 – Características basais dos estudos incluídos para a comparação PCV + Radio vs. Radio.

Autor, ano	N intervenção	N comparador	Sexo masc., n (%) intervenção	Sexo masc., n (%) comparador	Idade, mediana (variação) anos - intervenção	Idade, mediana (variação) anos - comparador	Seguimento, mediana (anos)
Buckner et al. 2016 (87); Prabhu et al. 2014 (88); Shaw et al. 2012 (89)	125	126	65 (52)	77 (61)	41 (18; 82)	40 (22; 79)	Buckner et al., 2016: 11,9 (para sobreviventes) Prabhu et al., 2014: 9,7 (para sobreviventes) Shaw et al., 2012: 5,9 (para sobreviventes)



N: frequência absoluta.

Tabela 86 – Principais resultados de sobrevida, qualidade de vida e função cognitiva para a comparação PCV + Radio vs. Radio.

Autor, ano	Sobrevida livre de progressão (SLP), mediana (IC95%) anos	Sobrevida global (SG)	Função cognitiva (MMSE), %
Buckner et al. 2016 (87); Prabhu et al. 2014 (88); Shaw et al. 2012 (89)	<u>Curto Prazo (Shaw 2012)</u>	<u>Curto Prazo (Shaw 2012)</u>	<u>Ano 1</u>
	Radio+PCV: Não alcançado	Radio+PCV: Não alcançado	Radio:
	Radio: 4,4 (3,6; 5,9)	Radio: 7,5 (6,0; NR)	Declínio: 7
	Taxa de SLP, % (2 anos)	Taxa de SG, % (2 anos)	Sem mudança: 89
	Radio+PCV: 74	Radio+PCV: 85	Ganho: 4
	Radio: 75	Radio: 85	Radio+PCV
	Taxa de SLP, % (5 anos)	Taxa de SG, % (5 anos)	Declínio: 4
	Radio+PCV: 63	Radio+PCV: 72	Sem mudança: 86
	Radio: 46	Radio: 63	Ganho: 10
	HR: 0,60 (0,41; 0,86), p = 0,005	HR: 0,72 (0,47; 1,10), p = 0,13	<u>Ano 2</u>
<u>Longo Prazo (Buckner 2016)</u>	<u>Longo Prazo (Buckner 2016)</u>	Radio:	
Radio+PCV: 10,4 (6,1; NR)	Radio+PCV: 13,3 (10,6; NR)	Declínio: 2	
Radio: 4,0 (3,1; 5,5)	Radio: 7,8 (6,1; 9,8)	Sem mudança: 97	
HR: 0,5 (0,36; 0,68) p<0,001	HR: 0,59 (0,42; 0,83) p=0,003	Ganho: 2	
Taxa de SLP, % (5 anos)	Taxa de SG, % (5 anos)	Radio+PCV	
Radio+PCV: 61 (53; 70)	Radio+PCV: 72 (64; 80)	Declínio: 0	
Radio: 44 (35; 53)	Radio: 63 (55; 72)	Sem mudança: 86	
Taxa de SLP, % (10 anos)	Taxa de SG, % (10 anos)	Ganho: 14	
		<u>Ano 3</u>	



Autor, ano	Sobrevida livre de progressão (SLP), mediana (IC95%) anos	Sobrevida global (SG)	Função cognitiva (MMSE), %
	Radio+PCV: 51 (42; 59) Radio: 21 (14; 28) SLP (por tipo histológico) <u>Oligodendroglioma grau II</u> HR: 0,36 (0,21; 0,62), p < 0,001 <u>Oligoastrocitoma grau II</u> HR: 0,52 (0,30; 0,89), p = 0,02 <u>Astrocitoma grau II</u> HR: 0,58 (0,33; 1,03) p = 0,06 Mutação IDH1 R132H HR: 0,32 (0,17; 0,62) p<0,001	Radio+PCV: 60 (51; 69) Radio: 40 (31; 49) SG (por tipo histológico) <u>Oligodendroglioma grau II</u> HR: 0,43 (0,23; 0,82), p = 0,009 <u>Oligoastrocitoma grau II</u> HR: 0,56 (0,32; 1,0) p = 0,05 <u>Astrocitoma grau II</u> HR: 0,73 (0,40; 1,34), p = 0,31 Mutação IDH1 R132H HR: 0,42 (0,20; 0,86), p= 0,02	Radio: Declínio: 2 Sem mudança: 94 Ganho: 4 Radio+PCV Declínio: 0 Sem mudança: 88 Ganho: 12 Ano 5 Radio: Declínio: 0 Sem mudança: 96 Ganho: 5 Radio+PCV Declínio: 8 Sem mudança: 80 Ganho: 12 Variáveis influenciando no escore MMSE: Tempo: (p<0,001) aumenta com tempo Boa função neurológica (p=0,01) e lateralização direita (p=0,04) estão associados com melhores resultados.

MMSE: Mini-exame de estado mental; Radio: radioterapia; PCV: procarbazona + lomustina + vincristina; HR: Hazard ratio; NR: não relatado/não alcançado; SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global.



Tabela 87 – Principais eventos adversos para a comparação PCV + Radio vs. Radio.

Evento adverso	Buckner et al. 2016 (87); Prabhu et al. 2014 (88); Shaw et al. 2012*(89)	
	Radio	Radio+PCV
Fadiga, n (%)	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 42, 20, 3, 1, 0	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 47, 25, 7, 1, 0
Perda de peso, n (%)	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 8, 0, 1, 0, 0	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 14, 10, 4, 0, 0
Baixa de hemoglobina, n (%)	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 2, 0, 0, 0, 0	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 32, 11, 5, 1, 0
Queda de plaquetas, n (%)	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 1, 0, 0, 0, 0	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 20, 12, 23, 0, 0
Neutropenia, n (%)	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 0, 0, 1, 0, 0	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 7, 11, 44, 11, 0
Neutropenia febril, n (%)	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 0, 0, 0, 0, 0	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 0, 0, 1, 0, 0
Infecção, n (%)	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 0, 1, 0, 0, 0	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 11, 15, 2, 0, 0
Linfopenia, n (%)	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 0, 1, 0, 0, 0	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 0, 3, 1, 0, 0
Anorexia, n (%)	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 8, 1, 0, 0, 0	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 23, 8, 1, 0, 0
Constipação, n (%)	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 3, 0, 0, 0, 0	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 18, 11, 0, 0, 0
Náusea, n (%)	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 20, 4, 2, 0, 0	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 46, 29, 3, 0, 0
Vômito, n (%)	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 3, 2, 2, 0, 0	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 22, 15, 4, 0, 0
ALT aumentada, n (%)	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 0, 0, 0, 0, 0	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 11, 1, 1, 1, 0
AST aumentada, n (%)	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 0, 0, 0, 0, 0	Respectivamente para Graus 1, 2, 3, 4 e 5: 11, 1, 0, 1, 0

ALT: Alanina aminotransferase; AST: Aspartato aminotransferase; *Estudo de Shaw et al. 2012 apenas reportou os eventos adversos por nível (graus 3 e 4) sem defini-los, portanto, os desfechos de eventos adversos relatados aqui são apenas os de Buckner et al. 2016.



2) Temozolomida vs. radioterapia

Tabela 88 – Características dos estudos incluídos para a questão 10 do PCDT de gliomas, para a comparação Temozolomida vs. Radioterapia.

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Objetivo	Intervenção	Comparador	Duração da adjuvância	Risco de viés
Baumert et al. 2016 (5); Reijneveld et al. 2016 (90)	ECR	Pacientes adultos com astrocitoma grau II, oligoastrocitoma e oligodendroglioma	Avaliar desfechos de sobrevida e segurança em pacientes com glioma grau II em uso de radioterapia vs. temozolomida	Temozolomida (dose-densa) 75 mg/m ² , diariamente por 21 dias, e repetido a cada 28 dias (1 ciclo), por no máximo 12 ciclos	Radioterapia 50,4Gy	12 ciclos de 28 dias cada (12 meses de adjuvância)	Incerto (Não informa sobre o sigilo de alocação).

ECR: ensaio clínico randomizado.

Tabela 89 – Características basais dos estudos incluídos para a comparação Temozolomida vs. Radioterapia.

Autor, ano	N intervenção	N comparador	Sexo masc., n (%) intervenção	Sexo masc., n (%) comparador	Idade, mediana (IQR) anos - intervenção	Idade, mediana (IQR) anos - comparador	Seguimento, mediana [IQR]
Baumert et al. 2016 (5); Reijneveld et al. 2016 (90)	237	240	137 (58)	138 (58)	45 (37-53)	43 (36-52)	4 anos (48 meses [31-56])

N: frequência absoluta; IQR: intervalo interquartil.



Tabela 90 – Principais resultados de sobrevida, qualidade de vida e função cognitiva para a comparação entre Temozolomida e Radioterapia.

Autor, ano	Sobrevida livre de progressão (SLP), mediana (IC95%) anos	Sobrevida global (SG)	Qualidade de vida, média (DP)	Função cognitiva (MMSE), média (DP)
Baumert et al. 2016 (5); Reijneveld et al. 2016 (90)	Radioterapia (meses): 46 (40; 56) TMZ: 39 (35; 44) HR: 1,16 (0,9; 1,5), p = 0,22	Nenhuma análise significativa foi possível, com os dados obtidos	Basal TMZ: 69,1 (1,42) Radio: 68,4 (1,42) Δ (IC95%): 0,7 (-3,3; 4,6), p = 0,74	Basal TMZ: 28,5 (0,15) Radio: 28,5 (0,14) Δ (IC95%): 0 (-0,4; 0,4)
	Resultados por subtipo molecular (IDH e 1p-19q)		3 meses TMZ: 68,6 (1,47) Radio: 61,9 (1,54) Δ (IC95%): 6,7 (2,5; 10,9), p = 0,0017	3 meses TMZ: 28,7 (0,15) Radio: 28,5 (0,16) Δ (IC95%): 0 (-0,5; 0,6)
	SLP mediana (meses)		6 meses TMZ: 68,7 (1,5) Radio: 70,5 (1,62) Δ (IC95%): -1,8 (-6,1; 2,5), p = 0,42	6 meses TMZ: 28,6 (0,18) Radio: 28,6 (0,19) Δ (IC95%): 0,1 (-0,4; 0,6)
	TMZ: Todos: 40,48 (35,25; 46,95) IDHmt/codel: 55,03 (37,95; NR) IDHmt/non-codel: 36,01 (28,42; 46,95) IDHwt: 23,69 (5,55; 42,25)		9 meses TMZ: 71,5 (1,57) Radio: 71 (1,65) Δ (IC95%): 0,5 (-4; 4,9), p = 0,83	9 meses TMZ: 28,8 (0,2) Radio: 28,9 (0,21) Δ (IC95%): 0,2 (-0,2; 0,6)
	Radioterapia: Todos: 50,99 (39,79; 61,63) IDHmt/codel: 61,63 (42,32; NR) IDHmt/non-codel: 55,36 (47,87; 65,87) IDHwt: 19,09 (11,27; 25,69) p=0,013 (TMZ vs. Radio)		12 meses TMZ: 70,0 (1,61) Radio: 73 (1,70) Δ (IC95%): -3,0 (-7,6; 1,6), p =	12 meses TMZ: 29,0 (0,15) Radio: 28,7 (0,16) Δ (IC95%): -0,1 (-0,7; 0,4)
	SLP mediana em 5 anos, % (meses)		15 meses TMZ: 28,9 (0,17) Radio: 28,8 (0,18)	15 meses TMZ: 28,9 (0,17) Radio: 28,8 (0,18)
	TMZ: Todos: 28,92 (19,78; 38,69) IDHmt/codel: 47,39 (30,71; 62,35) IDHmt/non-codel: 19,43 (8,87; 33,00)			



