



Fatores de prognóstico favorável em pacientes com glioblastoma

Favorable prognostic factors in patients with glioblastoma

Vital Pedro dos SANTOS JUNIOR¹
Thailane Márie Feitosa CHAVES¹
Mario Teruo YANAGIURA¹
Aurigena Antunes de ARAÚJO²
Ródio Luís Brandão CÂMARA¹

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi identificar, os fatores que contribuem para o prognóstico favorável em pacientes com glioblastoma, de modo a fornecer dados que possam auxiliar no manejo desses pacientes. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura científica, dos últimos nove anos, nas bases de dados *PubMed* e *Web of Science*, utilizando os descritores "*glioblastoma and prognostic factors*". Aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 23 artigos, os quais foram utilizados no desenvolvimento do trabalho. As variáveis mais estudadas foram idade, *Karnofsky Performance Scale* pré-operatório tratamento cirúrgico, terapia adjuvante, extensão da doença, alterações genéticas e moleculares. Fatores clínicos, genéticos, aspectos do tumor e tratamento mostraram ser importantes para o melhor prognóstico desses pacientes. Dentre esses, apresentam maiores chances de melhoria os mais jovens, com bom estado de performance inicial *Karnofsky Performance Scale* pré-operatório, tumor único, unilateral, tratado com cirurgia de ressecção extensa e radioterapia e quimioterapia adjuvantes (inclusive se for idoso), e panorama genético molecular favorável (aumento da expressão de *N-myc downstream-regulated gene-1* em glioma

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Medicina Integrada. Natal, RN, Brasil.

² Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Biociências, Departamento de Biofísica e Farmacologia. Av. Senador Salgado Filho, s/n., Campus Universitário, Lagoa Nova, 59078-970, Natal, RN, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: AA ARAÚJO. E-mail: <aurigena@ufrnet.br>

em comparação com os tecidos normais do cérebro; hipermetilação do gene O6-metilguanina-metiltransferase; mutação Isocitrate Dehydrogenase-1 e ausência de expressão de *Single-Stranded Deoxyribonucleic Acid-Binding Protein-2*.

Palavras-chave: Glioblastoma. Literatura de revisão por assunto. Prognóstico.

ABSTRACT

This review aims to identify protective factors that contribute to a favorable prognosis in patients with glioblastoma, and thereby provide data to best manage these patients. This is a systematic review of scientific articles published in the last nine years indexed in the databases PubMed and Web of Science, using the keywords "glioblastoma and prognostic factors". Twenty-three articles met the inclusion criteria for the review. The most studied variables were age, preoperative Karnofsky Performance Scale, surgical treatment, adjuvant therapy, extent of disease, and molecular/genetic changes. Tumor clinical, genetic, and treatment aspects proved to be important for a better prognosis. Patients with the best prognosis are young, have the best preoperative Karnofsky Performance Scale, have a single unilateral tumor, are treated with surgical resection, radiotherapy, and chemotherapy (even older people); and have favorable molecular/genetic features (high N-myc downstream-regulated gene-1 expression in glioma compared with normal brain tissues; hypermethylation of O6-metilguanina-metiltransferase gene; Isocitrate Dehydrogenase-1 mutation; and absence of Single-Stranded Deoxyribonucleic Acid-Binding Protein-2 expression).

Keywords: Glioblastoma. Review literature as topic. Prognosis.

INTRODUÇÃO

Pouco é conhecido sobre a etiologia dos cânceres cerebrais, os quais são altamente malignos e fatais¹. O Glioblastoma Multiforme (GBM) é o mais agressivo e frequente tumor cerebral, porém ainda sem cura². Corresponde a 52% de todos os tumores primários cerebrais e a 20% de todos os tumores intracranianos, sendo mais comum em homens³. Os gliomas são neoplasias originárias das células da glia (astrócitos, oligodendrócitos, micróglia e células ependimárias). Por sua vez, os glioblastomas são um tipo de astrocitoma, este classificado em pilocíticos e difusos, originário dos astrócitos. O nome "difuso" refere-se à má delimitação com o sistema nervoso adjacente. Eles têm tendência infiltrativa e tendem a evoluir para graus mais elevados de malignidade e recidiva pós-ressocção cirúrgica. De acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde), o grau de um astrocitoma é definido pela presença dos seguintes parâmetros: atipias nucleares, necrose, proliferação vascular e mitoses. Os astrocitomas

