

Érida Aparecida Pinto Magaton

**Estudo de mundo real, observacional, retrospectivo, nacional, para
avaliação da efetividade, segurança e padrões radiológicos de
resposta do tratamento de bevacizumabe em pacientes com
glioblastoma recorrente**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências –
Profissional

Programa de Inovação e Avaliação de
Tecnologias em Cancerologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Del Pilar
Estevez Diz

São Paulo

2023

Érida Aparecida Pinto Magaton

**Estudo de mundo real, observacional, retrospectivo, nacional, para
avaliação da efetividade, segurança e padrões radiológicos de
resposta do tratamento de bevacizumabe em pacientes com
glioblastoma recorrente**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências –
Profissional

Programa de Inovação e Avaliação de
Tecnologias em Cancerologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Del Pilar
Estevez Diz

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Magaton, Érida Aparecida Pinto

Estudo de mundo real, observacional,
retrospectivo, nacional, para avaliação da
efetividade, segurança e padrões radiológicos de
resposta do tratamento de bevacizumabe em pacientes
com glioblastoma recorrente / Érida Aparecida Pinto
Magaton. -- São Paulo, 2023.

Dissertação (mestrado profissional)--Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Inovação e Avaliação de Tecnologias em
Cancerologia.

Orientadora: Maria Del Pilar Estevez Diz.

Descritores: 1.Glioblastoma 2.Bevacizumab
3.Terapêutica 4.Sobrevida

USP/FM/DBD-041/23

DEDICATÓRIA

A minha madrinha Conceição "*in memoriam*" e ao meu padrinho Sebastião pelos exemplos de coragem, simplicidade e persistência em suas metas. Serei eternamente grata por terem entrado na minha vida, ensinado os meus princípios e valores e terem sido meu alicerce nos momentos mais desafiadores.

Ao meu marido, Robson, pelo incentivo, carinho e paciência que demonstrou durante todos estes anos.

A todos pacientes diagnosticados com câncer cerebral.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

A minha orientadora, professora Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz, exemplo de simplicidade, pessoa e profissional, que esteve sempre disponível, com muita paciência, incentivo e sabedoria.

A funcionária do ICESP Carolina Silva, por todo suporte no fornecimento de material, por toda palavra de incentivo, por toda atenção desde a ideia embrionária do projeto até a sua conclusão.

Aos Drs Aline Ayres, Alice Moraes, André Chen, Heitor Alves e Denise Stigert que foram sempre muito solícitos e que muito me ajudaram no fornecimento de material para a coleta de informações.

À professora Rossana Mendoza López por compartilhar seu vasto conhecimento e suporte estatístico.

Aos professores, coordenadores do curso mestrado profissional, Patrícia Coelho de Soárez e Alessandro Campolina, por toda atenção e ensinamentos compartilhados durante essa jornada.

As amigas Angélica Csipak, Paula Bonilha e a sobrinha Kauany Magaton, que sempre estiveram ao meu lado, pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período de tempo em que me dediquei a este trabalho.

Enfim, a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para que este trabalho fosse concluído, os meus mais profundos e sinceros agradecimentos.

RESUMO

Magaton EAP. Estudo de mundo real, observacional, retrospectivo, nacional, para avaliação da efetividade, segurança e padrões radiológicos de resposta do tratamento de bevacizumabe em pacientes com glioblastoma recorrente [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

INTRODUÇÃO: O bevacizumabe (BVZ) é empregado no tratamento do glioblastoma recorrente desde 2009. Estudos demonstraram que BVZ prolonga a sobrevida livre de progressão nesse cenário, mas não a sobrevida global. Entretanto, a literatura sugere que em determinada subpopulação com progressão do GBM pode haver um benefício significativo em relação ao parâmetro de sobrevida global ao utilizar terapia anti-VEGF. Frente a esses resultados controversos, o objetivo primário deste estudo foi avaliar a sobrevida global de pacientes com GBM tratados com BVZ após progressão, em uma instituição brasileira. **MÉTODO:** Prontuários foram avaliados entre 2008 a 2020. Sobrevida global e livre de progressão foram avaliadas pelas curvas de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste log-rank. **RESULTADOS:** Foram incluídos 39 pacientes. Um único procedimento cirúrgico foi realizado em 14 participantes (35,9%). Vinte e três (59,0%) pacientes foram submetidos a uma segunda cirurgia com a mesma finalidade. Dois pacientes (5,1%) foram operados três ou mais vezes. A mediana da sobrevida global (SG1) foi de 7,7 meses e de 21,2 meses para SG2. A mediana da sobrevida livre de progressão (SLP1) foi de 3,8 meses e 10,4 meses para SLP2. Não foram encontradas diferenças nas curvas de sobrevida em relação aos parâmetros radiológicos de resposta. **CONCLUSÃO:** apesar de notável que a SG2 dos pacientes tratados no ICESP está acima do que é encontrado em literatura, não encontramos parâmetros radiológicos preditivos de resposta.

Palavras-chave: Glioblastoma. Bevacizumab. Terapêutica. Sobrevida

ABSTRACT

Magaton EAP. Real-world, observational, retrospective, national study to evaluate the effectiveness, safety and radiological patterns of response to bevacizumab treatment in patients with recurrence of glioblastoma [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

INTRODUCTION: Bevacizumab (BVZ) has been used in the treatment of recurrent glioblastoma (GBM) since 2009. Studies have shown that BVZ prolongs progression-free survival in this scenario, but not overall survival. However, the literature suggests that in a certain subpopulation with GBM progression there may be a significant benefit in relation to the overall survival parameter when using anti-VEGF therapy. Considering these controversial results, the primary objective of this study was to evaluate the overall survival of patients with GBM treated with BVZ after progression, in a Brazilian institution. **METHOD:** Medical records were evaluated between 2008 and 2020. Overall and progression-free survival were evaluated using Kaplan-Meier curves and compared using the log-rank test. **RESULTS:** 39 patients were included. A single surgical procedure was performed in 14 participants (35.9%). Twenty-three (59.0%) patients did a second surgery with the same purpose. Two patients (5.1%) did surgery three or more times. Median overall survival (OS1) was 7.7 months and 21.2 months for OS2. The median progression-free survival (PFS1) was 3.8 months and 10.4 months for PFS2. No differences were found in the survival curves in relation to the radiological response parameters. **CONCLUSION:** although it is notable that the OS2 of patients treated at ICESP is above what is found in the literature, we did not find radiological parameters predictive of response.

Keywords: Glioblastoma. Bevacizumab. Therapeutics. Survival

LISTA DE ABREVIATURAS

BHE–Barreira hematoencefálica

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

2D – Radioterapia convencional

3D – Radioterapia conformada

DNA – ácido desoxirribonucleico

EMA – *European Medicines Agency*

EORTC – *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

ESMO - *European Society for Medical Oncology*

FDA – *Food and Drug Administration*

FSRT – Radioterapia estereotáxica fracionada

GBM – Glioblastoma

Gy – Gray

ICESP - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

IDH1 – Isocitrato-desidrogenase tipo 1

IMRT – Radioterapia de intensidade modulada

MGMT– Metil-guanina-metil-transferase

OMS – Organização mundial da saúde

QT– quimioterapia

PACS - *Picture Archiving Communication and Systems*

RANO – *Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria*

RM – Ressonância magnética

RT– Radioterapia

rCVB - volume sanguíneo relativo

SEER - *Surveillance, Epidemiology, and End Results*

SNC – Sistema Nervoso Central

SRS – *Stereotactic Radiosurgery*

SUS – Sistema único de saúde

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TMZ – Temozolomida

VEGF – *Vascular endothelial growth factor*

WHO – *World Health Organization*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Disposição dos pacientes	27
Tabela 2 Características gerais dos pacientes com glioblastoma. ICESP 2008-2020.	29
Tabela 3 Localização das lesões tumorais	30
Tabela 4 Número de intervenções operatórias, extensão da intervenção e tratamentos realizados.	32
Tabela 5 Radioterapia pós primeira cirurgia	34
Tabela 6 Quimioterapia	34
Tabela 7 Estado vital	35
Tabela 8 Técnica de Reirradiação (RT).....	35
Tabela 9 Doses Radioterapia	36
Tabela 10 Eventos adversos de interesse	37
Tabela 11 Sobrevida global dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.	42
Tabela 12 Predomínio infiltrativo T2/FLAIR diagnóstico e pré uso de BVZ, predomínio de realce diagnóstico e pré uso de BVZ, predomínio de necrose diagnóstico e pré BVZ, rCBV diagnóstico e pré uso de BVZ e re-irradiação dos pacientes com glioblastoma como fatores relacionados com a sobrevida global, ICESP, 2008-2020.	43
Tabela 13 Sobrevida livre de progressão dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.	57
Tabela 14 Predomínio infiltrativo ao diagnóstico e pré de BVZ, predomínio de realce no diagnóstico e pré de BVZ, necrose ao diagnóstico e pré de BVZ, predomínio inflamatório T2/FLAIR ao diagnóstico e pós uso de BVZ e reirradiação dos pacientes com glioblastoma como fatores relacionados com a sobrevida livre de progressão, ICESP, 2008-2020.....	58

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Esboço dos tempos de sobrevida	20
Figura 2 Fluxograma - Seleção de pacientes.....	28
Figura 3: Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.	38
Figura 4 Curva de sobrevida global SG2 (desde a cirurgia até o óbito ou última informação) dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.....	39
Figura 5 Curva de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a progressão pós uso de BVZ) dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.....	40
Figura 6 Curva de sobrevida livre de progressão SLP2 (desde a cirurgia até a primeira progressão) dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.	41
Figura 7 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo o predomínio infiltrativo T2/FLAIR no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020	44
Figura 8 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo o predomínio infiltrativo T2/FLAIR pré uso de BVZ dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.	45
Figura 9 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo o predomínio de realce no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.....	46
Figura 10 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo o predomínio de realce pré uso de BVZ dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.....	47
Figura 11 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo a presença de necrose ao diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.....	48

Figura 12 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo a presença de necrose pré uso de BVZ dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020. 49

Figura 13 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo rCBV no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020- Volume sanguíneo cerebral relativo T2 (rCBV) diagnóstico. 50

Figura 14 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo rCBV pré uso de BVZ dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.- Volume sanguíneo cerebral relativo T2 (rCBV) pré BVZ. 51

Figura 15 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo a re-irradiação dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020. 52

Figura 16 Curva de sobrevida global SG2 (desde o primeiro tratamento/cirurgia até o óbito ou última informação) segundo o predomínio infiltrativo T2/FLAIR no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020. 53

Figura 17 Curva de sobrevida global SG2 (desde o primeiro tratamento/cirurgia até o óbito ou última informação) segundo o predomínio de realce ao diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020. 54

Figura 18 Curva de sobrevida global SG2 (desde o primeiro tratamento/cirurgia até o óbito ou última informação) segundo a presença de necrose ao diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020. 55

Figura 19 Curva de sobrevida global SG2 (desde o primeiro tratamento/cirurgia até o óbito ou última informação) segundo rCBV ao diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020. 56

Figura 20 Curva de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão após uso de BVZ) segundo o predomínio infiltrativo T2/FLAIR no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-

2020..... 59

Figura 21 Curva de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão após uso de BVZ) segundo o predomínio infiltrativo T2/FLAIR pré uso de BVZ dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020..... 60

Figura 22 Curva de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão após uso de BVZ) segundo o predomínio de realce no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020. 61

Figura 23 Curva de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão após uso de BVZ) segundo o predomínio de realce pré uso de BVZ dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020..... 62

Figura 24 Curva de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão após uso de BVZ) segundo a presença de necrose no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020. ... 63

Figura 25 Curva de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão após uso de BVZ) segundo a presença de necrose pré uso de BVZ dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020. . 64

Figura 26 Curva de de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão após uso de BVZ) segundo rCBV no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020. 65

Figura 27 Curva de de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão após uso de BVZ) segundo rCBV pré uso de BVZ dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020. 66

Figura 28 Curva de sobrevida livre de progressão (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão) segundo a re-irradiação dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020..... 67

Figura 29 Curva de sobrevida livre de progressão SLP2 (desde o primeiro tratamento/cirurgia até a primeira progressão) segundo o predomínio infiltrativo T2/FLAIR no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.. 68

Figura 30 Curva de sobrevida livre de progressão SLP2 (desde o primeiro

tratamento/cirurgia até a primeira progressão) segundo o predomínio de realce no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020..... 69

Figura 31 - Curva de sobrevida livre de progressão SLP2 (desde o primeiro tratamento/cirurgia até a primeira progressão) segundo a presença de necrose no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020..... 70

Figura 32 Curva de de sobrevida livre de progressão SLP2 (desde o primeiro tratamento/cirurgia até a primeira progressão) segundo rCBV no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020..... 71

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	19
2.1 Objetivo Primário.....	19
2.2 Objetivos Secundários	19
2.3 Desfechos	19
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	21
3.1 Critérios de elegibilidade.....	21
3.2 Plano de estudo	21
3.3 Plano de análise estatística	25
3.4 Considerações éticas.....	25
3.5 Avaliação de risco e benefício.....	26
4 RESULTADOS.....	27
5 DISCUSSÃO.....	73
6 CONCLUSÃO	83
REFERÊNCIAS	85
APÊNDICE	91

1. INTRODUÇÃO

O glioblastoma (GBM), é o tumor cerebral maligno mais comum, com comportamento tipicamente agressivo que supostamente surgem de células progenitoras neurogliais no sistema nervoso central, sendo responsável por mais de 60% de todos os tumores cerebrais primários em adultos, acometendo mais frequentemente homens, com pico de incidência entre 55 a 60 anos (Hanif F et al, 2017; Weller M, 2019).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa para 2020 era de aproximadamente 11.000 novos casos de câncer do sistema nervoso central, sendo 5.780 em homens e 5.220 em mulheres (INCA, 2022).

A etiologia desse tumor é desconhecida. Entretanto, os principais fatores de risco identificados são as síndromes genéticas, correspondendo 5-10% dos casos, e a exposição à radiação ionizante (INCA, 2022).

Embora seja considerado um tumor raro, com incidência global menor que 10/100.000 habitantes, ele possui um mau prognóstico, com uma mediana de sobrevida de 14 a 15 meses após o diagnóstico e de 3 a 6 meses nos casos de recorrência do glioblastoma, sendo assim considerado uma questão de saúde pública. Cerca de 30% dos adultos com glioblastoma sobrevivem por 1 ano e apenas 13% sobrevivem por 5 anos e um dos fatos que contribui para a baixa sobrevida é a característica infiltrativa das células neoplásicas que pode se estender além do que é possível identificar nas técnicas mais acuradas, o que dificulta a remoção cirúrgica total do tumor (Hanif F et al, 2017; Weller M, 2019; Vredenburgh, J, 2007; Nice, 2007).

As imagens obtidas utilizando preferencialmente a ressonância magnética (RM) têm se mostrado um ótimo método para investigação diagnóstica desse tumor. Os tumores de alto grau apresentam-se com baixo sinal em T1 e discreto hipersinal em T2 e FLAIR e com realce heterogêneo após injeção de contraste na ressonância magnética. Áreas de necrose são comuns em glioblastomas (Ferreira NF, 2004; Joaquim AF, 2014).

A abordagem terapêutica é multimodal e a primeira linha de tratamento inclui cirurgia, quimioterapia e radioterapia, sendo a cirurgia o principal componente do

padrão ouro de tratamento. Entretanto, este glioma de alto grau é um tumor localmente invasivo e infiltrativo que não pode ser curado em sua totalidade apenas por esse procedimento. Dessa forma, recorrências podem ocorrer nas bordas tumorais em aproximadamente 80% dos casos (Hanif F et al, 2017).

Em 1884 foi realizado por Bennett e Godlee o primeiro procedimento de ressecção de um glioma que além de ser utilizado para a obtenção do diagnóstico histopatológico tem por objetivo promover o alívio do efeito de massa, melhorar a sobrevida e o controle de sintomas tais como cefaléia, vômitos e déficit focal. Atualmente, a sobrevida máxima esperada pós ressecção de glioblastoma é de 16 a 18 meses, o que não muda muito dos valores encontrados há década, reforçando a necessidade de avanços no tratamentos dessas neoplasias.(Badke G, 2014).

O tratamento cirúrgico pode ser acompanhado de radioterapia para eliminar as células tumorais restantes, utilizando doses entre 54 a 60 Gy, podendo atingir até 76 Gy ao hiperfracionamento (Netto JB, 2019). Entretanto, a radioterapia hiperfracionada tem demonstrado que em certos subgrupos de pacientes com glioblastoma os desfechos de sobrevida não são favoráveis. Além disso, a terapia com radiação possui fatores limitantes e riscos relacionados, como por exemplo, dano neural permanente, necrose e resistência radioelétrica de alguns tumores (Netto JB, 2019).

Com intuito de melhorar a sobrevida dos pacientes, vários quimioterápicos foram testados no tratamento de glioblastoma. Lanzetta e colaboradores realizaram um estudo retrospectivo com 148 pacientes em que demonstrou que o uso de quimioterapia utilizando nitrosureia foi capaz de aumentar a sobrevida dos pacientes idosos com glioblastoma, porém com ocorrência de eventos adversos sérios (Lanzetta G et al, 2010).

Em 2005, Stupp et al realizou um estudo com 573 pacientes portadores de GBM e encontrou uma sobrevida mediana maior no grupo que utilizou radioterapia associada a temozolomida em relação a radioterapia isolada, corroborando assim com um marco na padronização da primeira linha de tratamento nessa doença (Stupp R et al, 2009). Com o passar dos anos a temozolomida, agente alquilante com propriedade lipofílica e capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, foi ganhando espaço e sendo largamente utilizada no tratamento adjuvante ou concomitante à radioterapia após procedimento cirúrgico, na maioria dos glioblastomas secundários

(Netto, JB 2019). A posologia recomendada é 75mg/m² diariamente, durante seis semanas e concomitante à radioterapia, 60 Gy administrada em 30 frações, seguida da administração de temozolomida adjuvante por 6 ciclos. A dose é de 150 a 200mg/m² por dia por 5 dias em ciclos de 28 dias (Netto, JB 2019). Entretanto, a estratégia de reutilizar a temozolomida no tratamento de glioblastoma em pacientes que progrediram está cada vez menos frequente. Nesse contexto, o uso de bevacizumabe vem ganhando espaço e em maio de 2009, suportada por dois estudos clínicos fase II, a *Food and Drug Administration* (FDA) concedeu a aprovação célere de bevacizumabe, utilizado como agente único no tratamento de GBM, especificamente para pacientes que falharam em tratamento prévio com outros agentes. No entanto, como a *European Medicines Agency* (EMA) não aceitou essa indicação alegando falta de evidência científica, alguns países europeus, assim como o Brasil, utilizam-no de forma *offlabel* (Weller M, 2019; Kim, M 2018; Gil-Gil, M 2013).

Bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga seletivamente com alta afinidade a todas as isoformas do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) humano e neutraliza a atividade biológica do VEGF através de bloqueio estérico da ligação do VEGF aos seus receptores na superfície das células endoteliais. Como existe uma expressão muito baixa ou indetectável de receptores de VEGF na maioria dos tecidos normais e uma suprarregulação significativa na vasculatura de muitos tumores, acredita-se que a neutralização do VEGF pelo bevacizumabe inibe o crescimento do tumor. Adicionalmente, vários estudos demonstraram que bevacizumabe contribui com a diminuição do edema tumoral e peritumoral em pacientes diagnosticados com glioblastoma, além de reduzir em até 72% a necessidade de uso crônico de corticoides. Entretanto, trata-se de um tratamento de alto custo, podendo chegar a mais de 100.000,00 dólares por ano/ por paciente (Kim, M 2018; Gil-Gil, M 2013; Petrova, 2019).

Um estudo retrospectivo, utilizando os dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) de 2006 e 2008 (dados anteriores a aprovação de bevacizumabe) em relação aos dados de 2010 (pós aprovação de bevacizumabe) foi conduzido por Johnson e colaboradores, para avaliar se a aprovação de bevacizumabe nos Estados Unidos estaria associada à melhora de sobrevida no tratamento de GBM. Os autores concluíram que os pacientes que morreram de GBM em 2010 tiveram uma sobrevida maior (9 meses) em relação ao período de 2006 (8

meses) e 2008 (7 meses). Não foram encontradas diferenças nas probabilidades de sobrevida entre 2006 e 2008 ($p=0,444$), porém ao ser comparado com o período de 2010 foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ($p<0.0001$) indicando assim que as estratégias de tratamento utilizando bevacizumabe prolongam a sobrevida (Johnson, 2013).

Uma das descobertas em relação ao glioblastoma foi referente a presença de IDH 1 e IDH2 mutados, em que sugere-se que a presença desse gene está relacionada à diminuição na capacidade de conversão do isocitrato em α -cetoglutarato. Além disso, com o gene mutado, poderia funcionar também como oncogene, devido a ativação das vias do fator induzível por hipóxia (HIF) e função na conversão de α cetoglutarato em 2-hidroxi-glutarato, mas essa mutação é considerada infrequente, pois 6% dos pacientes possuem IDH1 mutado (Van Meir et al., 2010; Brennan et al., 2013)

Estudos recentes, em sua grande maioria de fase II, demonstraram que bevacizumabe prolonga a sobrevida livre de progressão e provavelmente a qualidade de vida no cenário de primeira linha ou progressão, mas não a sobrevida global. Dados sugerem que em determinada subpopulação de pacientes com GBM, com característica de imagem específicas, pode haver um benefício significativo em relação ao parâmetro de sobrevida global ao utilizar terapia anti-VEGF, mas um dos grandes desafios é a identificação de fatores, por exemplo radiológicos, que identifiquem o perfil de pacientes que possam se beneficiar do uso deste agente, garantindo melhora na qualidade de vida dos pacientes (Weller M, 2019; Petrova, 2019).

Embora esses fatores possam não ter potencial para prever resposta, o conhecimento desses indicadores pode auxiliar na condução do tratamento do glioblastoma e no manejo de possíveis toxicidades.

A identificação e descrição de indicadores de imagem que sejam capazes de prever desfechos clinicamente significativos (como sobrevida global) pode auxiliar na tomada de decisão, por exemplo, na escolha do tratamento em pacientes com progressão de glioblastoma.

O estudo de evidências do mundo real vem ganhando espaço, pois é ferramenta complementar ao padrão ouro (estudos clínicos randomizados) para

descrever a efetividade e segurança das intervenções considerando populações de pacientes encontradas na prática clínica. Sociedades internacionais, como a *European Society for Medical Oncology* (ESMO), incentivam estudos de mundo real para verificar dados sobre o desempenho de regimes dentro da prática de rotina, aumentando assim a validade externa e efetividade dos resultados (Petitjean et al, 2019).

Considerando a escassez de dados de mundo real do BVZ na população brasileira de pacientes com GB recorrente, este trabalho teve por finalidade realizar um estudo em que, além da efetividade e segurança, os parâmetros radiológicos serão avaliados com o objetivo de determinar subgrupos de pacientes com características clínicas associadas a melhores desfechos, utilizando para isso dados nacionais, retrospectivos e de mundo real.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar a sobrevida global dos pacientes com glioblastoma que receberam tratamento com bevacizumabe após progressão.

2.2 Objetivos Secundários

Avaliar a efetividade (através das curvas de sobrevida), segurança e padrões radiológicos de resposta, no contexto de mundo real, com o uso de bevacizumabe no tratamento de pacientes que tiveram progressão de glioblastoma e foram tratados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

2.3 Desfechos

2.3.1 Desfecho primário

- A sobrevida global 1 (SG1) foi definida como tempo (em meses) entre a data do início do tratamento com bevacizumabe, após progressão do tumor, até a data de óbito por qualquer causa ou última informação. A SG1 foi definida como desfecho primário, uma vez que há um consenso de ser o desfecho mais confiável a ser avaliado em oncologia. Pelo fato de o desfecho mensurar o evento documentado, data da morte, que não está sujeito a viés de análise.

2.3.2 Desfechos secundários

- A efetividade foi avaliada através da sobrevida global 2 (SG2) definida como tempo (em meses) entre a data do início do primeiro tratamento/cirurgia e a data de óbito por qualquer causa ou última informação.

- A efetividade foi avaliada através da sobrevida livre de progressão 1 (SLP1) com base nos aspectos de imagem, através de RM de crânio e de acordo com os

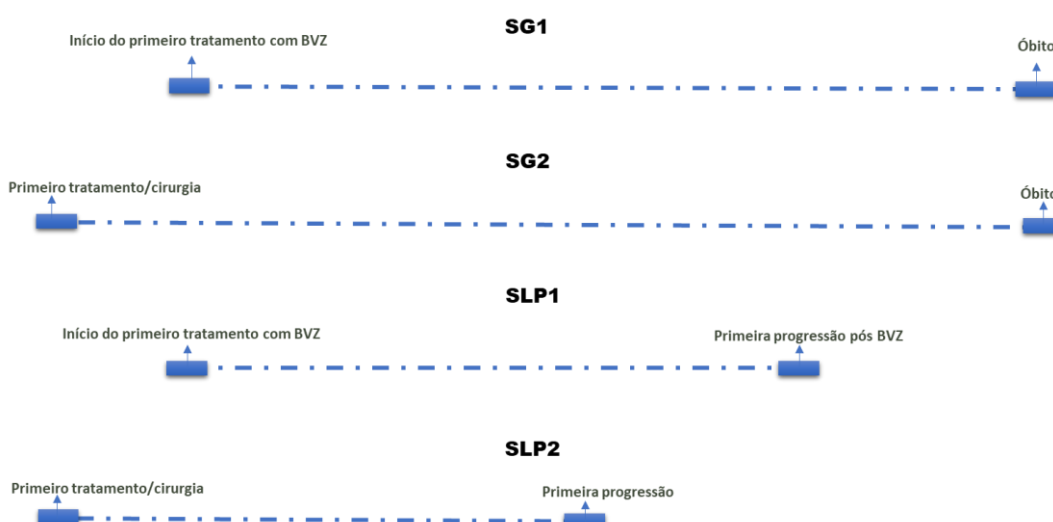
critérios do *Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria* (RANO), definida como o tempo entre o início do tratamento com bevacizumabe e a progressão da doença após uso do bevacizumabe ou morte do paciente por qualquer causa.

- A efetividade foi avaliada através da sobrevida livre de progressão 2 (SLP2) com base em aspectos de imagem, através de RM de crânio e de acordo com os critérios do RANO, definida como o tempo entre o início do primeiro tratamento/cirurgia e a primeira progressão da doença ou morte do paciente por qualquer causa.

- A avaliação da segurança foi realizada com base na ocorrência de eventos adversos de interesse (hipertensão, eventos trombóticos, proteinúria, sangramento/hemorragia e perfuração intestinal), em pacientes que tiveram progressão do glioblastoma durante o tratamento com bevacizumabe.

- Os parâmetros radiológicos (predomínio de componente infiltrativo tumoral em T2/FLAIR, predomínio de realce, predomínio de necrose, valor do volume sanguíneo relativo (rCBV) no estudo de perfusão) foram avaliados através da ressonância magnética (RM) durante o momento de diagnóstico e pré tratamento com bevacizumabe.

Figura 1 Esboço dos tempos de sobrevida



Fonte: autoria própria.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Critérios de elegibilidade

3.1.1 Critérios de inclusão

- Participante de ambos os sexos com idade superior ou igual a 18 anos e inferior a 75 anos;
- Participante com diagnóstico de glioblastoma, de acordo com histologia.
- Participante que tenha recebido tratamento com bevacizumabe após diagnóstico de progressão de glioblastoma no ICESP.

3.1.2 Critérios de exclusão

- Participantes que foram diagnosticados com outras neoplasias malignas invasivas nos cinco anos que antecederam o diagnóstico de glioblastoma.
- Pacientes que iniciaram o tratamento no ICESP mas foram encaminhados para dar seguimento ao tratamento em outras instituições ou abandonaram o acompanhamento no ICESP.
- Pacientes com estudo de RM de crânio com dados sem boa qualidade de acordo com a avaliação do neuroradiologista do estudo.