Autor, ano	Sobrevida livre de progressão (SLP), mediana (IC95%) anos	Sobrevida global (SG)	Qualidade de vida, média (DP)	Função cognitiva (MMSE), média (DP)
	IDHwt: 17,78 (3,69; 40,48)		0,20	Δ (IC95%): 0,3 (-0,1; 0,7)
	Radioterapia:		15 meses	18 meses
	Todos: 40,18 (29,94; 50,19)		TMZ: 69,9 (1,67)	TMZ: 29,0 (0,15)
	IDHmt/codel: 58,49 (39,43; 73,41)		Radio: 70,9 (1,74)	Radio: 28,9 (0,15)
	IDHmt/non-codel: 42,50 (27,38; 56,83)		Δ (IC95%): -1,0 (-5,7; 3,8), p =	Δ (IC95%): 0,1 (-0,3; 0,5)
	IDHwt: 17,78 0,0 (0,0; 0,0)		0,69	21 meses
	p=0,013 (TMZ vs. Radio)		18 meses	TMZ: 28,9 (0,16)
	HR para SLP global (TMz vs. radio):		TMZ: 71,6 (1,75)	Radio: 28,9 (0,16)
	Todos: 1,18 (0,87; 1,60), p = 0,30		Radio: 70,3 (1,77)	Δ (IC95%): 0 (-0,5; 0,4)
	IDHmt/codel: 1,04 (0,56; 1,93), p = 0,91		Δ (IC95%): 1,3 (-3,5; 6,2), p =	24 meses
	IDHmt/non-codel: 1,86 (1,21; 2,87), p =		0,59	TMZ: 29,1 (0,14)
	0,004		21 meses	Radio: 28,9 (0,14)
	IDHwt: 0,67 (0,34; 1,32), p = 0,24		TMZ: 71,6 (1,84)	Δ (IC95%): 0,2 (-0,2; 0,6)
			Radio: 70,8 (1,83)	27 meses
			Δ (IC95%): 0,8 (-4,3; 5,9), p =	TMZ: 28,9 (0,19)
			0,76	Radio: 28,7 (0,19)
			24 meses	Δ (IC95%): 0,2 (-0,2; 0,7)
			TMZ: 72,4 (1,86)	30 meses
			Radio: 73,3 (1,89)	TMZ: 29 (0,16)
			Δ (IC95%): -0,9 (-6,1; 4,3), p =	Radio: 28,7 (0,16)
			0,73	Δ (IC95%): 0,2 (-0,3; 0,7)
			27 meses	33 meses
			TMZ: 69,6 (1,93)	TMZ: 29,0 (0,16)
			Radio: 68,8 (2,02)	Radio: 28,7 (0,16)
			Δ (IC95%): 0,8 (-4,7; 6,3), p =	Δ (IC95%): 0,3 (-0,1; 0,7)
			0,78	36 meses
			30 meses	TMZ: 29 (0,21)
			TMZ: 68,4 (1,95)	Radio: 28,9 (0,20)
			Radio: 72 (1,97)	Δ (IC95%): 0,1 (-0,4; 0,6)



Autor, ano	Sobrevida livre de progressão (SLP), mediana (IC95%) anos	Sobrevida global (SG)	Qualidade de vida, média (DP)	Função cognitiva (MMSE), média (DP)
			Δ (IC95%): -3,6 (-9,0; 1,8), p = 0,20	
			33 meses	
			TMZ: 70,2 (2,08)	
			Radio: 70,1 (2,09)	
			Δ (IC95%): 0,1 (-5,7; 5,9), p= 0,96	
			36 meses	
			TMZ: 71,6 (2,26)	
			Radio: 71,1 (2,18)	
			Δ (IC95%): 0,5 (-5,6; 6,7), p = 0,86	

TMZ: temozolomida; Radio: Radioterapia; HR: Hazard ratio; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; Δ : diferença média em relação ao basal; MMSE: Mini exame de estado mental.



Tabela 91 – Principais eventos adversos para a comparação entre temozolomida e radioterapia.

Evento adverso	Baumert et al. 2016 (5); Reijneveld et al. 2016 (90)	
	Radioterapia	Temozolomida
Eventos neurológicos, n (%)	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 134 (59), 25 (11), 3 (1)	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 125 (53), 36 (15), 5 (2)
Eventos oculares, n (%)	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 36 (16), 0,0	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 46 (20), 0, 0
Evento respiratório, n (%)	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 13 (6), 1 (<1), 0	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 42 (18), 1 (<1), 4 (2)
Hemorragia, n (%)	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 0, 0, 0	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 8 (3), 0, 0
Eventos gastrintestinais, n (%)	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 66 (29), 4 (2), 0	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 158 (67), 10 (4), 0
Eventos endócrinos, n (%)	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 9 (4), 0, 0	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 12 (5), 0, 0
Eventos dermatológicos, n (%)	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 112 (49), 0, 0	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 73 (31), 4 (2), 0
Eventos cardíacos, n (%)	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 10 (4), 0, 0	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 11 (5), 2 (1), 0
Dano na audição, n (%)	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 37 (16), 4 (2), 0	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 35 (15), 1 (<1), 0
Alergia, n (%)	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 3 (1), 0, 0	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 11 (5), 1 (<1), 0
Anemia, n (%)	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 7 (3), 0, 0	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 58 (25), 1 (<1), 1 (<1)
Trombocitopenia, n (%)	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 0 para todos os graus	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 8 (3), 4 (2), 7 (3)
Neutropenia, n (%)	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 6 (3), 1 (<1), 0	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 80 (34), 6 (3) e 4 (2)
Leucopenia, n (%)	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 12 (5), 0,0	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 120 (51), 8 (3), 1 (<1)
Infecção, n (%)	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 23 (10), 2 (1), 0	Respectivamente para graus 1/2, 3 e 4: 66 (28), 7 (3), 1(<1)



Questão de Pesquisa 11: Qual a eficácia e segurança da temozolomida em pacientes idosos grau IV com ou sem metilação MGMT?

1) Estratégias de busca

MEDLINE via Pubmed:

(((((("temozolomide" [Supplementary Concept] OR temozolomide OR temodal OR temodar)) AND ("Aged"[Mesh] OR "Frail Elderly"[Mesh] OR elderly OR frail elderly)) AND ("Glioblastoma"[Mesh] OR glioblastoma* OR grade IV glioma OR Grade IV Astrocytoma))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))

Data de acesso: 09/08/2017

Total: 225 referências

EMBASE

((('glioblastoma'/exp OR 'glioblastoma') AND [embase]/lim) AND (('temozolomide'/exp OR 'temozolomide' OR 'temodal'/exp OR 'temodal' OR 'temodar'/exp OR 'temodar') AND [embase]/lim) AND (('aged'/exp OR 'aged' OR 'elderly'/exp OR 'elderly' OR 'frail elderly'/exp OR 'frail elderly') AND [embase]/lim)) AND (('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim)

Data de acesso: 09/08/2017

Total: 348 referências

2) Seleção das evidências

Foram identificadas 573 referências utilizando as estratégias de buscas relatadas acima. Para ambas as bases de dados foram utilizados filtros validados para a busca de ensaios clínicos randomizados. Foram retiradas 118 duplicatas. Dessa forma, 455 referências tiveram elegibilidade avaliada através da leitura de títulos e resumos. Dessas, 10



referências foram avaliadas através da leitura do texto completo. Foram excluídas sete referências, sendo quatro revisões sistemáticas (uma sem meta-análise, portanto optamos pela inclusão dos estudos originais; uma por agregar diferentes desenhos de estudo na mesma meta-análise; uma por não estratificar os resultados por estado de metilação MGMT; e uma pois o resultado do estudo individual, incluído na meta-análise, não correspondia ao relatado pelo estudo original) e três ensaios clínicos randomizados, na forma de resumo de congresso, para os quais textos completos estão disponíveis e foram inclusos. Sendo assim, três ensaios clínicos randomizados, fase III (110, 111, 213) foram incluídos.

Somente foram selecionados ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas com pacientes idosos (> 60 anos); em uso de temozolomida, em monoterapia ou combinada a radioterapia, e que avaliaram desfechos estratificados por estado de metilação de MGMT. Resultados de segurança não foram relatados, pois os estudos não mostram essa informação estratificada por metilação de MGMT, apenas para a população total, de acordo com as intervenções.

9) Descrição dos estudos e seus resultados

A Tabela 92 a seguir exhibe as principais características dos estudos incluídos. Na Tabela 93 estão descritas as características basais de cada um dos estudos. A Tabela 94 exhibe os desfechos de sobrevida, de acordo com o estado de metilação MGMT, para a população idosa com glioblastoma.



Tabela 92 – Características principais dos estudos incluídos.