difusos são considerados no mínimo grau histológico II (grau II é presença de um critério, grau III é presença de dois critérios e grau IV é presença de três ou mais critérios). Então, um glioblastoma multiforme é originário de células da glia (astrócitos), é difuso (mal delimitado e infiltrativo), é multiforme, porque não tem forma macroscópica definida, podendo se apresentar com alguns formatos diferentes ao exame de imagem, e é grau IV porque apresenta, à microscopia, os quatro critérios de estratificação de malignidade propostos pela OMS^{3,4}.

O prognóstico desse tumor é extremamente ruim devido a seu alto grau de malignidade em 50% dos casos^{5,6}. Os pacientes apresentam sinais e sintomas focais ou gerais (cefaleia, náuseas ou vômitos e alterações do nível de consciência), dependendo do tamanho, da localização e da taxa de crescimento do tumor^{7,8}. As manifestações clínicas causadas pela presença de um GBM devem-se predominantemente aos efeitos compressivos decorrentes do crescimento rápido do tumor e do edema peritumoral, atribuível a essa ação direta do

tumor ou efeito tóxico de produtos necróticos liberados da massa tumoral⁹⁻¹¹.

Além da alta prevalência e agressividade fisiopatológica, o Glioblastoma multiforme está associado a uma das piores taxas de sobrevividas em cinco anos dentre todos os cânceres humanos¹². Apesar do tratamento agressivo multimodal, compreendendo ressecção cirúrgica, radioterapia local e quimioterapia sistêmica, o tempo médio de sobrevida após o diagnóstico é ainda por volta de 12 a 14 meses^{13,14}. Além disso, cada vez mais se reconhece que pacientes com glioblastoma não têm um prognóstico homogêneo e, embora a sobrevivência dos pacientes seja limitada a um ano, em média, uma variabilidade significativa nos resultados é observada². Não obstante, uma pequena fração (3%-5%) dos pacientes com glioblastoma sobrevivem por mais de 36 meses. Esses pacientes são referidos como sobreviventes em longo prazo¹².

Assim, apesar dos inúmeros esforços terapêuticos e dos grandes avanços no tratamento do glioblastoma, a sobrevida dos pacientes não tem mudado nas últimas três décadas. Nesse sentido, muitos estudos têm sido desenvolvidos a fim de avaliar e identificar as principais variáveis que afetam significativamente a sobrevida desses pacientes, bem como os fatores prognósticos que contribuem para a sobrevida em longo prazo, o que parece ser algo necessário e viável, pois tal existência é um indício de que determinados casos podem ter uma melhor evolução. Vale ressaltar que, enquanto muitos dos esforços atuais estão focados em identificar marcadores moleculares para prognóstico e para tratamento-alvo de pacientes específicos, ainda é importante o uso de fatores clínicos para definir grupos de melhor prognóstico. São eles: idade, sexo, tabagismo, comorbidades, estado de performance inicial *Karnofsky Performance Scale* (KPS, *Status de Performance de Karnofsky*), cirurgias prévias, antecedentes patológicos, localização do tumor e fatores histológicos, extensão do tumor, tratamento cirúrgico, tratamento adjuvante pós-cirúrgico, alterações moleculares e alterações genéticas¹⁵⁻¹⁸.

Em vista do que já foi exposto sobre a letalidade desse tumor, parece haver também um

decrésimo na qualidade de vida durante o curso de um glioma de alto grau, como o glioblastoma. Ademais, a piora progressiva é expressa com picos de deterioração impulsionada pelas terapias administradas (por exemplo, a radioterapia). E assim, também se faz necessário avaliar os fatores prognósticos para conhecer os pacientes que mais se beneficiarão com as terapêuticas atuais¹⁹.

