

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Joana Spaggiari Marra

Sobrevida após radioterapia para gliomas de
alto grau

Ribeirão Preto – São Paulo

2016

Joana Spaggiari Marra

Sobrevida após radioterapia para gliomas de alto grau

Survival for high grade glioma after radiotherapy

Dissertação apresentada à Universidade de São Paulo, para a obtenção de Título de Mestre – na Área de Física Médica, Opção: Radioterapia e Física Médica; obtido no Programa Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física Médica

Orientador: Prof. Dr. Harley F. Oliveira

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Ribeirão Preto – São Paulo

2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo da Publicação

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Marra, Joana Spaggiari

Sobrevida após radioterapia para gliomas de alto grau, 2016

56f.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Departamento de Clínica Médica – Centro de Ciências das Imagens e Física Médica.

1. Radioterapia 2. Glioma 3. Glioblastoma 4. Tratamento

I. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

Comissão Julgadora:

Joana Spaggiari Marra

Sobrevida após radioterapia para gliomas de alto grau

Dissertação apresentada à Universidade de São Paulo, para a obtenção de Título de Mestre – na Área de Física Médica, Opção: Radioterapia e Física Médica; obtido no Programa Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física Médica

Orientador: Prof. Dr. Harley F. Oliveira

Banca examinadora:

Prof. Dr. Antonio Carlos

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. Gustavo Viani

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. Gustavo Nader Marta

Julgamento: _____

Assinatura: _____

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

Agradecimentos

Ao setor de Radioterapia e Oncologia do HCFMRP-USP e à toda a equipe do Balcão 12, por estes anos compartilhados.

À minha família e amigos, alicerce de tudo.

Resumo

Marra, Joana Spaggiari Sobrevida após radioterapia para gliomas de alto grau, 2016; 56f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. Departamento de Clínica Médica – Centro de Ciências das Imagens e Física Médica.

Objetivos: Avaliar a sobrevida dos pacientes tratados por glioma de alto grau e os fatores que influenciam os resultados. Métodos: Análise retrospectiva dos tratamentos terapêuticos de pacientes diagnosticados com gliomas de alto grau entre 2009 e 2014 e tratados com radioterapia no Serviço de Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCRP-USP). Resultados: A sobrevida mediana obtida foi 16,63 meses, 29 pacientes (61,7%) foram à óbito e os demais encontravam-se em seguimento até o momento da análise. IMRT correspondeu à modalidade de tratamento em 68,1% dos casos, a duração média da radioterapia foi de 56 dias, com intervalo médio (demora) entre cirurgia e o início da radioterapia de 61,7 dias (27 a 123 dias). Observamos que idade, ressecção macroscópica total, tipo histológico e utilização de temozolomida adjuvante influenciaram a taxa de sobrevida ($p < 0,05$). A sobrevida global estimada é de 18 meses (estimativa Kaplan Meyer). Obsevamos que protocolo de tratamento institucional do tratamento de glioma de alto grau proporciona sobrevida semelhante aos principais estudos de referência na literatura, respaldando sua utilização.

Abstract

Marra, Joana Spaggiari Survival for high-grade glioma after radiotherapy, 2016; 56f.

Objectives: To evaluate survival of patients treated for high-grade glioma and factors influencing results. Methods: Retrospective analysis of patients diagnosed with high-grade gliomas between 2009 and 2014 and treated with radiotherapy at the University Hospital of the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo (HCRP-USP). Results: Median survival was 16.63 months, 29 patients (61.7%) died and the others were in follow-up at the time of analysis. IMRT was used in 68.1% of cases, the mean duration of radiotherapy obtained of 56 days, with a mean interval (delay) between the surgery/diagnosis and radiotherapy was 61.7 days (27-123 days). We found that age, total gross resection, histological type and use of adjuvant temozolomide influenced the survival rate ($p < 0.05$). The estimated overall survival was 18 months (estimate Kaplan Meyer). Our data was similar to those reported in the literature, supporting the institutional treatment protocol.

Lista de Abreviações

IMRT – Radioterapia de intensidade modulada
GAG – Gliomas de alto grau
Cx – Cirurgia
QTx – Quimioterapia
RTx – Radioterapia
ADJ – Adjuvante
CC – Concomitante
TPS - Sistema de planejamento de radioterapia
OMS – Organização mundial da saúde
AA – Astrocitoma anaplásico
OA – Oligodendroglioma anaplásico
OAA – Oligoastrocitoma anaplásico
GBM – Glioblastoma
GH – Grau histológico
MGMT –Metil-guanina-metil-transferase
IDH1 e 2 – Isocitrato-desidrogenase
PIK3 – Phosphatidyl-inosital-3-quinase
P53 – Protoncogene 53
Rb1 – Retinoblastoma 1
VEGF – Vascular endothelial growth factor
IL-8 – Interleucina 8
TC – Tomografia computadorizada
RNM – Ressonância nuclear magnética
DTI – Diffusion tensor imaging
AP – Anatomopatológico
DNA – ácido desoxirribonucleico
M – Mitose

RC – Resposta completa

RCT - Radioterapia de crânio total

Gy – Gray

RTOG – Radiation Oncology Therapy Group

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer

2DRT – Radioterapia bidimensional / convencional

3DRT – Radioterapia tridimensional / conformacional

PET – CT – Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons

GTV – Gross Target Volume

CTV – Clinical Target Volume

PTV – Planning Target Volume

BHE – Barreira hematoencefálica

CCT – Corticoterapia

RANO – Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria

HCFMRP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

OR – Órgãos de risco

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

RPA – Recursive Partitioning Analysis

SIB – Simultaneous integrated boost – Boost simultâneo integrado

5-ALA - Ácido 5-aminolevulinico

ER – Estimativa de Risco

SUS – Sistema único de saúde

Figuras e Anexos

Tabela 1: Comparação dos volumes de tratamento entre os grupos Europeu (EORTC) e Americano (RTOG).

Tabela 2. Critérios de Macdonald (WEN et al., 2010)

Tabela 3: Critérios de RANO para resposta ao tratamento de gliomas de alto grau.

Fluxograma 1. Seleção de pacientes

Tabela 4. Medidas de posição central e de dispersão das medidas quantitativas.

Tabela 5. Descrição das variáveis qualitativas

Tabela 6. Descrição das variáveis qualitativas em relação ao óbito.

Tabela 7. Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão Weibull.

Figura 1. Gráfico de Kaplan Meier: estimativa taxa de sobrevida

Figura 2. Gráfico de Kaplan Meier: comparação sobrevida glioma anaplásico (Não GBM) e glioblastomas (GBM)

Índice

Resumo	7
Abstract	9
Lista de Abreviações.....	11
Figuras e Anexos.....	13
Introdução.....	15
1. Gliomas	
1.1. Histopatologia	
1.2. Clínica e Diagnóstico	
2. Tratamento	
2.1.1. Cirurgia	
2.1.2. Radioterapia	
2.1.2.1. Morte celular rádio induzida	
2.1.2.2. Radioterapia – evolução histórica	
2.1.2.3. Técnicas de tratamento	
2.1.2.4. Protocolos de tratamento	
2.1.3. Quimioterapia	
3. Avaliação de resposta ao tratamento	
Objetivos.....	31
Metodologia.....	33
Resultados.....	37
Discussão Geral e Conclusões.....	44
Referências Bibliográficas.....	49

Introdução

A incidência estimada de neoplasias do sistema nervoso central (SNC) é de 5,50 casos novos a cada 100 mil homens e 4,68 para cada 100 mil mulheres no ano de 2016 no Brasil, segundo estimativas do INCA (INCA, 2015).

Gliomas correspondem a 27% de todos os tumores do sistema nervoso central e somam cerca de 80% dos tumores malignos cerebrais, com pico aos 65 anos e no sexo masculino. Um recente levantamento estatístico americano (CBTRUS) para 2016 estima 12120 novos casos de glioblastomas nos EUA. Incidência de 3,2 casos de glioblastomas a cada 100mil habitantes, seguido por 0,53 / 100mil hab. para os astrocitomas (DOLECEK et al., 2012; OSTROM et al., 2014). Compreendem um grupo heterogêneo genética e histologicamente, portanto, de prognóstico variável, mas que geralmente acarreta deterioração da qualidade de vida e sobrevida global em 2 anos de cerca de 20% dos pacientes, mesmo com a terapia trimodal atual: cirurgia (Cx), quimioterapia (QTx) e radioterapia (RTx).

1. Gliomas

1.1. Epidemiologia e histopatologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica os gliomas em quatro graus histológicos conforme o grau de diferenciação, anaplasia e agressividade. Dividem-se em gliomas de baixo grau (OMS I e II) e de alto grau (III – astrocitoma anaplásico (AA), oligodendroglioma anaplásico (OA) e oligoastrocitoma anaplásico (OAA) e IV – glioblastomas (GBM)). Tumores de baixo grau podem progredir através da transformação maligna para alto grau no curso de sua evolução (LOUIS et al., 2007). Uma recente revisão da classificação histológica da OMS de 2016 incluiu algumas das variações moleculares como status IDH e mutação 1p19q. Além disso, recomenda formalmente evitar a classificação de oligoastrocitoma, pois testes moleculares podem determina-los, na maioria, como oligodendrogliomas ou astrocitomas, sendo oligoastrocitomas puros raramente relatados na literatura (LOUIS et al., 2016).