Autor, ano	Desenho de estudo	População	Objetivo	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Perry et al. 2017 (213)	ECR	562 pacientes idosos com glioblastoma recém diagnosticado, dos quais 354 foram avaliados por estado de metilação MGMT	Avaliar se a combinação de TMZ + radioterapia confere bons resultados de sobrevida à população idosa com glioblastoma	Radioterapia 40 Gy (15 seções diárias por 3 semanas) + TMZ (concomitante: 75 mg/m ² por 21 dias; e adjuvante: 150 a 200 mg/m ² em ciclos de 28 dias, sendo 12 ciclos.	Radioterapia 40 Gy (15 seções diárias por 3 semanas)	Incerto (Sigilo de alocação não reportado; não é possível saber se todos os desfechos foram avaliados de forma cega)
Wick et al. 2012 (111)	ECR	373 pacientes, idade ≥ 65 anos, escore de karnofsky > 60, com astrocitoma anaplásico ou glioblastoma	Avaliar a não inferioridade e segurança da TMZ em relação a radioterapia	TMZ 100mg/m ²	Radioterapia 60 Gy	Incerto (Desfecho incompleto - mITT)
Malmstrom et al. 2012 (110)	ECR	342 pacientes, idade ≥ 60 anos, com glioblastoma	Comparar os resultados de sobrevida, qualidade de vida e segurança entre TMZ e radioterapias hipofracionada e convencional	TMZ 200 mg/m ²	Radioterapia hipofracionada: 34 Gy Radioterapia padrão: 60 Gy	Incerto (Randomização feita de forma diferente em centros de pesquisa diferentes; não são inclusos na tabela basal os pacientes que foram randomizados para TMZ e radiação hipofracionada - segunda randomização)

ECR: Ensaio clínico randomizado; mITT: Análise por Intenção de Tratar modificada; TMZ: temozolomida.



Tabela 93 – Características basais para os estudos incluídos.

Autor, ano	N intervenção	N comparador	Idade intervenção, mediana (variação), anos	Idade comparador, mediana (variação), anos	Sexo masc, n (%) intervenção	Sexo masc, n (%) comparador	Estado de metilação MGMT, n(%) (intervenção)	Estado de metilação MGMT, n(%) (comparador)	Seguimento
Perry et al. 2017 (213)	281 (181 estado MGMT disponível)	281 (173 estado MGMT disponível)	73 (65-90)		171 (60,9)	172 (61,2)	Metilado: 88/181 (48.6) Não metilado: 93/181 (51.4)	Metilado: 77/173 (44,5) Não metilado: 96/173 (55.5)	17 meses (para aqueles sobreviventes)
Wick et al. 2012 (111)	195 (101 estado de MGMT disponível)	178 (101 com estado de MGMT disponível)	72 (66; 84)	71 (66; 82)	88 (45)	88 (49)	Metilado: 31 (16) Não metilado: 77 (39)	Metilado: 42 (24) Não metilado: 59 (33)	Seguimento mínimo: 12 meses
Malmstrom et al. 2012* (110)	119	Radioterapia: hipo (123); padrão (100)	70 (60; 88)	Hipo: 70 (60; 83); Padrão: 70 (60; 80)	55 (59)	Hipo: 50 (51) Padrão: 68 (68%)	NR	NR	NR

*Idade e sexo foram informados baseados apenas nos 291 pacientes inicialmente randomizados; na segunda randomização (51 pacientes) a mediana de idade foi mais avançada; Hipo: hipofracionada



Tabela 94 – Desfechos de eficácia.

Autor, ano	N	Sobrevida global, mediana (IC95%), meses	Sobrevida livre de progressão, mediana (IC95%)
		<p>Pacientes sem metilação MGMT, % (IC95%)</p> <p><u>12 meses</u> Radio: 21,3 (13,7–30,0) Radio + TMZ: 32,3 (23,0–42,0)</p> <p><u>18 meses</u> Radio: 12,7 (6,9–20,3) Radio + TMZ: 13,4 (7,3–21,2)</p> <p><u>24 meses</u> Radio: 3,8 (1,1–9,6) Radio + TMZ: 6,7 (2,7–13,1)</p>	
		<p>Pacientes com metilação MGMT, % (IC95%)</p> <p><u>12 meses</u> Radio: 29,9 (19,9–40,5) Radio + TMZ: 55,7 (44,7–65,3)</p> <p><u>18 meses</u> Radio: 13,6 (7,0–22,4) Radio + TMZ: 34,1 (24,4–44,0)</p> <p><u>24 meses</u> Radio: 4,1 (1,1–10,4) Radio + TMZ: 17,8 (10,5–26,7)</p>	
Perry et al. 2017 (213)	562	<p>HR para morte entre Radio + TMZ vs. Radio: Metilado: 0,53 (0,38; 0,73); p<0.001). Não metilado: 0,75 (0,56; 1.01); p = 0.055;</p>	NR
		<p>TMZ MGMT não metilado: 7 (5,7; 8,7) MGMT metilado: NR (10,1; NR)</p> <p>Radioterapia MGMT não metilado: 10,4 (8; 11,6) MGMT metilado: 9,6 (6,4; NR)</p> <p>TMZ x Radio: HR (metilado) = 0,69 (0,35; 1,16) HR (Não metilado) = 1,34 (0,92; 1,95)</p>	<p>Sobrevida livre de evento (progressão ou morte)</p> <p>TMZ MGMT não metilado: 3,3 (3,0; 3,5) MGMT metilado: 8,4 (5,5; 11,7)</p> <p>Radioterapia MGMT não metilado: 4,6 (3,7; 6,3) MGMT metilado: 4,6 (4,2; 5,0)</p> <p>TMZ x Radio: HR (metilado) = 0,53 (0,33; 0,86) HR (Não metilado) = 1,95 (1,41; 2,69)</p>
Wick et al. 2012 (111)	373		



Malmstrom et al. 2012 (110)	342		NR	<u>Não metilado</u>
				Qualquer radio: 7,0 (5,7; 8,3)
				TMZ: 6,8 (5,9; 7,7)
				HR = 1,16 (0,78; 1,72), p = 0,46 (NS)
				Sobrevida em 1 ano, % (IC95%):
				Qualquer radio: 26 (16; 37)
				TMZ: 16 (5; 27)
				<u>Metilado</u>
				Qualquer radio: 8,2 (6,6; 9,9)
				TMZ: 9,7 (8,0; 11,4)
HR = 0,64 (0,39; 1,04), p = 0,07 (NS)				
Sobrevida em 1 ano, % (IC95%):				
Qualquer radio: 26 (15; 37)				
TMZ: 32 (15; 49)				
<u>Temozolomida</u>				
Não metilado: 6,8 (5,9; 7,7)				
Metilado: 9,7 (8,0; 11,4)				
HR = 0,56 (0,34; 0,93), p = 0,02 (favorece metilado)				
Sobrevida em 1 ano, % (IC95%):				
Qualquer radio: 16 (5; 27)				
TMZ: 32 (15; 49)				
<u>Qualquer Radio</u>				
Não metilado: 7,0 (5,7; 8,3)				
Metilado: 8,2 (6,6; 9,9)				
HR = 0,97 (0,69; 1,38), p = 0,81 (NS)				
Sobrevida em 1 ano, % (IC95%):				
Qualquer radio: 26 (16; 37)				
TMZ: 26 (15; 37)				

N: frequência absoluta; IC95%: intervalo de confiança 95 %; NR: não relatado; Radio: radioterapia; TMZ: temozolomida; HR: hazard ratio.

Questão de Pesquisa 12: Qual a melhor duração de adjuvância com quimioterapia para gliomas grau III e IV (6 meses x 12 meses)?

1) Estratégias de busca

MEDLINE via Pubmed:

(((((("Radiotherapy"[Mesh]) OR "Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR radiotherapy OR Radiation Therapy)) OR (("Consolidation Chemotherapy"[Mesh] OR "Induction Chemotherapy"[Mesh] OR "Maintenance Chemotherapy"[Mesh] OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR chemotherapy OR temozolomide OR PCV OR procarbazine OR lomustine OR vincristine OR irinotecan OR bevacizumab OR carmustine)))) AND (("Glioblastoma"[Mesh] OR glioblastoma* OR Grade IV Astrocytoma* OR high-grade glioma OR high grade glioma OR anaplastic astrocytoma OR anaplastic oligodendroglioma OR anaplastic oligoastrocytoma OR



anaplastic ependymoma))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))

Data de acesso: 22/08/2017

Total: 1744 referências

EMBASE

((('glioblastoma'/exp OR 'glioblastoma' OR 'grade iv astrocytoma' OR 'high-grade glioma' OR 'high grade glioma' OR 'anaplastic astrocytoma' OR 'anaplastic oligoastrocytoma'/exp OR anaplastic oligoastrocytoma' OR 'anaplastic oligodendroglioma' OR 'anaplastic ependymoma'/exp OR 'anaplastic ependymoma') AND [embase]/lim) AND (('chemotherapy'/exp OR 'chemotherapy' OR 'temozolomide'/exp OR 'temozolomide' OR 'pcv' OR 'procarbazine'/exp OR 'procarbazine' OR 'lomustine'/exp OR 'lomustine' OR 'vincristine'/exp OR 'vincristine' OR 'irinotecan'/exp OR 'irinotecan' OR 'bevacizumab'/exp OR 'bevacizumab' OR 'radiotherapy'/exp OR 'radiotherapy') AND [embase]/lim) AND (('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND [embase]/lim)

Data de acesso: 22/08/2017

Total: 2792 referências

2) Seleção das evidências

Foram selecionados apenas estudos que comparassem os dois períodos de adjuvância (6 vs. 12 meses), no período pós-operatório, em indivíduos com glioma grau III e glioblastoma (glioma grau IV OMS).

Através das estratégias de busca acima foram recuperadas 4536 referências. Foram retiradas 682 duplicatas. Foram avaliadas, por título e resumo, um total de 3854 referências e dessas 122 foram selecionadas para uma triagem mais elaborada. Ao final, apenas dois estudos (99, 109) foram incluídos, sendo um ensaio clínico randomizado (99) e o outro uma análise posthoc de quatro ensaios clínicos randomizados (109).



10) Descrição dos estudos e seus resultados

A Tabela 95 exhibe as principais características dos estudos incluídos. A Tabela 96 mostra os resultados basais. Nas Tabelas 97 e 98 estão descritos os resultados de sobrevida e toxicidade, respectivamente.



Tabela 95 – Características basais dos estudos incluídos.

Autor, ano	Desenho	População	Objetivo	Intervenção	Comparador	Risco de viés
Bhandari et al. 2017 (99)	Ensaio Clínico Randomizado	40 pacientes adultos com glioblastoma.	Avaliar os desfechos de sobrevida e toxicidade da TMZ em 6 vs. 12 ciclos	Terapia concomitante de TMZ (75 mg/m ²) + TMZ 150 mg/m ² (primeiro ciclo) e 200 mg/m ² (para os ciclos subsequentes) por 6 meses (C-TMZ)	Terapia concomitante de TMZ (75 mg/m ²) + TMZ 150 mg/m ² (primeiro ciclo) e 200 mg/m ² (para os ciclos subsequentes) por 12 meses (E-TMZ)	Alto (não descreve sigilo de alocação, sem cegamento, amostra pequena)
Blumenthal et al. 2017 (109)	Análise <i>posthoc</i> de 4 ensaios clínicos randomizados	624 pacientes adultos com glioblastoma recém diagnosticado	Avaliar os desfechos de sobrevida em análise por conglomerado de 4 ECR	TMZ adjuvante por 6 ciclos (6C)	TMZ adjuvante por mais de 6 ciclos (>6C)	Incerto (apenas selecionou pacientes sem progressão após 6 ciclos de TMZ; análise <i>posthoc</i> de ECR retrospectiva)

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; TMZ: temozolomida; 6C: 6 ciclos.