Diante dos inúmeros estudos, pesquisas e avanços terapêuticos que têm surgido no tratamento para o glioblastoma, um volume significativo de informações emergentes nos últimos anos tem exigido da comunidade científica a reunião das conclusões desses trabalhos na tentativa de convergir os dados e gerar evidências científicas aplicáveis à prática médica. Além disso, os novos trabalhos que surgem constantemente trazem com eles novas evidências que modificam os conceitos anteriores. Nesse sentido, as revisões sistemáticas tornam-se essenciais no sentido de ajudarem a atualizar a comunidade científica com as novas concepções, permitindo a revisão de protocolos e condutas²⁰. Em razão disso, este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os fatores de prognóstico favoráveis em pacientes com glioblastoma, relacionando-os à evolução e sobrevida dos pacientes. Conseqüentemente, intenta-se contribuir de maneira eficiente na condução dos casos e no manejo desses pacientes.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura científica, dos últimos nove anos, realizada no ano de 2013, por meio de uma pesquisa científica avançada na base de dados *PubMed* e *Web of Science*. A base de dados da *PubMed* se destaca por apresentar mais de vinte e um milhões de citações da literatura biomédica da *MedLine* (base de dados da literatura internacional da área médica e biomédica, produzida pela *National Library of Medicine* (NLM) e que contém referências bibliográficas e resumos de mais de 5 mil títulos de revistas publicadas nos Estados Unidos e em outros 70 países, com atualização dos dados

mensalmente), além de jornais de ciências da saúde e livros *online*. Já a base de dados da *Web of Science* é um banco de dados de referências bibliográficas do *Institute for Scientific Information (ISI)*, que contém informações sobre a produção científica produzida no mundo a partir de 1974. O banco de dados da *Web of Science* é formado por três bases de dados: *Science Citation Index Expanded*, *Social Science Citation Index* e *Arts & Humanities Citation Index*, que cobre as diferentes áreas, dentre elas, as Ciências Médicas.

Foram utilizados para a pesquisa os descritores “*glioblastoma and prognostic factors*”, indexados na base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e obtidos 964 artigos, sobre os quais foram aplicados os critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos de caso controle, artigos em língua inglesa, artigos com títulos relacionados aos objetivos deste projeto de pesquisa. Foram aplicados, ainda, os seguintes critérios de exclusão: ano de publicação antes de 2005, revisões sistemáticas da literatura, indisponibilidade do artigo completo, artigos nos quais a amostra estudada foi menor que 100 (número menor que 100) e artigos repetidos, implicando, por fim, em 23 artigos.

RESULTADOS

Após leitura dos artigos, foi possível categorizar as variáveis de prognóstico favorável. Essas variáveis, por sua vez, foram reunidas nos seguintes grupos: aquelas relacionadas ao paciente (idade e o KPS) a serem vistas na Quadro 1; as relacionadas ao tratamento (cirurgia primária, extensão da ressecção cirúrgica, terapia adjuvante, tratamento secundário), vistas na Quadro 2; e ao tumor (extensão na recorrência, número de lesões, fatores genéticos) na Quadro 3.

No tratamento, o prognóstico favorável foi verificado para a realização da ressecção cirúrgica, quando comparado à biópsia, durante a cirurgia primária; a ressecção total apresentou prognóstico favorável quando comparado à ressecção sub-total ou parcial. O prognóstico favorável foi verificado também na radioterapia, quimioterapia e a associação entre radioterapia e quimioterapia. Em caso de recorrência do tumor, a reoperação foi de prognóstico favorável.

Em relação ao tumor, verificou-se que o tumor de um único lobo apresentou um prognóstico

Quadro 1. Variáveis com prognóstico favorável relacionadas ao pacientes de acordo com os autores estudados. Natal (RN), 2013.