A característica biológica principal dos gliomas de alto grau (GAG) é a infiltração celular. Na visão microscópica são compostos de células pleomórficas,

com atividade mitótica, microtrombos intravasculares, e no caso dos glioblastomas, também se observa necrose e proliferação vascular, condições necessárias para seu diagnóstico (OLAR; ALDAPE, 2014).

Os principais fatores prognósticos descritos na literatura são idade, grau histológico, performance status e grau de ressecção cirúrgica (LAMBORN; CHANG; PRADOS, 2004; LAWS et al., 2003). Tumores astrocíticos são geralmente mais agressivos em relação aos oligodendrogliais, refletido diretamente na resposta ao tratamento e sobrevida dos pacientes. Grau histológico IV também apresenta maior agressividade em relação aos tumores grau III, anaplásicos. (LOUIS et al., 2007)

Entre os fatores de risco associados aos gliomas estão a exposição à radiação ionizante e doenças hereditárias (síndrome de Li-Fraumeni, neurofibromatose tipo 1 e 2, retinoblastoma, esclerose tuberosa, síndrome de Turcot) (LI et al., 2011; OSTROM et al., 2014). Alguns estudos procuraram correlacionar a doença à exposição à telefones celulares, sem resultados estatisticamente significantes (CORLE; MAKALE; KESARI, 2012). Curiosamente, portadores de doenças atópicas (asma, eczema, febre do feno) apresentam menor associação com desenvolvimento de gliomas.

Existem ainda alterações genéticas ou moleculares que podem influenciar no prognóstico ao determinar a resposta terapêutica: metilação de gene promotor da enzima metil-guanina-metil-transferase (MGMT), a co-deleção 1p19q, e mutações em enzimas responsáveis pelo reparo oxidativo celular: isocitrato-desidrogenase-1 (IDH1) e 2 (IDH2). Cerca de três quartos dos GBMs apresentam alterações em vias de regulação do ciclo celular: sinalização de fatores de crescimento phosphatidyl-inositol-3-quinase (PI3K), regulação de apoptose através de sinalização p53, e regulação do ciclo celular via quinases dependentes de ciclina e retinoblastoma 1 (Rb1). As células tumorais ainda são capazes de secretar fatores pró-angiogênicos como o fator de crescimento vascular (VEGF – do inglês - *Vascular endothelial growth factor*) e IL-8 (interleucina – 8) que propiciam o ambiente à proliferação celular tumoral. (LOUIS, 2006; OSTROM et al., 2014).

Além da variabilidade entre tumores de diferentes graus histológicos, um único tumor pode apresentar heterogeneidade “intrínseca”, ou seja, uma mesma lesão pode apresentar células com diferentes características genéticas e desta forma, respostas terapêuticas variáveis (JAIRAM et al., 2015; OLAR; ALDAPE, 2014; PARKER et al., 2015; SIEGAL, 2015).

1.2. Clínica e diagnóstico

Pacientes podem abrir o quadro clínico apresentando sinais focais que correspondem à localização do tumor. Déficit motor, alterações de personalidade ou sensibilidade e confusão mental podem ser confundidos com acidente vascular encefálico. Cefaléia unilateral de padrão inespecífico são comuns em até 50% dos casos enquanto os sintomas de hipertensão intracraniana: papiledema, vômitos, alteração do nível de consciência na apresentação da doença ocorrem com menor frequência.

A investigação diagnóstica é realizada através de exames de imagem, preferencialmente por ressonância nuclear magnética (RNM). Tumores de alto grau apresentam-se hipointensos em T1 e com realce heterogêneo após injeção de contraste na ressonância magnética, geralmente com intensidade de sinal aumentada em T2 e FLAIR, entretanto, alguns tumores anaplásicos não realçam com contraste. Áreas de necrose são comuns em glioblastomas.

Uso de RNM com espectroscopia é capaz de diferenciar lesão neoplásica de outras afecções de acordo com a composição química na região avaliada. A RNM funcional e de perfusão avalia o fluxo sanguíneo em regiões específicas, aumentado em lesões devido à hipervascularização tumoral. Técnicas de difusão DTI (“Diffusion Tensor Imaging”), capazes de identificar a difusão preferencial da água ao longo dos axônios, mostraram-se recursos valiosos na avaliação da extensão da neoplasia em tecidos aparentemente sem alterações em T2/Flair, auxiliando no delineamento de lesões em alguns estudos (JIANG et al., 2014; PRICE; GILLARD, 2011; TALOS et al., 2007; ZHUGE et al., 2015).

A biópsia confirma o diagnóstico e fornece informações importantes para o prognóstico e conduta terapêutica. Entretanto, na maioria dos casos, o

anatomopatológico é realizado com o produto da ressecção cirúrgica da lesão, também com objetivo terapêutico (HAN; SUGHRUE, 2012; YAMAGUCHI et al., 2012).

2. Tratamento

Nos últimos 60 anos, houve aumento significativo da sobrevida mediana dos pacientes portadores de gliomas de alto grau, de 8 para 15 meses. (ANDERSON et al., 2008; HAN; SUGHRUE, 2012; LAWS et al., 2003). Esta evolução deve-se ao aumento de pacientes encaminhados à centros especializados de tratamento, mas também aos avanços dos métodos diagnósticos e terapêuticos nas últimas décadas.

Os sintomas decorrentes do edema peritumoral são tratados com corticosteroides com dose inicial de dexametasona de 12 a 16 mg/dia. Convulsões podem ser tratadas com antiepiléticos, se não houver contraindicação. A abordagem terapêutica é multidisciplinar e inclui cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Os pacientes devem, preferencialmente, ser referenciados a serviços terciários.

2.1. Cirurgia

A cirurgia compreende o tratamento inicial, com objetivo de máxima ressecção e preservação de função neurológica. A ressecção cirúrgica macroscópica total prolonga a sobrevida dos pacientes em relação à ressecção subtotal (CHAICHANA et al., 2014; CHEN; MAO, 2014; HARDESTY; SANAI, 2012; MCGIRT et al., 2009), além de fornecer informações quanto à histologia e biologia-molecular tumoral. Promove a melhora dos sintomas expansivos e aumento do fluxo sanguíneo às regiões hipóxicas ou de necrose, bem como melhor distribuição dos agentes quimioterápicos e efeito biológico da radioterapia (RTx) pela oxigenação dos tecidos após o “debulking” tumoral.

RNM intra-operatória mostrou-se útil ao guiar o neurocirurgião por regiões em que ao olho nu ou microscópio não se observaria lesão tumoral, aumentando a

eficácia da ressecção (SENFT et al., 2011). Técnicas cirúrgicas de neuronavegação com 5-ALA (ácido 5-aminolevulinico) mostraram resultados promissores quanto à abordagem cirúrgica, pois permite identificar extensão tumoral além da capacidade radiológica tradicional (YAMADA et al., 2015). Infelizmente trata-se de técnica extremamente especializada e custo elevado, indisponível na maioria dos centros de tratamento.

2.2. Radioterapia

2.2.1. Morte celular rádio induzida

O principal objetivo da radioterapia é induzir a morte celular através de efeitos diretos da radiação, ou seja, quando a própria energia causa alterações no DNA. Porém, predominam os efeitos indiretos - através da radiólise da água, que danificam o DNA celular através de radicais livres provenientes da quebra de moléculas de água, causando oxidação e dano celular indireto (HALL; GIACCIA, 2012; SANTACROCE et al., 2013).

Entre as alterações rádio induzidas, as quebras duplas do DNA são as mais letais para a célula devido ao difícil reparo. A fase de mitose (M), é a mais sensível à radiação, pela compactação do DNA, capaz de fixar o dano induzido e dificultar o reparo enzimático (SEGRETO, 2000).

Durante a radioterapia, utiliza-se doses fracionadas de radiação em campos direcionados à região do tumor. Porém, parte do tecido normal adjacente também sofre os efeitos do tratamento. A radiobiologia dos tecidos permite elaborar “constraints” ou dose-limite de acordo com a tolerância deste tecido normal. Se esta dose não for respeitada, podem ocorrer efeitos tóxicos e irreversíveis.

Algumas drogas podem atuar como agentes modificadores de resposta à radiação, com finalidade radiosensibilizante ou radioprotetora, que aumentam ou reduzem, respectivamente, o efeito letal da radiação. É o caso da temozolomida, agente alquilante que, em laboratório, aumenta a morte celular ao induzir pausa no ciclo celular nas fases mais rádio-sensíveis (em G2 / M), apresenta ainda aumento do efeito da radiação em algumas linhas celulares de gliomas; aumenta

quebras de cadeia dupla do DNA e conseqüentemente a morte celular rádio induzida (STUPP et al., 2009)

Gliomas de alto grau possuem crescimento rápido e volume grande, portanto podem apresentar regiões hipóxicas ou até necróticas. O ambiente hipóxico modifica a sensibilidade das células à radiação, tornando-as menos sensíveis ao tratamento. Alguns estudos avaliaram a resposta ao tratamento de pacientes submetidos à quimio-radioterapia precedidos por sessões de terapia em câmara hiperbárica. Os resultados mostraram-se promissores, com poucos efeitos colaterais (OGAWA et al., 2012).