Tabela 96 – Características basais dos estudos incluídos.

Autor, ano	N intervenção	N controle	Idade intervenção, mediana (variação), anos	Idade Controle, mediana (variação), anos	Masculino n(%) Intervenção	Masculino n(%) Controle	Seguimento, mediana (variação)
Bhandari et al. 2017 (99)	20	20	49 (19-65)	44 (19-62)	10 (50)	14 (70)	17,25 meses (5,31; 36,03)
Blumenthal et al. 2017 (109)	333	291	<50 anos: 36,6% ≥50 anos: 63,4%	<50 anos: 34% ≥50 anos: 66%	191 (57,4)	162 (55,7)	33,7 meses (2,0; 53,3)



Tabela 97 – Principais resultados de sobrevida.

Autor, ano	Sobrevida global, mediana	Sobrevida livre de progressão, mediana
Bhandari et al. 2017 (99)	C-TMZ: 15,4 meses E-TMZ: 23,8 meses	C-TMZ: 12,8 meses E-TMZ: 16,8 meses
	Em 2 anos: C-TMZ: 12,9 % E-TMZ: 35,5 % (p = 0,044, entre grupos)	Em 2 anos: C-TMZ: 16,4 % E-TMZ: 18,7 % (p = 0,069, entre grupos)
Blumenthal et al. 2017 (109)	6C: 24,9 meses (19,9; 28,7) >6C: 27,0 meses (21,5; 30,9)	6C: 10,4 meses (8,7; 11,9) >6C: 12,2 meses (9,4; 14,0)
	Em 2 anos (IC95%): 6C: 50,9% (44,7; 56,7) >6C: 53,9% (47,6; 59,7) HR: 0,92 p=0,52.	Em 2 anos (IC95%): 6C: 28,9% (23,5; 34,5) >6C: 19,4% (14,8; 24,5) HR: 0,80 (0,65; 0,98) p = 0,03
	MGMT status: Metilado: HR = 0,89 (0,63; 1,26), p = 0,51 Não metilado: HR = 0,85 (0,58; 1,25), p = 0,41	MGMT status: Metilado: HR = 0,65 (0,50; 0,85), p = 0,019 Não metilado: HR = 0,88 (0,64; 1,21), p = 0,43

TMZ: temozolomida; IC95%: intervalo de confiança de 95%; HR: Hazard ratio.



Tabela 98 – Eventos adversos relatados.

Evento Adverso	Autor, ano	
	Bhandari et al. 2017* (99)	
	C-TMZ	E-TMZ
Anorexia, n(%)	2 (10)	2 (10)
Fadiga, n(%)	10 (50)	9 (45)
Cefaleia, n(%)	3 (15)	2 (10)
Náusea, n (%)	4 (20)	3 (15)
Vômito, n(%)	2 (10)	3 (15)
Insônia, n(%)	1 (5)	2 (10)

*apenas eventos grau 2; TMZ: temozolomida.



Questão de Pesquisa 13: Qual o critério de monitorização do paciente com glioma (todos os graus) (RANO x Mc Donald X RECIST)?

1) Estratégia de busca

MEDLINE via Pubmed:

("Glioma"[Mesh] OR glioma OR brain tumor)) AND ((rano criteria) AND recist criteria)

Data de acesso: 04/08/2017

Total: 12 referências

EMBASE

((('recist' OR 'response evaluation criteria in solid tumors'/exp OR 'response evaluation criteria in solid tumors' OR 'mrecist') AND [embase]/lim) AND ('rano criteria' AND [embase]/lim)) AND (('glioma'/exp OR 'glioma') AND [embase]/lim)

Data de acesso: 04/08/2017

Total: 13 referências

2) Seleção das evidências

Somente foram consideradas elegíveis referências que comparecem os três critérios (RANO, RECIST e Mac Donald) em pacientes com glioma.

Através das estratégias de busca acima foram selecionadas 25 referências nas bases de dados Embase e Medline. Nenhuma duplicata foi encontrada. Foram excluídas 17 referências por meio da leitura de títulos e resumos. Dessa forma, oito estudos foram selecionados para a leitura do texto completo. Três referências foram excluídas, após a leitura completa: uma por avaliar condição diferente de glioma; uma por não comparar os critérios de resposta entre si; e uma por se tratar de resumo de congresso existente em mais de uma publicação avaliada (duplicata), sendo uma inclusa. Dessa forma, cinco referências foram incluídas: uma coorte retrospectiva (120) e quatro séries de casos (116-119).



11) Descrição dos estudos e seus resultados

A Tabela 99 mostra as principais características dos cinco estudos incluídos. Na Tabela 100 são exibidos os principais resultados de progressão e sobrevida, para cada um dos estudos, de acordo com os critérios adotados (RANO, RECIST ou Mac Donald).



Tabela 99 – Principais características dos estudos incluídos para a questão 13 do PCDT de Gliomas em Adultos.

Autor, ano	Desenho de estudo	Objetivo	População	Intervenção	Risco de viés
Kucharczyk et al. 2016 (120)	Coorte retrospectiva	Determinar qual dentre os critérios (RANO, RECIST e Mc Donald) permite a melhor classificação de pseudoregressão	130 pacientes adultos com glioblastoma	Aplicação dos critérios RANO, Mc Donald e RECIST	Moderado (dados não coletados diretamente; viés de não resposta)
Darlix et al. 2015 (116)	Série de casos (resumo)	Comparar os desfechos clínicos avaliados por Mac donal, RANO, e RECIST 1.1	109 pacientes adultos com gliomas grau III e IV	Aplicação dos critérios RANO, Mc Donald e RECIST	Alto (Série de casos; resumo sem muito detalhamento)
Hashimoto et al. 2013 (119)	Ensaio clínico fase II (único braço)	Avaliar dentre os três critérios (Mac Donald, RANO e RECIST) qual é o melhor para a medida de sobrevida global	50 pacientes com diagnóstico de glioblastoma recorrente em uso conjunto de TMZ e vacina WT1	Aplicação dos critérios RANO, Mc Donald e RECIST	Alto (Série de casos; resumo sem muito detalhamento)
Fabbro et al. 2012 (117)	Série de casos (resumo)	Comparar os desfechos clínicos avaliados pelos critérios de Mac Donald, RANO, e RECIST 1.1	45 pacientes adultos com glioblastoma em terapia conjunta DE RADIO + TMZ	Aplicação dos critérios RANO, Mc Donald e RECIST	Alto (Série de casos; resumo sem muito detalhamento)
Gallego Perez-Larraya et a. 2012 (118)	Série de casos	Comparar os desfechos clínicos avaliados pelos critérios de Mac Donald, RANO, e RECIST 1.1	78 pacientes adultos com glioblastoma recorrente e tratados com terapia de resgate de bevacizumabe + irinotecano	Aplicação dos critérios RANO, Mc Donald, RECIST + F e RECIST	Alto (série de casos)

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology criteria; TMZ: temozolomide; RADIO; radioterapia.



Tabela 100 – Principais resultados de progressão e sobrevida.

Autor, ano	Amostra (n)	Homens (%)	Idade, anos (DP)	Resultados de progressão	Resultados de sobrevida
Kucharczyk et al. 2016 (120)	130	84 (64)	56 (9,0)	Incidência de pseudoprogessão RANO: 0,15 (0,10; 0,22) Mac Donald: 0,19 (0,13; 0,27) RECIST: 0,23 (0,17; 0,31)	<p data-bbox="1406 363 2065 427">Sobrevida mediana (meses) de acordo com a resposta</p> <p data-bbox="1406 435 2065 571"><u>Estável</u> RANO: 12,5 Mac Donald: 12,0 RECIST: 11,6</p> <p data-bbox="1406 579 2065 715"><u>Pseudoprogessão</u> RANO: 13,0 Mac Donald: 11,8 RECIST: 9,9</p> <p data-bbox="1406 722 2065 858"><u>Progressão</u> RANO: 7,0 Mac Donald: 6,3 RECIST: 7,0</p> <p data-bbox="1406 866 2065 930">Sobrevida global - HR (IC 95%) - de acordo com a resposta</p> <p data-bbox="1406 938 2065 1074"><u>Estável</u> RANO: 0,52 (0,20; 1,35) Mac Donald: 0,51 (0,20; 1,31) RECIST: 0,48 (0,19; 1,23)</p> <p data-bbox="1406 1082 2065 1217"><u>Pseudoprogessão</u> RANO: 0,70 (0,35; 1,42) Mac Donald: 0,86 (0,47; 1,58) RECIST: 1,00 (0,57; 1,78)</p> <p data-bbox="1406 1225 2065 1361"><u>Progressão</u> RANO: 2,01 (1,16; 3,45) Mac Donald: 2,27 (1,28; 4,02) RECIST: 1,65 (0,89; 3,06)</p>



Autor, ano	Amostra (n)	Homens (%)	Idade, anos (DP)	Resultados de progressão	Resultados de sobrevida
					De acordo com os autores não houve diferença significativa para a sobrevida entre os três critérios
Darlix et al. 2015 (116)	109	NR	Mediana: 53	Duração média da melhor resposta RECIST: 3,7 meses Mac Donald: 3,3 meses RANO: 3,0 meses Correlação (κ) entre RANO e Mac Donald para mudanças > 20% nas medidas do FLAIR: 0,91.	NR



Autor, ano	Amostra (n)	Homens (%)	Idade, anos (DP)	Resultados de progressão	Resultados de sobrevida
Hashimoto et al. 2013 (119)	50	NR	NR	Taxa de consistência p/ resposta clínica (remissão ou progressão) Mac Donald x RECIST: 80% Mac Donald x RANO: 94% RECIST x RANO: 76,7%	Diferença em Sobrevida Global (entre os grupos de progressão): Mac Donald: de 8,3 a 14,5 meses RECIST: de 8,4 a 12,1 meses RANO: de 8,3 a 23,7 meses (O estudo conclui que o critério RANO é o melhor devido a essa maior amplitude)
Fabbro et al. 2012 (117)	45	NR	Mediana: 55 anos (35; 78)	Eficácia de acordo com cada critério <u>Mac Donald:</u> Resposta parcial: 17% Doença estável: 44% Progressão: 39% <u>RANO</u> Resposta parcial: 9% Doença estável: 40% Progressão: 51% <u>RECIST</u> Resposta parcial: 16% Doença estável: 67% Progressão: 16% Concordância (κ) entre testes: Mac Donald x RANO: 0,76 Mac Donald x RECIST: 0,41 Segundo o estudo os valores de concordância favorecem o	NR