Variável de prognóstico favorável	Autores
Variáveis relacionadas ao paciente Idade jovem (<60; <65; ≤50 anos) paciente	Filippini <i>et al.</i> ¹⁵ Helseth <i>et al.</i> ¹⁶ Weller <i>et al.</i> ¹⁷ Lutterbach <i>et al.</i> ²¹ Iwamoto <i>et al.</i> ²² Ozvald <i>et al.</i> ²³ Sun <i>et al.</i> ²⁴ Linnebank <i>et al.</i> ²⁵ Simon <i>et al.</i> ²⁶ Vauleon <i>et al.</i> ²⁷
Elevado <i>status</i> funcional (KPS pré-operatório ≥80 ou >70)	Filippini <i>et al.</i> ¹⁵ Weller <i>et al.</i> ¹⁷ Iwamoto <i>et al.</i> ²² Sun <i>et al.</i> ²⁴ Linnebank <i>et al.</i> ²⁵ Simon <i>et al.</i> ²⁶ Carson <i>et al.</i> ²⁸

Nota: KPS: *Status de Performance de Karnofsky*.

favorável. Por fim, embora os marcadores moleculares não possam ser utilizados para classificar ou definir os tipos histológicos, alguns marcadores genéticos demonstram importância no prognóstico dos portadores de glioblastomas. Verificou-se que a metilação do promotor O6-Metilguanina-Metil-

transferase (MGMT), a expressão do *N-myc Downstream-Regulated Gene-1* (NDRG1), a expressão do *Single-Stranded Deoxyribonucleic Acid-Binding Protein-2* (SSBP2) e mutação do Isocitrate Dehydrogenase-1 (IDH1) estão entre aqueles que apresentaram prognóstico favorável.

Quadro 2. Variáveis com prognóstico favorável relacionadas ao tratamento de acordo com os autores estudados. Natal (RN), 2013.

Variável de prognóstico favorável			Autores
Variáveis relacionadas ao tratamento	Cirurgia primária	Ressecção cirúrgica	Filippini <i>et al.</i> ¹⁵ Helseth <i>et al.</i> ¹⁶
	Extensão da ressecção	Ressecção total	Filippini <i>et al.</i> ¹⁵ Weller <i>et al.</i> ¹⁷ Iwamoto <i>et al.</i> ²² Vauleon <i>et al.</i> ²⁷ Chaichara <i>et al.</i> ²⁹
	Terapia adjuvante	Radioterapia (RT)	Filippini <i>et al.</i> ¹⁵ Helseth <i>et al.</i> ¹⁶ Weller <i>et al.</i> ¹⁷ Linnebank <i>et al.</i> ²⁵ Simon <i>et al.</i> ²⁶
		Quimioterapia (QT)	Filippini <i>et al.</i> ¹⁵ Helseth <i>et al.</i> ¹⁶ Weller <i>et al.</i> ¹⁷ Iwamoto <i>et al.</i> ²² Simon <i>et al.</i> ²⁶
		RT+QT	Linnebank <i>et al.</i> ²⁵ Simon <i>et al.</i> ²⁶ Gutemberg <i>et al.</i> ³⁰ Okumus <i>et al.</i> ³¹
	Tratamento secundário	Reoperação	Helseth <i>et al.</i> ¹⁶
		Quimioterapia	Filippini <i>et al.</i> ¹⁵ Paccapelo <i>et al.</i> ³²

Quadro 3. Variáveis com prognóstico favorável relacionadas ao tumor de acordo com os autores estudados. Natal (RN), 2013.

Variável de prognóstico favorável			Autores
Variáveis relacionadas ao tumor	Extensão na recorrência (lobo único)		Filippini <i>et al.</i> ¹⁵
	Número de lesões	Única	Iwamoto <i>et al.</i> ²² Filippini <i>et al.</i> ³³
	Fatores moleculares	Metilação do promotor MGMT Expressão do NDRG1 Expressão do SSBP2 Mutação IDH1	Weller <i>et al.</i> ¹⁷ Sun <i>et al.</i> ²⁴ Xiao <i>et al.</i> ³⁴ Yan <i>et al.</i> ³⁵

Note: MGMT: O6-Metilguanina-Metiltransferase; NDRG1: *N-myc Downstream-Regulated Gene-1*; SSBP2: *Single-Stranded Deoxyribonucleic Acid-Binding Protein-2*; IDH1: Isocitrate Dehydrogenase-1.