2.2.2. Radioterapia – evolução histórica

As características infiltrativas dos GAG dificultam a ressecção completa da lesão. A adição de radioterapia após a cirurgia possibilitou atingir áreas que apresentam restrição à abordagem cirúrgica: ou por se tratar de região eloquente ou com doença microscópica que inviabiliza a ressecção completa. Desta forma, estudos da década de 60, não randomizados e com grande variabilidade de doses e resultados, relataram o advento da radioterapia pós-operatória de crânio-total (RCT) no controle da doença e demonstraram aumento significativo da sobrevida em relação ao tratamento cirúrgico exclusivo (de 3,5 meses para 8,4 meses). (LAPERRIERE et al., 2002; TAW et al., 2012; WIND et al., 2012). Outros estudos randomizados na mesma década encontraram tendência favorável a doses de RCT maiores que 50Gy ($p < 0,05$ - Brain Tumor Study Group - BTSG 6601).

O escalonamento de dose mostrou boa tolerância a doses de até 60 Gy, com reforço de dose (ou “boost”) até 80Gy. O aumento da dose aumentou também o risco de radionecrose nestes subgrupos (SALAZAR et al., 1979). Doses maiores que 60Gy ou adição de QTx com dacarbazina ou nitrosuréia (BCNU ou CCNU) não traduziram benefício de sobrevida em relação à RTx exclusiva (CHANG et al., 1983). A adição de quimioterapia à RTx foi avaliada novamente nos estudos RTOG 74-01/ECOG 1374 e BTSG 6903 e não mostrou benefício de sobrevida em relação à RCT 60Gy isolada (LARAMORE et al., 1989).

Séries de necropsias relatam que a recidiva dos tumores ocorreria em até 2cm do sítio primário em cerca de 90% dos casos (CHAMBERLAIN, 2011; HOCHBERG; PRUITT, 1980). Com base nestes dados, avaliou-se a substituição da RCT por tratamentos com campos reduzidos e localizados na lesão principal com margens de até 3cm (BTCG 8001 (SHAPIRO et al., 1989)) e os resultados não mostraram diferença estatística de sobrevida entre as modalidades. Este fato permitiu reduzir o volume cerebral irradiado e, conseqüentemente, diminuiu os efeitos colaterais e as complicações a longo prazo da RCT: toxicidade neurocognitiva, leucoencefalopatia induzida por RT, e endocrinopatias.

A possibilidade de fusão das imagens adquiridas no planejamento com imagens de RNM ampliaram a qualidade do tratamento direcionado à lesão, ainda que não tenha permitido redução considerável das margens. Atualmente avalia-se o impacto do uso de RNM com espectroscopia ou difusão em diferenciar regiões de doença em atividade (infiltração microscópica) do edema peri-lesional (WHITFIELD et al., 2014). O uso de fusão com TC com emissão de pósitrons (PET-CT) ainda é limitado pela dificuldade em diferenciar lesão tumoral de necrose (NAVARRIA et al., 2014; OZSUNAR et al., 2010).

2.2.3. Técnicas de radioterapia

Atualmente existem diferentes técnicas de tratamento, que variam conforme a tecnologia envolvida. A primeira a ser desenvolvida, técnica convencional ou 2DRT, utiliza radiografias simples e referências anatômicas para delimitação do volume de tratamento. Possui custo relativamente inferior às demais técnicas, pode ser rapidamente planejada e realizada e é amplamente disponível, sua desvantagem é a impossibilidade de visualização do volume alvo e dos tecidos normais. Com isso, a entrega de dose é realizada em grandes volumes e margens amplas, com maior potencial de complicações e impossibilidade de aumentar, em muitas situações, a dose de radiação empregada.

A radioterapia conformacional (3DRT) é uma técnica de radioterapia externa que utiliza imagens adquiridas por tomografia computadorizada (TC), RNM, ou tomografia por emissão de pósitrons (PET – CT) para delimitar o volume a ser

tratado e os órgãos a serem poupados através de computador e software específicos. Possibilita tratamentos individualizados e com maior segurança na entrega de dose nas estruturas delimitadas.

A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) é uma variação da técnica conformada e foi desenvolvida na década de 80 baseada em software capaz de controlar a intensidade do feixe de raios-X e melhorar a cobertura do volume alvo ao mesmo tempo que reduz a dose nos órgãos de risco (OR - cérebro, medula, quiasma e tronco cerebral); minimizando as toxicidades do tratamento (HERMANTO et al., 2007; MACDONALD et al., 2007; NARAYANA et al., 2006) As desvantagens de IMRT compreendem a complexidade do planejamento - que exige equipe treinada e equipamento adequado - e o aumento do tempo do tratamento.

Reforço de dose na lesão após o tratamento com radioterapia foi abordado em estudos clínicos com braquiterapia ou radiocirurgia, mas até o momento não existem evidências que suportem complementação de dose com estas técnicas, em grande parte justificado pela natureza infiltrativa das lesões (SHEEHAN; LEE, 2014; TANAKA et al., 2013).

Tratamento de gliomas em pacientes com história de irradiação craniana prévia exige uma análise complexa de dose e intervalo de tempo entre as irradiações, devido ao aumento do risco de efeitos colaterais tardios relacionados, incluindo déficits neurocognitivos e necrose. Entretanto, existem evidências de melhor sobrevida dos pacientes reirradiados em relação aos não abordados (PALMER et al., 2015; PAULINO et al., 2008), as evidências são ainda favoráveis ao uso de radiocirurgia estereotáxica (SRS) neste contexto, podendo haver associação com bevacizumab ou temozolomida.

O uso de terapia com drogas antiangiogênicas como o bevacizumab encontra-se em investigação tanto no cenário de tratamento primário quanto no re-tratamento dos glioblastomas (CARRILLO; MUNOZ, 2012; NIYAZI et al., 2011). Investiga-se quais subtipos moleculares teriam maior benefício em controle de progressão, apesar de não haver benefício traduzido em sobrevida global (RTOG

0825 e AVAglio). (GILBERT et al., 2014; MAYER, 2015; VREDENBURGH et al., 2012).

Em pacientes idosos ou com performance reduzida, o estudo NORDIC favoreceu o hipofracionamento em relação ao fracionamento convencional (40Gy/15fr vs 60/30 ou 33/fr) (MALMSTRÖM et al., 2012). Nos maiores de 70 anos houve benefício de radioterapia hipofracionada exclusiva quando comparada ao suporte clínico (KUMTHEKAR et al., 2014; MUKHERJEE et al., 2014), mas caso haja metilação MGMT o uso de TMZ superou a RTx exclusiva no estudo randomizado fase III, NOA-08 (WICK et al., 2012).

Comparativamente aos glioblastomas, os gliomas anaplásicos possuem prognóstico mais favorável (sobrevida mediana (SM) de 24 meses para AA e 60 meses OA). Sobrevida prolongada foi observada em estudos randomizados com a adição de quimioterapia adjuvante PCV (procarbazona, lomustina, vincristina), principalmente em tumores com componente oligodendroglial e co-deleção 1p/19q (CAIRNCROSS et al., 2014; VAN DEN BENT et al., 2013).

2.2.4. Protocolos de tratamento

O tratamento de radioterapia para os GAG pode seguir dois protocolos: o americano Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ou o europeu European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

Segundo o protocolo americano, o volume alvo tumoral (GTV) inclui o leito tumoral ou o tumor presente. O CTV (Clinical Target Volume) compreende a região de edema peri-lesional (visualizado nas imagens da RNM ponderadas em T2/Flair). O GTV e o CTV são expandidos, com margens adicionais de 1 a 2cm, para abranger possíveis regiões de doença subclínica, e de acordo com a proximidade das estruturas críticas (OR) adjacentes, dão origem ao PTV1 (46Gy) e PTV2 (60Gy), respectivamente. O tratamento, realizado em duas fases: 46 Gy (2Gy/dia) com boost de 14 Gy no PTV2 ("coning down"). (LARAMORE et al., 1989; WHITFIELD et al., 2014)

Já o protocolo europeu, EORTC, recentemente detalhado em consenso de 2016, recomenda tratamento em uma única fase, de 60 Gy em 30 frações de

2Gy/dia em um único volume de tratamento (PTV) derivado da cavidade tumoral ou tumor presente contrastado em T1 mais margens (NIYAZI et al., 2016; STUPP et al., 2014). No HCRP utilizamos ambos os protocolos de tratamento, com doses de até 60Gy para GBM: caso a lesão e região de edema peritumoral com volumes grandes, geralmente é optado pelo protocolo do RTOG com a finalidade de diminuir a dose alta no cérebro, gerando dois volumes de tratamento, um maior com dose de até 46Gy e um menor, escalonando a dose até 60Gy. Para os tumores anaplásicos, o tratamento prevê dose de 54Gy, podendo ser menor a depender da proximidade de estruturas críticas.