Autor, ano	Amostra (n)	Homens (%)	Idade, anos (DP)	Resultados de progressão	Resultados de sobrevida
				critério RANO	
Gallego Perez-Larraya et al. 2012 (118)	78	62%	NR	Taxas de resposta entre os critérios <u>RECIST</u> Resposta completa: 9% Resposta parcial: 30% Resposta objetiva: 39% Doença estável: 45% Progressão: 16% <u>RECIST + F</u> Resposta completa: 8% Resposta parcial: 26% Resposta objetiva: 34% Doença estável: 48% Progressão: 18% <u>Mac Donald</u>	Mediana (IC 95%) de tempo livre de progressão RECIST: 13,6 (9,5; 17,6) RECIST + F: 12,3 (9,4; 15,2) Mac Donald: 12,7 (9,7; 15,7) RANO: 11,7 (9,3; 14,2) Somente pacientes com progressão difusa não captável RECIST + F: Redução de 39 dias RANO: Redução de 33 dias ($p=0,256$) se comparados a Mac Donald e RECIST. Todos os tempos livres de progressão para os 4 critérios se correlacionaram bem com tempo se sobrevida global ($p<0,001$)



Autor, ano	Amostra (n)	Homens (%)	Idade, anos (DP)	Resultados de progressão	Resultados de sobrevida
				Resposta completa: 9% Resposta parcial: 36% Resposta objetiva: 45% Doença estável: 39% Progressão: 16%	
				<u>RANO</u> Resposta completa: 8% Resposta parcial: 33% Resposta objetiva: 41% Doença estável: 41% Progressão: 18%	
				Comparação em termos de melhor resposta RECIST x RECIST + F: 0,92 (0,85; 0,99) RECIST x Mac Donald: 0,88 (0,79; 0,97) RECIST + F x Mac Donald: 0,81 (0,69; 0,92) RECIST x RANO: 0,81 (0,69; 0,92) RECIST + F x RANO: 0,83 (0,72; 0,93) Mac Donald x RANO: 0,92 (0,85; 0,99)	
				Comparação em termos do tipo de progressão RECIST x RECIST + F: 0,83 (0,72;	



Autor, ano	Amostra (n)	Homens (%)	Idade, anos (DP)	Resultados de progressão	Resultados de sobrevida
				0,95)	
				RECIST x Mac Donald: 0,98 (0,93; 1,00)	
				RECIST + F x Mac Donald: 0,81 (0,69; 0,93)	
				RECIST x RANO: 0,76 (0,62; 0,92)	
				RECIST + F x RANO: 0,92 (0,84; 1,00)	
				Mac Donald x RANO: 0,78 (0,65; 0,91)	

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology criteria; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; NR: Não relatado.

12) Referências

1. Chemotherapy for high-grade glioma. The Cochrane database of systematic reviews. 2002(4):Cd003913.
2. Blomgren H. Brain tumors. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 1996;35 Suppl 7:16-21.
3. Gutin PH, Posner JB. Neuro-oncology: diagnosis and management of cerebral gliomas--past, present, and future. Neurosurgery. 2000;47(1):1-8.
4. Chen C, Xu T, Chen J, Zhou J, Yan Y, Lu Y, et al. Allergy and risk of glioma: a meta-analysis. European journal of neurology. 2011;18(3):387-95.
5. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. The Lancet Oncology. 2016;17(11):1521-32.
6. Li Y. Association between fruit and vegetable intake and risk for glioma: A meta-analysis. Nutrition. 2014.
7. Zhao L, Zheng Z, Huang P. Diabetes mellitus and the risk of glioma: a meta-analysis. Oncotarget. 2016;7(4):4483-9.
8. Adel Fahmideh M, Schwartzbaum J, Frumento P, Feychting M. Association between DNA repair gene polymorphisms and risk of glioma: a systematic review and meta-analysis. Neuro-oncology. 2014;16(6):807-14.
9. Zhou P, Wei L, Xia X, Shao N, Qian X, Yang Y. Association between telomerase reverse transcriptase rs2736100 polymorphism and risk of glioma. The Journal of surgical research. 2014;191(1):156-60.
10. Galeone C, Malerba S, Rota M, Bagnardi V, Negri E, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of brain tumours. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2013;24(2):514-23.
11. Malerba S, Galeone C, Pelucchi C, Turati F, Hashibe M, La Vecchia C, et al. A meta-analysis of coffee and tea consumption and the risk of glioma in adults. Cancer causes & control : CCC. 2013;24(2):267-76.
12. Mandelzweig L, Novikov I, Sadetzki S. Smoking and risk of glioma: a meta-analysis. Cancer causes & control : CCC. 2009;20(10):1927-38.
13. Niedermaier T, Behrens G, Schmid D, Schlecht I, Fischer B, Leitzmann MF. Body mass index, physical activity, and risk of adult meningioma and glioma: A meta-analysis. Neurology. 2015;85(15):1342-50.

14. Saneei P, Willett W, Esmailzadeh A. Red and processed meat consumption and risk of glioma in adults: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2015;20(6):602-12.
15. Sergentanis TN, Tsigoulis G, Perlepe C, Ntanasis-Stathopoulos I, Tzanninis IG, Sergentanis IN, et al. Obesity and Risk for Brain/CNS Tumors, Gliomas and Meningiomas: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136974.
16. Wei Y, Zou D, Cao D, Xie P. Association between processed meat and red meat consumption and risk for glioma: a meta-analysis from 14 articles. *Nutrition*. 2015;31(1):45-50.
17. Myung SK, Ju W, McDonnell DD, Lee YJ, Kazinets G, Cheng CT, et al. Mobile phone use and risk of tumors: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5565-72.
18. Corle C, Makale M, Kesari S. Cell phones and glioma risk: a review of the evidence. *Journal of neuro-oncology*. 2012;106(1):1-13.
19. IARC. Non-Ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 102. Lyon: IARC; 2013.
20. Little MP, Rajaraman P, Curtis RE, Devesa SS, Inskip PD, Check DP, et al. Mobile phone use and glioma risk: comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e1147.
21. Deltour I, Auvinen A, Feychting M, Johansen C, Klæboe L, Sankila R, et al. Mobile phone use and incidence of glioma in the Nordic countries 1979-2008: consistency check. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2012;23(2):301-7.
22. Benson VS, Kirichek O, Beral V, Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis. *International journal of cancer*. 2015;136(10):2369-77.
23. Repacholi MH, Lerchl A, Roosli M, Sienkiewicz Z, Auvinen A, Breckenkamp J, et al. Systematic review of wireless phone use and brain cancer and other head tumors. *Bioelectromagnetics*. 2012;33(3):187-206.
24. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro-oncology*. 2012;14(11):1316-24.
25. Bowers DC, Nathan PC, Constine L, Woodman C, Bhatia S, Keller K, et al. Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer: a systematic review. *The Lancet Oncology*. 2013;14(8):e321-8.
26. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the

Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(21):1528-37.

27. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, Boyett JM, Hancock ML, Felix CA, et al. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9172):34-9.

28. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9840):499-505.

29. Davis F, Il'yasova D, Rankin K, McCarthy B, Bigner DD. Medical diagnostic radiation exposures and risk of gliomas. *Radiation research*. 2011;175(6):790-6.

30. Colman SD, Williams CA, Wallace MR. Benign neurofibromas in type 1 neurofibromatosis (NF1) show somatic deletions of the NF1 gene. *Nature genetics*. 1995;11(1):90-2.

31. Cichowski K, Shih TS, Schmitt E, Santiago S, Reilly K, McLaughlin ME, et al. Mouse models of tumor development in neurofibromatosis type 1. *Science (New York, NY)*. 1999;286(5447):2172-6.

32. Vogel KS, Klesse LJ, Velasco-Miguel S, Meyers K, Rushing EJ, Parada LF. Mouse tumor model for neurofibromatosis type 1. *Science (New York, NY)*. 1999;286(5447):2176-9.

33. Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, Sanson M, Zucman J, Marineau C, et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature*. 1993;363(6429):515-21.

34. Scoles DR, Huynh DP, Morcos PA, Coulsell ER, Robinson NG, Tamanoi F, et al. Neurofibromatosis 2 tumour suppressor schwannomin interacts with beta11-spectrin. *Nature genetics*. 1998;18(4):354-9.

35. Bruder CE, Ichimura K, Blennow E, Ikeuchi T, Yamaguchi T, Yuasa Y, et al. Severe phenotype of neurofibromatosis type 2 in a patient with a 7.4-MB constitutional deletion on chromosome 22: possible localization of a neurofibromatosis type 2 modifier gene? *Genes, chromosomes & cancer*. 1999;25(2):184-90.

36. Goutagny S, Kalamarides M. Meningiomas and neurofibromatosis. *Journal of neuro-oncology*. 2010;99(3):341-7.

37. Evans DG, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Newton V, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *The Quarterly journal of medicine*. 1992;84(304):603-18.

38. Perry A, Giannini C, Raghavan R, Scheithauer BW, Banerjee R, Margraf L, et al. Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2001;60(10):994-1003.

39. Larson JJ, van Loveren HR, Balko MG, Tew JM, Jr. Evidence of meningioma infiltration into cranial nerves: clinical implications for cavernous sinus meningiomas. *Journal of neurosurgery*. 1995;83(4):596-9.
40. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *The New England journal of medicine*. 1995;332(13):839-47.
41. Stark Z, Campbell LJ, Mitchell C, James PA, Heath JA, Boussioutas A, et al. Clinical problem-solving. Spot diagnosis. *The New England journal of medicine*. 2014;370(23):2229-36.
42. Bruwer Z, Algar U, Vorster A, Fieggen K, Davidson A, Goldberg P, et al. Predictive genetic testing in children: constitutional mismatch repair deficiency cancer predisposing syndrome. *Journal of genetic counseling*. 2014;23(2):147-55.
43. Bouffet E, Larouche V, Campbell BB, Merico D, de Borja R, Aronson M, et al. Immune Checkpoint Inhibition for Hypermutant Glioblastoma Multiforme Resulting From Germline Biallelic Mismatch Repair Deficiency. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(19):2206-11.
44. Wrensch M, Lee M, Miike R, Newman B, Barger G, Davis R, et al. Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls. *American journal of epidemiology*. 1997;145(7):581-93.
45. Malmer B, Gronberg H, Bergenheim AT, Lenner P, Henriksson R. Familial aggregation of astrocytoma in northern Sweden: an epidemiological cohort study. *International journal of cancer*. 1999;81(3):366-70.
46. Blumenthal DT, Cannon-Albright LA. Familiality in brain tumors. *Neurology*. 2008;71(13):1015-20.
47. Malmer B, Iselius L, Holmberg E, Collins A, Henriksson R, Gronberg H. Genetic epidemiology of glioma. *British journal of cancer*. 2001;84(3):429-34.
48. Sadetzki S, Bruchim R, Oberman B, Armstrong GN, Lau CC, Claus EB, et al. Description of selected characteristics of familial glioma patients - results from the Gliogene Consortium. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(6):1335-45.
49. Bainbridge MN, Armstrong GN, Gramatges MM, Bertuch AA, Jhangiani SN, Doddapaneni H, et al. Germline mutations in shelterin complex genes are associated with familial glioma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(1):384.
50. Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ, Aoude LG, Quesada V, Ding Z, et al. POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma. *Nature genetics*. 2014;46(5):478-81.
51. Shi J, Yang XR, Ballew B, Rotunno M, Calista D, Fargnoli MC, et al. Rare missense variants in POT1 predispose to familial cutaneous malignant melanoma. *Nature genetics*. 2014;46(5):482-6.