3.2 Plano de estudo

Trata-se de um estudo clínico de mundo real, observacional, unicêntrico, retrospectivo, para avaliação da efetividade e segurança do tratamento com bevacizumabe em pacientes que tiveram glioblastoma. Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, foram utilizados na avaliação desse estudo os dados obtidos de prontuários eletrônicos de pacientes cadastrados no sistema da oncologia do ICESP, entre o período de 2008 a 2020, diagnosticados com GBM e tratados com

bevacizumabe após a progressão da doença detectada pela RM.

O ICESP (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Octavio Frias de Oliveira), fundado em 2008 e atualmente localizado na avenida Dr. Arnaldo, zona oeste da cidade de São Paulo, é um dos maiores hospitais especializado em tratamento de câncer da América Latina com atendimento exclusivo pela rede pública de saúde.

Durante o levantamento dos dados foram identificados 39 pacientes que cumpriram com os critérios de elegibilidade.

Os dados coletados durante o estudo encontram-se descritos abaixo:

- Número do prontuário e iniciais do nome do paciente,
- Idade ao diagnóstico / data de nascimento,
- Sexo,
- Dados demográficos,
- Dados antropométricos,
- Data da cirurgia,
- Localização do tumor,
- Histologia,
- Tabagismo;
- Performance status* pré bevacizumabe,
- Data da cirurgia, tipo de ressecção cirúrgica e complicações operatórias,
- Data, uso de quimioterapia concomitante e/ou adjuvante,
- Data, dose, técnica, área, duração de radioterapia, se hipofracionada ou não,
- Data, uso de bevacizumabe associado/isolado,
- Eventos adversos de interesse após tratamentos (hipertensão, perfuração intestinal, proteinúria, sangramento/hemorragias e eventos trombóticos),
- Data do exame (RM) realizada no ICESP, diagnóstico, pré e pós uso de bevacizumabe,
- Predomínio de componente infiltrativo tumoral em T2/FLAIR, predomínio de

realce e necrose, valor do volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV) no estudo de perfusão T2*, piora do hipersinal em T2/FLAIR no estudo de RM de crânio de seguimento de tratamento, avaliados no diagnóstico, pré e pós uso de bevacizumabe,

- Data da última dose de bevacizumabe,
- Uso de dexametasona durante o tratamento (sim ou não),
- Data da primeira progressão,
- Data do óbito.

Os exames de imagem, ressonância magnética nos momentos do diagnóstico, pré e pós uso de bevacizumabe, estavam disponíveis no sistema informatizado da radiologia (PACS) e foram utilizados para avaliação dos parâmetros radiológicos (predomínio de componente infiltrativo tumoral, predomínio de realce (presente quando mais de 50% do volume da lesão apresentava realce), presença de necrose e valor do volume sanguíneo cerebral relativo T2* (rCBV – maior valor medido) avaliados por um neurorradiologista experiente. Devido a uma inconsistência no sistema, alguns exames realizados em 2015, 2016 e 2017 se perderam e por isso a coleta de algumas informações foram impactadas, mantendo assim o dado como ausente. Os pacientes que já haviam realizado procedimento cirúrgico antes da primeira RM disponível no ICESP e/ou não possuíam exames de RM do momento diagnóstico, não foram incluídos nas avaliações de SG2 e SLP2.

Foi possível verificar também a localização do tumor (frontal, parietal, temporal, outros), definir o grau de extensão da ressecção cirúrgica (biópsia, parcial ou macrototal) e os tratamentos indicados. Nas evoluções médicas descritas no Tasy localizamos a data da cirurgia e complicações operatórias.

Para avaliação de sobrevida foi considerada a data do óbito registrado no prontuário ou avaliado no cadastro nacional de falecidos, para os pacientes vivos foi utilizada a data da última consulta do prontuário. Para avaliação de progressão tumoral foram utilizados os critérios do RANO, conforme especificados abaixo (Wen, 2017):

Resposta completa:

Requer todos os seguintes itens: desaparecimento completo de todas as lesões mensuráveis e não mensuráveis por pelo menos 4 semanas; sem o aparecimento de novas lesões; lesões estáveis ou melhoradas (T2/FLAIR); melhora clínica ou estável; pacientes sem uso de corticoide ou em dose fisiológica. Ressalta-se que pacientes com lesões que não sejam mensuráveis não podem atingir resposta completa, mas apenas doença estável.

Resposta parcial:

Requer todos os seguintes itens: redução de 50% ou mais, comparado ao basal, na soma do produto dos diâmetros perpendiculares de todas as lesões mensuráveis por pelo menos 4 semanas; sem progressão de lesões não mensuráveis; melhora clínica ou estável; sem o aparecimento de novas lesões; lesões estáveis ou sem melhora (T2/FLAIR) com doses iguais ou menores de corticoide em relação ao momento inicial.

Doença estável:

Requer todos os seguintes itens: não se enquadra como resposta completa, nem parcial e nem progressão; lesões não-captantes (T2/FLAIR) estáveis com doses iguais ou menores de corticoides em comparação ao exame basal. Caso haja necessidade de aumento da dose de corticoide devido a novos sinais ou sintomas, porém não for possível de ser confirmada por progressão da doença no exame de imagem e as imagens subsequentes demonstrar que esse aumento foi necessariamente devido à progressão da doença, a última imagem mostrando doença estável será considerada aquela antes do aumento de dose do corticoide.

Progressão da doença:

Requer todos os seguintes itens: aumento de mais de 25% na soma dos produtos dos diâmetros perpendiculares das lesões realçadas comparada com a menor medida inicial (se não houver redução) ou com período de melhor resposta em

doses estáveis ou crescentes de corticoides* aumento significativo da lesão na região T2/FLAIR, com doses estáveis ou maiores de corticoide em relação à imagem inicial ou com período de melhor resposta, porém há exceções em casos de uso por comorbidades; qualquer lesão nova, deterioração clínica não atribuível a outras causas além do tumor (por exemplo, convulsões, eventos adversos medicamentoso, complicações de terapia, infecção, etc.) ou aumento na dose do corticoide; progressão clara da doença não mensurável.

(*) progressão ocorre quando este critério é conhecido.

3.3 Plano de análise estatística

Devido ao pequeno número de pacientes não foi realizada avaliação estatística formal para avaliação tamanho amostral e os dados dos pacientes que atenderam aos critérios de elegibilidade foram considerados. Os dados foram analisados utilizando o programa SPSS *Statistics Base* para Windows versão 25. As variáveis contínuas foram expressas por médias, medianas, desvio padrão e valor mínimo e máximo e as variáveis categóricas foram expressas por frequências absolutas e relativas.

As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan Meier e a comparação entre as curvas de sobrevida foi realizada pelo teste log-rank. Foram calculado o hazard ratio (HR) e respectivos intervalos de confiança de 95% pelo modelo de regressão de Cox.

O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes de hipóteses.

3.4 Considerações éticas

O estudo foi aprovado, de acordo com a legislação aplicável, pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) por meio da emissão do Parecer Consubstanciado.

Foi solicitado e aprovado pelo CEP a dispensa do TCLE, considerando os

seguintes pontos relacionados ao projeto em questão: estudo observacional com coleta retrospectiva, os dados dos pacientes foram preservados, não houve identificação nominal e intervenções clínicas.

Os dados provenientes deste estudo foram utilizados apenas para os fins descritos e foram cumpridas todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Resolução CNS Nº 466/12, inclusive no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

3.5 Avaliação de risco e benefício

Por se tratar de um estudo observacional de coleta retrospectiva, o estudo não acarretou limitações, ônus e/ou riscos físicos para os participantes da pesquisa. Os dados dos participantes da pesquisa foram utilizados de forma codificada e anônima. Além disso, a garantia de sigilo e a privacidade dos dados dos participantes da pesquisa foram asseguradas pelas legislações brasileiras vigentes.

Não foi previsto nenhum benefício direto para o participante da pesquisa ao participar desse estudo, o benefício será para comunidade científica obter dados que poderão possibilitar um melhor entendimento sobre o medicamento bevacizumabe, colaborando assim com o manejo de tratamento de novos pacientes que irão utilizá-lo.

4 RESULTADOS

Através da base de dados da instituição, o levantamento inicialmente realizado pelo GIS (Gestão da informação em Saúde) identificou 58 pacientes que foram selecionados por terem realizado tratamento com bevacizumabe. Destes, 19 não foram compatíveis com os critérios de elegibilidade, sendo 13 por não possuírem diagnóstico de GBM ou possuir outro tipo de tumor associado, 4 por não possuírem exames com boa qualidade, 1 perda de seguimento e 1 por ter idade maior ou igual a 75 anos (tabela 1).

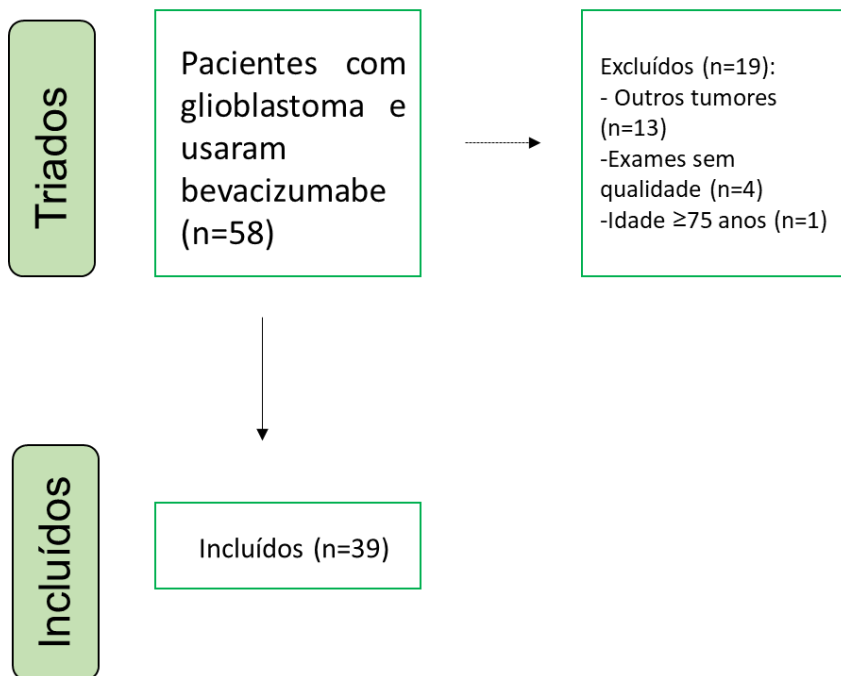
Assim, apenas 39 pacientes enquadraram-se aos critérios de elegibilidade propostos (figura 2).

Tabela 1 Disposição dos pacientes

Característica - n (%)		
Triados¹	58	100,0
Elegíveis	39	67,2
Não elegíveis	19	32,8
Tumores outros que não apenas Glioblastoma	13	68,4
Ausência de exames com qualidade	4	21,0
Perda de seguimento	1	5,3
Paciente com idade igual ou acima a 75 anos	1	5,3

Legenda: ¹Total de pacientes selecionados

Figura 2 Fluxograma - Seleção de pacientes



Fonte: autoria própria

Neste estudo foram incluídos 28 homens (71,8%) e 11 mulheres (28,2%), numa razão de 2,5:1. A idade mediana ao diagnóstico foi de 43 anos (intervalo de 19 a 66 anos), sendo que 34 (87,2%) possuíam o *performance status* ECOG entre 0 e 1 e 5 (12,8%) possuíam ECOG entre 2 e 3. A avaliação de IDH1 mutante (Isocitrato-desidrogenase tipo 1) foi verificada e foi encontrado positividade em apenas 1 (2,6%) dos pacientes, sendo que 18 (46,2 %) tinham IDH1 mutante negativo e em 20 (51,3%) pacientes a avaliação era desconhecida. Dos 39 pacientes incluídos neste estudo 7 (17,9%) eram fumantes, 31 (79,5%) não fumavam e em 1 (2,6%) o dado era desconhecido. Todos os pacientes fizeram uso de corticóide em algum momento durante o tratamento (Tabela 2).

Tabela 2 Características gerais dos pacientes com glioblastoma.
ICESP 2008-2020.

Característica (n = 39)	n	%
Sexo		
Masculino	28	71,8
Feminino	11	28,2
Idade (anos)		
Média (DP)	42,9 (11,1)	
Mediana (mínimo-máximo)	43,0 (19-66)	
ECOG		
0	3	7,7
1	31	79,5
2	4	10,2
3	1	2,6
IDH 1 (R132H)*		
Positivo	1	2,6
Negativo	18	46,2
Desconhecido	20	51,3
Fumante		
Sim	7	17,9
Não	31	79,5
Desconhecido	1	2,6
Corticóide		
Sim	39	100
Não	0	0,0

Legenda: DP: Desvio Padrão; IDH1: Isocitrato-desidrogenase tipo 1. * Pesquisa por imunohistoquímica.

Através do registro no prontuário eletrônico Tasy (Philips Tasy - Solução de Gestão em Saúde), foi possível estabelecer a localização do tumor (frontal, temporal, parietal, frontoparietal e outros) e definiu o tipo de extensão de ressecção cirúrgica em (1) biópsia (2) macrototal e (3) parcial.

Biópsia: imagem pós operatória ou relato cirúrgico de craniotomia com remoção de fragmento tumoral ou ainda Biópsia Estereotaxia.

Ressecção macrototal: o uso de macrototal é utilizado em geral quando há remoção de >95% da área contrastante.

Ressecção parcial: o termo foi utilizado para as demais ressecções que não preenchem o critério de macrototal nem de biópsia, ou seja, remoção de <95% da área contrastante.

A localização tumoral mais frequente no cérebro foi na região frontal 11 (28,2%) seguido pela região temporal 9 (23,1%) (Tabela 3).

Tabela 3 Localização das lesões tumorais

Lobo Cerebral (n=39)	n	%
Frontal	11	28,2
Fronto-parietal	4	10,2
Fronto-temporal	1	2,6
Parietal	5	12,8
Parieto-occipital	2	5,1
Parieto-temporal	1	2,6
Parieto-temporo-occipital	1	2,6
Temporal	9	23,0
Temporo-parietal	3	7,7
Multifocal	1	2,6
Tronco cerebral	1	2,6

Em relação ao procedimento inicial, todos os pacientes (n=39) foram submetidos a algum processo cirúrgico. Um único procedimento cirúrgico, com finalidade de ressecção tumoral ou biópsia, foi realizado em 14 participantes (35,9%). Vinte e três (59,0%) pacientes foram submetidos a uma segunda intervenção cirúrgica com a mesma finalidade. Dois pacientes (5,1%) foram operados três ou mais vezes. Cinco pacientes necessitaram de uma nova abordagem antes mesmo de iniciar o tratamento quimio e radioterápico.

Quanto à modalidade operatória inicial, os 39 pacientes que foram submetidos a esse tratamento apresentaram a seguinte distribuição, 01 (2,6%) realizou inicialmente biópsia, 26 (66,7%) receberam ressecções consideradas parciais e 12 (30,8%) realizaram ressecção completa/macrototal.

O único paciente que realizou inicialmente a biópsia seguiu com a radioterapia por FSRT e com temozolomida na concomitância e na adjuvância.

Vinte e seis pacientes (66,7%) realizaram a extensão parcial, 9 (34,6%) seguiram por radioterapia utilizando a técnica IMRT e 16 (61,5%) fizeram 3D, apenas 1 paciente (3,8%) não foi localizado no sistema Mosaiq. Destes, 25 (96,2%) fizeram o tratamento concomitante com temozolomida e todos eles seguiram com a mesma quimioterapia de forma adjuvante.

Dos 12 pacientes (30,8%) que realizaram o procedimento macrototal, 10 (25,7%) receberam radioterapia através da técnica 3D e 2 (16,7%) através da técnica IMRT. Todos esses 12 pacientes realizaram a quimioterapia concomitante com temozolomida e 11 (91,7%) seguiram com temozolomida na adjuvância, apenas 1 (8,3 %) não realizou tratamento adjuvante (Tabela 4).

Tabela 4 Número de intervenções operatórias, extensão da intervenção e tratamentos realizados.

Intervenção¹ (n=39)	n	%
1	14	35,9
2	23	59,0
≥ 3	2	5,1
Extensão da 1ª intervenção		
Biópsia	1	2,6
Parcial	26	66,7
Macrototal	12	30,8
Biópsia		
Radioterapia		
FSRT	1	100
Quimioterapia concomitante		
Temozolomida	1	100
Quimioterapia adjuvante		
Temozolomida	1	100
Parcial		
Radioterapia		
IMRT	9	34,6
3D	16	61,5
Desconhecido	1	3,8
Quimioterapia concomitante		
Temozolomida	25	96,2
Não realizado	1	3,8

Continua

Quimioterapia adjuvante		
Temozolomida	26	100
Macrototal		
Radioterapia		
IMRT	2	16,7
3D	10	83,3
Quimioterapia concomitante		
Temozolamida	12	100
Quimioterapia adjuvante		
Temozolamida	11	91,7
Não realizada	1	8,3

¹ Número de pacientes que fizeram apenas 1, 2, 3 ou mais intervenções operatórias;

Legenda: FSRT: Radioterapia estereotáxica fracionada; IMRT: Radioterapia de intensidade modulada; 3D: Radioterapia conformada.

Em relação à modalidade de radioterapia, ela foi realizada em 34 (87,2%) pacientes, imediatamente após a primeira cirurgia. Todos estes seguiram com a temozolomida em concomitância com a radioterapia. Apenas 11 pacientes (32,4%) efetivamente iniciaram o tratamento com quimioterapia e radioterapia em um período inferior a 6 semanas após o primeiro procedimento cirurgico. Radioterapia com técnica 3D foi utilizada em 67,6% (n=23) dos casos (tabela 5). Após a primeira cirurgia, os demais 5 pacientes (12,8%) passaram por um novo processo de ressecção, sendo que quatro realizaram ressecção parcial e uma ressecção macrototal, após isso eles seguiram com a temozolomida em concomitância com a radioterapia. Do total de 39 pacientes que receberam radioterapia inicial (imediatamente após o primeiro ou segundo processo cirurgico) a dose mediana total foi de 60Gy (30 Gy a 60 Gy). A duração mediana de radioterapia foi de 30 dias (variando de 10 a 33 dias) (tabela 5).

No mínimo dois regimes de quimioterapia foram administrados em 29 (74,3%) dos pacientes. Somente 10 pacientes (25,7%) receberam três ou mais regimes, sendo que para todos o primeiro regime quimioterápico consistia no uso de temozolomida associado a radioterapia (Tabela 6).

Tabela 5 Radioterapia pós primeira cirurgia

Característica (n=39)	n	%
RT pós 1ª cirurgia		
SIM		
Radioterapia e quimioterapia concomitante (TMZ)	34	87,2
NÃO		
Nova ressecção	5	12,8
Técnica RT pós 1ª cirurgia (n=34)		
3D	23	67,6
FSRT	1	2,9
IMRT	9	26,5
Desconhecido	1	2,9
Tempo da 1ª cirurgia até 1ª RT (n=34)		
<6 semanas	11	32,4
≥6 semanas	23	67,6

Legenda: RT: radioterapia; FSRT: radioterapia estereotáxica fracionada; IMRT: radioterapia de intensidade modulada; 3D: radioterapia conformada.

Tabela 6 Quimioterapia

Característica (n=39)	n	%
Regimes		
1	0	0
2	29	74,3
≥3	10	25,7

Dos 39 pacientes avaliados no período de 2008 a 2020, 1 estava vivo, 38 foram a óbito, sendo 28 (71,8%) do sexo masculino e 10 (25,6%) do sexo feminino (Tabela 7).

Tabela 7 Estado vital

Sexo (n=39)	n	%
Masculino	28	71,8
Feminino	10	25,6
Feminino (Vivo)	1	2,6

Quanto à reirradiação (RT2), dos 39 pacientes apenas, 17 pacientes receberam um segundo tratamento (Tabela 8). A dose mediana diária em RT2 foi de 5Gy (2Gy a 7Gy), sendo uma dose mediana total de 35 Gy (25 Gy a 60Gy). Para 1 paciente a informação da reirradiação não estava disponível. A duração mediana de radioterapia foi de 5 dias (variando de 5 a 30 dias) (Tabela 9).

Nos casos onde ocorreram o segundo tratamento radioterápico (RT2) a técnica mais utilizada foi a IMRT, em 9 pacientes (52,9%) (Tabela 8).

Apenas 1 paciente realizou o terceiro tratamento radioterápico (RT3), recebendo radiocirurgia dose única de 15Gy.

Tabela 8 Técnica de Reirradiação (RT)

Característica	n	%
<i>Segundo tratamento</i>		
Técnica RT 2 (n=17)		
2D	1	5,9
3D	4	23,5
FSRT	3	17,6
IMRT	9	52,9

Continua

Terceiro tratamento**Técnica RT 3 (n=1)**

3D	0	0
SRS	1	100
IMRT	0	0

Legenda: RT: radioterapia; 2D: Radioterapia convencional; 3D: radioterapia conformada; FSRT: radioterapia estereotáxica fracionada; IMRT: radioterapia de intensidade modulada.

Tabela 9 Doses Radioterapia

	Min(Gy)	Máx(Gy)	Med(Gy)
1ª Radioterapia			
Dose mediana total	30	60	60
Dose/fração	1,8	3	2
Número de dias	10	33	30
RT2			
Dose mediana total	25	60	35
Dose/fração	2	7	5
Número de dias	5	30	5
RT3			
Dose mediana total	15	15	15
Dose/fração	15	15	15
Número de dias	1	1	1

Legenda: Min: mínimo; Máx: máximo, Med: mediana, Gy: Gray - unidade no Sistema Internacional de Unidades de dose absorvida; RT2: Re irradiação 2; RT3: Re irradiação 3.

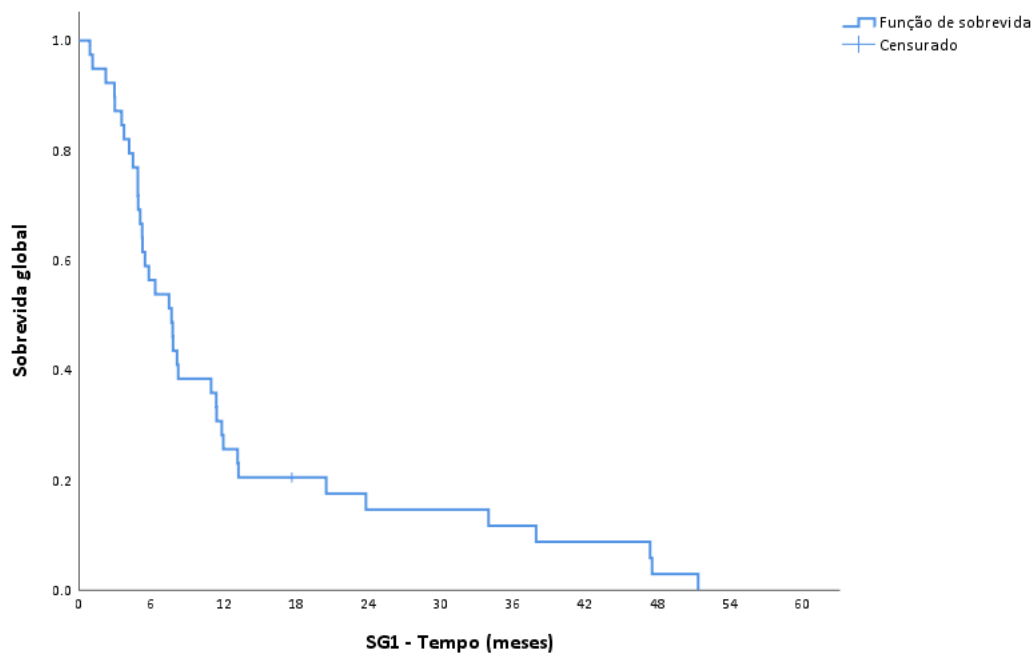
Dos eventos adversos de interesse ocorridos após uso de bevacizumabe, a hipertensão foi a complicação mais frequente, ocorrida em 4 pacientes (10,2%), seguida de 2 eventos trombóticos (5,1%). Não foram encontrados relatos de perfuração intestinal, proteinúria ou sangramento na amostra avaliada (Tabela 10).

Tabela 10 Eventos adversos de interesse

<i>Eventos adversos pós uso bevacizumabe</i>	n	%
Hipertensão	4	10,2
Perfuração Intestinal	0	0
Eventos trombóticos	2	5,1
Proteinúria	0	0
Sangramento	0	0

Para cálculo de sobrevida global foi considerado como desfecho final o óbito registrado no prontuário ou que estavam no cadastro nacional de falecidos. Em relação a SG1, dos 39 prontuários avaliados, apenas 10 pacientes sobreviveram mais de 12 meses, 5 pacientes mais de 24 meses e apenas 4 chegaram aos 36 meses. A SG1 mediana foi de 7,7 meses (IC 95% 5,2 a 10,1) (Figura 3).

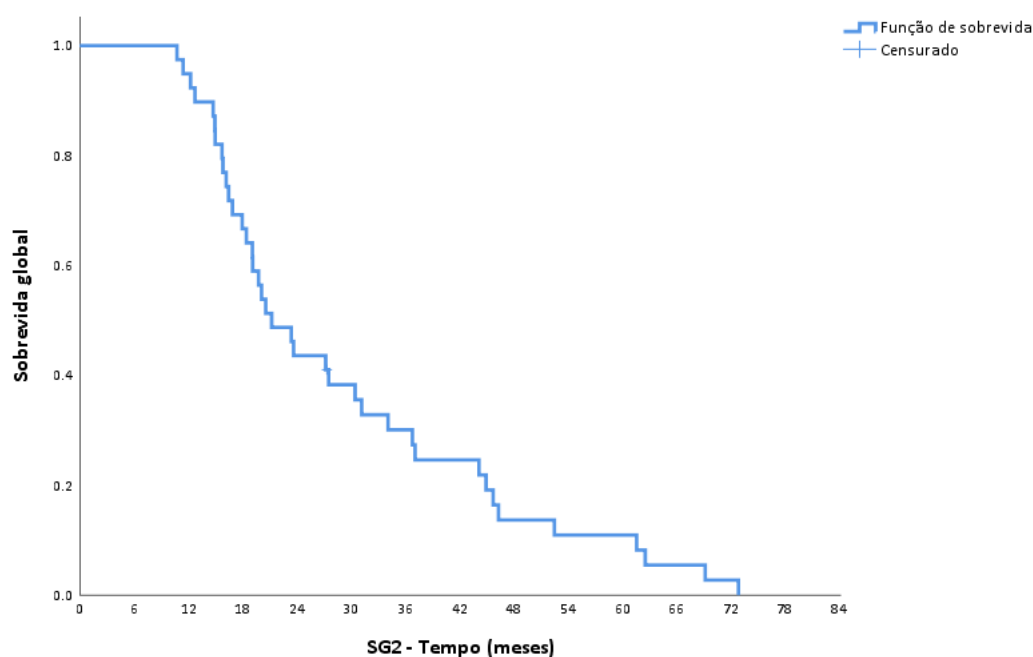
Figura 3: Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

Em relação a SG2, dos 39 prontuários avaliados, 37 pacientes sobreviveram mais de 12 meses, 17 pacientes mais de 24 meses e apenas 11 chegaram aos 36 meses. A SG2 mediana foi de 21,2 meses (IC 95% 16,5 a 26,0) (Figura 4).