Os volumes de tratamento e suas características encontram-se na tabela 1 a seguir:

Tabela 1: Comparação dos volumes de tratamento entre os grupos Europeu (EORTC) e Americano (RTOG)

EORTC (EORTC 22981/22961, 26071/22072 (Centric), 26981-22981, e AVAaglio)	RTOG (RTOG 0525, 0825, 0913, e AVAaglio)
Fase 1 (até 60Gy em 30 frações)	Fase 1 (Até 46Gy em 23 frações)
GTV = cavidade da ressecção cirúrgica mais área tumoral de captação pós-contrate em RNM em T1)	GTV1 = cavidade da ressecção cirúrgica mais área tumoral de captação pós-contrate em RNM em T1) mais edema peri-lesional em RNM em T2 ou FLAIR
CTV = GTV + 2cm margem*	CTV1 = GTV1 + 2cm margem (se não houver edema peri-lesional, o CTV é a área de captação de contraste + 2,5cm margem)
PTV = CTV + 3 a 5mm margem	PTV1 = CTV1 + 3 a 5mm de margem
	Fase 2 (boost 14Gy em 7 frações)
	GTV2 = cavidade da ressecção cirúrgica mais área tumoral de captação pós-contrate em RNM em T1)
	CTV2 = GTV2 + 2cm margem
	PTV2 = CTV2 + 3 a 5mm margem

GTV = volume tumoral grosseiro (gross tumor volume); CTV = volume alvo clinico (clinical target volume); PTV = volume alvo planejado (planning target volume); RNM = Ressonância Magnética

* Margens de até 3cm foram permitidas nos estudos do EORTC 22981/22961 e de até 1,5cm nos EORTC 26981-22981.

Traduzido de Niyazi M et al. ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas”. Radiother Oncol (2016)

2.3. Quimioterapia

A adição de temozolomida (TMZ) concomitante (CC) à radioterapia, seguido de temozolomida adjuvante (TMZ ADJ) - nas doses 75mg/m² diariamente durante a radioterapia e seguido por 6 ciclos de 150 a 200 mg/m² por 5 dias a cada 28 dias - mostrou melhora significativa da sobrevida dos pacientes em relação à radioterapia exclusiva (15 vs 12 meses HR 0,63; p<0,001). A sobrevida global em 2 anos foi de 27 vs 10%, respectivamente. (HART et al., 2008; STUPP et al., 2005, 2009).

A enzima MGMT é uma das responsáveis pelo reparo ao dano do DNA causado por agentes alquilantes como TMZ e a hipermetilação do gene promotor inibe a ação da enzima, permitindo que o dano ao DNA seja propagado e cause a morte celular, traduzido em melhor resposta ao tratamento com TMZ e RTx. Estima-se que TMZ tenha também efeito radiosensibilizante, devido a melhor sobrevida mesmo em pacientes não hipermetilados (NIEDER; MEHTA, 2011; VAN NIFTERIK et al., 2007).

Quimioirradiação com temozolomida concomitante e adjuvante é o tratamento padrão até o presente momento em casos de GBM.

Quanto aos tumores oligodendrogliais anaplásicos os estudos EORTC 26951 e RTOG 9402 revelaram que os pacientes com co-deleção 1p/19q ou IDH-mutados apresentam resposta favorável à adição de procarbazina, lomustina e vincristina (PCV) adjuvantes à radioterapia (CAIRNCROSS et al., 2014; VAN DEN BENT et al., 2013). O uso de TMZ para gliomas anaplásicos não mostrou superioridade em termos de sobrevida em relação ao tradicional uso de PCV, porém, devido a sua menor toxicidade, facilidade de uso (droga oral) e tolerabilidade, é preferido em relação ao esquema multi-drogas (BRANDES et al., 2006).

Portadores de AA possuem sobrevida menor em relação aos tumores oligodendrogliais e frequentemente transformam-se em tumores grau IV, este fato justifica a intensificação do tratamento destas lesões com QTx+RTx, porém, os resultados de estudos randomizados que avaliarão o benefício da adição de QTx concomitante ou adjuvante à RTx em tumores co-deletados (CODEL) ou não

(CATNON) ainda não estão disponíveis. (NCT00887146 – recrutando pacientes - e NCT00626990)

3. Avaliação de resposta ao tratamento

Para a avaliação da resposta tumoral ao tratamento é necessária a utilização de critérios uniformes e rigorosos, facilitando a comparação e comunicação de resultados (WEN et al., 2010). Os Critérios de Macdonald avaliam tamanho em duas dimensões do tumor com realce em RNM ou CT e classificam em quatro categorias de resposta, vide tabela 2:

Tabela 2. Critérios de Macdonald (WEN et al., 2010)

Critérios de MacDonald	
Resposta Completa	Desaparecimento de todo o tumor captante de contraste em TC ou RNM consecutivos com pelo menos 1 mês de intervalo, sem utilização de CCT, e estado neurológico estável ou melhorado
Resposta Parcial	≥50% de redução no tamanho do tumor captante de contraste em TC ou RNM consecutivos com pelo menos 1 mês de intervalo, dose de CCT estável ou reduzida e estado neurológico estável ou melhorado
Doença Progressiva	≥25% de aumento no tamanho do tumor captante de contraste ou qualquer novo tumor em TC ou RNM, ou degradação do estado neurológico, e dose de CCT estável ou aumentada
Doença Estável	Todas as outras situações

Apesar de ainda ser o mais utilizado, os critérios de Macdonald possuem limitações: dificuldade em medir tumores irregulares, variabilidade inter-observador, não avalia o componente tumoral sem realce ou tumores multifocais, dificuldade em avaliação de componentes císticos ou cavidade cirúrgica. Entretanto, o realce de lesões por contraste reflete a ruptura da barreira hemato-

encefálica (BHE) e pode ser influenciado por uso de corticosteroides, agentes antiangiogênicos, diferentes técnicas radiológicas.

Os critérios RANO (“Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria”) – publicados em 2010 - foram criados para, até certo ponto, facilitar a medida das lesões mensuráveis em relação aos critérios de Macdonald, principalmente nas lesões com necrose central e do componente na ponderação T2 da RNM. A divisão se dá em 4 tipos: resposta completa, resposta parcial, doença estável, progressão de doença, vide tabela 3:

Tabela 3: Critérios de RANO para resposta ao tratamento de gliomas de alto grau.

Tipo de Resposta	Critérios Imagem	Critérios clínicos
Resposta Completa	Desaparecimento completo da área de captação; Mantido por pelo menos 4 semanas; Lesões em FLAIR/T2 estáveis ou com melhora; Não surgimento de novas lesões	Sem uso de corticosteróides (exceto reposição fisiológica); Clinicamente estável ou apresentando melhora
Resposta Parcial	Redução de 50% ou mais de todas as lesões mensuráveis; Mantido por pelo menos 4 semanas; Sem progressão das lesões não-mensuráveis; Não surgimento de novas lesões	Uso de corticosteróides estável ou reduzido (comparado ao basal); Clinicamente estável ou apresentando melhora
Doença Estável	Não preenche critérios de resposta parcial, resposta completa ou progressão de doença; Lesões FLAIR/T2 não-captantes estáveis	Uso de corticosteróides estável ou reduzido (comparado ao basal); Clinicamente estável
Progressão de Doença	Aumento das dimensões das lesões captantes em 25% ou mais, apesar do aumento ou manutenção da dose de corticosteróides; Aumento significativo das lesões FLAIR/T2 não-captantes, não atribuído a outras causas não-tumorais; Surgimento de qualquer lesão nova	Piora clínica (não atribuída a outras causas não-tumorais ou à redução da dose de corticosteróides)

Traduzido de (LUCAS; ZADA, 2012)

O processo inflamatório reacional durante e após o tratamento, seja cirúrgico, quimioterápico ou pós-irradiação, pode alterar a permeabilidade da BHE e alterar a avaliação da resposta. Este fato ficou mais evidente após a introdução da

quimioirradiação com temozolomida, através do fenômeno da pseudoprogessão. Cerca de 30% da primeira RNM de pacientes após o tratamento combinado apresentaram aumento do realce pós-contraste, sem que, necessariamente, esteja relacionado à progressão da doença. Pseudoprogessão também aparenta maior relação com pacientes portadores de metilação MGMT. Pacientes que se apresentem clinicamente estáveis, sem sinais de progressão clínica da doença devem permanecer com a terapia atual até nova avaliação (CAROLINE; ROSENTHAL, 2012; JAHANGIRI; AGHI, 2012; YOUNG et al., 2013).

Objetivos

O objetivo do presente estudo é analisar sobrevida dos pacientes com diagnóstico de glioma de alto grau e os fatores que influenciam os resultados.

Secundariamente, revisar e atualizar o protocolo de radioterapia vigente na instituição.

Metodologia

Foram analisados os pacientes diagnosticados com glioma de alto grau primário (gliomas anaplásicos ou glioblastomas), tratados com radioterapia no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto no período de 2009 a 2014. Foram excluídos os pacientes com idade menor que 18 anos, os que realizaram a radioterapia em outro serviço e os que não concluíram o tratamento de radioterapia. Os pacientes foram analisados a partir do banco de dados da instituição.

Os pacientes foram avaliados em consulta médica quando indicado o tratamento adjuvante. Nesta consulta receberam orientações quanto a RT e toxicidades e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido de tratamento.