52. Shete S, Hosking FJ, Robertson LB, Dobbins SE, Sanson M, Malmer B, et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. *Nature genetics*. 2009;41(8):899-904.
53. Wrensch M, Jenkins RB, Chang JS, Yeh RF, Xiao Y, Decker PA, et al. Variants in the CDKN2B and RTEL1 regions are associated with high-grade glioma susceptibility. *Nature genetics*. 2009;41(8):905-8.
54. Sanson M, Hosking FJ, Shete S, Zelenika D, Dobbins SE, Ma Y, et al. Chromosome 7p11.2 (EGFR) variation influences glioma risk. *Human molecular genetics*. 2011;20(14):2897-904.
55. Dobbins SE, Broderick P, Melin B, Feychting M, Johansen C, Andersson U, et al. Common variation at 10p12.31 near MLLT10 influences meningioma risk. *Nature genetics*. 2011;43(9):825-7.
56. Gu J, Liu Y, Kyritsis AP, Bondy ML. Molecular epidemiology of primary brain tumors. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2009;6(3):427-35.
57. Jiang J, Quan XF, Zhang L, Wang YC. The XRCC3 Thr241Met polymorphism influences glioma risk - a meta-analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2013;14(5):3169-73.
58. Backes DM, Siddiq A, Cox DG, Calboli FC, Gaziano JM, Ma J, et al. Single-nucleotide polymorphisms of allergy-related genes and risk of adult glioma. *Journal of neuro-oncology*. 2013;113(2):229-38.
59. Schwartzbaum J, Ahlbom A, Malmer B, Lonn S, Brookes AJ, Doss H, et al. Polymorphisms associated with asthma are inversely related to glioblastoma multiforme. *Cancer research*. 2005;65(14):6459-65.
60. Amirian E, Liu Y, Scheurer ME, El-Zein R, Gilbert MR, Bondy ML. Genetic variants in inflammation pathway genes and asthma in glioma susceptibility. *Neuro-oncology*. 2010;12(5):444-52.
61. Wiemels JL, Wiencke JK, Kelsey KT, Moghadassi M, Rice T, Urayama KY, et al. Allergy-related polymorphisms influence glioma status and serum IgE levels. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007;16(6):1229-35.
62. Michaud DS, Siddiq A, Cox DG, Backes DM, Calboli FC, Sughrue ME, et al. Mannose-binding lectin 2 gene and risk of adult glioma. *PLoS One*. 2013;8(4):e61117.
63. Ferraz-Filho JR, Santana-Netto PV, Rocha-Filho JA, Sgnolf A, Mauad F, Sanches RA. Application of magnetic resonance spectroscopy in the differentiation of high-grade brain neoplasm and inflammatory brain lesions. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2009;67(2a):250-3.

64. Hutter A, Schwetye KE, Bierhals AJ, McKinstry RC. Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimaging clinics of North America*. 2003;13(2):237-50, x-xi.
65. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016;131(6):803-20.
66. Dellaretti M, Touzet G, Reyns N, Dubois F, Gusmao S, Pereira JL, et al. Correlation between magnetic resonance imaging findings and histological diagnosis of intrinsic brainstem lesions in adults. *Neuro-oncology*. 2012;14(3):381-5.
67. Rachinger W, Grau S, Holtmannspotter M, Herms J, Tonn JC, Kreth FW. Serial stereotactic biopsy of brainstem lesions in adults improves diagnostic accuracy compared with MRI only. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(10):1134-9.
68. Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21 Suppl 5:v190-3.
69. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25 Suppl 3:iii93-101.
70. Rossetti AO, Stupp R. Epilepsy in brain tumor patients. *Current opinion in neurology*. 2010;23(6):603-9.
71. Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *The Lancet Oncology*. 2012;13(9):e375-82.
72. De Groot M, Toering S, Douw L, Vecht C, Klein M, Aronica E, et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam monotherapy in patients with primary brain tumors and epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:101.
73. Kim YH, Kim T, Joo JD, Han JH, Kim YJ, Kim IA, et al. Survival benefit of levetiracetam in patients treated with concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for glioblastoma multiforme. *Cancer*. 2015;121(17):2926-32.
74. Lim DA, Tarapore P, Chang E, Burt M, Chakalian L, Barbaro N, et al. Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study. *Journal of neuro-oncology*. 2009;93(3):349-54.
75. Merrell RT, Anderson SK, Meyer FB, Lachance DH. Seizures in patients with glioma treated with phenytoin and levetiracetam. *Journal of neurosurgery*. 2010;113(6):1176-81.

76. Rosati A, Buttolo L, Stefani R, Todeschini A, Cenzato M, Padovani A. Efficacy and safety of levetiracetam in patients with glioma: a clinical prospective study. *Archives of neurology*. 2010;67(3):343-6.
77. Rossetti AO, Jeckelmann S, Novy J, Roth P, Weller M, Stupp R. Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. *Neuro-oncology*. 2014;16(4):584-8.
78. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of neurosurgery*. 2001;95(2):190-8.
79. Gaber M, Selim H, El-Nahas T. Prospective study evaluating the radiosensitizing effect of reduced doses of temozolomide in the treatment of Egyptian patients with glioblastoma multiforme. *Cancer management and research*. 2013;5:349-56.
80. Claus EB, Walsh KM, Wiencke JK, Molinaro AM, Wiemels JL, Schildkraut JM, et al. Survival and low-grade glioma: the emergence of genetic information. *Neurosurgical focus*. 2015;38(1):E6.
81. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9490):985-90.
82. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996;36(3):549-56.
83. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(9):2267-76.
84. Marsh JC, Godbole R, Diaz AZ, Giolda BT, Turian JV. Sparing of the hippocampus, limbic circuit and neural stem cell compartment during partial brain radiotherapy for glioma: a dosimetric feasibility study. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2011;55(4):442-9.
85. McDonald MW, Shu HK, Curran WJ, Jr., Crocker IR. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;79(1):130-6.
86. Sutera PA, Bernard ME, Gill BS, Quan K, Engh JA, Burton SA, et al. Salvage stereotactic radiosurgery for recurrent gliomas with prior radiation therapy. *Future oncology*. 2017;13(29):2681-90.

87. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *The New England journal of medicine*. 2016;374(14):1344-55.
88. Prabhu RS, Won M, Shaw EG, Hu C, Brachman DG, Buckner JC, et al. Effect of the addition of chemotherapy to radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma: secondary analysis of RTOG 98-02. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(6):535-41.
89. Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(25):3065-70.
90. Reijneveld JC, Taphoorn MJ, Coens C, Bromberg JE, Mason WP, Hoang-Xuan K, et al. Health-related quality of life in patients with high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1533-42.
91. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(16):2563-9.
92. Chakravarti A, Wang M, Aldape KD, Sulman EP, Bredel M, Magliocco AM, et al. A revised RTOG recursive partitioning analysis (RPA) model for glioblastoma based upon multiplatform biomarker profiles. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(15_suppl):2001-.
93. Yang F, Yang P, Zhang C, Wang Y, Zhang W, Hu H, et al. Stratification according to recursive partitioning analysis predicts outcome in newly diagnosed glioblastomas. *Oncotarget*. 2017;8(26):42974-82.
94. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, Blackwood MS, Arena VC, Gilder JC, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery*. 2002;51(2):343-55; discussion 55-7.
95. Khan L, Soliman H, Sahgal A, Perry J, Xu W, Tsao MN. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(8):Cd011475.
96. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(5):459-66.
97. Lam N, Chambers CR. Temozolomide plus radiotherapy for glioblastoma in a Canadian province: efficacy versus effectiveness and the impact of O6-methylguanine-DNA-

methyltransferase promoter methylation. *Journal of oncology pharmacy practice* : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. 2012;18(2):229-38.

98. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevidis M, Verigos C, Misailidou D, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(10):2372-7.

99. Bhandari M, Gandhi AK, Devnani B, Kumar P, Sharma DN, Julka PK. Comparative study of adjuvant temozolomide six cycles versus extended 12 cycles in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;11(5):XC04-XC8.

100. Feng E, Sui C, Wang T, Sun G. Temozolomide with or without Radiotherapy in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis. *European Neurology*. 2017;77(3-4):201-10.

101. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(4):Cd007415.

102. Karacetin D, Okten B, Yalcin B, Incekara O. Concomitant temozolomide and radiotherapy versus radiotherapy alone for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Journal of BUON* : official journal of the Balkan Union of Oncology. 2011;16(1):133-7.

103. Kocher M, Frommolt P, Borberg SK, Ruhl U, Steingraber M, Niewald M, et al. Randomized study of postoperative radiotherapy and simultaneous temozolomide without adjuvant chemotherapy for glioblastoma. *Strahlentherapie und Onkologie* : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]. 2008;184(11):572-9.

104. Mao Y, Yao Y, Zhang LW, Lu YC, Chen ZP, Zhang JM, et al. Does Early Postsurgical Temozolomide Plus Concomitant Radiochemotherapy Regimen Have Any Benefit in Newly-diagnosed Glioblastoma Patients? A Multi-center, Randomized, Parallel, Open-label, Phase II Clinical Trial. *Chinese medical journal*. 2015;128(20):2751-8.

105. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2017;376(11):1027-37.

106. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(10):987-96.

107. Szczepanek D, Marchel A, Moskał M, Krupa M, Kunert P, Trojanowski T. Efficacy of concomitant and adjuvant temozolomide in glioblastoma treatment. A multicentre randomized study. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2013;47(2):101-8.