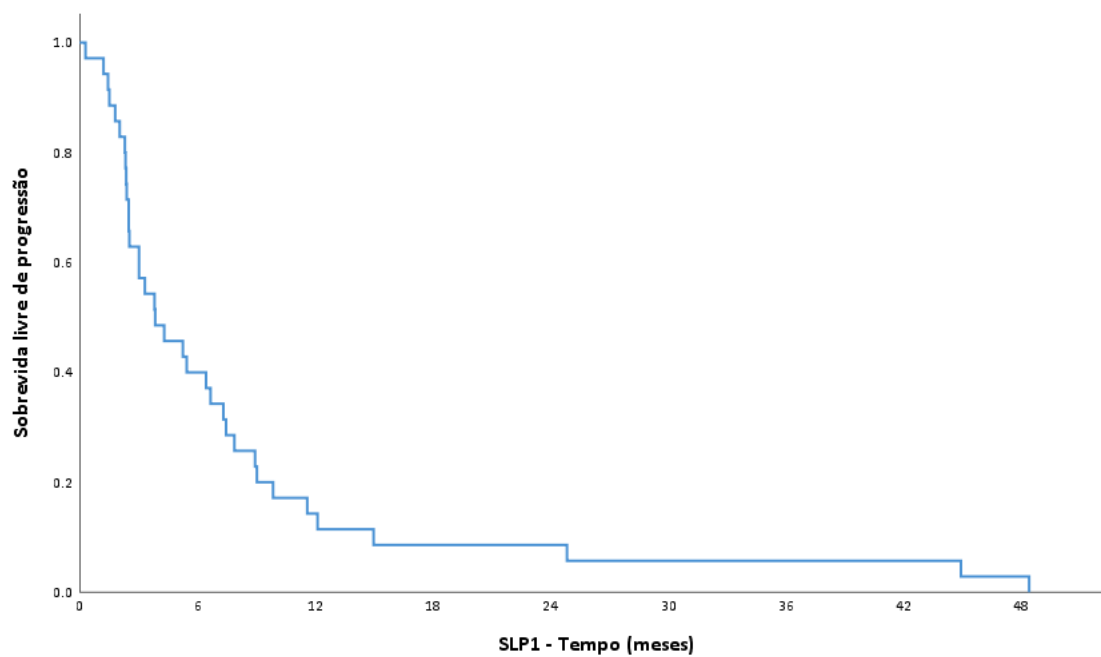
Figura 4 Curva de sobrevida global SG2 (desde a cirurgia até o óbito ou última informação) dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020



Fonte: autoria própria

Referente a SLP1, dos 39 prontuários avaliados, foram considerados na análise apenas 35, pois 4 não possuíam dados disponíveis da RM demonstrando a progressão após uso de BVZ, conforme limitações discorridas na discussão. Após uso do BVZ, dos 35 pacientes, 5 pacientes sobreviveram sem progressão mais de 12 meses, 3 pacientes mais de 24 meses e apenas 2 chegaram aos 36 meses. A SLP1 mediana foi de 3,8 meses (IC 95% 1,3 a 6,4) (figura 5).

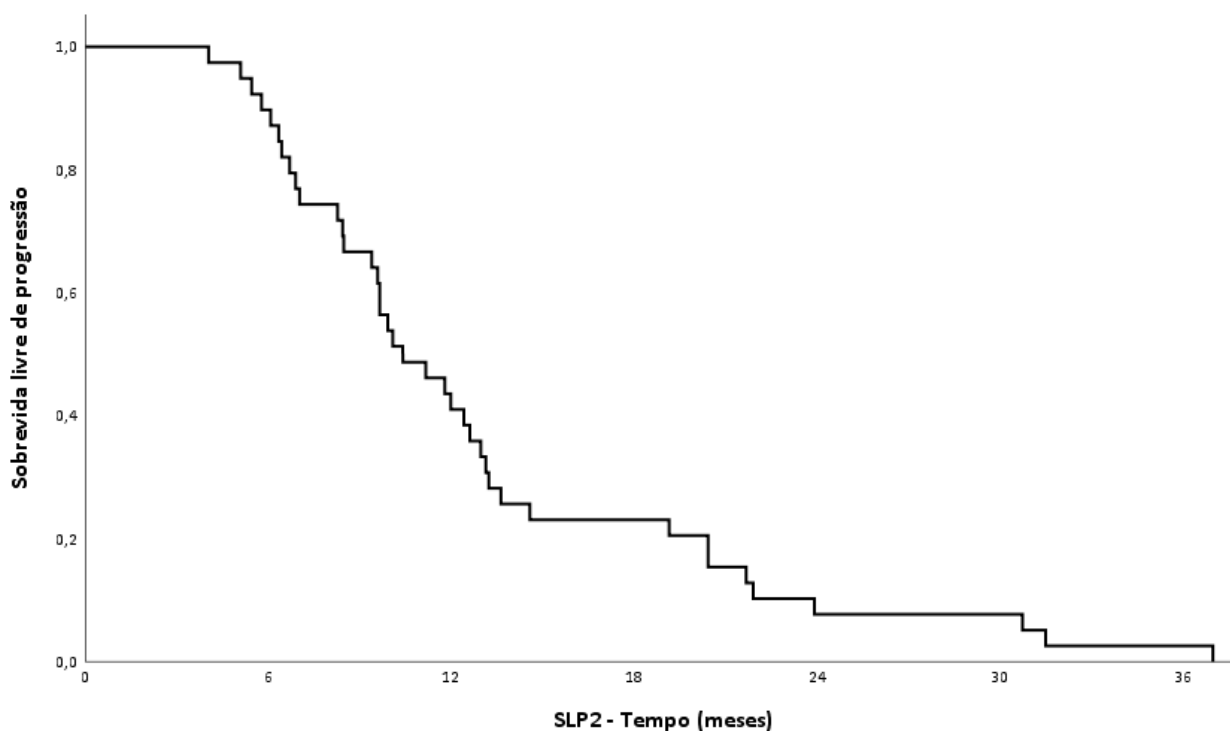
Figura 5 Curva de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a progressão pós uso de BVZ) dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

Em relação a SLP2, dos 39 prontuários avaliados, 16 pacientes sobreviveram mais de 12 meses, 3 pacientes mais de 24 meses e apenas 1 chegou aos 36 meses. A SLP2 mediana foi de 10,4 meses (IC 95% 7,8 a 13,0) (Figura 6).

Figura 6 Curva de sobrevida livre de progressão SLP2 (desde a cirurgia até a primeira progressão) dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

Após avaliação de sobrevida, considerando o tempo desde o início do tratamento com bevacizumabe até o óbito, 56,4% sobreviveram mais de 6 meses.

Para todos os parâmetros radiológicos (predomínio de componente infiltrativo tumoral, predomínio de realce, presença de necrose e o volume sanguíneo cerebral relativo T2 (rCBV)) foram avaliados a sobrevida SG1 (início do tratamento com bevacizumabe até a morte ou última informação), SG2 (início do primeiro tratamento/cirurgia até a morte ou última informação) e calculados os hazard ratios (HR) utilizando-se os dados obtidos na RM no momento do diagnóstico (SG1 e SG2) e pré uso de BVZ (SG1) (Tabelas 11 e 12). Não foram encontrados parâmetros radiológicos que pudessem ser utilizados como fator preditivo de benefício com uso do BVZ e nem associação dos parâmetros em relação às medidas de sobrevidas ($p > 0,05$).

Tabela 11 Sobrevida global dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.

	Mediana (IC95%) (meses)	Probabilidade de sobrevida			Valor de p ¹
		1-ano	2-anos	3-anos	
SG1					
Geral	7,7 (5,2-10,1)	25,6%	14,7%	11,7%	0,518
<i>Predomínio infiltrativo T2/FLAIR diagnóstico</i>					
Não	5,8 (3,1-8,6)	10,0%	10,0%	5,0%	0,518
Sim	8,2 (0,0-16,7)	33,3%	33,3%	33,3%	
<i>Presença de realce diagnóstico</i>					0,518
Não	8,2 (0,0-16,7)	33,3%	33,3%	33,3%	
Sim	5,8 (3,1-8,6)	10,0%	10,0%	5,0%	0,568
<i>Presença de necrose diagnóstico</i>					
Não	5,8 (3,2-8,4)	0,0%			0,258
Sim	6,3 (1,1-11,6)	15,0%	15,0%	10,0%	
<i>rCBV diagnóstico</i>					0,258
≤2,1	4,5 (2,0-7,0)	0,0%			
>2,1	6,3 (3,3-9,4)	20,0%	20,0%	10,0%	0,431
<i>Predomínio infiltrativo T2/FLAIR pré uso de BVZ</i>					
Não	7,7 (5,6-9,8)	23,5%	11,8%	8,8%	0,431
Sim	5,8 (3,9-7,7)	40,0%	40,0%	40,0%	
<i>Presença de realce pré uso de BVZ</i>					0,098
Não	5,8 (3,9-7,7)	40,0%	40,0%	40,0%	
Sim	7,7 (5,6-9,8)	23,5%	11,8%	8,8%	0,520
<i>Presença de necrose pré uso de BVZ</i>					
Não	23,8 (0-56,0)	57,1%	38,1%	38,1%	0,520
Sim	6,3 (3,3-9,4)	18,8%	9,4%	6,3%	
<i>rCBV pré uso de BVZ</i>					0,618
≤2,1	8,2 (0,2-16,3)	20,0%	20,0%	0%	
>2,1	7,8 (7,5-8,0)	31,3%	18,8%	18,8%	0,618
<i>Re-irradiação</i>					
Não	5,3 (2,1-8,5)	23,1%	14,4%	14,4%	0,618
Sim	8,2 (3,8-12,6)	30,8%	15,4%	7,7%	
SG2					
Geral	21,2 (16,5-26,0)	94,9%	43,6%	30,1%	0,103
<i>Predomínio infiltrativo T2/FLAIR diagnóstico</i>					
Não	18,4 (16,0-20,9)	95,0%	15,0%	10,0%	

Sim	44,2 (17,6-70,8)	100%	100%	66,7%	0,103
<i>Presença de realce diagnóstico</i>					
Não	44,2 (17,6-70,8)	100%	100%	66,7%	0,604
Sim	18,4 (16,0-20,9)	95,0%	15,0%	10,0%	
<i>Presença de necrose diagnóstico</i>					
Não	18,0 (9,6-26,3)	100%	33,3%		0,690
Sim	19,8 (17,6-22,0)	95,0%	25,0%	20,0%	
<i>rCBV diagnóstico</i>					
≤2,1	27,5 (14,0 – 41,0)	100%	66,7%	33,3%	0,690
>2,1	18,0 (10,6-25,3)	100%	20,0%	20,0%	

Legenda: HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; SG1: sobrevida global 1; SG2: sobrevida global 2; rCBV: volume sanguíneo cerebral relativo T2; BVZ: bevacizumabe Teste log-rank.

Tabela 12 Predomínio infiltrativo T2/FLAIR diagnóstico e pré uso de BVZ, predomínio de realce diagnóstico e pré uso de BVZ, predomínio de necrose diagnóstico e pré BVZ, rCBV diagnóstico e pré uso de BVZ e re-irradiação dos pacientes com glioblastoma como fatores relacionados com a sobrevida global, ICESP, 2008-2020.

	SG1 HR (IC95%)	Valor de p	SG2 HR (IC95%)	Valor de p
<i>Predomínio infiltrativo T2/FLAIR diagnóstico</i>				
Não	1		1	
Sim	0,66 (0,19-2,31)	0,520	0,37 (0,10-1,28)	0,116
<i>Predomínio de realce diagnóstico</i>				
Não	1		1	
Sim	1,51 (0,43-5,24)	0,520	2,74 (0,78-9,64)	0,116
<i>Predomínio necrose diagnóstico</i>				
Não	1		1	
Sim	0,70 (0,20-2,43)	0,570	0,72 (0,21-2,49)	0,606
<i>rCBV diagnóstico</i>				
≤2,1	1		1	
>2,1	0,46 (0,12-1,82)	0,269	1,31 (0,34-5,03)	0,691
<i>Predomínio infiltrativo T2/FLAIR pré uso de BVZ</i>				
Não	1			
Sim	0,66 (0,23-1,89)	0,434		
<i>Predomínio de realce pré uso de BVZ</i>				
Não	1			
Sim	1,53 (0,53-4,39)	0,434		Continua

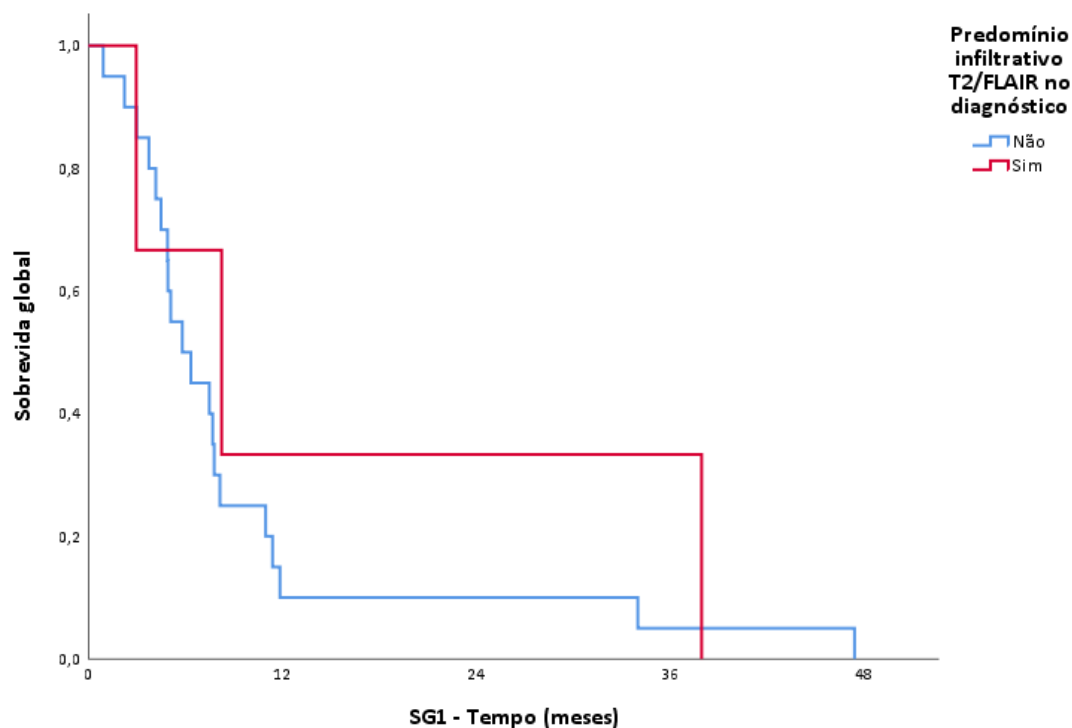
Predomínio necrose pré uso de BVZ

Não	1	
Sim	2,11 (0,86-5,19)	0,105
<i>rCBV pré uso de BVZ</i>		
≤2,1	1	
>2,1	0,71 (0,25-2,02)	0,522
<i>Re-irradiação</i>		
Não	1	
Sim	0,84 (0,42-1,67)	0,619

Legenda: HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; SG1: sobrevida global 1; SG2: sobrevida global 2; rCBV: volume sanguíneo cerebral relativo T2; BVZ: bevaczumabe.

- Predomínio do componente infiltrativo T2/FLAIR no diagnóstico (Figura 7).

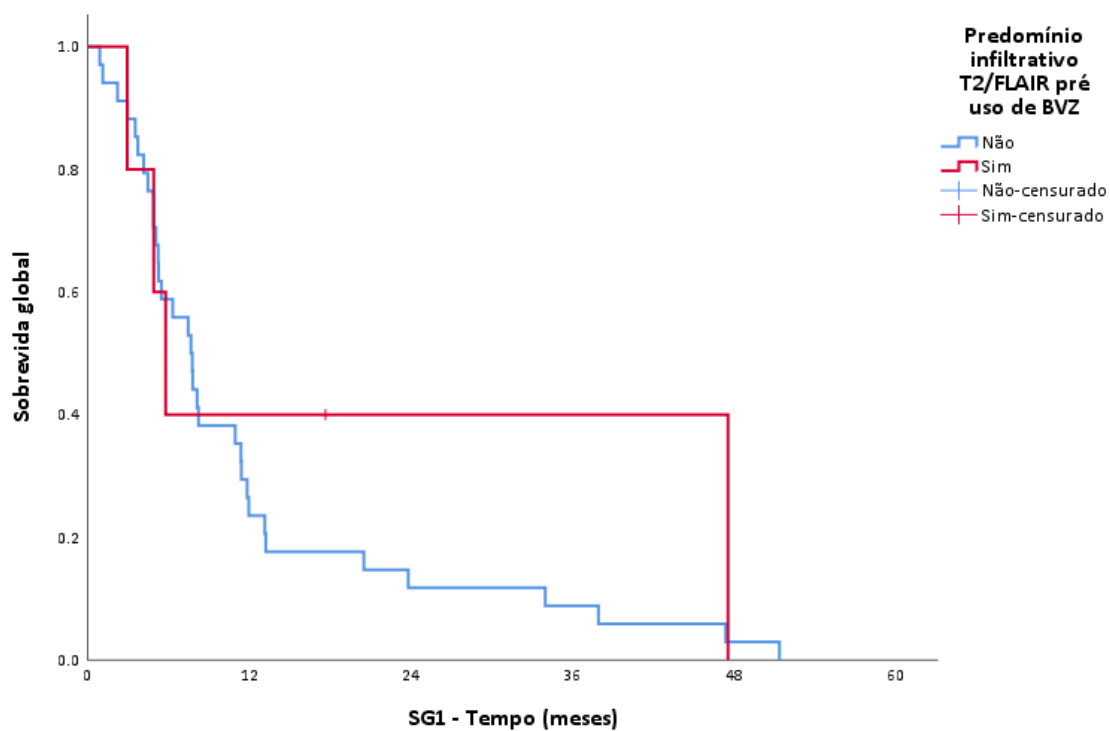
Figura 7 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo o predomínio infiltrativo T2/FLAIR no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020



Fonte: autoria própria

- Predomínio do componente infiltrativo T2/FLAIR pré uso de BVZ (Figura 8).

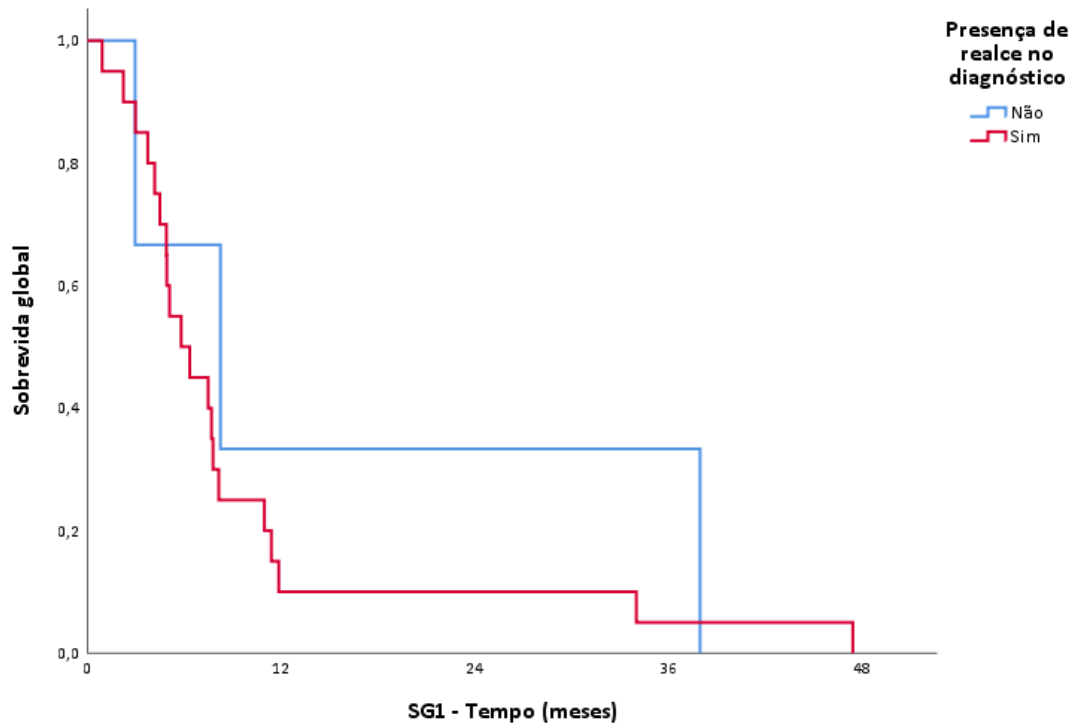
Figura 8 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo o predomínio infiltrativo T2/FLAIR pré uso de BVZ dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

- Predomínio de realce diagnóstico (Figura 9).

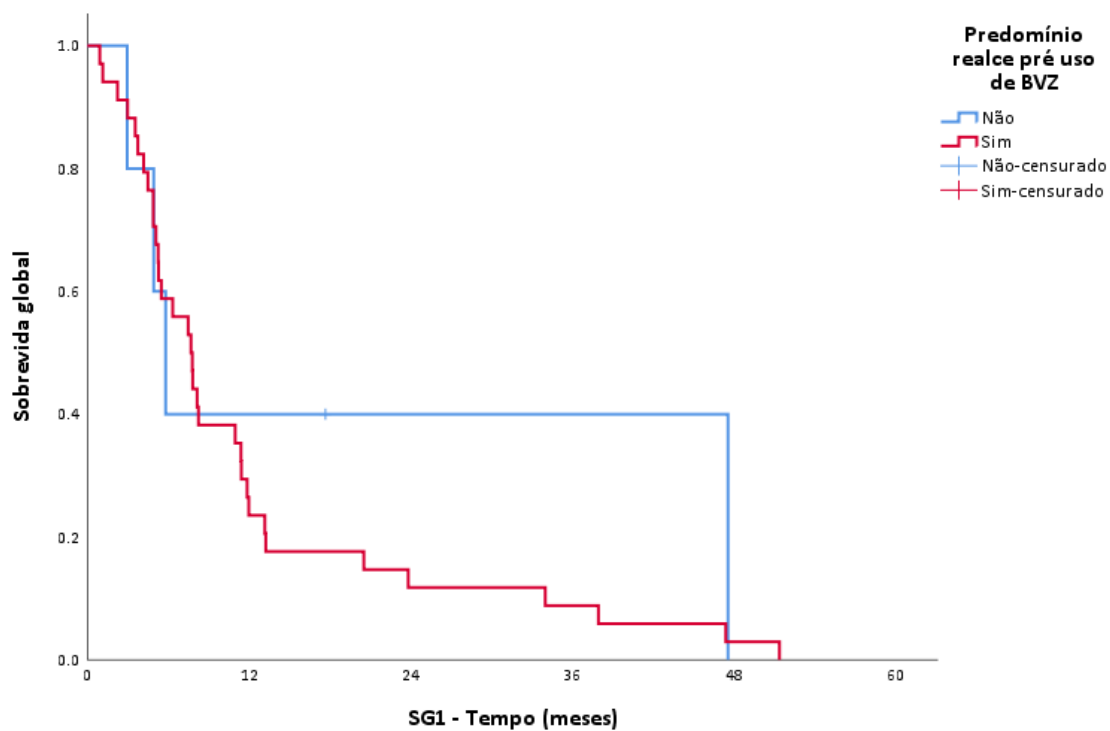
Figura 9 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo o predomínio de realce no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

- Predomínio de realce pré BVZ (Figura 10).

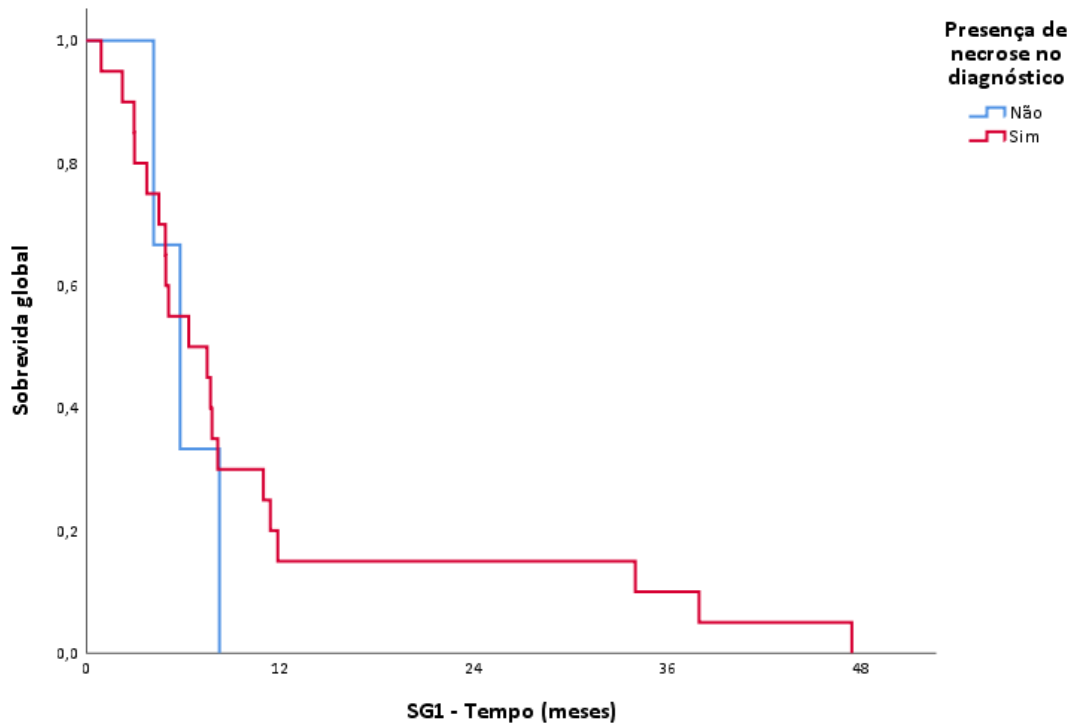
Figura 10 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo o predomínio de realce pré uso de BVZ dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

- Presença de necrose diagnóstico (Figura 11).

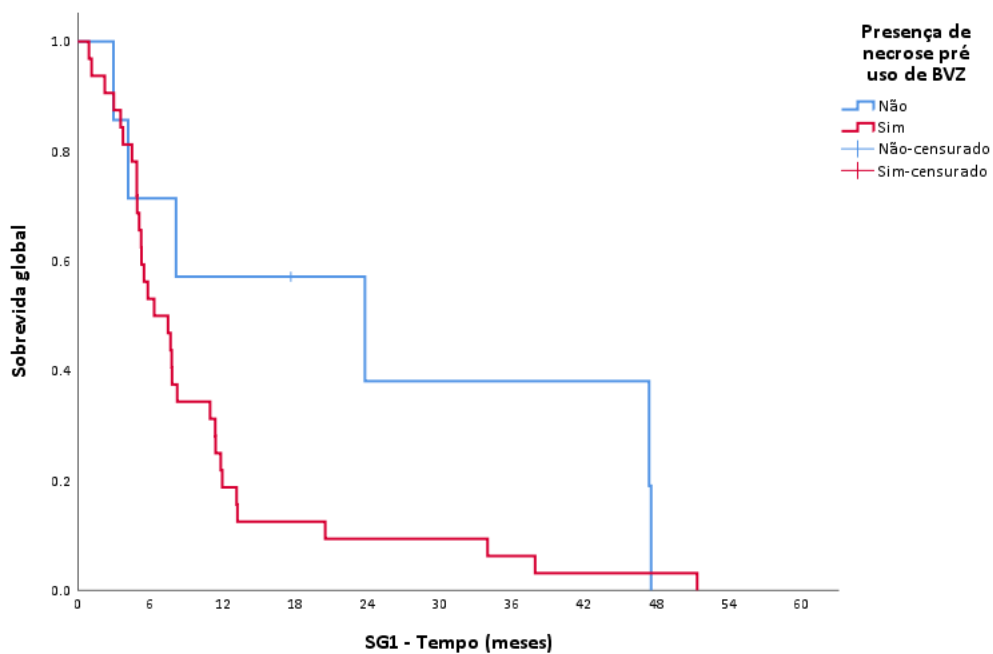
Figura 11 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo a presença de necrose ao diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

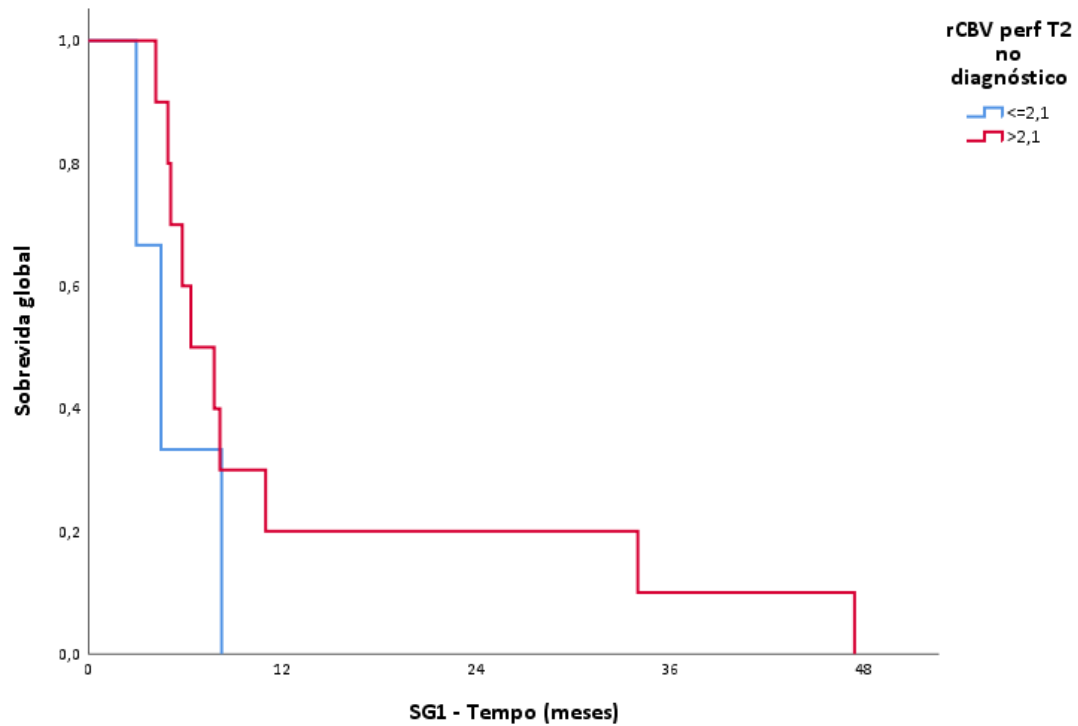
- Presença de necrose pré BVZ (Figura 12).