DISCUSSÃO

Em todos os estudos, a influência das variáveis analisadas no prognóstico favorável dos pacientes foi estabelecida com base no efeito estatisticamente significativo dessas variáveis na sobrevida Livre de Progressão da Doença (LPD), que está relacionada ao menor risco de recidiva, e na Sobrevida Geral (SG), que se correlaciona com o menor risco de morte. A seguir, serão apresentadas as variáveis com seus respectivos efeitos, relacionados ao prognóstico favorável de acordo com os estudos analisados.

Idade

Aproximadamente 50% dos casos de glioblastoma ocorrem em pacientes com idade maior ou igual a 65 anos. O diagnóstico de glioblastoma confere um pobre prognóstico para pacientes de qualquer idade, no entanto pacientes idosos têm menores taxas de sobrevivência em relação aos pacientes mais jovens^{21,36}.

Idade menor que 60 anos foi significativamente associada a uma maior sobrevida geral (menor risco de morte) no estudo de Helseth *et al.*¹⁶. Por sua vez, Iwamoto *et al.*²² observaram que a idade menor que 65 anos foi um preditor independente de melhor sobrevida, contudo eles demonstram que esse dado não deve ser considerado isoladamente, não sendo esse um fator que desqualifica a submissão do paciente a um tratamento padrão mais agressivo como a ressecção cirúrgica, radioterapia com quimioterapia concomitante e quimioterapia adjuvante. De forma semelhante, a idade menor ou igual a 50 anos, para Filippini *et al.*³³, aumenta a SG e a sobrevida LPD, diminuindo, respectivamente, o risco de morte e o risco de recidiva. Para Carson *et al.*²⁸, a idade menor que 60 anos favorece significativamente um melhor prognóstico.

O estudo de Oszvald *et al.*²³, ao analisar se a idade influencia na evolução de pacientes com glioblastoma e se os pacientes idosos com glioblastoma podem tolerar o mesmo tratamento agressivo tal qual os pacientes mais jovens, mostrou

que a sobrevivência global dos doentes idosos era significativamente mais baixa do que a dos pacientes mais jovens ($p=0,0001$). Na estratificação entre a ressecção ou biópsia, a idade avançada foi um fator prognóstico negativo em pacientes submetidos à biópsia ($p=0,007$), mas não em pacientes submetidos à ressecção do tumor ($p=0,86$).

Além desses, outros estudos consideraram a idade como fator prognóstico independente^{17,24-27}.

Status de performance de Karnofsky

O valor pré-operatório de Status de Performance de Karnofsky, $e \geq 80$, está associado a uma maior sobrevida nos estudos de Carson *et al.*²⁸ e Weller *et al.*¹⁷. Um valor limite de KPS >70 , no estudo de Filippini *et al.*³³, aumentou significativamente a SG e sobrevida LPD, diminuindo respectivamente o risco de morte e o risco de recidiva. Os estudos de Iwamoto *et al.*²² e Linnebank *et al.*²⁵ apontaram um melhor KPS (≥ 70) como preditor independente de sobrevida. De forma aditiva, Helseth *et al.*¹⁶ mostraram que boa pontuação em escalas funcionais (KPS) está associada com maior SG. Simon *et al.*²⁶, mostraram o KPS como fator prognóstico independente, e quanto melhor o desempenho, melhor o prognóstico³⁷.

Cirurgia primária

A primeira cirurgia sofrida pelo paciente com glioblastoma pode já ser para ressecção do tumor ou apenas para biopsiá-lo. Cirurgia de ressecção, e não somente biópsia, foi associada com maior SG nos estudos de Helseth *et al.*¹⁶, e de Filippini *et al.*³³. Nesse último, a taxa de risco para morte em pacientes submetidos à ressecção cirúrgica versus aqueles que haviam sido submetidos apenas à biópsia foi de 0,55, resultado que atribui o efeito da cirurgia a uma redução de 45% no risco relativo de morrer em um ano e uma redução de 37% no risco de progressão. Esse efeito é equivalente a um aumento de oito meses no tempo médio de SG³³.