Foi realizada tomografia computadorizada (TC) de planejamento (Brilliance Big Bore, Philips, Eindhoven, Holanda), com intervalo de corte de 1 a 3 mm, em aparelho, rotineiramente na semana seguinte à consulta. Foram adquiridas imagens do paciente em decúbito dorsal, com a cabeça em suporte de nuca em posição de maior conforto e melhor reprodutibilidade com máscara termoplástica individual.

As imagens foram enviadas via protocolo DICOM 3.0 para o sistema de planejamento de radioterapia (TPS) e reconstruídas tridimensionalmente (3D) pelo sistema de planejamento de tratamento (XiO®, v. 4.62, Elekta Inc., Stockholm, Suécia). Para melhor delimitação de volume tumoral, realizamos o co-registro de imagens com RMN de 3 tesla (Intera 3T, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands), em imagens ponderadas em T1 e T2/Flair. Foi realizada a segmentação das estruturas anatômicas normais próximas, denominadas órgãos de risco, e os volumes alvo, definidos pelo volume tumoral clínico (do inglês, Clinical Target Volume) e margens para o volume tumoral planejado (do inglês, Planning Target Volume).

A técnica de tratamento utilizada foi radioterapia 3D conformada (3DRT) ou de intensidade modulada (IMRT). A técnica de IMRT foi implementada no HCRP a partir de 2010. Os tratamentos foram executados em acelerador linear (Oncor Impression ou Primus, Siemens, Alemanha), utilizando, preferencialmente, energia

de 6 MV, multilâminas de 1cm de espessura (MLC) ou proteção individualizada para cada campo de tratamento. Todos os planejamentos foram não-coplanares, utilizando o número de campos e segmentos mais apropriado para melhor índice de conformidade e heterogeneidade do plano.

O fracionamento padrão foi 1,8 a 2,0Gy/fração (uma fração por dia, cinco dias por semana), utilizando doses totais de 52 a 60Gy em 26 a 30 frações.

Os controles de qualidade foram analisados individualmente, quando IMRT, por sistema de arranjos de câmaras de ionização (MATRIX, MULTICube QA Software, IBA Dosimetry, Bartlett, EUA). O aceite do tratamento foi permitido quando a função gama estava abaixo de 3%.

A utilização da temozolamida concomitante e adjuvante foi definido conforme a orientação da mutação do gene promotor MGMT.

Os dados coletados incluíram:

- * Idade,
- * Sexo,
- * Histologia,
- * Performance status,
- * Uso de quimioterapia concomitante e/ou adjuvante,
- * Tipo de ressecção cirúrgica (macroscópica total ou subtotal),
- * Data do tratamento,
- * Dose final e duração de radioterapia,
- * Técnica de irradiação (imrt ou 3drt),
- * Sintomas presentes ao diagnóstico,
- * Data da progressão (se houve) de acordo com laudo radiológico de RMN controle;
- * Data do óbito.

Os dados foram analisados utilizando o programa SAS versão 9.2. Inicialmente foi realizado uma análise exploratória de dados através de medidas de posição central e de dispersão. As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e relativas. Foi construído um gráfico de Kaplan-Meier para estimar a sobrevida global dos pacientes. O gráfico obtido no programa R

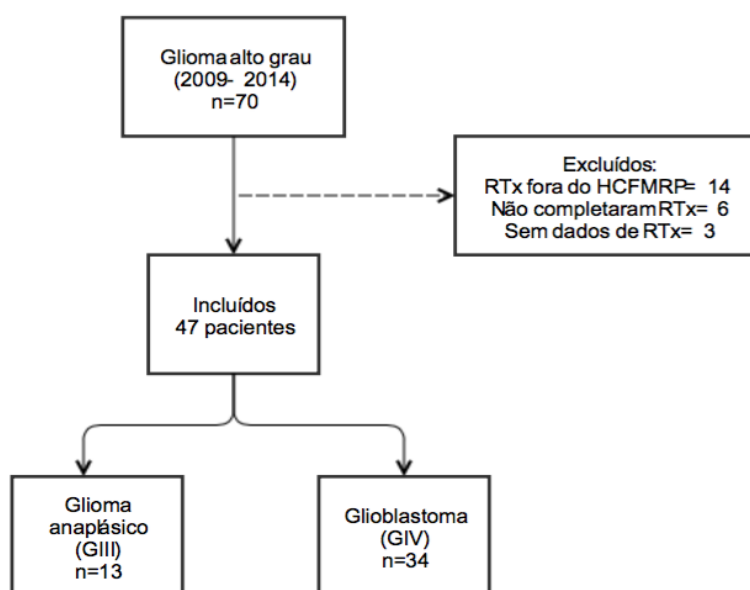
considerando o pacote SURVIVAL. Um modelo de regressão Weibull foi ajustado para verificar quais os fatores que influenciaram no tempo até o óbito. Consideramos como co-variável no modelo as seguintes variáveis: sexo, idade, TMZ adjuvante, IMRT, intervalo até RTx, duração RTx, histologia: GBM e não GBM, o tipo de ressecção (macro total ou subtotal) e os sintomas iniciais: convulsão, vômitos, cefaleia, confusão mental, alterações motoras e alterações visuais. O modelo foi implementado no programa SAS versão 9.2 através da PROC LIFEREG.

A toxicidade foi graduada conforme as recomendações do Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) mas não foi analisada neste estudo devido a falhas de dados e graduações relatadas nos prontuários. O mesmo ocorreu com as definições de performance, que, por não seguirem um padrão pré-estabelecido, também foram excluídas da análise.

O projeto foi submetido e aprovado em análise no Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP.

Resultados

Através da base de dados da instituição, 70 pacientes tratados com radioterapia entre 2009 e 2014 foram selecionados, 14 dos quais não realizaram o tratamento no HCFMRP e foram excluídos. Ainda, 6 pacientes não completaram o número de frações prescrito e 3 pacientes por falta de dados foram excluídos. Assim, 47 pacientes enquadravam-se aos critérios propostos (fluxograma 1).



Fluxograma 1. Seleção de pacientes

A idade média obtida foi de 51 anos (27 a 85), sendo 59% do sexo masculino (n=28). Histologicamente, 72,4% (34) dos pacientes eram portadores de glioblastoma, os demais distribuídos entre os gliomas grau III (anaplásicos).

Os sintomas iniciais presentes na abertura do quadro correspondem a: cefaleia (51%), convulsão (34%), alterações visuais (34% dos casos), vômitos (21%), confusão mental e alterações motoras (23%).

O tratamento realizado incluiu cirurgia com ressecção máxima segura (macroscópica total ou subtotal) seguida por radioterapia adjuvante com ou sem quimioterapia concomitante e quimioterapia adjuvante (TMZ). A ressecção macroscópica foi realizada em 26 pacientes (55,3%).

Quimioterapia concomitante com temozolomida foi prescrita para 41 pacientes (87%) e adjuvante para 37 pacientes (78%).

Radioterapia com técnica de modulação do feixe (IMRT) correspondeu a 68,1% (n=32) dos casos, e as doses e fracionamento médios foram de 59Gy (52Gy a 60Gy) em 30 sessões (25 a 33 sessões).

A duração média da radioterapia foi de 56 dias (variando de 36 a 57 dias). O intervalo médio (demora) entre a realização do procedimento cirúrgico e o início da radioterapia de 61,7 dias (27 a 123 dias), sendo que somente 25% dos pacientes iniciaram em até 45 dias.

A sobrevida mediana obtida foi 16,63 meses, variando de 4,4 a 67,7 meses (desvio padrão 16,64 meses), 29 pacientes (61,7%) foram à óbito – TABELAS 4 e 5.

Tabela 4. Medidas de posição central e de dispersão das medidas quantitativas.

Variável	N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Q1	Q3	Mínimo	Máximo
Sobrevida (meses)	47	22,37	16,64	16,63	11,47	33,37	4,43	67,77
Idade (anos)	46	51,64	12,79	54,19	40,34	59,26	27,12	85
Tempo até início da RTx (dias)	47	61,68	19,28	60	47	73	27	123
Duração RTx (dias)	47	48,42	6,98	48	45	51	36	73
Dose RTx (Gy)	47	59,14	1,99	60	60	60	52	60
Fracionamento RTx	44	29,95	1,31	30	30	30	25	33

Tabela 5. Descrição das variáveis qualitativas

Variável	n (n=47)	%
----------	----------	---

Óbito	29	61,7
masculino	28	59,57
Glioblastoma	34	72,34
Ressecção Macro Total	26	55,32
Convulsão	16	34,04
Vômitos	10	21,28
Cefaleia	24	51,06
Confusão Mental	11	23,4
Alterações motoras	11	23,4
Alterações visuais	16	34,04
TMZ concomitante	41	87,23
IMRT	32	68,09
TMZ adjuvante	37	78,72

Entre os 29 pacientes que foram à óbito, 19 eram do sexo masculino (65,5%), 26 portadores de glioblastoma (89,6%), com sintomas iniciais de convulsão em 27,6%, vômitos 20,7%, alterações motoras (41,3%) e alterações visuais (3,45%). A ressecção macroscópica total ocorreu em 17 casos (58,6%) e a radioterapia adjuvante com intensidade modulada – IMRT – foi realizada em 18 casos (62%). Radioterapia com TMZ concomitante para 25 pacientes (86,2%) e adjuvante para 21 pacientes (72,4%) – TABELA 6.