108. Van Den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, et al. Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion: An Intergroup trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34.
109. Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, Kim MM, Burt Nabors L, Mason WP, et al. Is more better? the impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: A secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro-oncology*. 2017;19(8):1119-26.
110. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(9):916-26.
111. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(7):707-15.
112. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4733-40.
113. Wick W, Stupp R, Gorlia T, Bendszus M, Brandes AA, Voss MJ, et al. Sequence of bevacizumab and lomustine in patients with first progression of a glioblastoma: Phase II eortc study 26101. *Neuro-oncology*. 2016;18:iv11.
114. Wick W, Brandes AA, Gorlia T, Bendszus M, Sahm F, Taal W, et al. EORTC 26101 phase III trial exploring the combination of bevacizumab and lomustine in patients with first progression of a glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34.
115. Combs SE, Schulz-Ertner D, Moschos D, Thilmann C, Huber PE, Debus J. Fractionated stereotactic radiotherapy of optic pathway gliomas: tolerance and long-term outcome. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;62(3):814-9.
116. Darlix A, Langlois C, Laigre M, Castan F, Bauchet L, Duffau H, et al. Evaluating the response to bevacizumab in high grade gliomas: The importance of clinical assessment. *Neuro-oncology*. 2015;17:v158.
117. Fabbro M, Laigre M, Langlois C, Castan F, Bauchet L, Duffau H, et al. Antiangiogenic treatment (AT) in glioblastoma multiform tumors (GBM): Imaging but also clinical assessment: Correlation between mcdonald, rano and recist 1.1 criteria. *Neuro-oncology*. 2012;14:iii60.
118. Gallego Perez-Larraya J, Lahutte M, Petrirena G, Reyes-Botero G, Gonzalez-Aguilar A, Houillier C, et al. Response assessment in recurrent glioblastoma treated with irinotecan-bevacizumab: comparative analysis of the Macdonald, RECIST, RANO, and RECIST + F criteria. *Neuro-oncology*. 2012;14(5):667-73.

119. Hashimoto N, Chiba Y, Tsuboi A, Kinoshita M, Hirayama R, Kagawa N, et al. A direct comparison of response assessments in a phase II clinical trial of wt1 peptide vaccination; macdonald, recist and rano criteria. *Neuro-oncology*. 2013;15:iii111.
120. Kucharczyk MJ, Parpia S, Whitton A, Greenspoon JN. Evaluation of pseudoprogression in patients with glioblastoma. *Neuro-Oncology Practice*. 2017;4(2):128-34.
121. Saúde. BMD. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. 13 ed. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI, 2011. 110p. 2011.
122. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº375, de 10 de novembro de 2009. Aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde. In: Ministério da Saúde, editor. Brasília2009.
123. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;358:j4008.
124. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011.
125. Wells G SB, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2013.
126. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011;155(8):529-36.
127. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924.
128. Wang G, Xu S, Cao C, Dong J, Chu Y, He G, et al. Evidence from a large-scale meta-analysis indicates eczema reduces the incidence of glioma. *Oncotarget*. 2016;7(38):62598-606.
129. Xin Y, Hao S, Lu J, Wang Q, Zhang L. Association of ERCC1 C8092A and ERCC2 Lys751Gln polymorphisms with the risk of glioma: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e95966.
130. Xu C, Yuan L, Tian H, Cao H, Chen S. Association of the MTHFR C677T polymorphism with primary brain tumor risk. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2013;34(6):3457-64.
131. Yao L, Ji G, Gu A, Zhao P, Liu N. An updated pooled analysis of glutathione S-transferase genotype polymorphisms and risk of adult gliomas. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2012;13(1):157-63.

132. Zhang JN, Yi SH, Zhang XH, Liu XY, Mao Q, Li SQ, et al. Association of p53 Arg72Pro and MDM2 SNP309 polymorphisms with glioma. *Genetics and Molecular Research*. 2012;11(4):3618-28.
133. Tan D, Xu J, Li Y, Lai R. Association between +61G polymorphism of the EGF gene and glioma risk in different ethnicities: a meta-analysis. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2010;222(4):229-35.
134. Pyo JS, Kim NY, Kim RH, Kang G. Concordance analysis and diagnostic test accuracy review of IDH1 immunohistochemistry in glioblastoma. *Brain tumor pathology*. 2016;33(4):248-54.
135. Ballester LY, Fuller GN, Powell SZ, Sulman EP, Patel KP, Luthra R, et al. Retrospective analysis of molecular and immunohistochemical characterization of 381 primary brain tumors. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2017;76(3):179-88.
136. Gondim DD, Gener MAH, Cheng L, Hattab EM. Determining IDH status in gliomas using IDH1 R132H antibody and polymerase chain reaction. *Laboratory Investigation*. 2017;97:433A.
137. Carter JH, McNulty S, Cottrell C, Heusel J. Targeted NGS in molecular subtyping of lower-grade diffuse gliomas: Application of the WHO's 2016 revised criteria for CNS tumors. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2016;18(6):1009.
138. Takano S, Kato Y, Yamamoto T, Liu X, Ishikawa E, Kaneko MK, et al. Diagnostic advantage of double immunohistochemistry using two mutation-specific anti-IDH antibodies (HMab-1 and MsMab-1) in gliomas. *Brain Tumor Pathology*. 2015;32(3):169-75.
139. Catteau A, Girardi H, Monville F, Poggionovo C, Carpentier S, Frayssinet V, et al. A new sensitive PCR assay for one-step detection of 12 IDH1/2 mutations in glioma. *Acta neuropathologica communications*. 2014;2:58.
140. Agarwal S, Sharma MC, Jha P, Pathak P, Suri V, Sarkar C, et al. Comparative study of IDH1 mutations in gliomas by immunohistochemistry and DNA sequencing. *Neuro-Oncology*. 2013;15(6):718-26.
141. Choi J, Lee EY, Shin KJ, Minn YK, Kim J, Kim SH. IDH1 mutation analysis in low cellularity specimen: A limitation of diagnostic accuracy and a proposal for the diagnostic procedure. *Pathology Research and Practice*. 2013;209(5):284-90.
142. Egoavil CM, Paya A, Irlas E, Garcia-Martinez A, Soto JL, Castillejo A, et al. Validation of immunohistochemistry for identification of IDH1 mutation in gliomas. *Laboratory Investigation*. 2013;93:474A.
143. Perrech M, Dreher L, Röhn G, Goldbrunner R, Timmer M. Analysis of IDH1 mutation expression in human astrocytomas by RT-PCR. *Neuro-Oncology*. 2013;15:iii149.

144. Lee D, Suh YL, Kang SY, Park TI, Jeong JY, Kim SH. IDH1 mutations in oligodendroglial tumors: Comparative analysis of direct sequencing, pyrosequencing, immunohistochemistry, nested PCR and PNA-mediated clamping PCR. *Brain Pathology*. 2013;23(3):285-93.
145. Loussouarn D, Le Loupp AG, Frenel JS, Leclair F, Von Deimling A, Aumont M, et al. Comparison of immunohistochemistry, DNA sequencing and allele-specific PCR for the detection of IDH1 mutations in gliomas. *International Journal of Oncology*. 2012;40(6):2058-62.
146. Preusser M, Wohrer A, Stary S, Hoftberger R, Streubel B, Hainfellner JA. Value and limitations of immunohistochemistry and gene sequencing for detection of the IDH1-R132H mutation in diffuse glioma biopsy specimens. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2011;70(8):715-23.
147. Boisselier B, Marie Y, Labussière M, Ciccarino P, Desestret V, Wang X, et al. COLD PCR HRM: A highly sensitive detection method for IDH1 mutations. *Human Mutation*. 2010;31(12):1360-5.
148. Capper D, Weissert S, Balss J, Habel A, Meyer J, Jager D, et al. Characterization of R132H mutation-specific IDH1 antibody binding in brain tumors. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2010;20(1):245-54.
149. Rajshekhar V, Chandy MJ. Computerized tomography-guided stereotactic surgery for brainstem masses: A risk-benefit analysis in 71 patients. *Journal of neurosurgery*. 1995;82(6):976-81.
150. Marques JRLDM, Fernandes M, Passos J, Azevedo AL, Costa I, Nunes JMDA, et al. Brainstem gliomas in adult patients. *European journal of neurology*. 2015;22:314.
151. Manoj N, Arivazhagan A, Bhat D, Arvinda H, Mahadevan A, Santosh V, et al. Stereotactic biopsy of brainstem lesions: Techniques, efficacy, safety, and disease variation between adults and children: A single institutional series and review. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2014;5(1):32-9.
152. Shad A, Green A, Bojanic S, Aziz T. Awake stereotactic biopsy of brain stem lesions: technique and results. *Acta neurochirurgica*. 2005;147(1):47-9; discussion 9-50.
153. Boviatsis EJ, Kouyialis AT, Stranjalis G, Korfiatis S, Sakas DE. CT-guided stereotactic biopsies of brain stem lesions: Personal experience and literature review. *Neurological Sciences*. 2003;24(3):97-102.
154. Boviatsis EJ, Voumvourakis K, Goutas N, Kazdaglis K, Kittas C, Kelekis DA. Stereotactic biopsy of brain stem lesions. *Minimally Invasive Neurosurgery*. 2001;44(4):226-9.
155. Armstrong TS, Wefel JS, Wang M, Gilbert MR, Won M, Bottomley A, et al. Net clinical benefit analysis of radiation therapy oncology group 0525: a phase III trial comparing conventional adjuvant temozolomide with dose-intensive temozolomide in patients with

newly diagnosed glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(32):4076-84.