Chaichana *et al.*²⁹, ao avaliarem se os pacientes que foram submetidos a ressecções repetidas experimentaram melhora da sobrevida, em comparação com os pacientes com menor número de ressecções, e, se o número de ressecções foi um preditor independente de sobrevida prolongada, verificaram que pacientes que se submeteram a 1, 2 ou 3 ressecções tiveram uma sobrevida mediana de 4,5, 16,2 e 24,4 meses, respectivamente ($p < 0,05$)²⁹.

Extensão da ressecção cirúrgica (ressecção parcial, ressecção total)

A ressecção cirúrgica se mostrou melhor opção quando comparada somente à biópsia como cirurgia primária na maioria dos estudos desta pesquisa. Uma segunda questão levantada pelos estudos é o efeito da extensão dessa ressecção cirúrgica, que pode ser total ou parcial.

Um impacto significativo da extensão da ressecção só passa a ser aparente quando são comparados pacientes submetidos à ressecção total aos submetidos à ressecção subtotal ou à biópsia aberta, apresentando a ressecção total melhor prognóstico¹⁷. Outro estudo mostrou que a ressecção total é superior quando comparada à ressecção parcial ou biópsia na sobrevivência²⁷.

Em idosos, a ressecção cirúrgica completa também foi um preditor independente de melhor sobrevivência no estudo de Iwamoto *et al.*²².

Já no estudo de Sanchez-Herrera *et al.*³⁸, avaliando a evolução clínica de crianças com glioblastoma, a média de sobrevivência dos pacientes que se submeteram à ressecção subtotal foi de 21,48 meses, em comparação à média dos que se submeteram à ressecção total, que foi de 33,80 meses.

No estudo de Filippini *et al.*³³, quando a extensão da ressecção foi considerada, a maior sobrevivência média (15,2 meses) foi observada entre os pacientes submetidos à ressecção extensa, em comparação com 11,2 meses entre os que tinham sido submetidos à ressecção parcial.

Radioterapia adjuvante

A radioterapia já faz parte do tratamento padrão de pacientes com glioblastoma, juntamente com ressecção cirúrgica e quimioterapia. Todos os estudos que avaliaram o efeito da radioterapia no prognóstico Helseth *et al.*¹⁶, Filippini *et al.*³³, Linnebank *et al.*²⁵ e Simon *et al.*²⁶ concluíram que esse tipo de tratamento é um fator de melhor prognóstico. Helseth *et al.*¹⁶ acrescentaram que, com relação ao tratamento quimioterápico e radio-terápico, atualmente, a idade, por si só, não deve ser usada como critério de seleção para o tratamento, pois não há dados que suportem que o tratamento com quimioterapia e radioterapia pós ressecção seja menos eficaz para idosos. Filippini *et al.*³³ também mostraram que a Radioterapia pós-operatória teve um independente benefício em ambas sobrevidas, geral e livre de progressão, com redução de um terço no risco relativo de morrer, independentemente da idade e do status de desempenho (KPS).

A análise multivariada do estudo de Linnebank *et al.*²⁵ indicou a terapia adjuvante como importante fator prognóstico, mostrando os seguintes resultados na sobrevida média dos pacientes: nenhuma terapia, 2 meses ($\pm 0,35$ mês); radioterapia, 10 meses ($\pm 0,36$ meses), radiação e quimioterapia, 11 meses ($\pm 0,82$ meses). Simon *et al.*²⁶ mostraram que tanto radioterapia e quimioterapia isoladas, quanto a associação delas melhoram o prognóstico dos pacientes significativamente.

No estudo de Gutemberg *et al.*³⁰, ao compararem, após realizar a cirurgia, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global entre pacientes com radioterapia ou radioterapia associada à quimioterapia com temozolomida, verificou-se que a sobrevida livre de progressão foi maior para esse grupo (10,6 contra 6,6 meses, $p=0,014$), embora não tenha prolongado a sobrevida global (16,9 contra 15,6 meses, $p=0,717$)³⁰.