Tabela 6. Descrição das variáveis qualitativas em relação ao óbito.

Variável	Óbito
----------	-------

	Não (n=18)	Sim (n=29)
Sexo Masculino	9 (50)	19 (65,52)
Glioblastoma	8 (44,44)	26 (89,66)
Ressecção Macro Total	9 (50)	17 (58,62)
Convulsão	8 (44,44)	8 (27,59)
Vômitos	4 (22,22)	6 (20,69)
Cefaleia	9 (50)	15 (51,72)
Confusão Mental	5 (27,78)	6 (20,69)
Alterações motoras	4 (22,22)	12 (41,38)
Alterações visuais	2 (11,11)	1 (3,45)
TMZ concomitante	16 (88,89)	25 (86,21)
IMRT	14 (77,78)	18 (62,07)
TMZ adjuvante	16 (88,89)	21 (72,41)

Para análise dos fatores que influenciaram a sobrevida, foi utilizado o modelo de regressão de Weibull. Obtivemos estimativas de risco (ER) de óbito com com significância estatística ($p \leq 0,05$) para idade (ER -0,0248, IC 95% -0,0481 a -0,0015, $p=0,0367$), ressecção macroscópica total (ER -0,4928, IC 95% -0,9741 a -0,0115, $p=0,0448$), tipo histológico GBM (ER 1,0763, IC 95% 0,338 a 1,8145, $p=0,0043$) e realização de temozolomida adjuvante (ER -0,5258, IC 95% -1,0418 a -0,0098, $p=0,0458$) – TABELA 7

Tabela 7. Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão Weibull.

Parâmetro	Estimativa (ER)	95% Confidence Limits	P-valor
-----------	-----------------	-----------------------	---------

Intercepto	3,9136	1,8552	5,972	0,0002
Sexo	0,4541	-0,0833	0,9914	0,0977
Idade	-0,0248	-0,0481	-0,0015	0,0367
TMZ Adjuvante	-0,5258	-1,0418	-0,0098	0,0458
IMRT	0,0646	-0,393	0,5223	0,7819
Intervalo até RTx	0,0001	-0,0123	0,0125	0,9867
Duração RTx	0,0005	-0,0032	0,0043	0,7755
Tipo histológico GBM	1,0763	0,338	1,8145	0,0043
Ressecção macro-total	-0,4928	-0,9741	-0,0115	0,0448
Convulsão	-0,1411	-0,662	0,3798	0,5955
Vômitos	-0,1857	-0,9142	0,5427	0,6173
Cefaleia	-0,0157	-0,5005	0,4692	0,9495
Confusão mental	-0,1527	-0,7585	0,453	0,6212
Alterações motoras	0,4241	-0,0702	0,9184	0,0927
Alterações visuais	0,749	-0,4955	1,9936	0,2382
Scale	0,4981	0,3662	0,6775	
Weibull Shape	2,0075	1,476	2,7304	

Em negrito estão os parâmetros com relação estabelecida e estatisticamente significativa em relação ao tempo até o óbito.

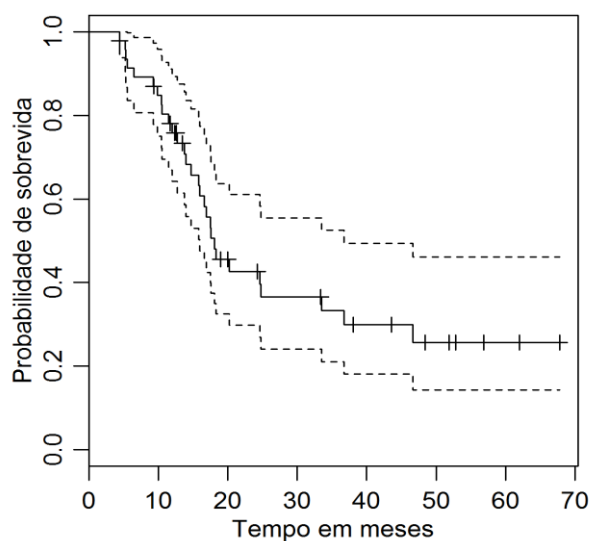


Figura 1. Gráfico de Kaplan Meier: estimativa taxa de sobrevivência.

Estima-se que 50% dos pacientes sofrerão o evento (óbito) com 18 meses, com intervalo de confiança variando de 16 até 37 meses. Esses resultados foram obtidos através da mediana e do intervalo de confiança para a mediana (resultado obtido no programa R através do comando SURVFIT).

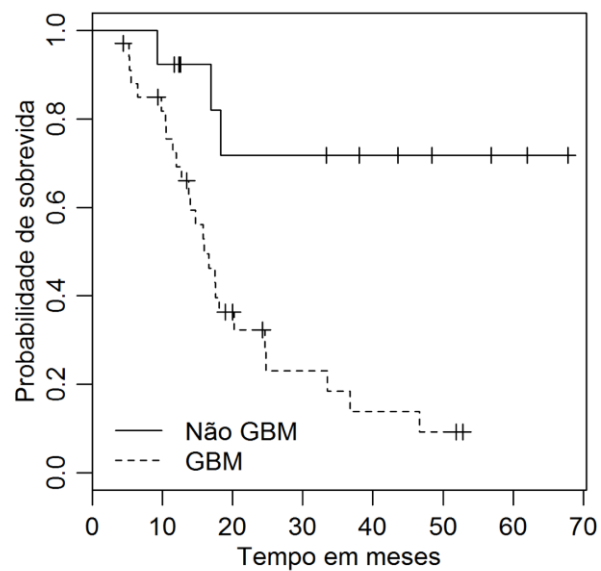


Figura 2. Gráfico de Kaplan Meier – comparação sobrevivência glioma anaplásico (Não GBM) e glioblastomas (GBM)

Na figura 2, comparamos as curvas de sobrevivência dos pacientes portadores de gliomas anaplásicos e de portadores de glioblastomas (linha pontilhada).

Discussão e conclusões

Gliomas de alto grau são usualmente tratados como doenças incuráveis, cujo intuito é atingir maior tempo em controle de progressão da doença. Na última década, Stupp e colaboradores demonstraram ganho de sobrevida de aproximadamente 2 meses em relação às demais series históricas com a adição de temozolomida concomitante e adjuvante à radioterapia (SM 14,6 vs. 12,1 meses, $p < 0,001$). Nossos dados corroboram que pacientes que fizeram uso de temozolomida adjuvante apresentaram menor risco de óbito em relação aos pacientes que não utilizaram o agente alquilante (ER -0,5258, IC -0,0481 e -0,0098, $p = 0,0458$).

Já é estabelecido na literatura que idade e performance status são importantes fatores prognósticos. Tal importância lhes reserva destaque nos índices de estimativa de sobrevida, como o “Recursive Partitioning Analysis” ou RPA. O RPA subdivide em 6 grupos de acordo com características: idade, performance status, histologia, tipo de ressecção e função neurológica (CURRAN et al., 1993; LI et al., 2011). Nossa análise mostrou estimativa de risco de óbito menor para pacientes mais jovens (ER -0,0248, IC -0,0481 e -0,0015, $p = 0,0367$), coerente com o que já foi relatado.

Histologia grau IV apresentou pior taxa de sobrevivência em relação aos tumores grau III (ER 1,0763, IC 0,338 e 1,8145, $p = 0,0043$), em consonância com dados da literatura e também de acordo com o RPA, pacientes com glioma anaplásico possuem sobrevida mediana inferior, aproximadamente 49 meses, enquanto os GBM apenas 14 ($p = 0,000001$) na era pré-temozolomida (CURRAN et al., 1993). Talvez neste estudo, devido às notáveis diferenças de sobrevida entre tumores anaplásicos e glioblastomas, devêssemos analisar separadamente os grupos em busca de fatores que desempenhem maior ou menor influência sobre o desfecho, sendo esta a maior crítica dos autores quanto ao desenho do estudo. Possivelmente em uma nova análise com dados amadurecidos, realizaremos análises distintas.

O tipo de ressecção, macroscópica total ou subtotal, influenciou o risco de óbito em nossa avaliação (ER -0,4928, IC -0,9741 e -0,0115, $p = 0,0448$). Na literatura encontramos séries de estudos que avaliaram o grau de ressecção sua

relação com a sobrevida, favoráveis à ressecção macroscópica total (CHEN; MAO, 2014; HARDESTY; SANAI, 2012; SANAI; BERGER, 2009; YAMAGUCHI et al., 2012). As possíveis justificativas seriam o debulking tumoral e a reoxigenação de regiões previamente hipóxicas ou necróticas removidas na cirurgia com a revascularização do leito cirúrgico, permitindo melhor atuação da quimioterapia e da radioterapia. O grau de ressecção foi avaliado como preditor isolado da sobrevida: o volume de ressecção (> ou < 95% do tumor) influenciou a sobrevida, com resultados de 16,3 meses vs. 11,6 meses, respectivamente ($p=0,03$) (CHAICHANA et al., 2014). A análise equivalente para astrocitomas anaplásicos obteve resultados semelhantes (MCGIRT et al., 2009).