156. Balana C, De Las Penas R, Sepulveda JM, Gil-Gil MJ, Luque R, Gallego O, et al. Bevacizumab and temozolomide versus temozolomide alone as neoadjuvant treatment in unresected glioblastoma: the GENOM 009 randomized phase II trial. *Journal of neuro-oncology*. 2016;127(3):569-79.
157. Chauffer B, Feuvret L, Bonnetain F, Taillandier L, Frappaz D, Taillia H, et al. Randomized phase II trial of irinotecan and bevacizumab as neo-adjuvant and adjuvant to temozolomide-based chemoradiation compared with temozolomide-chemoradiation for unresectable glioblastoma: Final results of the TEMAVIR study from ANOCEF. *Annals of Oncology*. 2014;25(7):1442-7.
158. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(8):709-22.
159. Taphoorn MJB, Henriksson R, Bottomley A, Cloughesy T, Wick W, Mason WP, et al. Health-related quality of life in a randomized phase III study of bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2166-75.
160. Hofland KF, Hansen S, Sorensen M, Engelholm S, Schultz HP, Muhic A, et al. Neoadjuvant bevacizumab and irinotecan versus bevacizumab and temozolomide followed by concomitant chemoradiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme: A randomized phase II study. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2014;53(7):939-44.
161. Chang SM, Zhang P, Cairncross JG, Gilbert MR, Bahary JP, Dolinskas C, et al. Results of NRG oncology/RTOG 9813: A phase III randomized study of radiation therapy (RT) and temozolomide (TMZ) versus RT and nitrosourea (NU) therapy for anaplastic astrocytoma (AA). *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15).
162. Kim IH, Park CK, Heo DS, Kim CY, Rhee CH, Nam DH, et al. Radiotherapy followed by adjuvant temozolomide with or without neoadjuvant ACNU-CDDP chemotherapy in newly diagnosed glioblastomas: a prospective randomized controlled multicenter phase III trial. *Journal of neuro-oncology*. 2011;103(3):595-602.
163. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(32):4085-91.
164. Wakabayashi T, Natsume A, Mizusawa J, Katayama H, Fukuda H, Shibui S. JCOG0911 integra trial: A randomized screening phase II trial of chemoradiotherapy with interferon β plus temozolomide versus chemoradiotherapy with temozolomide alone for newly-diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2014;16:v21.

165. De Groot M TS, Douw L, Vecht C, Klein M, Aronica E, Heimans J, Reijneveld J. Efficacy and tolerability of levetiracetam monotherapy in patients with primary brain tumors and epilepsy. *Epilepsia*. 2009;12:iii1–iii66.
166. Kim YH KT, Joo JD, Han JH, Kim YJ, Kim IA, Yun CH, Kim CY. Survival benefit of levetiracetam in patients treated with concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for glioblastoma multiforme. *Cancer*. 2015;121(17):2926-32.
167. Merrell RT AS, Meyer FB, Lachance DH. Seizures in patients with glioma treated with phenytoin and levetiracetam. *Journal of neurosurgery*. 2010;113(6):1176-81.
168. Rosati A BL, Stefani R, Todeschini A, Cenzato M, Padovani A. . Efficacy and safety of levetiracetam in patients with glioma: a clinical prospective study. *Archives of neurology* 2010;67(3):343-6.
169. Wagner GL WE, Van Donselaar CA, Vecht CJ. Levetiracetam: preliminary experience in patients with primary brain tumours. *Seizure*. 2003;12(8):585-6.
170. Rossetti AO JS, Novy J, Roth P, Weller M, Stupp R. Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. *Neuro-oncology*. 2013;16(4):584-8.
171. Lim DA TP, Chang E, Burt M, Chakalian L, Barbaro N, Chang S, Lamborn KR, McDermott MW. Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study. *Journal of neuro-oncology*. 2009;93(3):349-54.
172. Huang S CJ, Wang L. Epileptic seizures in patients with glioma: A single centrebased study in China. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;16(3):673-9.
173. Iuchi T HY, Kawasaki K, Sakaida T. Epilepsy in patients with gliomas: incidence and control of seizures. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015;22(1):87-91.
174. Woo PY CD, Chan KY, Wong WK, Po YC, Kwok JC, Poon WS. Risk factors for seizures and antiepileptic drug-associated adverse effects in high-grade glioma patients: A multicentre, retrospective study in Hong Kong. *Surgical practice*. 2015;19(1):2-8.
175. Chaichana KL PS, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A. Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. *Journal of neurosurgery*. 2009;111(2):282-92.
176. Chang EF PM, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, Berger MS. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2008;108(2):227-35.

177. Lombardi G, Pambuku A, Bellu L, Farina M, Della Puppa A, Denaro L, et al. Effectiveness of antiangiogenic drugs in glioblastoma patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017;111:94-102.
178. Khasraw M, Ameratunga MS, Grant R, Wheeler H, Pavlakis N. Antiangiogenic therapy for high-grade glioma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(9):Cd008218.
179. Li Y, Hou M, Lu G, Ciccone N, Wang X, Zhang H. The prognosis of anti-angiogenesis treatments combined with standard therapy for newly diagnosed glioblastoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2016;11(12).
180. Wick W, Chinot OL, Bendszus M, Mason W, Henriksson R, Saran F, et al. Evaluation of pseudoprogression rates and tumor progression patterns in a phase III trial of bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2016;18(10):1434-41.
181. Saran F, Chinot OL, Henriksson R, Mason W, Wick W, Cloughesy T, et al. Bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: Comprehensive safety results during and after first-line therapy. *Neuro-Oncology*. 2016;18(7):991-1001.
182. Taphoorn MJ, Henriksson R, Bottomley A, Cloughesy T, Wick W, Mason WP, et al. Health-Related Quality of Life in a Randomized Phase III Study of Bevacizumab, Temozolomide, and Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2166-75.
183. Balana C, De Las Penas R, Sepúlveda JM, Gil-Gil MJ, Luque R, Gallego O, et al. Bevacizumab and temozolomide versus temozolomide alone as neoadjuvant treatment in unresected glioblastoma: the GENOM 009 randomized phase II trial. *Journal of neuro-oncology*. 2016;127(3):569-79.
184. Gilbert MR, Pugh SL, Aldape K, Sorensen AG, Mikkelsen T, Penas-Prado M, et al. NRG oncology RTOG 0625: a randomized phase II trial of bevacizumab with either irinotecan or dose-dense temozolomide in recurrent glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*. 2016;131(1):193-9.
185. Hofland KF, Hansen S, Sorensen M, Engelholm S, Schultz HP, Muhic A, et al. Neoadjuvant bevacizumab and irinotecan versus bevacizumab and temozolomide followed by concomitant chemoradiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme: A randomized phase II study. *Acta Oncologica*. 2014;53(7):939-44.
186. Bonnetain F, Dabakuyo TS, Pozet A, Feuvret L, Taillandier L, Frappaz D, et al. Impact of bevacizumab added to temozolomide-chemoradiation on time to health-related quality of life deterioration in unresectable glioblastoma: Results of a phase II randomized clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15).
187. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4733-40.

188. Weathers SP, Han X, Liu DD, Conrad CA, Gilbert MR, Loghin ME, et al. A randomized phase II trial of standard dose bevacizumab versus low dose bevacizumab plus lomustine (CCNU) in adults with recurrent glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*. 2016;129(3):487-94.
189. Taphoorn M, Bottomley A, Coens C, Reijneveld J, Gorlia T, Brandes AA, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in patients with progressive glioblastoma treated with combined bevacizumab and lomustine versus lomustine only (randomized phase iii EORTC study 26101). *Neuro-Oncology*. 2016;18:vi157.
190. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(9):943-53.
191. Field KM, Simes J, Nowak AK, Cher L, Wheeler H, Hovey EJ, et al. Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology*. 2015;17(11):1504-13.
192. Hovey EJ, Field KM, Rosenthal M, Nowak AK, Cher L, Wheeler H, et al. Continuing or ceasing bevacizumab at disease progression: Results from the CABARET study, a prospective randomized phase II trial in patients with recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15).
193. Brandes AA, Finocchiaro G, Zagonel V, Reni M, Caserta C, Fabi A, et al. AVAREG: A phase II, randomized, noncomparative study of fotemustine or bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2016;18(9):1304-12.
194. Reardon DA, Desjardins A, Peters K, Gururangan S, Sampson J, Rich JN, et al. Phase II study of metronomic chemotherapy with bevacizumab for recurrent glioblastoma after progression on bevacizumab therapy. *Journal of neuro-oncology*. 2011;103(2):371-9.
195. Yonezawa H, Hirano H, Uchida H, Habu M, Hanaya R, Oyoshi T, et al. Efficacy of bevacizumab therapy for unresectable malignant glioma: A retrospective analysis. *Molecular and Clinical Oncology*. 2017;6(1):105-10.
196. Wiestler B, Radbruch A, Osswald M, Combs SE, Jungk C, Winkler F, et al. Towards optimizing the sequence of bevacizumab and nitrosoureas in recurrent malignant glioma. *Journal of neuro-oncology*. 2014;117(1):85-92.
197. Niyazi M, Ganswindt U, Schwarz SB, Kreth FW, Tonn JC, Geisler J, et al. Irradiation and bevacizumab in high-grade glioma retreatment settings. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(1):67-76.
198. Reardon DA, Herndon JE, 2nd, Peters K, Desjardins A, Coan A, Lou E, et al. Outcome after bevacizumab clinical trial therapy among recurrent grade III malignant glioma patients. *Journal of neuro-oncology*. 2012;107(1):213-21.

199. Kreisl TN, Zhang W, Odia Y, Shih JH, Butman JA, Hammoud D, et al. A phase II trial of single-agent bevacizumab in patients with recurrent anaplastic glioma. *Neuro-oncology*. 2011;13(10):1143-50.
200. Chamberlain MC JS. Bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic oligodendroglioma. *Cancer*. 2009;115(8):1734-43.
201. Chamberlain MC JS. Salvage chemotherapy with bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic astrocytoma. *Journal of neuro-oncology*. 2009;91(3):359-67.
202. Desjardins A RD, Herndon JE, Marcello J, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Bailey L, Bigner DD. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(21):7068-73.
203. Ye JM YM, Kranz S, Lo P. A 10 year retrospective study of surgical outcomes of adult intracranial pilocytic astrocytoma. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014;21(12):2160-4.
204. Johnson DR BP, Galanis E, Hammack JE. Pilocytic astrocytoma survival in adults: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute. *Journal of neuro-oncology*. 2012;108(1):187-93.
205. Ishkanian A LN, Xu W, Millar BA, Payne D, Mason W, Sahgal A. Upfront observation versus radiation for adult pilocytic astrocytoma. *Cancer*. 2011;117(17):4070-9.
206. Ellis JA WA, Balmaceda C, Canoll P, Bruce JN, Sisti MB. Rapid recurrence and malignant transformation of pilocytic astrocytoma in adult patients. *Journal of neuro-oncology*. 2009;95:377.
207. Brown PD BJ, O'Fallon JR, Iturria NL, Brown CA, O'Neill BP, Scheithauer BW, Dinapoli RP, Arusell RM, Abrams RA, Curran WJ. Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytomas: a prospective multicenter clinical trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;58(4):1153-60.
208. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, Iturria NL, Brown CA, O'Neill BP, et al. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein mini-mental state examination. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(13):2519-24.
209. Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ, Eltringham JR, Morantz RA, Schulman SF, et al. A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. *Journal of neurosurgery*. 1993;78(6):909-14.
210. Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;52(2):316-24.

211. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9490):985-90.
212. Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, Bolla M, Menten J, Rutten EH, et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). EORTC Radiotherapy Co-operative Group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1998;34(12):1902-9.
213. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(11):1027-37.