Figura 12 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo a presença de necrose pré uso de BVZ dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



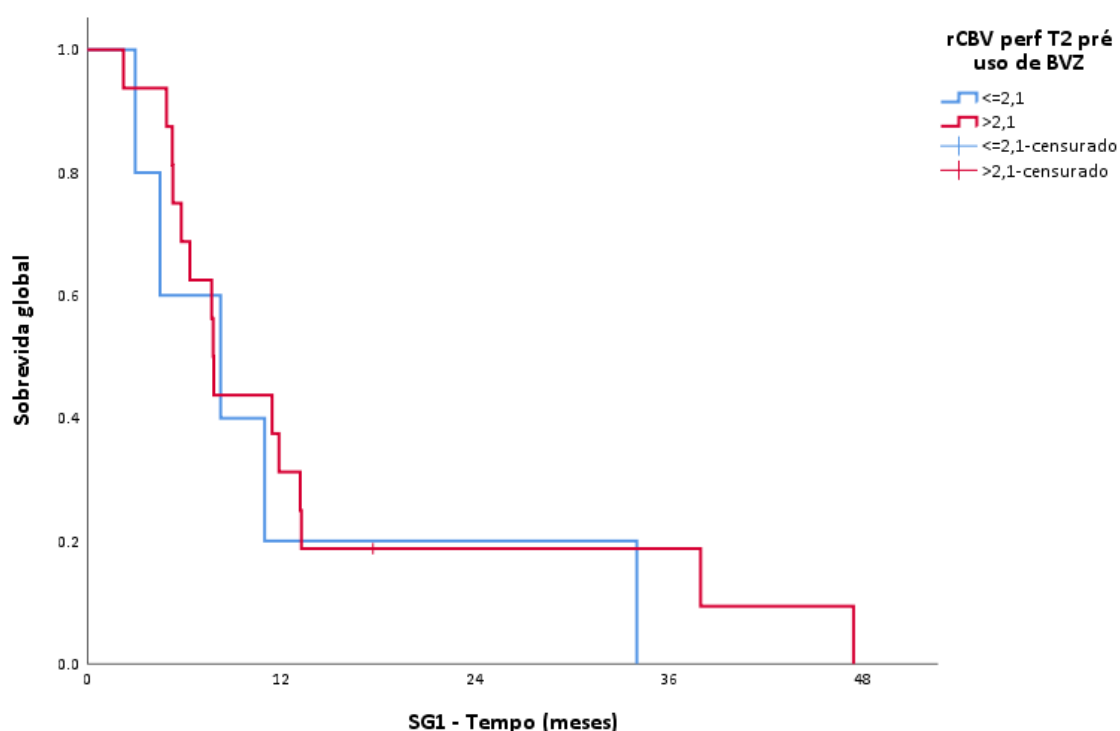
Fonte: autoria própria

Figura 13 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo rCBV no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020- Volume sanguíneo cerebral relativo T2 (rCBV) diagnóstico.



Fonte: autoria própria

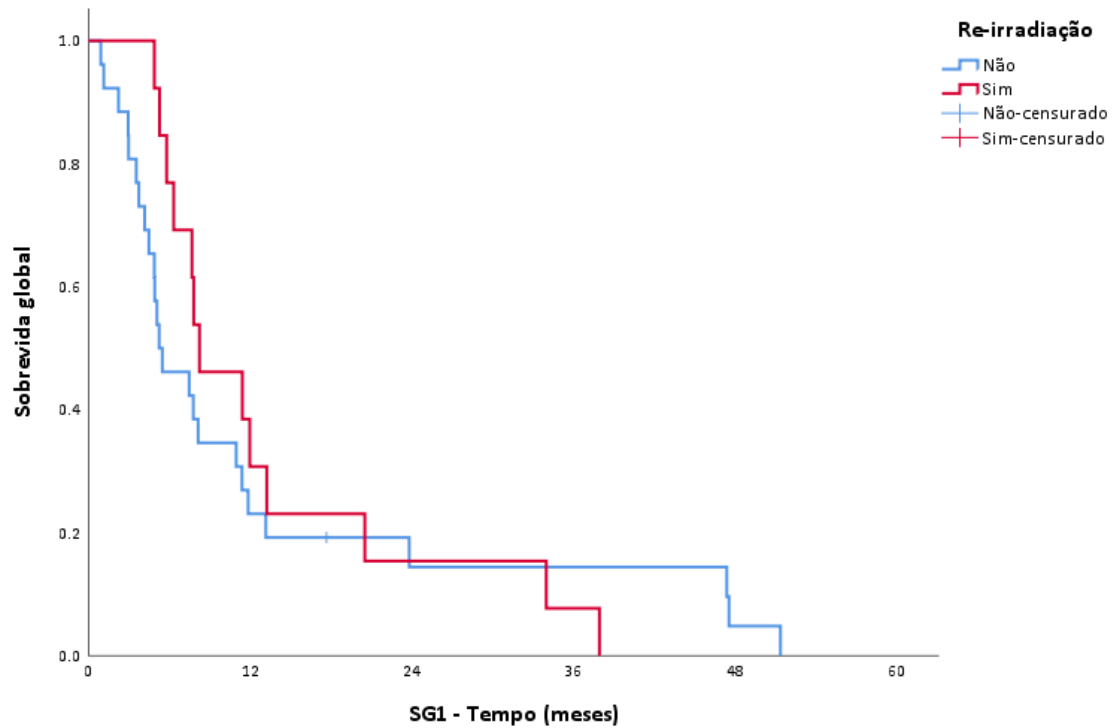
Figura 14 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo rCBV pré uso de BVZ dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.- Volume sanguíneo cerebral relativo T2 (rCBV) pré BVZ.



Fonte: autoria própria

Foi realizada uma avaliação exploratória para verificar se havia diferença em relação a SG1 dos pacientes que reirradiaram antes do início do tratamento com bevacizumabe em relação aos que não reirradiaram. A mediana da SG1 para os 13 pacientes reirradiados foi de 8,2 meses (IC95% 3,8 – 12,6) e para os 26 pacientes que não haviam realizado reirradiação foi de 5,3 meses (IC95% 2,1 – 8,5). A reirradiação não foi associada com a sobrevida global SG1 (HR 0,84; IC95%: 0,42–1,67; p=0,619). Dos 26 pacientes que não haviam sido reirradiados, quatro foram reirradiados após o término do tratamento com BVZ (Figura 15).

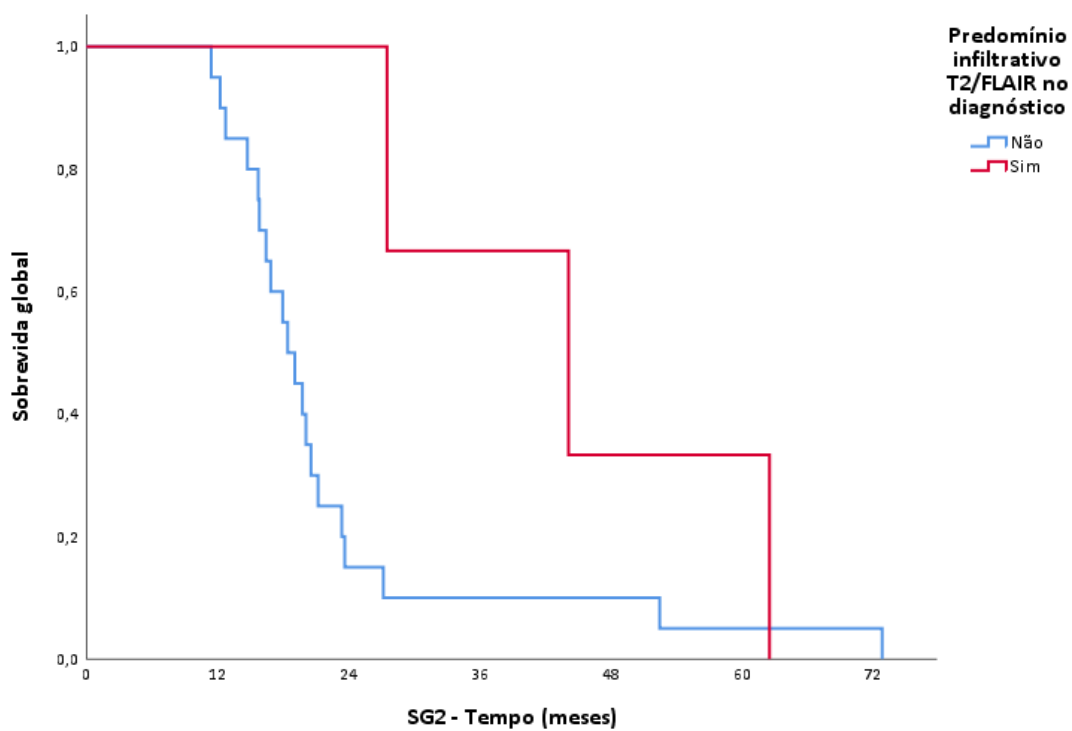
Figura 15 Curva de sobrevida global SG1 (desde a 1ª dose de BVZ até o óbito ou última informação) segundo a re-irradiação dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

- Predomínio do componente infiltrativo T2/FLAIR no diagnóstico (Figura 16).

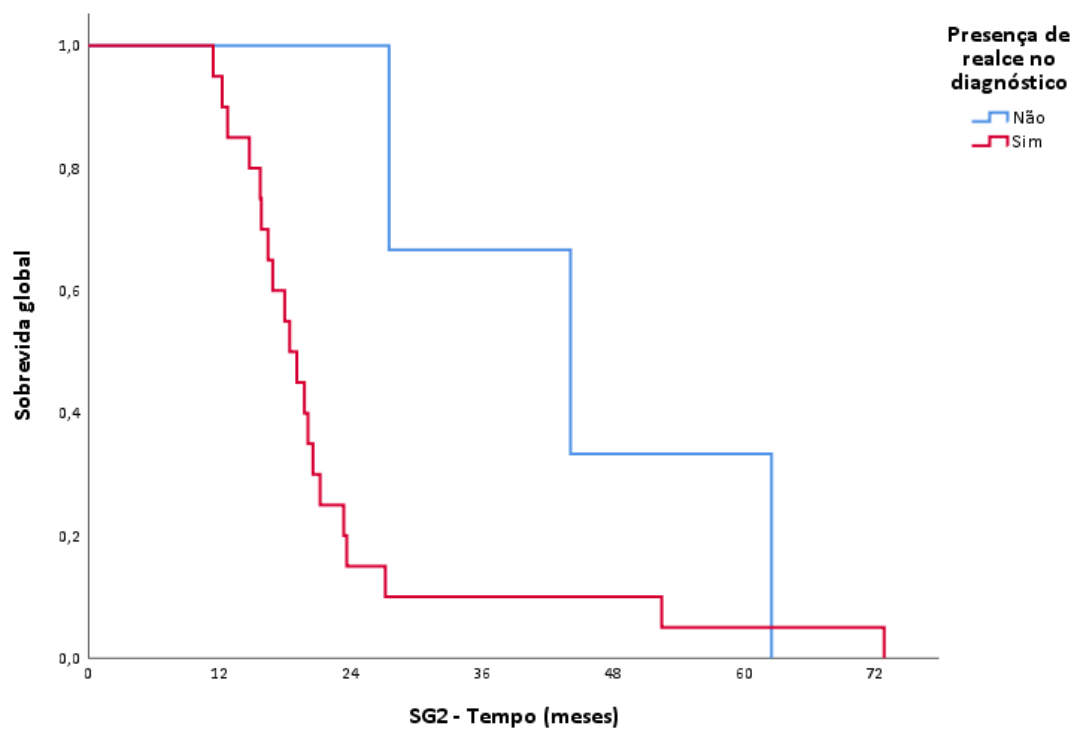
Figura 16 Curva de sobrevida global SG2 (desde o primeiro tratamento/cirurgia até o óbito ou última informação) segundo o predomínio infiltrativo T2/FLAIR no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

- Predomínio de realce diagnóstico (Figura 17).

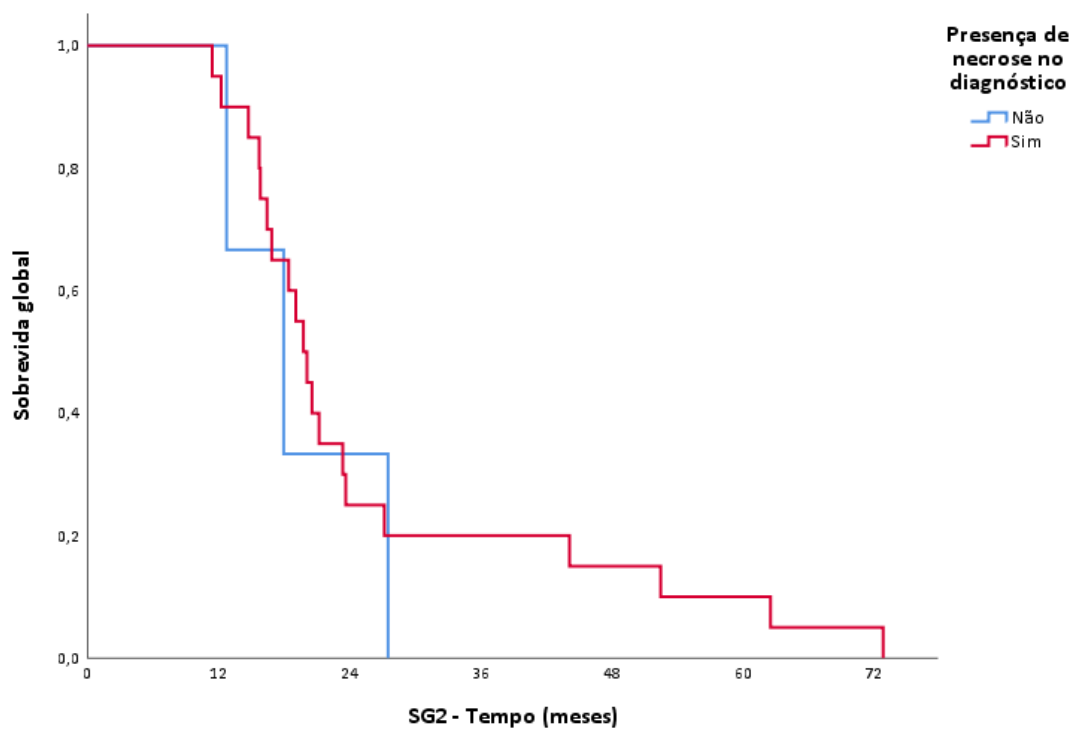
Figura 17 Curva de sobrevida global SG2 (desde o primeiro tratamento/cirurgia até o óbito ou última informação) segundo o predomínio de realce ao diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

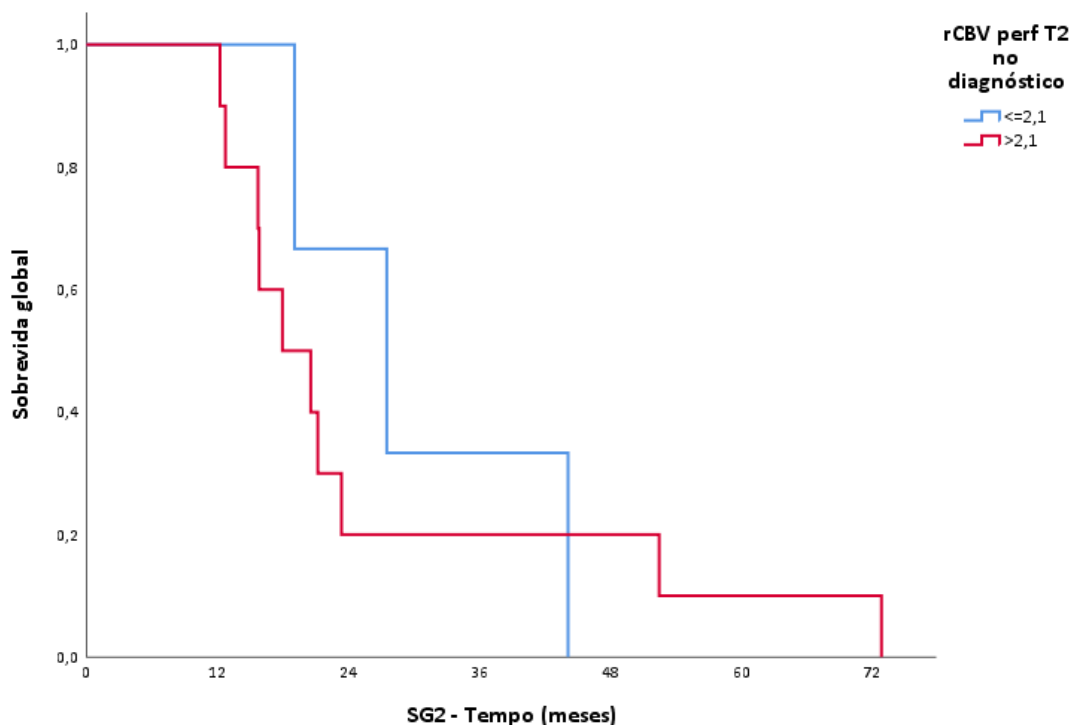
- Presença de necrose diagnóstica (Figura 18).

Figura 18 Curva de sobrevida global SG2 (desde o primeiro tratamento/cirurgia até o óbito ou última informação) segundo a presença de necrose ao diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

Figura 19 Curva de sobrevida global SG2 (desde o primeiro tratamento/cirurgia até o óbito ou última informação) segundo rCBV ao diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020



Fonte: autoria própria

Para todos os parâmetros radiológicos foram avaliados a SLP1, SLP2 e calculados os hazard ratios (HR), utilizando-se os dados obtidos na RM no momento do diagnóstico (SLP1 e SLP2) e pré uso de BVZ (SLP1) (Tabelas 13 e 14). Após análise, não foram encontrados parâmetros radiológicos que pudessem ser utilizados como fator prognóstico para prever resposta ao uso de bevacizumabe ($p > 0,05$), com exceção apenas do rCBV avaliado no momento do diagnóstico através da SLP2, no qual é possível verificar que pacientes com $rCBV \leq 2,1$ possui SLP2 maior (14,6 meses, IC95% 12,0-17,2) que os pacientes que possuem $rCBV > 2,1$ (6,4 meses, IC95% 3,0-9,9; $p = 0,048$), porém não foi encontrada associação entre os parâmetros (HR 4,36 (IC95% 0,90-21,19)).

Tabela 13 Sobrevida livre de progressão dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.

	Mediana (IC95%) (meses)	Probabilidade de sobrevida			Valor de p ¹
		1-ano	2-anos	3-anos	
SLP1					
Geral	3,8 (1,3-6,4)	14,3%	8,6%	5,7%	
<i>Predomínio infiltrativo T2/FLAIR diagnóstico</i>					0,112
Não	3,0 (1,4-4,7)	5,6%	5,6%	0,0%	
Sim	1,8 (1,3-2,3)	0,0%			
<i>Presença de realce diagnóstico</i>					0,112
Não	1,8 (1,3-2,3)	0,0%			
Sim	3,0 (1,4-4,7)	5,6%	5,6%	0,0%	
<i>Presença de necrose diagnóstico</i>					0,607
Não	3,0 (2,2-3,9)	0,0%			
Sim	2,5 (0,8-4,2)	5,6%	5,6%	0,0%	
<i>rCBV diagnóstico</i>					0,057
≤2,1	2,0 (1,2-2,9)	0,0%			
>2,1	3,3 (0-6,8)	10,0%	10,0%	0,0%	
<i>Predomínio infiltrativo T2/FLAIR pré uso de BVZ</i>					0,549
Não	3,8 (1,2-6,4)	10,0%	6,7%	3,3%	
Sim	3,0 (2,0-4,1)	40,0%	20,0%	20,0%	
<i>Presença de realce pré uso de BVZ</i>					0,549
Não	3,0 (2,0-4,1)	40,0%	20,0%	20,0%	
Sim	3,8 (1,2-6,4)	10%	6,7%	3,3%	
<i>Presença de necrose pré uso de BVZ</i>					0,197
Não	8,9 (0-17,9)	42,9%	14,3%	14,3%	
Sim	3,3 (2,0-4,7)	7,1%	7,1%	3,6%	
<i>rCBV pré uso de BVZ</i>					0,365
≤2,1	4,3 (0-9,2)	20,0%	20,0%	0%	
>2,1	3,8 (2,8-4,8)	6,3%	0%		
<i>Re-irradiação</i>					0,595
Não	3,0 (0-6,4)	18,2%	9,1%	9,1%	
Sim	4,3 (2,6-6,0)	7,7%	7,7%	0%	

Continua

SLP2					
Geral	10,4 (7,8-13,0)	41,0%	7,7%	2,6%	
<i>Predomínio infiltrativo T2/FLAIR diagnóstico</i>					0,121
Não	9,7 (8,9-10,4)	30,0%	5,0%	0,0%	
Sim	13,0 (10,1-15,9)	66,7%	33,3%	33,3%	
<i>Presença de realce diagnóstico</i>					0,121
Não	13,0 (10,1-15,9)	66,7%	33,3%	33,3%	
Sim	9,7 (8,9-10,4)	30,0%	5,0%	0,0%	
<i>Presença de necrose diagnóstico</i>					0,567
Não	9,9 (3,8-16,1)	33,3%	0,0%		
Sim	10,4 (7,1-13,7)	35,0%	10,0%	5,0%	
<i>rCBV diagnóstico</i>					0,048
≤2,1	14,6 (12,0-17,2)	100%	33,3%	33,3%	
>2,1	6,4 (3,0-9,9)	20,0%	10,0%	0,0%	

Legenda: HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; SG1: sobrevida global 1; SG2: sobrevida global 2; rCBV: volume sanguíneo cerebral relativo T2; BVZ: bevaczumabe; ¹ Teste log-rank.

Tabela 14 Predomínio infiltrativo ao diagnóstico e pré de BVZ, predomínio de realce no diagnóstico e pré de BVZ, necrose ao diagnóstico e pré de BVZ, predomínio inflamatório T2/FLAIR ao diagnóstico e pós uso de BVZ e reirradiação dos pacientes com glioblastoma como fatores relacionados com a sobrevida livre de progressão, ICESP, 2008-2020.

	SLP1 HR (IC95%)	Valor de p	SLP2 HR (IC95%)	Valor de p
<i>Predomínio infiltrativo T2/FLAIR diagnóstico</i>				
Não	1		1	
Sim	2,72 (0,75-9,87)	0,129	0,33 (0,08-1,44)	0,140
<i>Predomínio de realce diagnóstico</i>				
Não	1		1	
Sim	0,37 (0,10-1,34)	0,129	3,03 (0,70-13,17)	0,140
<i>Predomínio necrose diagnóstico</i>				
Não	1		1	
Sim	0,72 (0,20-2,59)	0,611	0,70 (0,20-2,42)	0,571
<i>rCBV diagnóstico</i>				
≤2,1	1		1	
>2,1	0,27 (0,06-1,14)	0,075	4,36 (0,90-21,19)	0,068

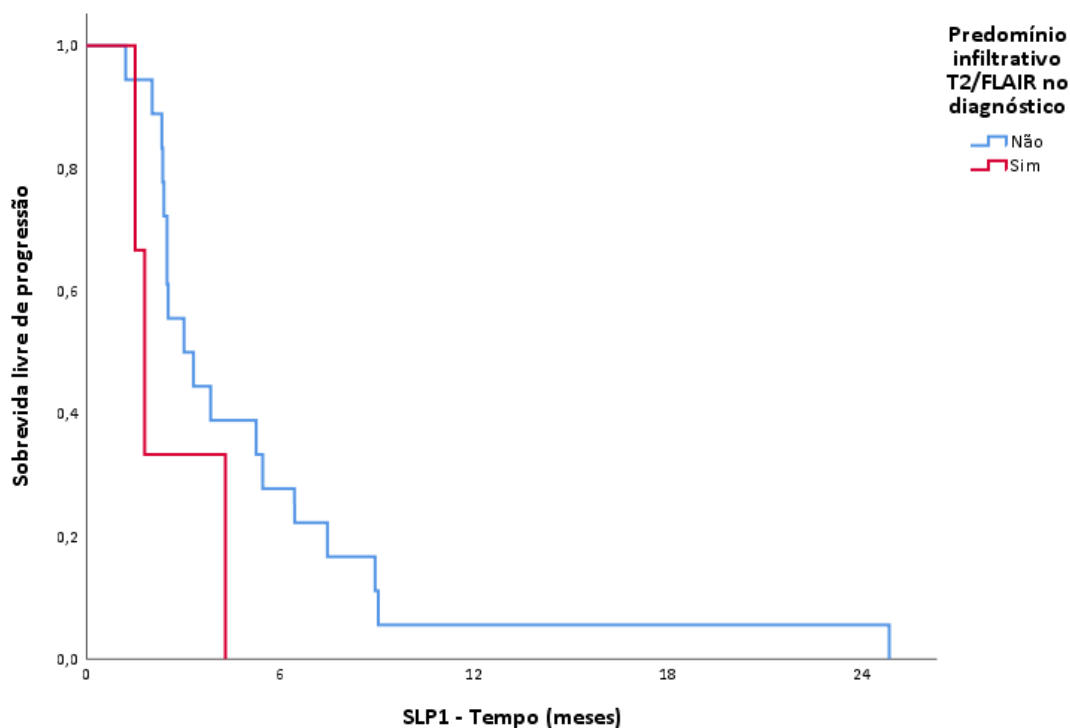
Continua

<i>Predomínio infiltrativo</i>		
<i>T2/FLAIR pré uso de BVZ</i>		
Não	1	
Sim	0,74 (0,28-1,97)	0,551
<i>Predomínio de realce pré uso de BVZ</i>		
Não	1	
Sim	1,34 (0,51-3,55)	0,551
<i>Predomínio necrose pré uso de BVZ</i>		
Não	1	
Sim	1,74 (0,74-4,07)	0,203
<i>rCBV pré uso de BVZ</i>		
≤2,1	1	
>2,1	1,66 (0,55-5,06)	0,370
<i>Re-irradiação</i>		
Não	1	
Sim	1,2 (0,60-2,46)	0,597

Legenda: HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; SG1: sobrevida global 1; SG2: sobrevida global 2; rCBV: volume sanguíneo cerebral relativo T2; BVZ: bevaczumabe;

- Predomínio do componente infiltrativo T2/FLAIR no diagnóstico (Figura 20).