Procuramos outras relações de risco de óbito com: uso de técnica de intensidade modulada, sintomas iniciais manifestados, tempo de duração de radioterapia e tempo de espera entre diagnóstico/cirurgia e início da radioterapia, sem que, no entanto, atingíssemos significância estatística.

Não observamos relação entre a duração da radioterapia (ER 0,0005, IC - 0,0032 e 0,0043, $p=0,7755$) ou entre o tempo de espera/demora para início da radioterapia (ER 0,0001, -0,0123 e 0,0125, $p=0,9867$) e o risco de óbito dos pacientes. Meta-análise brasileira publicada em 2015 analisou 12 estudos observacionais com 521 GBM e concluiu que não houve comprometimento de sobrevida global dos pacientes em virtude do atraso no início da radioterapia (ER 0,98; 95% CI 0,90–1,08; $p = 0,70$) (LOUREIRO et al., 2015). O mesmo pode ser concluído de estudo retrospectivo alemão, que relata que pequenos atrasos no início da adjuvância com quimioirradiação não se mostraram impactantes na sobrevida dos pacientes (SEIDLITZ et al., 2015). Neste estudo, observamos que o tempo médio para início da RT foi de 61 dias e que apenas 25 % dos pacientes iniciaram a RT em até 45 dias.

Em nossos resultados não houve relação entre as manifestações dos sintomas iniciais (convulsões, vômito, cefaleia, confusão mental, alterações motoras ou visuais) como preditores de resposta ao tratamento. Estudo australiano publicou em 2006 análise retrospectiva de 132 pacientes portadores de GBM tratados até então, e foi proposto que pacientes com sintomas focais

iniciais como convulsões, alterações motoras e visuais resultaram em tratamento precoce e conseqüente melhoria da sobrevida, seus resultados mostraram tendência a melhor sobrevida de pacientes com sintomas agudos, entretanto, sem poder estatístico ($p=0,07$) (YUILE et al., 2006). Mais especificamente sobre crises convulsivas ou epilepsia ao diagnóstico, Toledo et al, em análise retrospectiva avaliou pacientes com estes sintomas como preditores independentes de maior sobrevida ($p < 0.001$) (TOLEDO et al., 2015).

Uso de IMRT como técnica de tratamento não aumentou a taxa de sobrevida (ER 0,0646, IC -0,393 e 0,5223, $p=0,7819$) nesta análise. Estudos dosimétricos relatam aumento da cobertura do volume alvo (índice de conformidade) e redução das doses em cérebro, tronco encefálico e quiasma óptico ($p < 0,05$) (AMELIO et al., 2010; HERMANTO et al., 2007; MACDONALD et al., 2007). Considerando-se que os tumores de alto grau como os glioblastomas possuem, radiobiologicamente, relação a/b pequeno, pode haver benefício de utilizar esquemas hipofractionados para entregar maior dose em áreas de potencial recorrência (resíduo de lesão em cavidade cirúrgica, por exemplo) (NIEDER; MEHTA, 2011). Estudos avaliaram uso de boost simultâneo integrado (SIB) para entregar estas doses mais altas em esquemas hipofractionados através de IMRT (PIROTH et al., 2012; TSIEN et al., 2012). Cho et al. avaliou 25 frações de 2,4 Gy até 60Gy no GTV, enquanto o PTV recebia doses diárias de 2,0Gy até 50Gy em pacientes em uso de temozolomida, considerou o esquema hipofractionado com SIB seguro e factível, com a vantagem de minimizar ainda o tempo de tratamento (de 30 frações para 25 frações, equivalente a 1 semana a menos de tratamento) (CHO et al., 2010). Houve pouca toxicidade obtida em regimes hipofractionados com IMRT associados à quimioterapia e de acordo com os dados disponibilizados, as vantagens dosimétricas de IMRT se traduzem à capacidade clínica em entregar maior dose em menor tempo, possibilitando resultados satisfatórios sem aumento da toxicidade (AMELIO et al., 2010).

Concluimos, portanto, nesta análise retrospectiva, há correspondência dos dados da literatura com os obtidos nos tratamentos preconizados no protocolo de

radioterapia desta instituição. Salientamos que realizamos estudo retrospectivo, sabidamente sujeito aos vieses inerentes a este tipo de dados.

Ao discutirmos o tratamento de uma entidade que requer três modalidades de tratamento para atingir sobrevida modesta, podemos considerar que estamos distantes da cura para os gliomas de alto grau. Os pacientes portadores de gliomas anaplásicos ou em sua forma mais agressiva, glioblastomas, continuam com sobrevida global reservada a 40% e 20%, respectivamente, em 2 anos de seguimento e ainda carecem de uma combinação definitiva e eficaz para erradicar a doença, sem a sombra da possibilidade de recorrência ou progressão. Existe grande expectativa quanto à análise genética e molecular, que refinaria classificação histológica e permitindo a possibilidade de personalização do tratamento com terapia molecular específica. Carecemos de estudos prospectivos capazes de alterar o curso natural desta doença. Aguardamos ansiosamente os resultados dos estudos fase III NCT00887146 (CODEL) e NCT00626990 (CATNON) .

Em 2014 houve a elaboração de um relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – que concluiu não recomendar a incorporação de temozolomida como tratamento para portadores de gliomas de alto grau, justificando que não há custo-efetividade quando comparada ao uso de nitrosuréis e a indisponibilidade de estudos clínicos randomizados comparando as duas drogas. Atualmente apenas a secretaria estadual de saúde de São Paulo fornece a medicação para pacientes do SUS até o momento no país.

Referências Bibliográficas

AMELIO, D. et al. Intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma: A systematic review on clinical and technical issues. *Radiotherapy and Oncology*, v. 97, n. 3, p. 361–369, 2010.

ANDERSON, E. et al. Randomized Phase III controlled trials of therapy in malignant glioma: where are we after 40 years? *British journal of neurosurgery*, v. 22, n. 3, p. 339–349, 2008.

CAIRNCROSS, J. G. et al. Benefit from procarbazine, lomustine and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *Journal of Clinical Oncology*, v. 32, n. 8, p. 783–790, 2014.

CAROLINE, I.; ROSENTHAL, M. A. Imaging modalities in high-grade gliomas: Pseudoprogession, recurrence, or necrosis? *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 19, n. 5, p. 633–637, 2012.

CHAICHANA, K. L. et al. When Gross Total Resection of a Glioblastoma Is Possible, How Much Resection Should Be Achieved? *World Neurosurgery*, v. 82, n. 1-2, p. e257–e265, 2014.

CHAMBERLAIN, M. C. Radiographic patterns of relapse in glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, v. 101, n. 2, p. 319–323, 2011.

CHANG, C. H. et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer*, v. 52, n. 6, p. 997–1007, 1983.

CHEN, L.; MAO, Y. Gross total resection plays a leading role in survival of patients with glioblastoma multiforme. *World Neurosurgery*, v. 82, n. 1-2, p. e105–e107, 2014.

CHO, K. H. et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy in patients with high-grade gliomas. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 78, n. 2, p. 390–397, 2010.

CORLE, C.; MAKALE, M.; KESARI, S. Cell phones and glioma risk: A review of the evidence *Journal of Neuro-Oncology*, 2012.

CURRAN, WJ, Jr, SCOTT CB, HORTON J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:704–710.

DOLECEK, T. A. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncology*, v. 14, n. suppl 5, p. v1–v49, 1 nov. 2012.

GILBERT, M. R. et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *The New England journal of medicine*, v. 370, n. 8, p. 699–708, 2014.

HALL, E. J.; GIACCIA, A. J. *Radiobiology for the Radiologist*. 7th. ed. [s.l.] LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2012.

HAN, S. J.; SUGHRUE, M. E. The Rise and Fall of “ Biopsy and Radiate”: A History of Surgical Nihilism in Glioma Treatment. *Neurosurgery Clinics of North America*, v. 23, n. 2, p. 207–214, 2012.

HARDESTY, D. A.; SANAI, N. The value of glioma extent of resection in the modern neurosurgical era. *Frontiers in Neurology*, v. 3, n. October, p. 1–8, 2012.

HART, M. G. et al. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 4, 2008.

HERMANTO, U. et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and conventional three-dimensional conformal radiotherapy for high-grade gliomas: Does IMRT increase the integral dose to normal brain? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 67, n. 4, p. 1135–1144, 2007.

HOCHBERG, F. H.; PRUITT, A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology*, v. 30, n. 9, p. 907–911, 1980.

JAHANGIRI, A.; AGHI, M. K. Pseudoprogression and Treatment Effect. *Neurosurgery Clinics of North America*, v. 23, n. 2, p. 277–287, 2012.

JAIRAM, V. et al. Molecular Characteristics and Overall Survival for Grade III Gliomas. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, v. 93, n. 3, p. E57, 2015.

JIANG, R. et al. The value of diffusion tensor imaging in differentiating high-grade gliomas from brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, v. 9, n. 11, p. e112550, 2014.

KUMTHEKAR, P. U. et al. A review of management strategies of malignant gliomas in the elderly population. *American Journal Cancer research*, v. 4, n. 5, p. 436–444, 2014.