Iwamoto *et al.*²² avaliaram o efeito da quimioterapia no prognóstico do idoso com glioblastoma e sugeriram que a quimioterapia adjuvante oferecida depois da radioterapia prolonga

a sobrevivência independente de outros fatores prognósticos importantes. Neste estudo, observou-se que pacientes submetidos à quimioterapia adjuvante, comparados aos pacientes que apenas tiveram seguimento após radioterapia, apresentaram redução de 55% no risco de morte.

Weller *et al.*¹⁷ mostraram melhora significativa na sobrevida global com uso de radioterapia e quimioterapia com uso de temozolomida, com risco 0,67 vezes menor em comparação à radioterapia isolada. Entretanto, não houve significância para a sobrevida livre de doença.

Quimioterapia pós-operatória

Com relação ao tratamento quimioterápico, os estudos de Helseth *et al.*¹⁶ e Filippini *et al.*³³ apontam a quimioterapia adjuvante como um fator de bom prognóstico, corroboradas essas informações pelo estudo de Okumus *et al.*³¹. Além disso, Helseth *et al.*¹⁶ mostraram que a ausência de quimioterapia no tratamento foi associada ao risco aumentado de morte¹⁶.

No estudo de Filippini *et al.*³³, lomustina juntamente com carmustina e cisplatina, como tratamento quimioterápico, aumentaram a SG de forma significativa, reduzindo o risco de morte. Os resultados desse estudo também mostraram benefícios para o uso de quimioterapia de segunda linha (vincristina ou temozolomida) após a progressão do tumor (recorrência).

O estudo de Paccapelo *et al.*³² avaliou a quimioterapia com fotemustina como terapia adjuvante em pacientes com glioblastoma recorrente (apesar da terapia prévia com cirurgia, radioterapia e, na maioria das vezes, com quimioterapia). Os autores concluíram ser essa uma terapia válida em casos de recorrência, mostrando, ainda, que o tempo de recorrência após a conclusão da radioterapia e segunda cirurgia são fatores de risco independentes que, portanto, são preditivos para o benefício clínico final, inclusive quando em uso de fotemustina.

Re-operação para recorrência

Com relação à cirurgia repetida (segunda, terceira ou até quarta cirurgia) para a recorrência do tumor, se o grupo de pacientes foi cuidadosamente selecionado, a repetição cirúrgica prolonga significativamente a SG, segundo Helseth *et al.*¹⁶. Nesse estudo, as indicações para cirurgia repetida foram: crescentes déficits neurológicos, pressão intracraniana aumentada, pacientes assintomáticos com progressão do tumor verificada na ressonância magnética e pacientes com crises epiléticas. As metas para segunda cirurgia foram prolongar a sobrevida, melhorar e manter a qualidade de vida, alívio dos sintomas, retardar novos sintomas, reduzir a dose de corticosteróides, e melhorar a resposta à quimioterapia ou radioterapia.

Extensão do tumor/número de lesões/doença multifocal

A presença de tumor isolado foi preditor independente de melhor sobrevivência²². De forma concordante, a extensão do tumor em lobo único aumentou a SG, diminuindo, assim, o risco de morte³³.

Mesmo na progressão (recidiva), a extensão do tumor mostrou significância estatística na análise multivariada, sendo o tumor de um único lobo o de melhor prognóstico³³.

Fatores genéticos e moleculares

Os marcadores moleculares não podem ainda ser utilizados para classificar ou definir os tipos histológicos³⁹. Entretanto, alguns estudos demonstram sua importância no prognóstico dos pacientes portadores de glioblastoma^{17,24}.

A metilação do promotor da MGMT não prolongou significativamente a sobrevida livre de progressão em pacientes, os quais receberam radioterapia isolada como primeira linha de tratamento. Já para aqueles que receberam

temozolamida, a metilação do promotor da MGMT esteve fortemente associada ao aumento da LPD e SG¹⁷. A MGMT está implicada na reparação do Deoxyribonucléico Ácido (DNA), removendo radicais alquil da posição O6 da guanina do DNA, participando da reparação do mesmo³⁸, sendo importante a inibição desse processo, pois o mecanismo da temozolomida induz rompimento da dupla fita de DNA através da geração de metilguanósina⁴⁰.