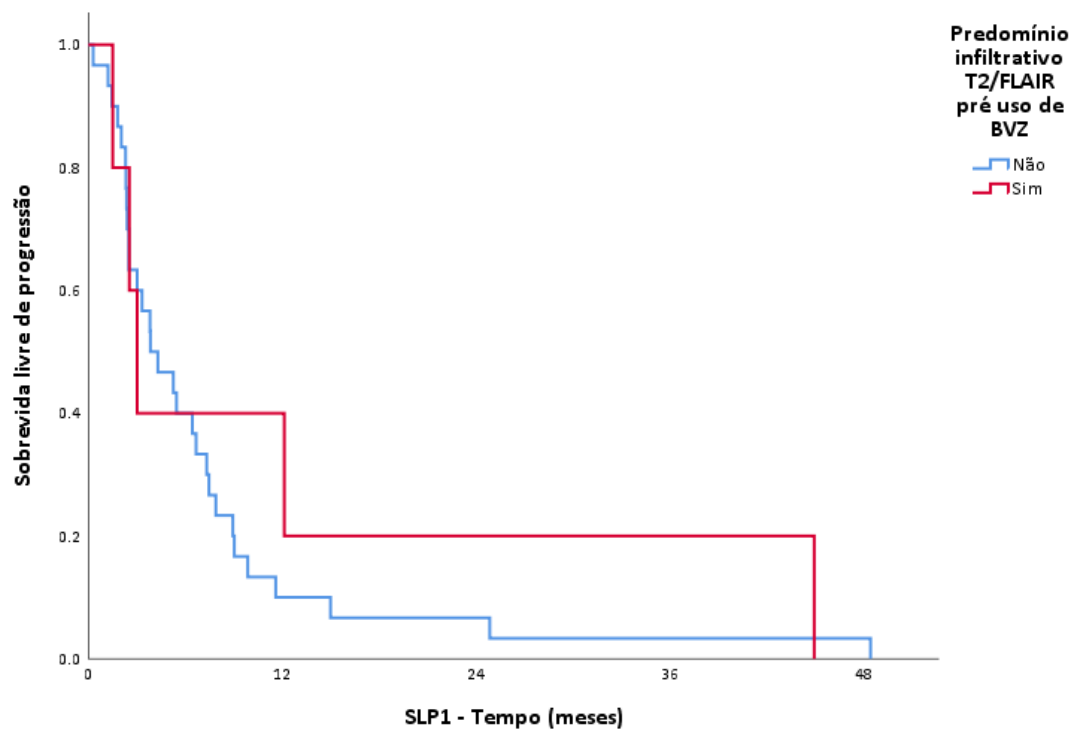
Figura 20 Curva de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão após uso de BVZ) segundo o predomínio infiltrativo T2/FLAIR no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

- Predomínio do componente infiltrativo T2/FLAIR pré BVZ (Figura 21).

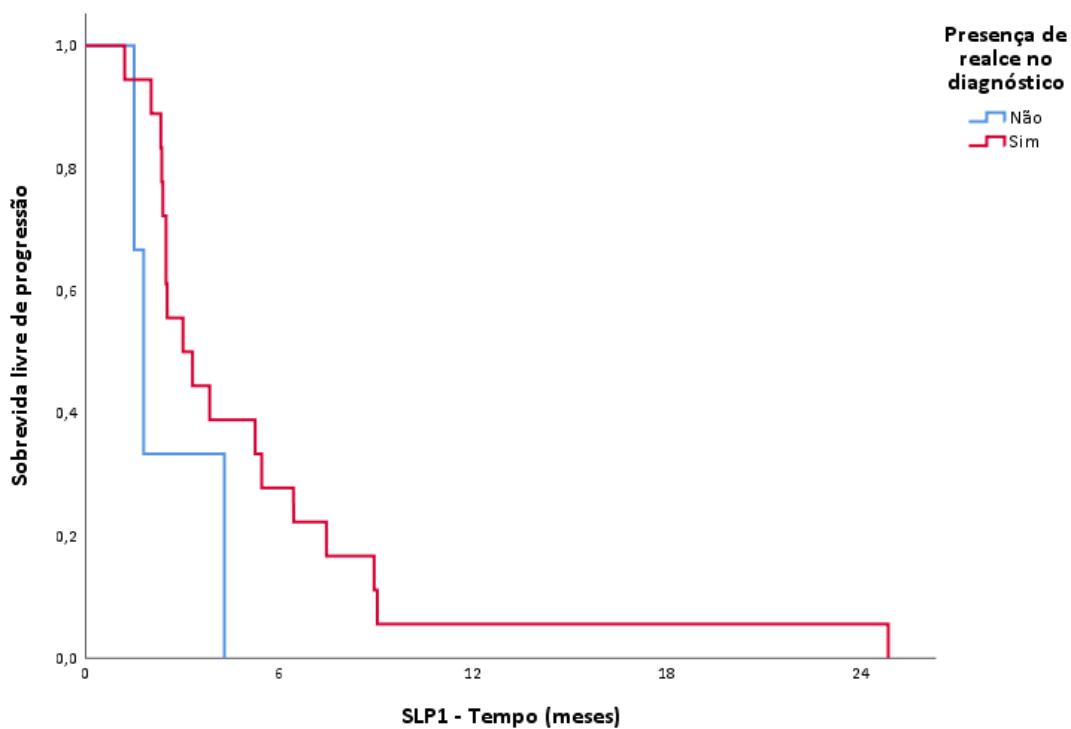
Figura 21 Curva de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão após uso de BVZ) segundo o predomínio infiltrativo T2/FLAIR pré uso de BVZ dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020



Fonte: autoria própria

- Predomínio de realce diagnóstico (Figura 22).

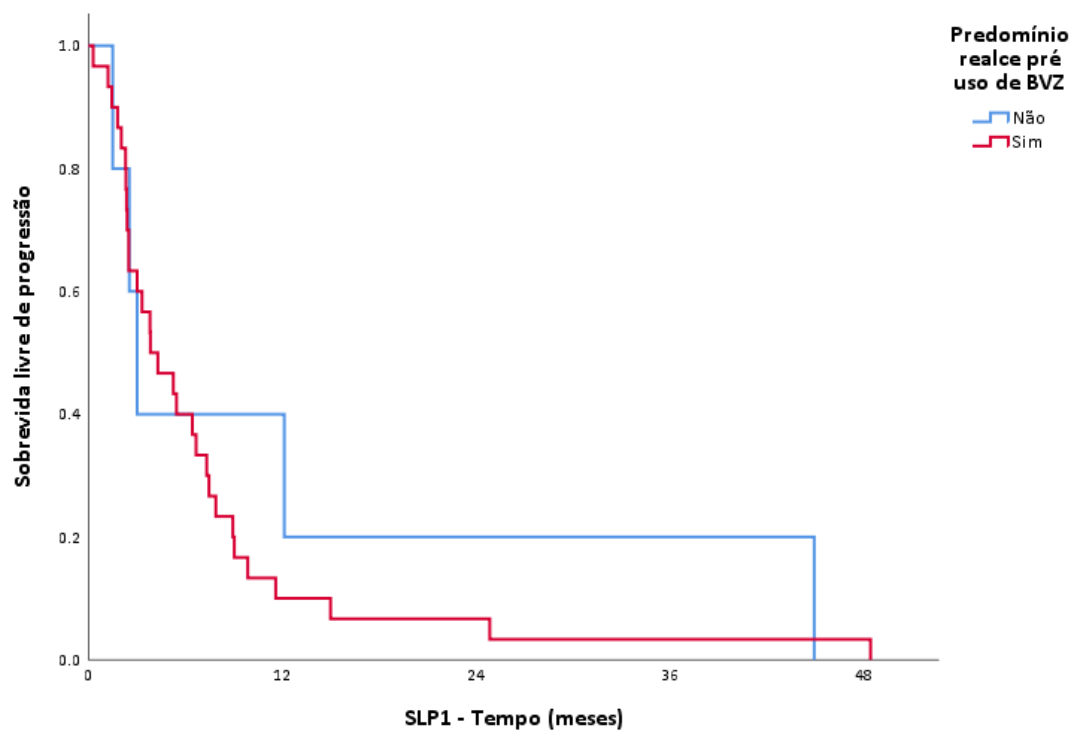
Figura 22 Curva de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão após uso de BVZ) segundo o predomínio de realce no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

- Predomínio de realce pré BVZ (Figura 23).

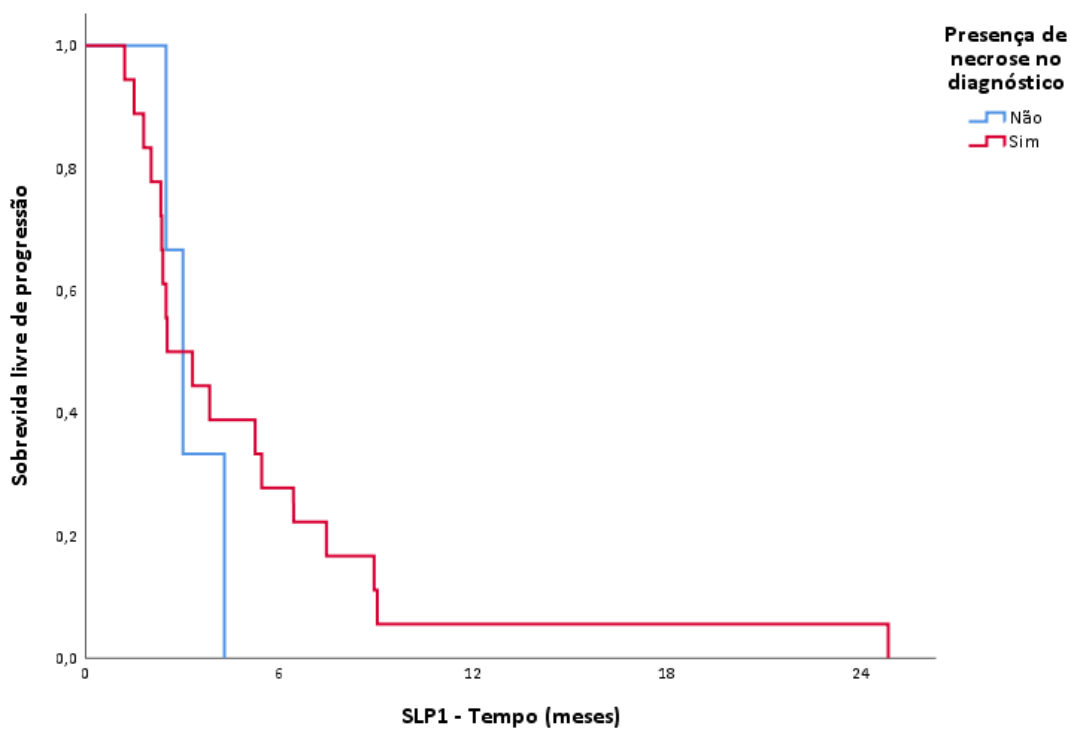
Figura 23 Curva de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão após uso de BVZ) segundo o predomínio de realce pré uso de BVZ dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

- Presença de necrose no diagnóstico (Figura 24).

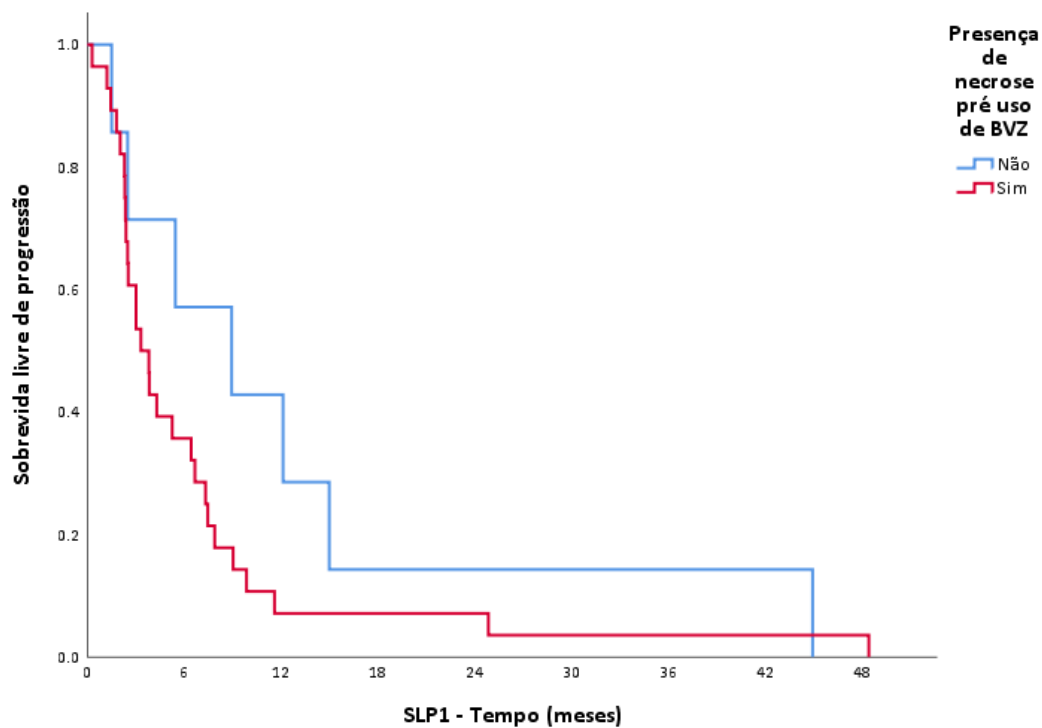
Figura 24 Curva de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão após uso de BVZ) segundo a presença de necrose no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

- Presença de necrose pré BVZ (Figura 25).

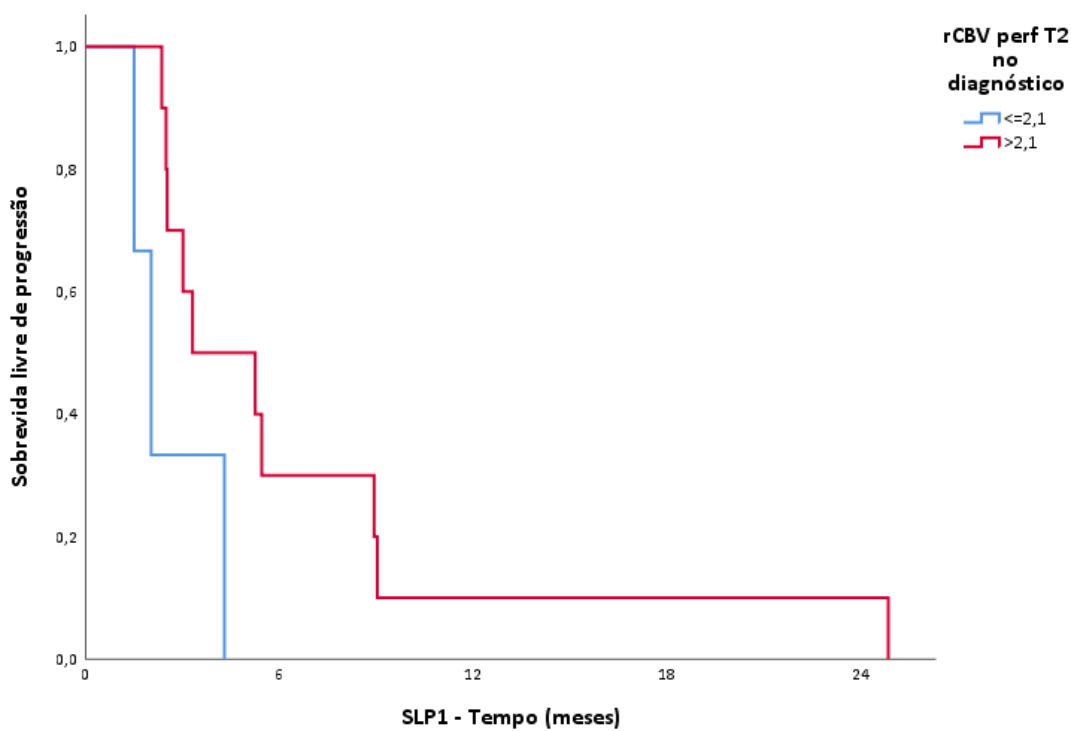
Figura 25 Curva de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão após uso de BVZ) segundo a presença de necrose pré uso de BVZ dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

- Volume sanguíneo cerebral relativo T2 (rCBV) no diagnóstico (Figura 26).

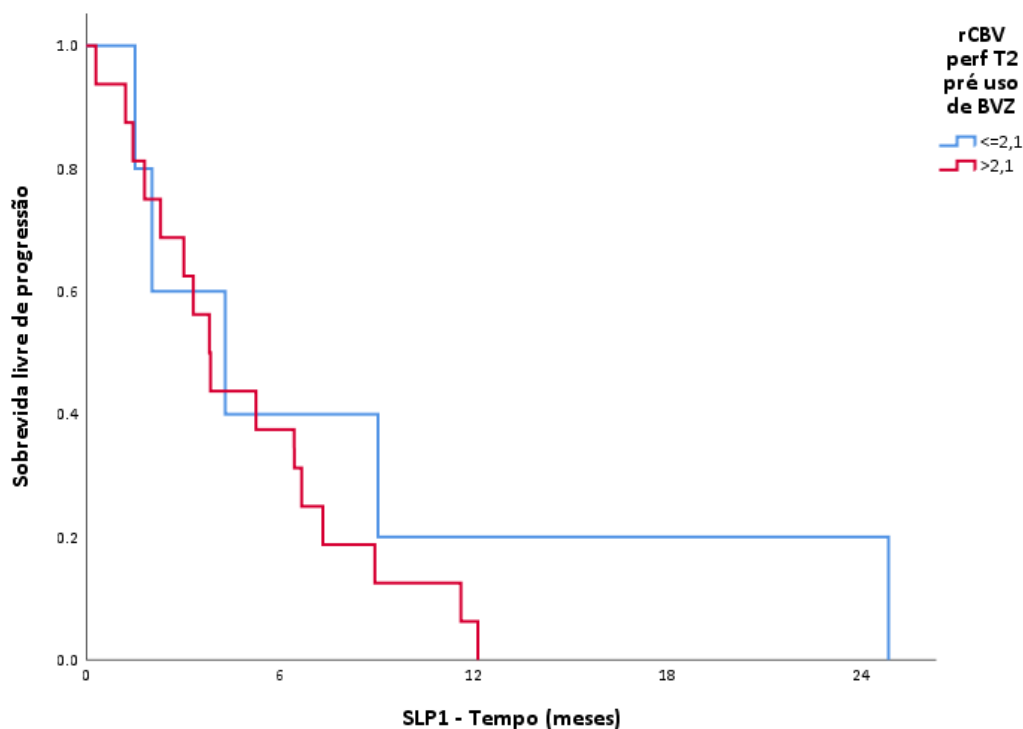
Figura 26 Curva de de sobrevivida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão após uso de BVZ) segundo rCBV no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

- Volume sanguíneo cerebral relativo T2 (rCBV) pré BVZ (Figura 27).

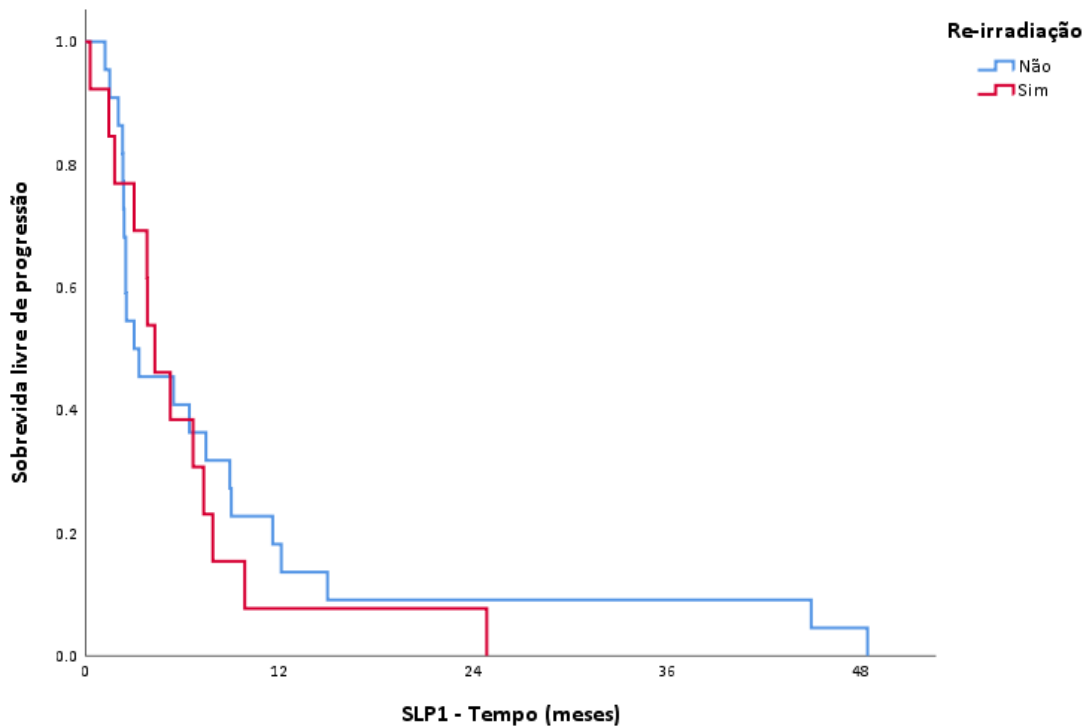
Figura 27 Curva de de sobrevida livre de progressão SLP1 (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão após uso de BVZ) segundo rCBV pré uso de BVZ dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

Foi realizada uma avaliação exploratória para verificar se havia diferença em relação a SLP1 dos pacientes que reirradiaram antes do início do tratamento com bevacizumabe em relação aos que não reirradiaram. A mediana da SLP1 para os 13 pacientes reirradiados foi de 4,3 meses (IC95% 2,6 – 6,0) e para os 22 pacientes que não haviam realizado reirradiação foi de 3,0 meses (IC95% 0 – 6,420). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (HR 1,2; IC95% 0,60-2,46; $p = 0,597$). Dos pacientes que não reirradiaram 4 possuíam dados faltantes em relação a data da primeira progressão após uso de bavacizumabe, por isso não entraram na análise (Figura 28).

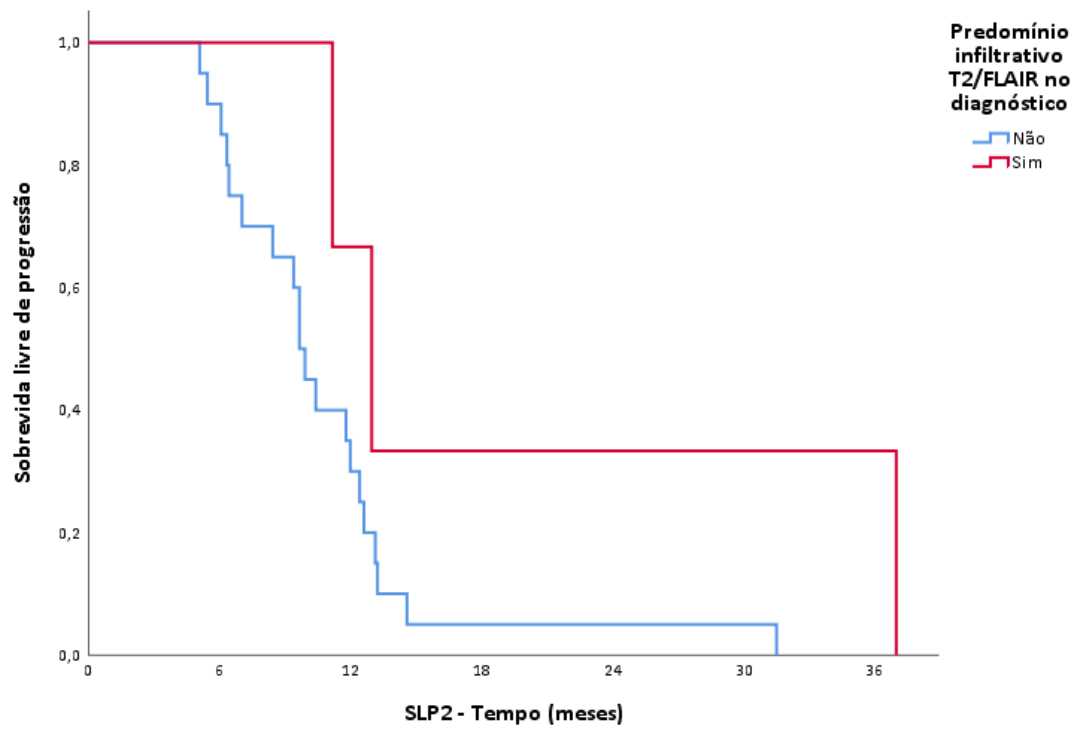
Figura 28 Curva de sobrevida livre de progressão (desde a 1ª dose de BVZ até a primeira progressão) segundo a re-irradiação dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

- Predomínio do componente infiltrativo T2/FLAIR no diagnóstico (Figura 29).

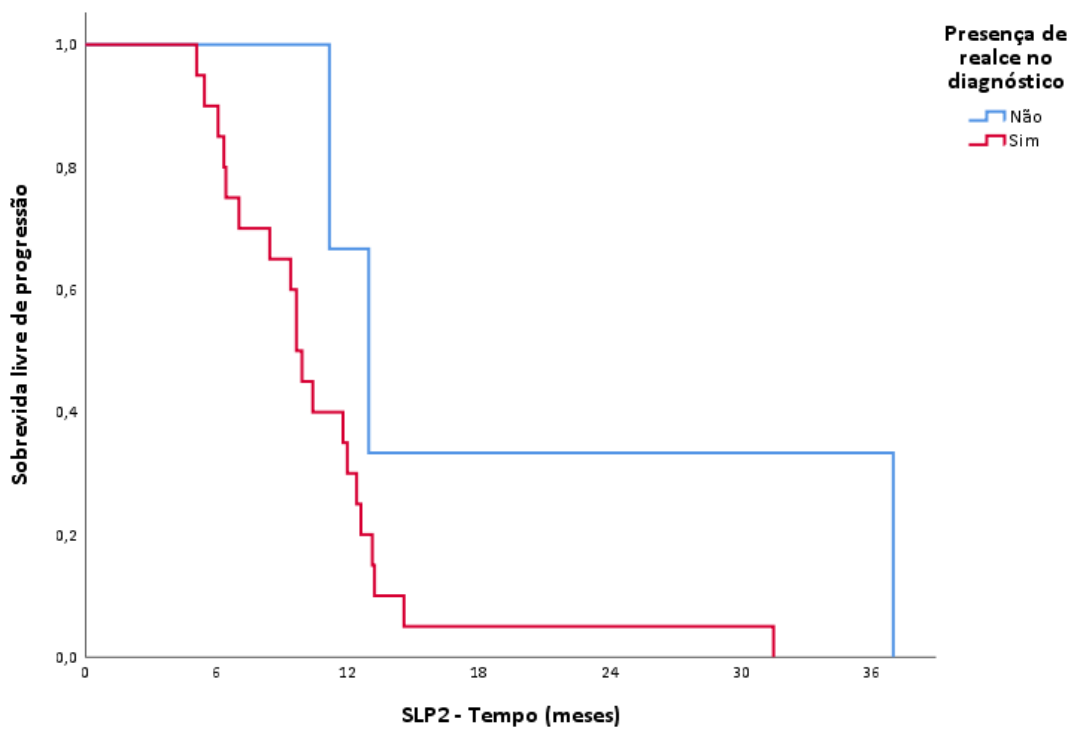
Figura 29 Curva de sobrevida livre de progressão SLP2 (desde o primeiro tratamento/cirurgia até a primeira progressão) segundo o predomínio infiltrativo T2/FLAIR no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

- Predomínio de realce no diagnóstico (Figura 30).