LAMBORN, K. R.; CHANG, S. M.; PRADOS, M. D. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro-oncology*, v. 6, n. 3, p. 227–235, 2004.

LAPERRIERE, N. et al. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, v. 64, n. 3, p. 259–73, 2002.

LARAMORE, G. E. et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) survival data on anaplastic astrocytomas of the brain: does a more aggressive form of treatment adversely impact survival? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. [s.l: s.n.].

LAWS, E. R. et al. Survival following surgery and prognostic factors for

recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *Journal of neurosurgery*, v. 99, n. 3, p. 467–473, 2003.

LI, J. et al. Validation and simplification of the radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 81, n. 3, p. 623–630, 2011.

LOUIS, D. N. Molecular pathology of malignant gliomas. *Annual review of pathology*, v. 1, p. 97–117, 2006.

LOUIS, D. N. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica*, v. 114, n. 2, p. 97–109, 2007.

LOUIS, D. N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6): 803-20, 2016.

LOUREIRO, L. V. M. et al. Minimizing the uncertainties regarding the effects of delaying radiotherapy for Glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, v. in press, 2015.

LUCAS, J.; ZADA, G. Radiology: Criteria for Determining Response to Treatment and Recurrence of High-Grade Gliomas. *Neurosurgery Clinics of North America*, v. 23, n. 2, p. 269–276, 2012.

MACDONALD, S. M. et al. Intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy for the treatment of high grade glioma: a dosimetric comparison. *Journal of applied clinical medical physics / American College of Medical Physics*, v. 8, n. 2, p. 47–60, 2007.

MALMSTRÖM, A. 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*, v. 13, n. 9, p. 916–926, 2012.

MAYER, T. M. Can we predict bevacizumab responders in patients with glioblastoma? *Journal of Clinical Oncology*, v. 33, n. 25, p. 2721–2722, 2015.

MCGIRT, M. J. et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *Journal of neurosurgery*, v. 110, n. 1, p. 156–162, 2009.

MUKHERJEE, D. et al. Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with anaplastic gliomas. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 21, n. 5, p. 773–778, 2014.

NARAYANA, A. et al. Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: Clinical and dosimetric results. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 64, n. 3, p. 892–897, 2006.

NAVARRIA, P. et al. Investigation on the role of integrated PET/MRI for target volume definition and radiotherapy planning in patients with high grade glioma. *Radiotherapy and Oncology*, v. 112, n. 3, p. 425–429, 2014.

NIEDER, C.; MEHTA, M. P. Advances in translational research provide a

rationale for clinical re-evaluation of high-dose radiotherapy for glioblastoma. *Medical Hypotheses*, v. 76, n. 3, p. 410–413, 2011.

NIYAZI, M. et al. ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas”. *Radiotherapy and Oncology*, 2016.

OGAWA, K. et al. Phase II trial of radiotherapy after hyperbaric oxygenation with multiagent chemotherapy (procarbazine, nimustine, and vincristine) for high-grade gliomas: Long-term results. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 82, n. 2, p. 732–738, 2012.

OLAR, A.; ALDAPE, K. D. Using the molecular classification of glioblastoma to inform personalized treatment. *The Journal of Pathology*, v. 232, n. 2, p. 165–177, jan. 2014.

OSTROM, Q. T. et al. The epidemiology of glioma in adults: A state of the science review. *Neuro-Oncology*, v. 16, n. 7, p. 896–913, 2014.

OZSUNAR, Y. et al. Glioma Recurrence Versus Radiation Necrosis?. A Pilot Comparison of Arterial Spin-Labeled, Dynamic Susceptibility Contrast Enhanced MRI, and FDG-PET Imaging. *Academic Radiology*, v. 17, n. 3, p. 282–290, 2010.

PALMER, J. D. et al. Patterns of Failure Following Reirradiation in Patients With Recurrent High Grade Glioma. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, v. 93, n. 3, p. E69–E70, 2015.

PARKER, N. R. et al. Molecular Heterogeneity in Glioblastoma: Potential Clinical Implications. *Frontiers in Oncology*, v. 5, n. March, p. 1–9, 2015.

PAULINO, A. C. et al. Radiation-Induced Malignant Gliomas: Is There a Role for Reirradiation? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 71, n. 5, p. 1381–1387, 2008.

PIROTH, M. D. et al. Integrated boost IMRT with FET-PET-adapted local dose escalation in glioblastomas: Results of a prospective phase II study. *Strahlentherapie und Onkologie*, v. 188, n. 4, p. 334–339, 2012.

PRICE, S. J.; GILLARD, J. H. Imaging biomarkers of brain tumour margin and tumour invasion. *British Journal of Radiology*, v. 84, n. SPEC. ISSUE 2, p. 159–167, 2011.

SALAZAR, O. M. et al. High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, v. 5, n. 10, p. 1733–1740, 1979.

SANAI, N.; BERGER, M. S. Operative Techniques for Gliomas and the Value of Extent of Resection. *Neurotherapeutics*, v. 6, n. 3, p. 478–486, 2009.

SANTACROCE, A. et al. Radiobiology of radiosurgery for the central nervous system *BioMed Research International*, 2013.

SEGRETO, H. Revisão e atualização em radiobiologia. *A Folha Médica*, v. 119, n. 4, 2000.

SEIDLITZ, A. et al. Impact of waiting time after surgery and overall time of postoperative radiochemotherapy on treatment outcome in glioblastoma

multiforme. *Radiation Oncology*, v. 10, n. 1, p. 172, 16 dez. 2015.

SENFT, C. et al. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: A randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*, v. 12, n. 11, p. 997–1003, 2011.

SHAPIRO, W. R. et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *Journal of Neurosurgery*, n. 71, p. 1–9, 1989.

SHEEHAN, J. P.; LEE, C.-C. Stereotactic Radiosurgery for Recurrent High-Grade Gliomas. *World Neurosurgery*, v. 82, n. 5, p. e593–e595, 2014.

SIEGAL, T. Clinical impact of molecular biomarkers in gliomas. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 22, n. 3, p. 437–444, 2015.

STUPP, R. et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, v. 352, n. 10, p. 987–996, 10 mar. 2005.

STUPP, R. 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*, v. 10, n. 5, p. 459–466, 2009.

STUPP, R. et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 25, n. suppl 3, p. iii93–iii101, 2014.

TALOS, I. F. et al. Volumetric Assessment of Tumor Infiltration of Adjacent White Matter Based on Anatomic MRI and Diffusion Tensor Tractography. *Academic Radiology*, v. 14, n. 4, p. 431–436, 2007.

TANAKA, S. et al. Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Gliomas. *Neurosurgery Clinics of North America*, v. 24, n. 4, p. 605–612, 2013.

TAW, B. B. T. et al. Radiation Options for High-Grade Gliomas. *Neurosurgery Clinics of North America*, v. 23, n. 2, p. 259–267, 2012.

TOLEDO, M. et al. Prognostic implications of epilepsy in glioblastomas. *Clinical neurology and neurosurgery*, v. 139, p. 166–171, 2015.

TSIEN, C. I. et al. Concurrent Temozolomide and Dose-Escalated Intensity-Modulated Radiation Therapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*, v. 18, n. 1, p. 273–279, 1 jan. 2012.

VAN DEN BENT, M. J. et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: Long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *Journal of Clinical Oncology*, v. 31, n. 3, p. 344–350, 2013.

VAN NIFTERIK, K. A. et al. Differential Radiosensitizing Potential of Temozolomide in MGMT Promoter Methylated Glioblastoma Multiforme Cell Lines. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 69, n. 4, p. 1246–1253, nov. 2007.

VREDENBURGH, J. J. et al. Addition of bevacizumab to standard radiation therapy and daily temozolomide is associated with minimal toxicity in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 82, n. 1, p. 58–66, 2012.

WEN, P. Y. et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. *Journal of Clinical Oncology*, v. 28, n. 11, p. 1963–1972, 2010.

WHITFIELD, G. A. et al. Imaging and target volume delineation in Glioma. *Clinical Oncology*, v. 26, n. 7, p. 364–376, 2014.

WICK, W. et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, v. 13, n. 7, p. 707–715, 2012.

WIND, J. J. et al. The Role of Adjuvant Radiation Therapy in the Management of High-Grade Gliomas. *Neurosurgery Clinics of North America*, v. 23, n. 2, p. 247–258, 2012.

YAMADA, S. et al. Role of neurochemical navigation with 5-aminolevulinic acid during intraoperative MRI-guided resection of intracranial malignant gliomas. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, v. 130, n. May 2004, p. 134–139, 2015.

YAMAGUCHI, S. et al. The impact of extent of resection and histological subtype on the outcome of adult patients with high-grade gliomas. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, v. 42, n. 4, p. 270–277, 2012.

YOUNG, R. J. et al. MRI perfusion in determining pseudoprogression in patients with glioblastoma. *Clinical Imaging*, v. 37, n. 1, p. 41–49, 2013.

ZHUGE, Y. et al. A Novel Approach to Diffusion Weighted Imaging Analysis in Newly Diagnosed GBM. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, v. 93, n. 3, p. E90, 2015.