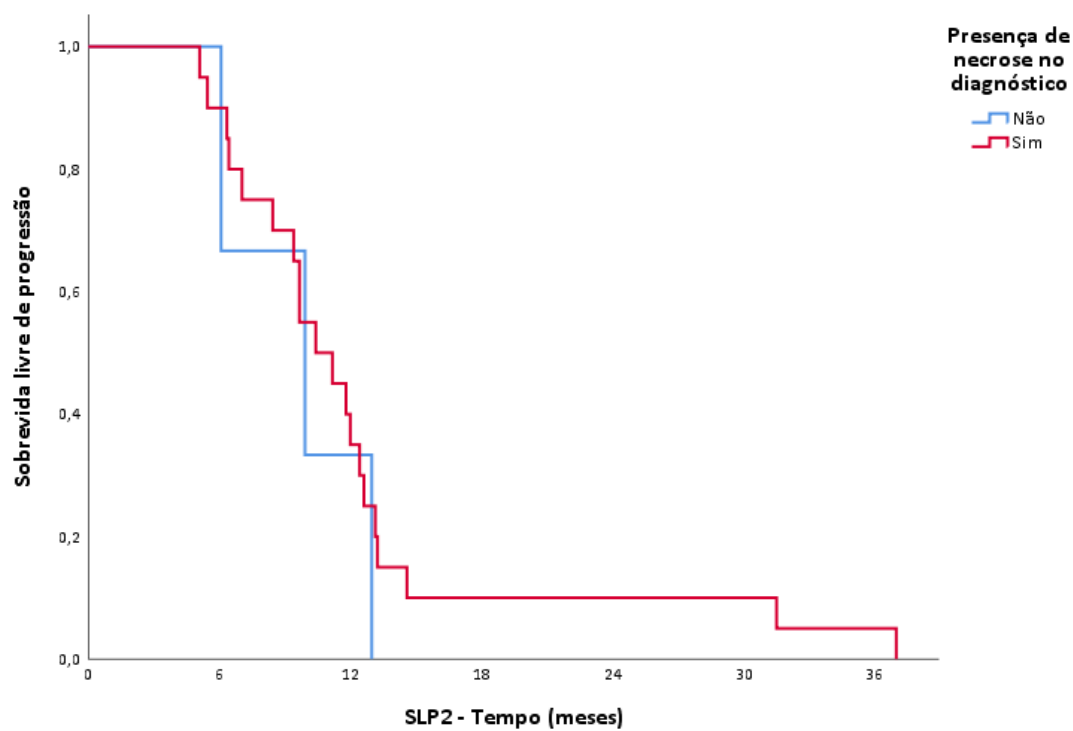
Figura 30 Curva de sobrevida livre de progressão SLP2 (desde o primeiro tratamento/cirurgia até a primeira progressão) segundo o predomínio de realce no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020



Fonte: autoria própria

- Presença de necrose no diagnóstico (Figura 31).

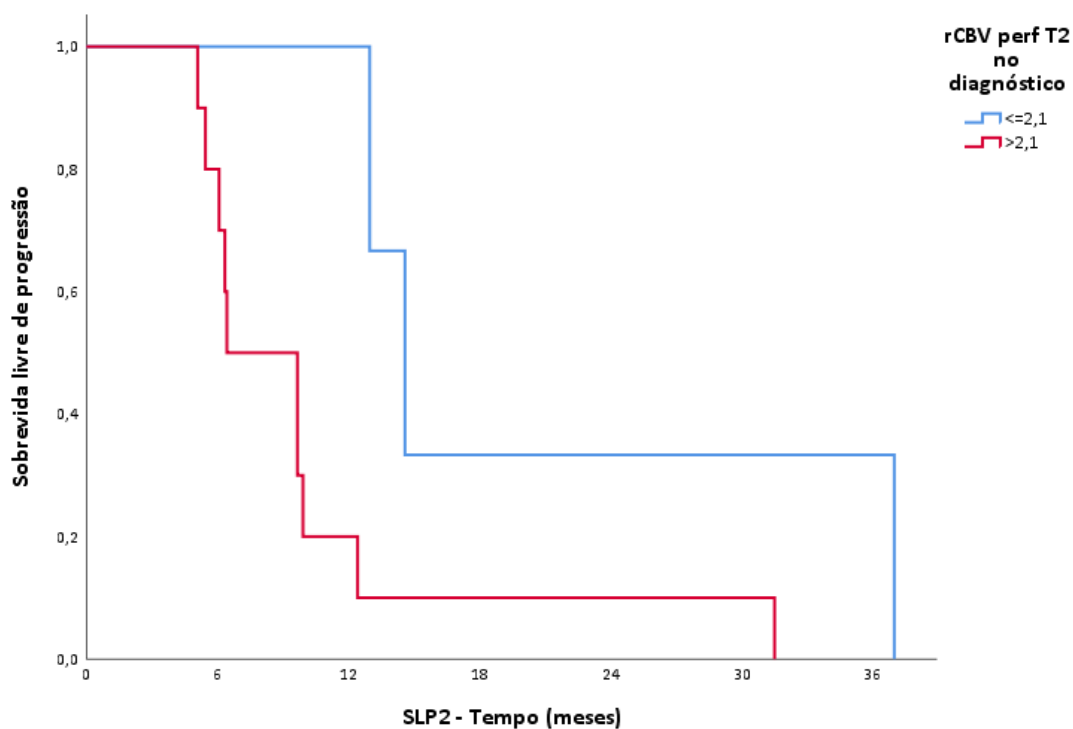
Figura 31 - Curva de sobrevida livre de progressão SLP2 (desde o primeiro tratamento/cirurgia até a primeira progressão) segundo a presença de necrose no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

- Volume sanguíneo cerebral relativo T2 (rCBV) no diagnóstico (Figura 32).

Figura 32 Curva de de sobrevida livre de progressão SLP2 (desde o primeiro tratamento/cirurgia até a primeira progressão) segundo rCBV no diagnóstico dos pacientes com glioblastoma, ICESP, 2008-2020.



Fonte: autoria própria

O estudo de RM realizado no momento da progressão pré BVZ evidenciou presença de necrose em 32 (82,05%) pacientes. Porém, estudo de RM de seguimento pós uso de BVZ, apenas 13 (40,6%) persistiram com esse achado. Foi verificado que para esse parâmetro existe uma mudança após o uso de bevacizumabe em relação a necrose ($p=0,013$).

Cinco (12,8%) pacientes possuíam predomínio de componente infiltrativo, porém, desses pacientes, apenas 2 (40%) mantiveram o predomínio durante a avaliação da progressão detectada através da RM realizada após uso de bevacizumabe.

Trinta e quatro (87,1%) pacientes possuíam predomínio de realce. Desses pacientes, apenas 21 (61,8%) mantiveram o predomínio de realce verificado durante

a progressão detectada pela RM realizada após uso de bevacizumabe.

Dezesseis (41%) possuíam rCBV acima de 2,1 porém, desses pacientes, 7 (43,8%) mantiveram rCBV acima de 2,1 verificados durante a progressão detectada pela RM realizada após uso de bevacizumabe.

Cinco (12,8%) pacientes que possuíam predomínio de componente infiltrativo, porém, desses pacientes, apenas 2 (40%) mantiveram o predomínio durante a avaliação da progressão detectada através da RM realizada após uso de bevacizumabe.

5 DISCUSSÃO

Nesse estudo foram analisados os dados de 39 pacientes diagnosticados com GBM, que fizeram uso de bevacizumabe após a progressão do tumor e foram tratados em um centro de referência em oncologia, acadêmico e público.

Grande parte dos dados encontrados estão alinhados com a literatura mundial, sendo o GBM predominante em indivíduos do sexo masculino, com pico de incidência entre pacientes com 55 a 60 anos, porém neste estudo a idade mediana ao diagnóstico foi de apenas 43 anos e na maioria dos pacientes foram acometidos os lobos frontais e temporais (Loureiro LMV, 2014; Stark A, 2004; Jeremic B, 2004, Hanif F, 2017) .

No estudo realizado por Loureiro et al 55,2% dos pacientes diagnosticados com GBM na cidade de São Paulo necessitaram mais de 55 dias para serem operados desde o surgimento do sintomas (Loureiro LMV, 2014). Nos estudos conduzidos tanto por Lynch et al quanto Loureiro et al foi avaliada no Brasil a diferença entre o atendimento a pacientes com gliomas de alto grau em hospital público em relação ao atendimento em hospital privado e, apesar dos pacientes das unidades privadas serem operados em um período de tempo menor, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao parâmetro de sobrevida. Dessa forma, nesse estudo que conduzimos essa avaliação não foi performada, uma vez que grande parte dos pacientes já vem operados de outras instituições (Lynch JC, 2013).

Em relação a avaliação de *performance status*, encontramos no estudo que 87,2% dos pacientes possuíam ECOG entre 0 e 1 e 12,8% possuíam ECOG 2 ou 3. Entretanto, no ICESP, a administração de bevacizumabe ocorre apenas para um grupo de pacientes selecionados, ou seja, com bom *performance status* (tECOG 0-1), porém como crítica ao estudo, no passado, não havia um campo estruturado para a coleta de ECOG, logo a informação se perdia e por isso, para alguns casos, pode não condizer com a realidade do paciente no momento que antecede o uso de bevacizumabe.

Em relação a mutação em IDH, devido ao pequeno número de casos avaliados, não foi possível avaliar uma correlação com prognóstico e uso do

bevacizumabe. Através da nossa avaliação retrospectiva encontramos positividade apenas para 1 paciente, 18 não possuíam mutação em IDH1 e para 20 pacientes a informação era desconhecida. Além disso, essa avaliação não é feita de rotina na maioria dos hospitais e laboratórios no nosso país. Além disso, a única alteração molecular que de fato está associada a uma melhora na sobrevida é o status de metilação do promotor do gene MGMT (Brandner e Von Deimling, 2015; Thakkar J, 2014).

O tratamento realizado, de acordo com o protocolo da instituição, para a maioria dos pacientes, inclui a ressecção cirúrgica/biópsia seguida pela radioterapia na dose de 60 Gy em 06 semanas e para pacientes idosos considera-se RT na dose de 40 Gy em 15 dias, em concomitância com temozolomida (TMZ) 75 mg/m²/dia durante a radioterapia seguido de TMZ 150 a 200 mg/m²/dia, a cada 28 dias por 6 ciclos. Em caso de progressão tumoral foi utilizado o bevacizumabe 10mg/Kg combinado com irinotecano 350 ou 125mg/m² ou lomustina 130mg/m².

Com relação aos tratamentos, a quimioterapia foi realizada de forma concomitante com a radioterapia, e logo após o primeiro procedimento cirurgico, foi o tratamento de escolha para 34 pacientes (87,2%). Outros 5 pacientes (12,8%) passaram por um segundo procedimento cirurgico antes de iniciar a quimioterapia associada à radioterapia. Os números relativos à proporção de pacientes que fizeram quimioterapia e radioterapia concomitante são superiores aos 45,3% encontrados por Loureiro et al em um hospital da rede pública em São Paulo e próximos aos 70,4% do hospital particular no mesmo município.

O valor encontrado em nosso estudo está próximo ao publicado por Chambless et al, nos Estados Unidos, no qual o valor foi de 85%, evidenciando uma alta taxa de pacientes que são submetidos ao melhor tratamento preconizado (Chambless LB1, 2014).

Esse dado vai de encontro com a literatura, que apresenta evidências consistentes de que o tratamento com radioterapia associada a quimioterapia (temozolamida) melhora a sobrevida dos pacientes com glioblastoma (Stupp R, 2009).

Em nosso estudo, apenas 11 pacientes (32,4%) que se submeteram ao tratamento de radioterapia associado a quimioterapia o iniciaram em um período menor que 6 semanas. Esse valor está bem abaixo do valor encontrado por Loureiro

et al em uma instituição privada em São Paulo, que identificou 89,7% dos pacientes iniciando em menos de 6 semanas. Entretanto, quando comparado com outras instituições públicas, o valor encontrado foi que apenas 17,1% dos pacientes conseguiram ter o atendimento com essa agilidade (Loureiro, LVM 2014). Em 2013, Graus F et al realizou um estudo retrospectivo com dados de 834 pacientes com GBM tratados de 2008 a 2010 na Espanha e concluiu que não houve melhora em relação a sobrevida média dos pacientes que utilizaram radioterapia associada à quimioterapia com início precoce (menor que 42 dias), a diferença foi encontrada apenas no parâmetro de sobrevida livre de progressão (Graus, F et al 2013).

O prognóstico de pacientes com progressão de GBM é reservado, com uma sobrevida mediana de 3 a 6 meses (Vredenburgh, J 2007). A avaliação de sobrevida global é considerada um dos parâmetros mais importantes para avaliação de eficácia de tratamentos oncológicos e neste estudo dos 39 pacientes avaliados 22 sobreviveram mais de 6 meses após uso de bevacizumabe. A sobrevida mediana considerando o início do tratamento com bevacizumabe até a morte (SG1) foi de 7,7 meses e a sobrevida avaliada desde o primeiro tratamento até a morte (SG2) foi de 21,2 meses.

A mediana da sobrevida livre de progressão, avaliada do início do tratamento com bevacizumabe até a progressão da doença após uso de BVZ (SLP1) foi de 3,8 meses e de 10,4 meses se considerada desde a primeira cirurgia até primeira progressão (SLP2). Estes dados estão condizentes com a literatura aqui mencionada, que descreve sobre este tipo de tumor, considerando-os como tumores de elevada mortalidade e tempo de sobrevida muito reduzido. Por ser um tumor de rápida progressão, é de se esperar que a mediana da sobrevida global seja baixa e que decresça com o passar do tempo. Ainda assim, a sobrevida aqui mencionada foi superior à descrita no estudo de Loureiro LVM, 2014, no qual encontrou o valor de 17,4 meses (intervalo de confiança de 95%: 11,1–23,7) como mediana da sobrevida global para pacientes tratados em instituição privada no Brasil em relação a 7,1 meses para os pacientes do hospital público (intervalo de confiança de 95%: 3,8–10,4; $p < 0,001$). Entretanto, o estudo mencionado realizou coleta de dados referente ao período de 2003 a 2011, e a temozolomida só estava disponível no serviço público a partir de 2009, o que pode ter impactado no valor reduzido da sobrevida, uma vez que dados históricos reforçaram o impacto da RT concomitante com TMZ para tratamento

de GBM (Loureiro LVM, 2014).

Considerando que nosso estudo é retrospectivo e não randomizado, precisamos comparar os resultados aqui encontrados com controles históricos reportados na literatura. Estudo observacional de Sandstrom, M et al em pacientes que tiveram progressão do GBM encontrou uma taxa de sobrevida de 31 semanas (IC95%:168-267) e uma sobrevida livre de progressão de 20 semanas (IC 95%:96-185), ambos considerando o momento após o início do tratamento com bevacizumabe. A sobrevida global considerando desde o momento do diagnóstico foi de 1,6 anos, inferior à encontrada em nosso estudo (21,2 meses) (Sandstrom M et al, 2017). Rivoirard e colaboradores, conduziram um estudo unicêntrico e retrospectivo, no qual foram avaliados 45 pacientes com idade média de 58 anos, portadores de GBM e que após progressão da doença fizeram uso de bevacizumabe associado a irinotenaco. O autor encontrou a sobrevida global mediana de 28 semanas e 26 semanas para a mediana da sobrevida livre de progressão. Nesse estudo 22,2% dos pacientes tinham *performance status* 0, em nosso estudo essa proporção foi de 7,7%. Como procedimento cirurgico inicial 42,2% dos pacientes fizeram ressecção completa, já em nosso trabalho esse valor foi de 30,8%, o que pode ter influenciado em uma SLP maior em relação aos 3,8 meses encontrados em nosso estudo, além de possuímos um tamanho amostral pequeno (n=39) (Rivoirard R, 2015).

Corroborando com os dados encontrados em nosso estudo verificamos que Nowosielski M e colaboradores realizaram um estudo retrospectivo avaliando a RM de 83 pacientes que tiveram progressão de GBM e foram tratados com bevacizumabe. Os autores encontraram uma sobrevida mediana de 7 meses, considerando o momento do início do tratamento com bevacizumabe até a morte e uma sobrevida mediana de 20,8 meses considerando o momento do diagnóstico até a morte. No estudo realizado por Thakkar JP et al, revisão prognóstica epidemiológica e molecular, é mencionado que o GBM tem um prognóstico ruim e alguns pacientes alcançam um *status* de sobrevida de longo prazo de 2,5 anos e menos de 5% dos pacientes sobrevivem 5 anos após o diagnóstico. O autor menciona que a sobrevida relativa no primeiro ano após o diagnóstico é de 35% e cai para 13,7% no segundo ano (Thakkar JP, 2014). Em nosso estudo, a SG2 (momento do diagnóstico) foi de 21,2 meses, sendo que a sobrevida no primeiro ano após o diagnóstico foi de 94,9% e caiu para 43,6% dos pacientes no segundo ano.

BVZ tem sido utilizado como segunda ou terceira linha de tratamento para pacientes com GBM recorrente e Piccioni e colaboradores avaliaram 88 pacientes que foram tratados com bevacizumabe na segunda recorrência com mediana da sobrevida livre de progressão e sobrevida global de 4,2 e 9,3 meses, respectivamente (Piccioni DE, 2014). No estudo retrospectivo realizado por Wenger e equipe, o uso de bevacizumabe como terceira linha de tratamento obteve uma sobrevida livre de progressão e sobrevida global de 3,5 e 7,5 meses, respectivamente (Wenger KJ, 2017). Resultados semelhantes também foram encontrados por Kreisl e colaboradores no estudo fase II, não randomizado, em que 48 pacientes que tiveram progressão do GBM foram tratados com bevacizumabe associado a irinotecano, e a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 4 meses e a sobrevida global de 7,75 meses (Kreisl TN, 2008). Em nosso estudo 30 pacientes também utilizaram BVZ associado a irinotecano e 9 pacientes o utilizaram associado com lomustina. No estudo de Friedman et al, 167 pacientes que tiveram progressão de GBM, foram randomizados para utilizar BVZ isolado ou em associação com irinotecano e a sobrevida global mediana encontrada foi de 9,2 meses para BVZ isolado e de 8,7 meses para a associação (Friedman, H 2009). No estudo retrospectivo conduzido por Ellingson BM e colaboradores, em que 497 pacientes foram diagnosticados com GBM recorrente através da RM, a mediana da sobrevida global foi de 8,5 meses (Ellingson BM, 2017).

Uma questão importante, entretanto, é a possibilidade de deterioração clínica após a progressão, o que pode se tornar uma contraindicação relativa para o tratamento. Com isso, o utilização do bevacizumabe após a primeira progressão é a tendência atual.

Há dados na literatura que corroboram com o uso de bevacizumabe utilizado em associação com quimioterápicos no tratamento de pacientes com progressão do GBM. O estudo conduzido por Taal et al indica que a combinação de bevacizumabe com lomustina é superior em relação ao tratamento com os ativos utilizados de forma isolada (Taal W, 2014).

No estudo realizado por Ameratunga et al, foi encontrado que a combinação de bevacizumabe com o irinotecano apresentou uma pequena melhora no parâmetro de sobrevida global em relação a terapia antiangiogênica isolada (bevacizumabe) em pacientes diagnosticados com tumores gliais. Em relação a sobrevida livre de

progressão, a terapia antiangiogênica combinada com quimioterapia em comparação com a quimioterapia isolada mostrou uma melhora (HR 0,72, IC 95% 0,66 a 0,77; $P < 0,00001$). Entretanto, o uso desta terapia pode impactar na qualidade de vida devido a ocorrência de eventos adversos como hipertensão, eventos tromboembólicos, proteinúria, mas como no estudo foi encontrado uma baixa taxa destes eventos ($<14,1\%$), o autor inferiu que os benefícios da associação superam os riscos (Ameratunga M, 2018). Em nosso estudo os eventos adversos de interesse ocorridos após uso de bevacizumabe foram hipertensão a complicação mais frequente, ocorrida em 4 pacientes (10,2%), seguido de 2 eventos trombóticos (5,1%), não foram encontrados relatos de perfuração intestinal, proteinúria e sangramento na amostra avaliada.

Nghiemphu PL et al conduziram um estudo retrospectivo no qual comparou uma série de 44 pacientes com GBM recorrente e que foram tratados com bevacizumabe associado ao irinotecano em relação a 79 pacientes que não haviam sido tratados com bevacizumabe, na mesma instituição. Os autores encontraram uma melhora em relação à sobrevida global ($P=0,04$) e sobrevida livre de progressão ($P=0,01$) no grupo tratado com bevacizumabe (Nghiemphu PL et al, 2009), o que justifica a manutenção do uso de bevacizumabe utilizado de forma associada em pacientes com GBM. Além disso, BVZ está associado à diminuição do edema tumoral e peritumoral, levando a diminuição do uso crônico de corticoides, o que é um benefício muito importante, pois o uso de corticoides está associado a morbidade significativa e grandes efeitos colaterais (GIL-GIL,2013).

Poulsen HS et al realizaram um estudo retrospectivo para determinar a eficácia e segurança da combinação de bevacizumabe e irinotecano utilizados no tratamento de uma série de 52 pacientes com GBM de alto grau recorrente. A SLP encontrada foi de 5 meses (IC 95%: 4 - 7) e 6,9 meses (IC 95%: 3,9 – 9,1) para SG em pacientes com gliomas grau IV. Os autores concluíram que o tratamento com a associação mostra um perfil de segurança aceitável e uma escolha clinicamente relevante para tratamentos de pacientes com GBM de alto grau. (Poulsen HS, 2009).

Nesse estudo, realizamos também análises exploratórias para verificar se pacientes que foram submetidos à reirradiação possuíam diferença na sobrevida em relação aos que não haviam sido submetidos, porém não foram encontrados resultados com significância estatística (HR 0,8 IC95% 0,4-0,7; $p=0,619$). Tal fato vai

de encontro com o resultado encontrado no estudo conduzido por Tsien CI et al no qual não encontraram diferenças na sobrevida global de pacientes que fizeram reirradiação associada a bevacizumabe (taxa de risco 0,98; IC80%: 0,79 a 1,23; $p=0,46$); a mediana da sobrevida foi de 10,1 *versus* 9,7 meses para BEV + RT2 *versus* BEV sozinho (Tsien CI et al, 2022).

Ainda existe uma necessidade médica não atendida para o uso de marcadores obtidos de forma não invasiva e fácil de avaliar, capazes de prever uma resposta aos tratamentos antiangiogênicos em pacientes com GBM (Kickingeder P, 2015; Kickingeder P, 2016; Nowosielski M, 2014). Na literatura há relatos de um fenótipo consistente de GBMs tratados com bevacizumabe que cursam com redução do realce pelo meio de contraste e do edema parenquimatoso em T2/FLAIR, achados observados no estudo de RM convencional. Nas sequências avançadas de RM (perfusão T2* e permeabilidade T1) é possível visualizar ainda a redução da permeabilidade da barreira hematoencefálica tumoral e redução também do volume sanguíneo relativo (que traduz redução da densidade capilar local) que são resultados do uso do BVZ (Kim M, 2018).

Kickingeder e colaboradores realizaram um estudo com 127 pacientes com GBM recorrente para verificar a relevância da análise de volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV) comparando o grupo que fez tratamento com bevacizumabe *versus* o grupo que não utilizou o tratamento. O autor concluiu que o rCBV pré tratamento é um potencial biomarcador preditivo de resposta ao tratamento com bevacizumabe, pois previu 06 meses de SLP em 82% e 12 meses de sobrevida global em 79% dos pacientes no grupo com bevacizumabe ($p=0,01$) ao passo que não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os parâmetros no grupo sem bevacizumabe. (Kickingeder P, 2015)

Dessa forma, este trabalho também realizou a avaliação dos seguintes parâmetros radiológicos, avaliação do volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV), predomínio infiltrativo em T2/FLAIR, predomínio de realce e predomínio de necrose, que foram avaliados nos exames de RM realizados no momento do diagnóstico e previamente ao uso do bevacizumabe, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos parâmetros avaliados ($p>0,05$).

Algumas dificuldades técnicas podem ter influenciado esses resultados: a perda de acesso a alguns exames realizados em 3 dos 12 anos de cobertura do nosso

trabalho; uma recente a mudança de *workstation*, inviabilizando o processamento de estudos de perfusão antigos, quando a análise do rCBV não era um padrão institucional. Assim, para o parâmetro de rCBV foram usados os maiores valores registrados nos exames que foram processados na época do laudo. Quando o valor do rCBV não estava disponível nas imagens do PACS, parte dos exames foram processados com documentação do maior valor do rCBV na área de interesse. Entretanto, há ainda alguns exames que a avaliação do valor do rCBV não foi possível pelas limitações de processamento da sequência perfusão já descritas, portanto para esses casos o valor do rCBV foi mantido em branco durante a coleta. Assim, ao se comparar os pacientes que possuíam rCBV menor ou igual a 2,1 em relação aos que possuíam volume maior que 2,1 não foram encontradas diferenças estatisticamente significante em relação a sobrevida global SG1 no momento do diagnóstico ($p=0,258$); SG1 pré BVZ ($p=0,520$); SG2 no diagnóstico ($p=0,690$); sobrevida livre de progressão SLP1 no diagnóstico ($p=0,057$); SLP1 pré BVZ ($p=0,365$). Havendo diferença estatisticamente significante apenas em relação a SLP2 no diagnóstico ($p=0,048$).

Embora, Kickingereeder P et al tenha encontrado, através da RM, risco significativamente aumentado para ocorrência de progressão e morte no grupo de pacientes com GBM recorrente e que possuíam rCBV aumentado no basal (HR:1,86, $p<0,01$) esse risco não foi encontrado em nosso estudo, porém ao compararmos as curvas do rCBV obtido na RM no momento do diagnóstico encontramos uma SLP2 mediana de 14,6 (IC95% 12,0-17,2) para pacientes com $rCBV \leq 2,1$ e de 6,4 (IC95% 3,0-9,9) para pacientes com $rCBV > 2,1$ ($p=0,048$), mas não foi encontrada associação entre os parâmetros (HR 4,36 (IC95% 0,90-21,19) o que impossibilita a conclusão desse parâmetro como fator prognóstico. Entretanto, nossos achados podem estar relacionados às limitações supracitadas, ao fato do pequeno tamanho amostral do estudo uma vez que 11 pacientes não possuíam dados de rCBV disponíveis no momento do diagnóstico, 15 pacientes foram excluídos por já terem realizado cirurgia antes da RM diagnóstica disponível no ICESP, restando apenas 10 pacientes para análise com $rCBV >$ que 2,1 e 3 pacientes com $rCBV \leq$ a 2,1, ou seja, não há poder suficiente para concluir se existem ou não diferenças entre as categorias e, além disso há heterogeneidade em relação ao tratamento dos pacientes (Kickingereeder P, 2016). Além disso, dois estudos foram conduzidos por Zhang e Verhoeff, respectivamente, avaliando as alterações no volume sanguíneo e na permeabilidade vascular em

pacientes diagnosticados com gliomas de alto grau recorrente tratados com BVZ, mas os autores não encontraram associação dos parâmetros com relação a sobrevida livre de progressão e sobrevida global (Pope WB, 2015).

A avaliação da resposta tumoral por imagem durante o tratamento com bevacizumabe é desafiadora, pois este agente pode determinar alteração do padrão do realce pelo meio de contraste da lesão (principal critério para avaliação de presença tumoral em pacientes com GBM) sem redução de sua extensão no FLAIR (pseudoresposta), o que pode gerar dificuldade na interpretação das imagens. Da mesma forma, o paciente que já não está mais respondendo ao bevacizumabe pode apresentar progressão tumoral inicialmente com aumento da extensão do hipersinal em FLAIR e somente posteriormente, nos exames de seguimento, aumento do realce pelo meio de contraste. Dessa forma, na prática clínica da neuro-oncologia, os critérios para avaliação de resposta consideram a melhora dos aspectos de imagem por RM seja por redução/ resolução do realce pelo meio de contraste da lesão ou mesmo o redução/resolução da extensão do componente infiltrativo com hipersinal em T2/FLAIR sem realce pelo meio de contraste, seguindo os criterios estabelecidos no RANO. A avaliação da falha de tratamento utiliza a piora do aspecto de imagem (seja por aumento da área de realce, e/ou aumento da área de extensão do hipersinal em T2/FLAIR e/ou mesmo surgimento de nova lesão) como principal critério (Kim M, 2018).

Neste estudo, não foi encontrada nenhuma associação preditiva de resposta em termos de sobrevida global entre os parâmetros de imagem extraído (presença de realce, presença de necrose, componente infiltrativo e rCBV) e o efeito com o tratamento de bevacizumabe, o que provavelmente pode estar relacionado ao pequeno tamanho amostral e a ausência de alguns dados nos exames de imagem. Entretanto, avaliando cada parâmetro isoladamente através da RM realizada durante o momento da progressão ocorrida previamente ao uso de bevacizumabe, foram encontrados que 32 (82,05%) pacientes possuíam necrose, 34 (87,1%) pacientes possuíam predomínio de realce, 16 (41%) possuíam rCBV acima de 2,1 e 5 (12,8%) pacientes possuíam predomínio de componente infiltrativo e conforme informado no item de resultados, as RMs que detectaram progressão tumoral, posteriormente ao uso de bevacizumabe, demonstraram que houve redução desses parâmetros, sendo que através do teste McNemar foi possível identificar que existe uma mudança após o uso

do bevacizumabe em relação a necrose ($p=0,013$).

Glioblastomas são tumores morfológicamente heterogêneos e possuem quantidade variável de necrose e edema e esse achado vai ao encontro dos dados encontrados por Ananthnarayan S e colaboradores, no qual avaliaram se o GBM que progride após uma resposta ao tratamento com bevacizumabe é morfológicamente diferente de sua aparência na progressão tumoral prévia. Foi avaliado retrospectivamente o volume tumoral, necrose e edema através da RM de 15 pacientes com GBM recorrente e que responderam ao tratamento com bevacizumabe e verificaram que a proporção de edema para tumor que progrediu no tratamento com bevacizumabe foi 38,4% menor do que para os mesmos tumores observados nos exames de progressão após quimioterapia anterior, houve também a redução no percentual de necrose. Esses achados ilustram o curso temporal das mudanças no edema e necrose considerando o tratamento prolongado com bevacizumabe e corroboram com a hipótese de que a morfologia do GBM recorrente após a terapia com o regime de bevacizumabe é distinta daquela encontrada em outras quimioterapia (Ananthnarayan S, 2008).

Nosso estudo possui algumas limitações, primeiro, do ponto de vista estatístico o estudo é limitado devido ao pequeno tamanho amostral e ausência de cálculo com poder estatístico. Além disso, por ser um estudo de mundo real, retrospectivo, foi realizado apenas um estudo de braço único, sem comparador ativo, uma vez que o perfil de pacientes que fazem uso de bevacizumabe na instituição possuem um bom *performance status* (ECOG 0 ou 1), ou seja, um grupo comparativo utilizando outro tratamento teria um perfil muito inferior ao nosso grupo, trazendo vieses aos resultados.

Em conclusão, encontrar preditores de resposta radiológica para subpopulações de pacientes com GBM que podem se beneficiar do tratamento com bevacizumabe em termos de melhora na sobrevida global ainda se mantém como um desafio, necessitando assim de novos estudos. Apesar disso, conseguimos observar que a sobrevida encontrada nesse estudo está em concordância com os achados dos estudos retrospectivos relatados na literatura. Estes e o controle de sintomas decorrentes do edema cerebral seguem justificando a adoção do bevacizumabe na prática clínica para pacientes com GBM recorrente.

6 CONCLUSÃO

Os achados do presente trabalho nos permite concluir que:

- A taxa da sobrevida global pós bevacizumabe (SG1), ou seja, definida como tempo (em meses) entre a data do início do tratamento com bevacizumabe e a data de óbito por qualquer causa, foi de 7,7 meses (IC 95% 5,2 a 10,1).

- A taxa de sobrevida global (SG2), definida como tempo (em meses) entre a data do início do primeiro tratamento (cirurgia) e a data de óbito por qualquer causa, foi de 21,2 meses (IC 95% 16,5 a 26,0).

- Em relação a sobrevida livre de progressão pós bevacizumabe (SLP 1), ou seja, definida como tempo (em meses) entre o início do tratamento com bevacizumabe até a primeira progressão da doença ou morte do paciente por qualquer causa, após uso de bevacizumabe, foi de 3,8 meses (IC 95% 1,3 a 6,4).

- A sobrevida livre de progressão (SLP2), definida como tempo (em meses) entre o início do tratamento (cirurgia) até a primeira progressão da doença ou morte do paciente por qualquer causa, foi de 10,4 meses (IC 95% 7,8 a 13,0).

- Não foi encontrada nenhuma associação preditiva ($p < 0,05$) em termos de sobrevida global ou sobrevida livre de progressão entre os parâmetros de imagem extraído e o efeito com o tratamento de bevacizumabe.

- Ao compararmos o rCBV obtido na RM no momento do diagnóstico encontramos uma SLP2 mediana de 14,6 (IC95% 12,0-17,2) para pacientes com $rCBV \leq 2,1$ e de 6,4 (IC95% 3,0-9,9) para pacientes com $rCBV > 2,1$ ($p = 0,048$). Entretanto, verificamos que não houve associação entre os parâmetros avaliados (HR 0,3; IC95% 0,1-1,1, $p = 0,068$).

- Avaliando descritivamente cada parâmetro isoladamente através da RM realizada durante o momento da progressão ocorrida previamente ao uso de bevacizumabe, observamos que 32 (82,05%) pacientes possuíam necrose, 34 (87,1%) pacientes possuíam predomínio de realce, 16 (41%) possuíam rCBV acima de 2,1 e 5 (12,8%) pacientes possuíam predomínio de componente infiltrativo e as RMs que detectaram progressão tumoral, posteriormente ao uso de bevacizumabe, demonstraram que houve redução desses parâmetros, sendo que através do teste McNemar foi possível identificar que existe uma mudança após o uso do bevacizumabe em relação a necrose ($p=0,013$). Esses achados ilustram o curso temporal das mudanças no edema e necrose considerando o tratamento prolongado com bevacizumabe e corroboram com a hipótese de que a morfologia do GBM recorrente após a terapia com o regime de bevacizumabe é distinta daquela encontrada em outras quimioterapia.

- O tratamento com bevacizumabe foi bem tolerado. Através das evoluções clínicas foram obtidos os eventos adversos de interesse ocorridos após uso de bevacizumabe sendo hipertensão a complicação mais frequente, ocorrida em 4 pacientes (10,2%), seguido de 2 eventos trombóticos (5,1%), não foram encontrados relatos de perfuração intestinal, proteinúria e sangramento na amostra avaliada.

REFERÊNCIAS

ANANTHNARAYAN, Suchitra et al. Time course of imaging changes of GBMM during extended bevacizumab treatment. **Journal of neuro-oncology**, v. 88, n. 3, p. 339-347, 2008.

AMERATUNGA, Malaka et al. Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2018.

BERGMAN, David et al. Randomized prospective trial of fractionated stereotactic radiosurgery with chemotherapy versus chemotherapy alone for bevacizumab-resistant high-grade glioma. **Journal of neuro-oncology**, v. 148, n. 2, p. 353-361, 2020.

BRANDNER, Sebastian; VON DEIMLING, Andreas. Diagnostic, prognostic and predictive relevance of molecular markers in gliomas. **Neuropathology and applied neurobiology**, v. 41, n. 6, p. 694-720, 2015.

BRENNAN, C. W. et al. Molecular pathology of tumors. **Cell**, v. 155, n. 2, p. 462-77, 2013.

CHAMBLESS, Lola B. et al. The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme. **Journal of neuro-oncology**, v. 121, n. 2, p. 359-364, 2015.

ELLINGSON, Benjamin M. et al. Baseline pretreatment contrast enhancing tumor volume including central necrosis is a prognostic factor in recurrent glioblastoma: evidence from single and multicenter trials. **Neuro-oncology**, v. 19, n. 1, p. 89-98, 2017.

FERREIRA, Nelson Fortes et al. Estudo através da ressonância magnética de 67 casos de glioblastoma multiforme e a ocorrência de metástases. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 62, p. 695-700, 2004.

FRIEDMAN, Henry S. et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. **Journal of clinical oncology**, v. 27, n. 28, p. 4733-4740, 2009.

GIL-GIL, Miguel J. et al. Bevacizumab for the treatment of glioblastoma. **Clinical Medicine Insights: Oncology**, v. 7, p. CMO. S8503, 2013.

GRAUS, Francesc et al. Patterns of care and outcome for patients with glioblastoma diagnosed during 2008–2010 in Spain. **Neuro-oncology**, v. 15, n. 6, p. 797-805, 2013.

HANIF, Farina et al. Glioblastoma multiforme: a review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 18, n. 1, p. 3, 2017.

JEREMIC B1, Milicic B, Grujicic D, Dagovic A, Aleksandrovic J, Nikolic N. Clinical prognostic factors in patients with malignant glioma treated with combined modality approach. **Am J Clin Oncol**. v. 27,n. 2, p.195-204, 2004.

JOHNSON, Derek R.; LEEPER, Heather E.; UHM, Joon H. Glioblastoma survival in the United States improved after Food and Drug Administration approval of bevacizumab: A population-based analysis. **Cancer**, v. 119, n. 19, p. 3489-3495, 2013.

JOAQUIM, A. F. et al. Management of Patients with High Grade Gliomas. **J**

Bras Neurocirurg, v. 25, n. 1, p. 59-71, 2014.

KICKINGEREDER, Philipp et al. Relative cerebral blood volume is a potential predictive imaging biomarker of bevacizumab efficacy in recurrent glioblastoma. **Neuro-oncology**, v. 17, n. 8, p. 1139-1147, 2015.

KICKINGEREDER, Philipp et al. MR perfusion–derived hemodynamic parametric response mapping of bevacizumab efficacy in recurrent glioblastoma. **Radiology**, v. 279, n. 2, p. 542-552, 2016.

KIM, Michelle M.; UMEMURA, Yoshie; LEUNG, Denise. Bevacizumab and glioblastoma: past, present, and future directions. **The Cancer Journal**, v. 24, n. 4, p. 180-186, 2018.

KREISL, Teri N. et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. **Journal of clinical oncology**, v. 27, n. 5, p. 740, 2009.

LANZETTA, Gaetano; MINNITI, Giuseppe. Treatment of glioblastoma in elderly patients: an overview of current treatments and future perspective. **Tumori Journal**, v. 96, n. 5, p. 650-658, 2010.

LOUREIRO, Luiz Victor Maia et al. Initial care and outcome of glioblastoma multiforme patients in 2 diverse health care scenarios in Brazil: does public versus private health care matter?. **Neuro-oncology**, v. 16, n. 7, p. 999-1005, 2014.

Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2022: Incidência de Câncer no Brasil. INCA, Rio de Janeiro, atualizado em 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>.

NOWOSIELSKI, Martha et al. Progression types after antiangiogenic therapy are related to outcome in recurrent glioblastoma. **Neurology**, v. 82, n. 19, p. 1684-1692, 2014.

NETTO, Jairo Batista; SILVA, Thamyres Figueredo; DO NASCIMENTO, Gabriel Vinicius Ferreira. Glioblastoma: patogênese e tratamento. Revisão da literatura. **JBNC-JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA**, v. 30, n. 3, p. 233-243, 2019.

NICE guidance, 2017. Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma. National Institute for Health and Care Excellence 2007.

NGHIEMPHU, P. L. et al. Bevacizumab and chemotherapy for recurrent glioblastoma: a single-institution experience. **Neurology**, v. 72, n. 14, p. 1217-1222, 2009.

NOWOSIELSKI, Martha et al. Progression types after antiangiogenic therapy are related to outcome in recurrent glioblastoma. **Neurology**, v. 82, n. 19, p. 1684-1692, 2014.

PETITJEAN, Audrey et al. Cost-effectiveness of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel for the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer in specialist oncology centers in France. **BMC cancer**, v. 19, n. 1, p. 1-11, 2019.

PETROVA, Lucie et al. Cerebral blood volume and apparent diffusion coefficient—Valuable predictors of non-response to bevacizumab treatment in patients with recurrent glioblastoma. **Journal of the neurological sciences**, v. 405, p. 116433, 2019.

POPE, Whitney B. Predictive imaging marker of bevacizumab efficacy: perfusion MRI. **Neuro-oncology**, v. 17, n. 8, p. 1046-1047, 2015.

POULSEN, Hans Skovgaard et al. Bevacizumab plus irinotecan in the treatment patients with progressive recurrent malignant brain tumours. **Acta oncologica**, v. 48, n. 1, p. 52-58, 2009.

PICCIONI, David E. et al. Deferred use of bevacizumab for recurrent glioblastoma is not associated with diminished efficacy. **Neuro-oncology**, v. 16, n. 6, p. 815-822, 2014.

RIVOIRARD, Romain et al. Clinical impact of bevacizumab in patients with relapsed glioblastoma: focus on a real-life monocentric SurVey (SV1 Study). **Chemotherapy**, v. 61, n. 5, p. 269-274, 2016.

SANDSTRÖM, Maria et al. A retrospective evaluation of Bevacizumab treatment in patients with progressive malignant glioma in Northern Sweden. **Anticancer Research**, v. 37, n. 4, p. 1869-1874, 2017.

STARK, Andreas M. et al. Glioblastoma multiforme—report of 267 cases treated at a single institution. **Surgical neurology**, v. 63, n. 2, p. 162-169, 2005.

STUPP, Roger 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.

TAAL, Walter 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**, v. 15, n.

9, p. 943-953, 2014.

THAKKAR, Jigisha P. et al. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of GlioblastomaGBMM Epidemiology and Biomarkers. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, v. 23, n. 10, p. 1985-1996, 2014.

TSIEN, Christina I. et al. NRG oncology/RTOG1205: A randomized phase II trial of concurrent bevacizumab and Reirradiation versus bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastoma. **Journal of Clinical Oncology**, p. JCO. 22.00164, 2022.

VAN MEIR, Erwin G. et al. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 60, n. 3, p. 166-193, 2010.

VREDENBURGH, James J. et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. **Journal of clinical oncology**, v. 25, n. 30, p. 4722-4729, 2007.

WELLER, M. et al. How we treat glioblastoma. *ESMO Open* 4: 1–4. 2019.

WEN, Patrick Y. et al. Response assessment in neuro-oncology clinical trials. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 21, p. 2439, 2017.

WENGER, Katharina J. et al. Bevacizumab as a last-line treatment for glioblastoma following failure of radiotherapy, temozolomide and lomustine. **Oncology letters**, v. 14, n. 1, p. 1141-1146, 2017.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Manuscrito em inglês

Real-world, observational, retrospective, national study to evaluate the effectiveness, safety and radiological patterns of response to bevacizumab treatment in patients with recurrence of glioblastoma

Érida Aparecida P Magaton¹

Aline Sgnolf Ayres²

Alice Nayane Rosa Morais³

Andre Tsin Chih Chen⁴

Caroline Luize Souza Silva⁵

Rossana Veronica Mendoza Lopez⁶

Denise da Silva Stigert⁷

Maria Del Pilar Estevez-Diz⁸

¹Instituto do Câncer do Estado de São Paulo ICESP, Faculdade de Medicina. Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR. Participated in the study design, article selection, data analysis and writing of the manuscript. E-mail: eridamagaton@hotmail.com. ORCID: 0000-0001-7256-2828.

² Instituto do Câncer do Estado de São Paulo ICESP, Faculdade de Medicina. Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR. Participated in the review of the manuscript for content; major role in the acquisition of data. ORCID 0000-0001-5042-4897

³Instituto do Câncer do Estado de São Paulo ICESP, Faculdade de Medicina. Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR. Participated in the review of the manuscript for content; major role in the acquisition of data and analysis or interpretation of data. ORCID 0000-0002-5279-1460.

⁴Instituto do Câncer do Estado de São Paulo ICESP, Faculdade de Medicina. Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR. Participated in the review of the manuscript for content, results interpretation and major role in the acquisition of data. ORCID 0000-0001-5183-1048

⁵Instituto do Câncer do Estado de São Paulo ICESP, Faculdade de Medicina. Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR. Participated in the review of the manuscript for content; major role in the acquisition of data. ORCID 0000-0001-5769-4574

⁶Instituto do Câncer do Estado de São Paulo ICESP, Faculdade de Medicina. Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR. Participated in the review of the manuscript for content and statistical data analysis. ORCID 0000-0001-7993-767X

⁷Instituto do Câncer do Estado de São Paulo ICESP, Faculdade de Medicina. Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR. Participated in the review of the manuscript for content, results interpretation and major role in the acquisition of data. ORCID 0000-0002-9442-6971

⁸Instituto do Câncer do Estado de São Paulo ICESP, Faculdade de Medicina. Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR. Participated in the study concept or design, data analysis and writing of the manuscript and analysis or interpretation of data. ORCID 0000-0003-3176-9747

All authors read and approved the final written version of the manuscript.

Summary

INTRODUCTION: Bevacizumab (BVZ) has been used in the treatment of recurrent glioblastoma (GBM) since 2009. BVZ prolongs progression-free survival in this scenario, but not overall survival. However, the literature suggests that in a certain subpopulation with GBM progression, there may be a significant benefit to overall survival of anti-VEGF therapy. In view of these controversial results, the primary objective of this study was to evaluate the overall survival of patients with GBM treated with BVZ after progression in a Brazilian institution. **METHOD:** Medical records between 2008 and 2020 were assessed. Overall and progression-free survival were assessed using Kaplan–Meier curves and were compared using the log-rank test. **RESULTS:** Thirty-nine patients were included. A single surgical procedure was performed in 14 participants (35.9%). Twenty-three (59.0%) patients underwent a second surgery for the same purpose. Two patients (5.1%) underwent three or more surgeries. The median overall survival 1 (OS1) was 7.7 months, and OS2 was 21.2 months. The median progression-free survival 1 (PFS1) was 3.8 months, and PFS2 was 10.4 months. No differences were found in the survival curves in relation to the radiological response parameters. **CONCLUSION:** Though it is notable that the OS2 of patients treated at our center is longer what is found in the literature, we did not find radiological parameters predicting the response.

Keywords: Glioblastoma. Bevacizumab. Therapeutics. Survival

Introduction

Glioblastoma (GBM) is the most common malignant brain tumor, with typically aggressive behavior and a peak incidence between 55 and 60 years of age (Hanif F et al., 2017; Weller M, 2019). In Brazil, according to the National Cancer Institute (INCA), the estimates for 2020 were approximately 11,000 new cases of central nervous system cancer, 5,780 in men and 5,220 in women (INCA, 2022).

Although it is considered a rare tumor, with an overall incidence of less than 10/100,000 people, GBM has a poor prognosis, with a median survival of 14 to 15 months after diagnosis and 3 to 6 months after GBM recurrence. GBM is considered a public health issue. Approximately 30% of adults with GBM survive for 1 year, and only 13% survive for 5 years (Hanif F et al., 2017; Weller M, 2019; Vredenburgh, J, 2007;

Nice, 2007).

The initial therapeutic approach is maximal surgical resection, which must be complemented with other treatment modalities due to its recurrent behavior (Hanif F et al., 2017). In 2005, Stupp et al. studied 573 patients with GBM and found a higher median survival in the group that received radiotherapy plus temozolomide compared to radiotherapy alone, representing a milestone in the standardization of first-line treatment for this disease (Stupp R et al, 2009).

In the scenario of recurrence, i.e., after standard treatment, the use of bevacizumab (BVZ) has been gaining ground, and in May 2009, supported by two phase II clinical studies, the United States Food and Drug Administration granted rapid approval of BVZ as a single agent in the treatment of GBM, specifically for patients in whom other agents failed. Since the European Medicines Agency did not accept this indication, citing a lack of scientific evidence, some countries, such as Brazil, use it off-label (Weller M, 2019; Kim, M 2018; Gil-Gil, M 2013).

BVZ is a humanized monoclonal antibody that selectively binds with high affinity to all human vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms and neutralizes the biological activity of VEGF by sterically blocking the binding of VEGF to its receptors on the surface of endothelial cells. Because VEGF receptors have very low or undetectable expression in most normal tissues and are significantly upregulated in the vasculature of many tumors, it is believed that neutralization of VEGF by BVZ inhibits tumor growth. BVZ contributes to the reduction of tumoral and peritumoral edema in patients diagnosed with GBM, in addition to reducing the need for chronic use of corticosteroids by up to 72% (Kim, M 2018; Gil-Gil, M 2013; Petrova, 2019).

A retrospective study using data on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database compared the survival of historical groups before and after the approval of BVZ for recurrent GBM, and the findings suggested a potential gain in survival after the use of the drug became more common in clinical practice (Johnson, 2013). Recent studies, mostly phase II, have shown that BVZ prolongs progression-free survival (PFS) and probably improves quality of life in the first-line or progression scenario, but not overall survival (OS). There are data that suggest that in a certain subpopulation of patients with GBM with specific imaging characteristics, there may be a significant benefit to OS from anti-VEGF therapy, but one of the great challenges is to identify factors, for example, radiological tests, that identify the profile of patients

who may benefit from anti-VEGF therapy, ensuring an improvement in quality of life (Weller M, 2019; Petrova, 2019).

Considering the scarcity of real-world BVZ data in the Brazilian population of patients with recurrent GBM, this study evaluated the effectiveness and safety of BVZ, as well as radiological parameters to find any subgroups of patients with clinical characteristics associated with better outcomes, using national, retrospective, real-world data.

Patients and methods

In this national, single-center, retrospective study, all patients aged 18-75 with a diagnosis of GBM progression under the Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria (RANO) as detected by magnetic resonance imaging (MRI) and who were treated with BVZ were included. The electronic medical records of patients with histological confirmation of GBM between 2008 and 2020 were evaluated. The following parameters were analyzed: age, sex, date of surgery, tumor location, performance status, chemotherapy data, radiotherapy, use of BVZ, radiological parameters, use of corticosteroids, date of progression, and date of death. We excluded patients diagnosed with invasive malignancies in the 5 years before GBM diagnosis who started treatment at the Cancer Institute of the State of São Paulo Octavio Frias de Oliveira (ICESP) but were referred to other institutions, were lost to follow-up, or had MR images of the skull that did not meet the minimum technical quality. Under applicable legislation, the study was approved by the Research Ethics Committee through the issuance of a Substantial Opinion. This study followed the guidelines and regulatory standards described in CNS Resolution No. 466/12 and was in accordance with the Declaration of Helsinki.

The MR images at the time of diagnosis and before and after the use of BVZ were available in the computerized system of the radiology department (PACS) and were used by an experienced neuroradiologist to evaluate the radiological parameters (predominance of tumor-infiltrative component, predominance of enhancement (more than 50% of the lesion volume enhanced), presence of necrosis and relative cerebral blood volume value T2* (rCBV - highest measured value). Due to an inconsistency in the system, some exams performed in 2015, 2016, and 2017 were lost, so the

collection of some information was impacted, and we left these data as missing.

Due to the small number of patients, no formal statistical evaluation was performed to define the minimum sample size, and only patients who met the eligibility criteria were considered. The data were analyzed with SPSS Statistics Base software for Windows, version 25. The survival curves were drawn using the Kaplan–Meier method, and they were compared using the log-rank test. The hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals were calculated using the Cox regression model. The significance level adopted was 5% for all hypothesis tests.

Overall survival 1 (OS1) was defined as the time from starting BVZ (after tumor progression) until death from any cause (SG1) or the latest information. OS2 was the time between initiation of the first treatment/surgery and death from any cause or the latest information (SG2). Patients who had already undergone a surgical procedure and/or did not have MR images at the time of evaluation were not included in the OS2 evaluation. Progression-free survival 1 and 2 (PFS1) was defined as the time between initiation of treatment with BVZ and disease progression or death from any cause. PFS2 was the time between initiation of first treatment/surgery and first disease progression or death from any cause. Patients who had already undergone a surgical procedure before the first MRI available at ICESP and/or did not have MR images at the time of diagnosis were not included in the evaluation of PFS2. Safety assessment was performed based on the occurrence of adverse events of interest (hypertension, thrombotic events, proteinuria, bleeding/hemorrhage, and intestinal perforation).

Results

Thirty-nine patients were included in the study: 28 men (71.8%) and 11 women (28.2%). Their results are summarized in Figure 1. The median age at diagnosis was 43 years (range 19 to 66 years). The characteristics of the patients are detailed in Table 1.

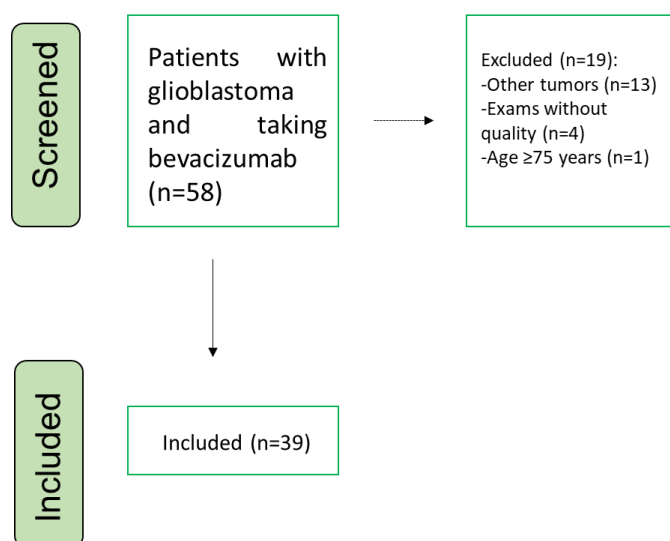


Figure 1: Flowchart - Selection of patients diagnosed with glioblastoma who used bevacizumab.

Table 1 – General characteristics of patients with GBM. ICESP, 2008-2020.

Characteristic (n = 39)	n	%
Sex		
Male	28	71.8
Female	11	28.2
Age (years)		
Median (minimum-maximum)	43.0 (19-66)	
ECOG		
0	3	7.7
1	31	79.5
2	4	10.2
3	1	2.6
IDH 1 (R132H)*		
Positive	1	2.6
Negative	18	46.2
Unknown	20	51.3

Smoker

Yes	7	17.9
No	31	79.5
Unknown	1	2.6

Corticosteroid

Yes	39	100
No	0	0.0

Caption: SD: Standard deviation; IDH1: Isocitrate dehydrogenase type 1.

(*) Found by immunohistochemistry.

The most frequent tumor location in the brain was in the frontal region (n=11, 28.2%), followed by the temporal region (n=9, 23.1%). Table 2 details the surgical procedures performed. Tables 3 and 4 list the procedures performed after surgery.

Table 2 – Number of operative interventions, extent of intervention, and treatments performed.

Intervention¹ (n=39)	n	%
1	14	35.9
2	23	59.0
≥ 3	2	5.1
<i>Extent of the 1st intervention</i>		
Biopsy	1	2.6
Partial	26	66.7
Macrototal	12	30.8

¹ Number of patients who underwent only 1, 2, or ≥3 surgical interventions.

Table 3 - Radiotherapy after the first surgery

Characteristic (n=39)	n	%
<i>RT after 1st surgery</i>		
YES		
Concomitant radiotherapy and chemotherapy (TMZ)	34	87.2
NO		
New resection	5	12.8
<i>RT technique after 1st surgery (n=34)</i>		
3D	23	67.6
FSRT	1	2.9
IMRT	9	26.5
Unknown	1	2.9
<i>Time from 1st surgery to 1st TR (n=34)</i>		
<6 weeks	11	32.4
≥6 weeks	23	67.6

Legend: RT: radiotherapy; FSRT: fractional stereotactic radiotherapy; IMRT: intensity-

modulated radiotherapy; 3D: conformal radiotherapy.

Table 4 - Chemotherapy

Characteristic (n=39)	n	%
Regimens		
1	0	0
2	29	74.3
≥3	10	25.7

Of the adverse events of interest that occurred after the use of BVZ, hypertension was the most frequent, occurring in 4 patients (10.2%), followed by 2 thrombotic events (5.1%). There were no reports of intestinal perforation, proteinuria, or bleeding.

The median OS1 was 7.7 months (95% CI 5.2 to 10.1), median OS2 was 21.2 months (95% CI 16.5 to 26.0), median PFS1 was 3.8 months (95% CI 1.3 to 6.4), and median PFS2 was 10.4 months (95% CI 7.8 to 13.0). Of all the patients with GBM, 56.4% survived more than 6 months after starting BVZ.

SG1 and SG2 were evaluated in relation to all radiological parameters, and the HR was calculated using the MRI data obtained at diagnosis (SG1 and SG2) and before BVZ (SG1) (Tables 5 and 6). No radiological parameters predicted benefit from the use of BVZ, and none was associated with survival measures (all $p > 0.05$).

	Median (95% CI) (months)	Probability of survival			p value ¹
		1 year	2 years	3 years	
SG1					
General <i>T2/FLAIR</i> <i>infiltrative</i> <i>predominance</i> <i>diagnosis</i>	7.7 (5.2-10.1)	25.6%	14.7%	11.7%	0.518
No	5.8 (3.1-8.6)	10.0%	10.0%	5.0%	
Yes	8.2 (0.0-16.7)	33.3%	33.3%	33.3%	0.518
<i>Presence of</i> <i>diagnostic</i> <i>enhancement</i>					
No	8.2 (0.0-16.7)	33.3%	33.3%	33.3%	0.568
Yes	5.8 (3.1-8.6)	10.0%	10.0%	5.0%	
<i>Presence of</i> <i>diagnostic necrosis</i>					0.258
No	5.8 (3.2-8.4)	0.0%			
Yes	6.3 (1.1-11.6)	15.0%	15.0%	10.0%	0.431
<i>rCBV diagnosis</i>					
≤2.1	4.5 (2.0-7.0)	0.0%			0.431
>2.1	6.3 (3.3-9.4)	20.0%	20.0%	10.0%	
<i>T2/FLAIR</i> <i>infiltrative</i> <i>predominance</i> <i>before BVZ use</i>					0.431
No	7.7 (5.6-9.8)	23.5%	11.8%	8.8%	
Yes	5.8 (3.9-7.7)	40.0%	40.0%	40.0%	0.098
<i>Presence of</i> <i>enhancement</i> <i>before BVZ</i>					
No	5.8 (3.9-7.7)	40.0%	40.0%	40.0%	0.520
Yes	7.7 (5.6-9.8)	23.5%	11.8%	8.8%	
<i>Presence of</i> <i>necrosis before BVZ</i>					0.520
No	23.8 (0-56.0)	57.1%	38.1%	38.1%	
Yes	6.3 (3.3-9.4)	18.8%	9.4%	6.3%	0.520
<i>rCBV before BVZ</i>					
≤2.1	8.2 (0.2-16.3)	20.0%	20.0%	0%	0.520
>2.1	7.8 (7.5-8.0)	31.3%	18.8%	18.8%	
SG2					
General <i>T2/FLAIR</i> <i>infiltrative</i> <i>predominance</i> <i>diagnosis</i>	21.2 (16.5-26.0)	94.9%	43.6%	30.1%	0.103
No	18.4 (16.0-20.9)	95.0%	15.0%	10.0%	
Yes	44.2 (17.6-70.8)	100%	100%	66.7%	

<i>Presence of diagnostic enhancement</i>					0.103
No	44.2 (17.6-70.8)	100%	100%	66.7%	
Yes	18.4 (16.0-20.9)	95.0%	15.0%	10.0%	
<i>Presence of diagnostic necrosis</i>					0.604
No	18.0 (9.6-26.3)	100%	33.3%		
Yes	19.8 (17.6-22.0)	95.0%	25.0%	20.0%	
<i>rCBV diagnosis</i>					0.690
≤2.1	27.5 (14.0–41.0)	100%	66.7%	33.3%	
>2.1	18.0 (10.6-25.3)	100%	20.0%	20.0%	

Legend: 95% CI: 95% confidence interval. ¹ Log-rank test. GBM: glioblastoma; OS1: overall survival 1; BVZ: bevacizumab; OS2: overall survival 2; rCBV: relative cerebral blood volume.

Table 6 - Prevalence of T2/FLAIR infiltration at diagnosis and before starting BVZ, predominance of diagnostic enhancement before BVZ, predominance of necrosis at diagnosis and before BVZ, rCBV at diagnosis and before BVZ, and reirradiation of patients with GBM as factors related to overall survival. ICESP, 2008-2020.

	SG1 HR (95% CI)	p value	SG2 HR (95% CI)	p value
<i>T2/FLAIR infiltrative predominance diagnosis</i>				
No	1		1	
Yes	0.66 (0.19-2.31)	0.520	0.37 (0.10-1.28)	0.116
<i>Predominance of diagnostic enhancement</i>				
No	1		1	
Yes	1.51 (0.43-5.24)	0.520	2.74 (0.78-9.64)	0.116
<i>Predominance of diagnostic necrosis</i>				
No	1		1	
Yes	0.70 (0.20-2.43)	0.570	0.72 (0.21-2.49)	0.606
<i>rCBV diagnosis</i>				
≤2.1	1		1	
>2.1	0.46 (0.12-1.82)	0.269	1.31 (0.34-5.03)	0.691
<i>T2/FLAIR infiltrative predominance before BVZ use</i>				
No	1			
Yes	0.66 (0.23-1.89)	0.434		
<i>Predominance of enhancement before BVZ</i>				
No	1			
Yes	1.53 (0.53-4.39)	0.434		
<i>Predominant necrosis before BVZ</i>				
No	1			

Yes	2.11 (0.86-5.19)	0.105
<i>rCBV before BVZ</i>		
≤2.1	1	
>2.1	0.71 (0.25-2.02)	0.522

Legend: HR: hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval; OS1: overall survival 1; OS2: overall survival 2; rCBV: T2 relative cerebral blood volume; BVZ: bevacizumab.

PFS1 and PFS2 were evaluated in relation to all radiological parameters, and the HRs were calculated using the MRI data obtained at diagnosis (PFS1 and PFS2) and before starting BVZ (PFS1) (Tables 7 and 8). By this analysis, no radiological parameters predicted the response to BVZ administered for the treatment of GBM ($p>0.05$).

Table 7- Progression-free survival of patients with GBM. ICESP, 2008-2020.

	Mediana (95% CI) (months)	Probability of survival			p value ¹
		1 year	2 years	3 years	
SLP1					
General <i>T2/FLAIR infiltrative predominance diagnosis</i>	3.8 (1.3-6.4)	14.3%	8.6%	5.7%	0.112
No	3.0 (1.4-4.7)	5.6%	5.6%	0.0%	
Yes	1.8 (1.3-2.3)	0.0%			
<i>Presence of diagnostic enhancement</i>					0.112
No	1.8 (1.3-2.3)	0.0%			
Yes	3.0 (1.4-4.7)	5.6%	5.6%	0.0%	
<i>Presence of diagnostic necrosis</i>					0.607
No	3.0 (2.2-3.9)	0.0%			
Yes	2.5 (0.8-4.2)	5.6%	5.6%	0.0%	
<i>rCBV diagnosis</i>					0.057
≤2.1	2.0 (1.2-2.9)	0.0%			
>2.1	3.3 (0-6.8)	10.0%	10.0%	0.0%	
<i>T2/FLAIR infiltrative predominance before BVZ</i>					0.549
No	3.8 (1.2-6.4)	10.0%	6.7%	3.3%	
Yes	3.0 (2.0-4.1)	40.0%	20.0%	20.0%	
<i>Presence of enhancement before BVZ</i>					0.549
No	3.0 (2.0-4.1)	40.0%	20.0%	20.0%	

Yes	3.8 (1.2-6.4)	10%	6.7%	3.3%	0.197
<i>Presence of necrosis before BVZ</i>					
No	8.9 (0-17.9)	42.9%	14.3%	14.3%	0.365
Yes	3.3 (2.0-4.7)	7.1%	7.1%	3.6%	
<i>rCBV before BVZ</i>					
≤2.1	4.3 (0-9.2)	20.0%	20.0%	0%	0.365
>2.1	3.8 (2.8-4.8)	6.3%	0%		
SLP2					
General	10.4 (7.8-13.0)	41.0%	7.7%	2.6%	0.121
<i>T2/FLAIR infiltrative predominance diagnosis</i>					
No	9.7 (8.9-10.4)	30.0%	5.0%	0.0%	0.121
Yes	13.0 (10.1-15.9)	66.7%	33.3%	33.3%	
<i>Presence of diagnostic enhancement</i>					
No	13.0 (10.1-15.9)	66.7%	33.3%	33.3%	0.567
Yes	9.7 (8.9-10.4)	30.0%	5.0%	0.0%	
<i>Presence of diagnostic necrosis</i>					
No	9.9 (3.8-16.1)	33.3%	0.0%		0.048
Yes	10.4 (7.1-13.7)	35.0%	10.0%	5.0%	
<i>rCBV diagnosis</i>					
≤2.1	14.6 (12.0-17.2)	100%	33.3%	33.3%	0.048
>2.1	6.4 (3.0-9.9)	20.0%	10.0%	0.0%	

Legend: HR: hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval; OS1: overall survival 1; OS2: overall survival 2; rCBV: T2 relative cerebral blood volume; BVZ: bevacizumab; ¹ Log-rank test.

Table 8 - Infiltrative predominance at diagnosis and before BVZ, predominance of enhancement at diagnosis and before BVZ, necrosis at diagnosis and before BVZ, T2/FLAIR inflammatory predominance at diagnosis and after BVZ use, and reirradiation of patients with GBM as potential correlates of progression-free survival. ICESP, 2008-2020.

	SLP1 HR (95% CI)	p value	SLP2 HR (95% CI)	p value
<i>T2/FLAIR infiltrative predominance diagnosis</i>				
No	1		1	
Yes	2.72 (0.75-9.87)	0.129	0.33 (0.08-1.44)	0.140
<i>Predominance of diagnostic enhancement</i>				
No	1		1	
Yes	0.37 (0.10-1.34)	0.129	3.03 (0.70-13.17)	0.140
<i>Predominance of diagnostic necrosis</i>				
No	1		1	

Yes	0.72 (0.20-2.59)	0.611	0.70 (0.20-2.42)	0.571
<i>rCBV diagnosis</i>				
≤2.1	1		1	
>2.1	0.27 (0.06-1.14)	0.075	4.36 (0.90-21.19)	0.068
<i>T2/FLAIR infiltrative predominance before BVZ</i>				
No	1			
Yes	0.74 (0.28-1.97)	0.551		
<i>Predominance of enhancement before BVZ</i>				
No	1			
Yes	1.34 (0.51-3.55)	0.551		
<i>Predominant necrosis before BVZ</i>				
No	1			
Yes	1.74 (0.74-4.07)	0.203		
<i>rCBV before BVZ</i>				
≤2.1	1			
>2.1	1.66 (0.55-5.06)	0.370		

Legend: HR: hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval; OS1: overall survival 1; OS2: overall survival 2; rCBV: T2 relative cerebral blood volume; BVZ: bevacizumab.

Through MRI performed during the time of progression before the use of BVZ, we observed that 32 (82.05%) patients had necrosis. Of these patients, only 13 (40.6%) still had necrosis during the evaluation of progression detected by MRI after taking BVZ, a significant reduction ($p=0.013$).

Discussion

The present study analyzed the data of 39 patients who used BVZ after tumor progression and were treated at a public, academic reference center for oncology. The median age was 43 years, below the usual peak incidence of GBM (55-60 years).. In most patients, the frontal and temporal lobes are affected (Loureiro LMV, 2014; Stark A, 2004; Jeremic B, 2004, Hanif F, 2017).

The prognosis of patients with progression of GBM is poor, with a median survival of 3 to 6 months (Vredenburgh, J 2007). In the present study, of the 39 patients evaluated, 22 survived more than 6 months after starting BVZ. The median OS1 was 7.7 months, the median OS2 was 21.2 months, the median PFS1 was 3.8 months, and the median PFS2 was 10.4 months. The survival rate mentioned here was higher than

that described in the study by Loureiro LVM (2014), who found a median OS of 17.4 months (95% confidence interval: 11.1–23.7) for patients treated in a private institution in Brazil compared to 7.1 months for patients in a public hospital (95% confidence interval: 3.8–10.4; $p < 0.001$). However, that study collected data from 2003 to 2011, and temozolomide was only available in the public service from 2009 onward, which may have made for the lower survival rate, as historical data reinforced the impact of concomitant RT with TMZ for the treatment of GBM (Loureiro LVM, 2014).

An observational study by Sandstrom et al. in patients who had progression of GBM found a survival rate of 31 weeks (95% CI: 168-267) and a 20-week PFS (95% CI: 96-185), both counted from the initiation of treatment with BVZ. The OS from the time of diagnosis was 1.6 years, lower than that found in our study (21.2 months) (Sandstrom M et al., 2017). Rivoirard et al. conducted a single-center, retrospective study of 45 patients with a mean age of 58 years with GBM who, after disease progression, used BVZ associated with irinotecan. They found a median OS of 28 weeks and a median PFS of 26 weeks. As the initial surgical procedure, 42.2% of the patients underwent complete resection. In our study, this proportion was 30.8%, which might have led to their greater PFS compared to the 3.8 months found in our study, as might our smaller sample size ($n=39$) (Rivoirard R, 2015).

Corroborating our data, Nowosielski M et al. conducted a retrospective study evaluating the MR images of 83 patients who had progression of GBM and were treated with BVZ. The authors found a median OS of 7 months from the time of initiation of BVZ treatment to death and a median OS of 20.8 months from the time of diagnosis to death. In the study by Thakkar JP et al., GBM had a poor prognosis, some patients achieved a long-term survival status of 2.5 years, and fewer than 5% of patients survived 5 years after diagnosis. The relative survival in the first year after diagnosis was 35%, which dropped to 13.7% in the second year (Thakar JP, 2014). In our study, OS2 was 21.2 months, with 94.9% surviving 1 year and 43.6% 2 years.

BVZ has been used as second- or third-line treatment for patients with recurrent GBM, and Piccioni et al. evaluated 88 patients who were treated with BVZ after a second recurrence, finding a median PFS and OS of 4.2 and 9.3 months, respectively (Piccioni DE, 2014). In the retrospective study by Wenger et al., the use of BVZ as a third-line treatment achieved PFS and OS of 3.5 and 7.5 months, respectively (Wenger KJ, 2017). Similar results were also found by Kreisl et al. in a nonrandomized phase II

study in which 48 patients with GBM progression were treated with BVZ plus irinotecan; the median PFS was 4 months, and the OS was 7.75 months (Kreisl TN, 2008). In our study, 30 patients also took BVZ plus irinotecan, and nine patients took BVZ plus lomustine. In the study by Friedman et al., 167 patients who had progression of GBM were randomized to take BVZ alone or in combination with irinotecan, and the median OS was 9.2 months for BVZ alone and 8.7 months for the combination (Friedman, H 2009). In the retrospective study conducted by Ellingson BM et al., in which 497 patients were diagnosed with recurrent GBM by MRI, the median OS was 8.5 months (Ellingson BM, 2017).

An important issue is the possibility of clinical deterioration after progression, which may become a relative contraindication for treatment. Thus, the use of BVZ after the first progression is the current trend.

In the study by Ameratunga et al., the combination of BVZ with irinotecan showed a small improvement in overall survival compared to antiangiogenic therapy alone (BVZ) in patients diagnosed with glial tumors. For PFS, antiangiogenic therapy combined with chemotherapy showed an improvement compared to the monotherapies (HR 0.72, 95% CI 0.66 to 0.77; $P < 0.00001$). However, the use of this therapy can lower quality of life due to adverse events such as hypertension, thromboembolic events, and proteinuria, but as the study found a low rate of these events (<14.1%), the authors concluded that the benefits of the association outweighed the risks (Ameratunga M, 2018). In our study, the adverse events of interest that occurred after starting BVZ were hypertension, the most frequent complication, occurring in 4 patients (10.2%), followed by 2 thrombotic events (5.1%), proteinuria, and bleeding. Poulsen HS et al. performed a retrospective study to determine the efficacy and safety of the combination of BVZ and irinotecan in the treatment of a series of 52 patients with recurrent high-grade GBM. The PFS was 5 months (95% CI: 4-7) and the OS was 6.9 months (95% CI: 3.9-9.1) in patients with grade IV gliomas. The authors concluded that the combination treatment showed an acceptable safety profile and was a clinically relevant choice for the treatment of patients with high-grade GBM (Poulsen HS, 2009).

Nghiemphu PL et al. conducted a retrospective study comparing a series of 44 patients with recurrent GBM who were treated with BVZ plus irinotecan to 79 patients who had not been treated with BVZ at the same institution. The authors found an

improvement in OS ($P=0.04$) and PFS ($P=0.01$) in the group treated with BVZ (Nghiemphu PL et al., 2009), which justified the maintenance of BVZ in combination therapies in patients with GBM. In addition, BVZ has been associated with a decrease in tumor and peritumoral edema, leading to a decrease in the chronic use of corticosteroids, which is an important benefit because the use of corticosteroids is associated with significant morbidity and major side effects (GIL-GIL, 2013).

There is still an unmet medical need for noninvasive markers predicting the response to antiangiogenic treatments (Kickingreder P, 2015; Kickingreder P, 2016; Nowosielski M, 2014). In the literature, there are reports of a consistent phenotype among GBMs treated with BVZ that progress with reduced contrast enhancement and parenchymal edema observed on T2/FLAIR, findings observed in the conventional MRI study. In advanced MRI sequences (T2* perfusion and T1 permeability), it is also possible to visualize the reduction in the permeability of the tumor blood-brain barrier and also the reduction in the relative blood volume (which translates to a reduction in local capillary density), which are results of the use of BVZ (Kim M, 2018). A retrospective study of 127 patients suggested that rCBV may become a biomarker of response to BVZ in patients with recurrent GBM (Kickingreder P, 2015). In the analysis of radiological parameters (evaluation of rCBV, infiltrative predominance on T2/FLAIR, predominance of enhancement, and predominance of necrosis), in which the MRI exams performed at the time of diagnosis and before the start of BVZ, no differences were found in any of the parameters evaluated.

Some technical difficulties may have influenced these results: loss of access to some tests performed in 3 of the 12 years of coverage of our study and a recent change in workstations, making it impossible to process old perfusion studies, when rCBV analysis was not an institutional standard. Thus, for the rCBV parameter, the highest values recorded in the exams that were processed at the time of the report were used. When the rCBV value was not available in the PACS images, some of the exams were processed with documentation of the highest rCBV value in the area of interest. However, in some exams, the rCBV could not be evaluated because of the aforementioned limitations of processing the perfusion sequence, so for these cases, the rCBV value was left blank during collection. When comparing patients with lower or $rCBV \leq 2.1$ to those with $rCBV > 2.1$, no significant differences were found in OS1 at diagnosis ($p=0.258$), SG1 before BVZ ($p=0.520$), OS2 at diagnosis ($p=0.690$), PFS1

at diagnosis ($p=0.057$), or SLP1 before BVZ ($p=0.365$). There was a statistically significant difference only in PFS2 at diagnosis ($p=0.048$).

Although, Kickingereeder P et al. found, through MRI, a significantly increased risk of progression and death in the group of patients with recurrent GBM who had increased rCBV at baseline (HR:1.86, $p<0.01$) this risk was not found in our study. When comparing the rCBV curves obtained from MRI at the time of diagnosis, we found a median PFS2 of 14.6 (95% CI 12.0-17.2) when rCBV was ≤ 2.1 and 6.4 (95% CI 3.0-9.9) when rCBV was >2.1 ($p=0.048$), but no association was found between the parameters (HR 4.36 (95% CI 0.90-21.19), which makes it impossible to affirm this parameter as a prognostic factor. However, our findings may be related to the aforementioned limitations, such as the small sample size of the study, since 11 patients did not have rCBV data available at the time of diagnosis, 15 patients were excluded because they had already undergone surgery before the diagnostic MRI available in the ICESP, leaving only 10 patients for analysis with rCBV >2.1 and 3 patients with rCBV ≤ 2.1 , that is, there was not enough power to detect differences between categories, and moreover, there was heterogeneity in the treatment of patients (Kickingereeder P, 2016). Two studies were conducted by Zhang and Verhoeff, respectively, evaluating changes in blood volume and vascular permeability in patients diagnosed with recurrent high-grade gliomas treated with BVZ, but the authors found no association of parameters with PFS or SG (Pope WB, 2015).

The evaluation of the tumor response by imaging during treatment with BVZ is challenging because this agent can cause a change in the contrast enhancement pattern of a lesion without reducing its extent in FLAIR (pseudoresponse), which can make it harder to interpret the results of imaging. Likewise, patients who no longer respond to BVZ may initially exhibit tumor progression with an increased extent of hypersignals on FLAIR and only later, in follow-up exams, increased contrast enhancement. Thus, in the clinical practice of neuro-oncology, the criteria for evaluation of response include the improvement of the MRI aspects, either by reduction/resolution of the contrast enhancement of the lesion or even the reduction/resolution of the extent of the infiltrative component with hyperintense signal on T2/FLAIR without contrast enhancement, according to the criteria established in RANO. The evaluation of treatment failure has the worsening of the image aspect (due to an increase in the area of enhancement and/or an increase in the area of extent of

hypersignals on T2-weighted sequences or FLAIR and/or even emergence of a new lesion) as the main criterion (Kim M, 2018).

In this study, no predictive association was found between the extracted imaging parameters and the effect of BVZ treatment on OS, which may be related to the small sample size and the absence of some data in the imaging exams. However, evaluating each MRI parameter separately during the time of progression that occurred before the use of BVZ, we found that 32 (82.05%) patients had necrosis, 34 (87.1%) patients had a predominance of enhancement, 16 (41%) had $rCBV > 2.1$, and 5 (12.8%) patients had a predominance of the infiltrative component. The MRIs that detected tumor progression after the start of BVZ showed a reduction of these parameters, and through the McNemar test we identified a change in necrosis after the start of BVZ ($p=0.013$).

GBMs are morphologically heterogeneous tumors that have variable amounts of necrosis and edema. Ananthnarayan S et al. evaluated whether GBMs that progress after a response to BVZ are morphologically different from their appearance in the previous tumor progression. They retrospectively evaluated tumor volume, necrosis, and edema by MRI in 15 patients with recurrent GBM who responded to treatment with BVZ. They found that the proportion of edema to tumors that progressed while under treatment with BVZ was 38.4% lower than for the same tumors observed in the tests of progression after previous chemotherapy, and their percentage of necrosis was also lower. These findings illustrate the time course of changes in edema and necrosis while on prolonged treatment with BVZ and support the hypothesis that the morphology of recurrent GBM after therapy with the BVZ regimen is different from that after other chemotherapies (Ananthnarayan S, 2008).

Our study has some limitations. First, from the statistical point of view, the study was limited by the small sample size and lack of statistical power. Because it was a real-world, retrospective study, only a one-arm study was performed, without an active comparator, since the profile of patients taking BVZ at our institution has a good performance status (ECOG 0 or 1). That is, a comparator group using another treatment would have had a much worse profile than our group, biasing the results.

In conclusion, finding predictors of radiological response in subpopulations of patients with GBM who may benefit from BVZ in terms of OS remains a challenge. Further studies are warranted. Nevertheless, we did observe that the survival rate

found in this study is in agreement with the findings of other retrospective studies. The symptoms resulting from cerebral edema and the control of these symptoms continue to justify the adoption of BVZ in clinical practice for patients with recurrent GBM.

Acknowledgments

We thank Dr. Heitor Alves for all the support provided throughout this project regarding data collection.

Disclosure Statement

The first author, Érida Magaton, works in the pharmaceutical industry but affirms that this work did not influence the conduct of this study.

The other authors declare no conflict of interest.

References

HANIF, Farina et al. Glioblastoma multiforme: a review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 18, n. 1, p. 3, 2017.

WELLER, M. et al. How we treat glioblastoma. *ESMO Open* 4: 1–4. 2019.

Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2022: Incidência de Câncer no Brasil. INCA, Rio de Janeiro, atualizado em 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>.

VREDENBURGH, James J. et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. **Journal of clinical oncology**, v. 25, n. 30, p. 4722-4729, 2007.

NICE guidance, 2017. Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma. National Institute for Health and Care Excellence 2007.

STUPP, Roger 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.

KIM, Michelle M.; UMEMURA, Yoshie; LEUNG, Denise. Bevacizumab and glioblastoma: past, present, and future directions. **The Cancer Journal**, v. 24, n. 4, p. 180-186, 2018.

GIL-GIL, Miguel J. et al. Bevacizumab for the treatment of glioblastoma. **Clinical Medicine Insights: Oncology**, v. 7, p. CMO. S8503, 2013.

PETROVA, Lucie et al. Cerebral blood volume and apparent diffusion coefficient—Valuable predictors of non-response to bevacizumab treatment in patients with recurrent glioblastoma. **Journal of the neurological sciences**, v. 405, p. 116433, 2019.

JOHNSON, Derek R.; LEEPER, Heather E.; UHM, Joon H. Glioblastoma survival in the United States improved after Food and Drug Administration approval of bevacizumab: A population-based analysis. **Cancer**, v. 119, n. 19, p. 3489-3495, 2013.

LOUREIRO, Luiz Victor Maia et al. Initial care and outcome of glioblastoma multiforme patients in 2 diverse health care scenarios in Brazil: does public versus private health care matter?. **Neuro-oncology**, v. 16, n. 7, p. 999-1005, 2014.

STARK, Andreas M. et al. Glioblastoma multiforme—report of 267 cases treated at a single institution. **Surgical neurology**, v. 63, n. 2, p. 162-169, 2005.

JEREMIC B1, Milicic B, Grujicic D, Dagovic A, Aleksandrovic J, Nikolic N. Clinical prognostic factors in patients with malignant glioma treated with combined modality approach. **Am J Clin Oncol**. v. 27, n. 2, p. 195-204, 2004.

SANDSTRÖM, Maria et al. A retrospective evaluation of Bevacizumab treatment in patients with progressive malignant glioma in Northern Sweden. **Anticancer Research**, v. 37, n. 4, p. 1869-1874, 2017.

RIVOIRARD, Romain et al. Clinical impact of bevacizumab in patients with relapsed glioblastoma: focus on a real-life monocentric Survey (SV1 Study). **Chemotherapy**, v. 61, n. 5, p. 269-

274, 2016.

THAKKAR, Jigisha P. et al. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of GlioblastomaGBMM Epidemiology and Biomarkers. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, v. 23, n. 10, p. 1985-1996, 2014.

PICCIONI, David E. et al. Deferred use of bevacizumab for recurrent glioblastoma is not associated with diminished efficacy. *Neuro-oncology*, v. 16, n. 6, p. 815-822, 2014.

WENGER, Katharina J. et al. Bevacizumab as a last-line treatment for glioblastoma following failure of radiotherapy, temozolomide and lomustine. *Oncology letters*, v. 14, n. 1, p. 1141-1146, 2017.

KREISL, Teri N. et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology*, v. 27, n. 5, p. 740, 2009.

FRIEDMAN, Henry S. et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology*, v. 27, n. 28, p. 4733-4740, 2009.

ELLINGSON, Benjamin M. et al. Baseline pretreatment contrast enhancing tumor volume including central necrosis is a prognostic factor in recurrent glioblastoma: evidence from single and multicenter trials. *Neuro-oncology*, v. 19, n. 1, p. 89-98, 2017.

AMERATUNGA, Malaka et al. Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 11, 2018.

POULSEN, Hans Skovgaard et al. Bevacizumab plus irinotecan in the treatment patients with progressive recurrent malignant brain tumours. *Acta oncologica*, v. 48, n. 1, p. 52-58, 2009.

NGHIEMPHU, P. L. et al. Bevacizumab and chemotherapy for recurrent glioblastoma: a single-institution experience. *Neurology*, v. 72, n. 14, p. 1217-1222, 2009.

KICKINGEREDER, Philipp et al. Relative cerebral blood volume is a potential predictive

imaging biomarker of bevacizumab efficacy in recurrent glioblastoma. **Neuro-oncology**, v. 17, n. 8, p. 1139-1147, 2015.

KICKINGEREDER, Philipp et al. MR perfusion–derived hemodynamic parametric response mapping of bevacizumab efficacy in recurrent glioblastoma. **Radiology**, v. 279, n. 2, p. 542-552, 2016.

NOWOSIELSKI, Martha et al. Progression types after antiangiogenic therapy are related to outcome in recurrent glioblastoma. **Neurology**, v. 82, n. 19, p. 1684-1692, 2014.

POPE, Whitney B. Predictive imaging marker of bevacizumab efficacy: perfusion MRI. **Neuro-oncology**, v. 17, n. 8, p. 1046-1047, 2015.

ANANTHNARAYAN, Suchitra et al. Time course of imaging changes of GBMM during extended bevacizumab treatment. **Journal of neuro-oncology**, v. 88, n. 3, p. 339-347, 2008.