Pela análise multivariada do estudo de Sun *et al.*²⁴, a perda de expressão do NDRG1 foi um importante e independente indicador de prognóstico para pacientes com glioma. Além disso, a maior expressão do NDRG1 foi associada com diminuição da mortalidade geral^{19,24}. O NDRG1 é observado principalmente no citoplasma, mas é também associado com a membrana celular e junções aderentes⁴¹.

Yan *et al.*³⁵ relacionaram a presença da mutação do gene IDH1 (que codifica a isocitrato desidrogenase; IDH1R132 - gene mutante), frequente em gliomas graus 2 e 3, mas raro no glioblastoma, com a repercussão clínica em pacientes chineses com Glioblastoma primário. Dos 118 pacientes avaliados, observou-se a mutação em 19 deles (16,1% da amostra), e na análise de sobrevida, revelaram uma associação altamente significativa entre mutação no IDH1 e um melhor resultado clínico para a sobrevida livre de progressão da doença ($p=0,026$) e para a sobrevida global ($p=0,029$)³⁵.

Em outro estudo realizado com pacientes com glioblastoma, ao verificar a expressão genética da SSBP2, observou-se significativamente melhor sobrevida para pacientes SSBP2 negativos (tempo médio de sobrevida de 28,8 meses) do que os pacientes SSBP2 positivos (tempo médio de sobrevida de 12,4 meses)³⁴.

CONCLUSÃO

De acordo com a análise dos artigos, feita nesta revisão sistemática, o paciente com glioblastoma que tem as maiores chances de sobrevida

longa e com menor progressão do tumor é o de idade jovem, bom KPS pré-operatório, com um tumor único e unilateral. Para aumentar as chances de sobrevida desse paciente, é necessário investir em cirurgia de ressecção (e não apenas biópsia), especialmente se apresenta bom KPS pré-operatório, com ressecção extensa ou completa, juntamente com radioterapia e quimioterapia adjuvantes, inclusive se for idoso. Quimioterápicos que se mostraram eficazes incluem: temozolamida, lomustina juntamente com carmustina e cisplatina. Para a recorrência, a reoperação pode ser uma opção, mas a quimioterapia com vincristina ou temozolomida também parece ser uma opção necessária. Outras opções de quimioterápicos na recorrência do tumor estão em estudo, como a fotemustina. Alguns fatores genéticos e marcadores moleculares mostraram ter grande influência no prognóstico dos pacientes, inclusive porque influem também na resposta ao tratamento. Os mais importantes são: maior expressão de NDRG1 em glioma em comparação com os tecidos normais do cérebro, hipermetilação do gene MGMT, mutação IDH1 e ausência de expressão de SSBP2.

COLABORADORES

VP SANTOS JUNIOR, TMF CHAVES, MT YANAGIURA e AA ARAÚJO colaboraram no desenho do estudo. VP SANTOS JUNIOR, TMF CHAVES e MT YANAGIURA colaboraram na revisão de literatura. VP SANTOS JUNIOR, TMF CHAVES, MT YANAGIURA e RLB CÂMARA colaboraram na análise dos dados e discussão do artigo. VP SANTOS JUNIOR, TMF CHAVES, MT YANAGIURA, AA ARAÚJO e RLB CÂMARA colaboraram na escrita do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Amoureux MC, Coulibaly B, Chinot O, Loundou A, Metellus P, Rougon G, *et al.* Polysialic Acid Neural Cell Adhesion Molecule (PSA-NCAM) is an adverse prognosis factor in glioblastoma, and regulates olig2 expression in glioma cell lines. *BMC Cancer*. 2010; 10(91):1-12.

2. Saghafian-Hedengren S, Sverremark-Ekstrom E, Linde A, Lilja G, Nilsson C. Early-life EBV infection protects against persistent IgE sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(2):433-8.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, *et al.* The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(5):547.
4. Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer.* 1987; 59(9):1617-25.
5. Tait MJ, Petrik V, Loosemore A, Bell BA, Papadopoulos MC. Survival of patients with glioblastoma multiforme has not improved between 1993 and 2004: Analysis of 625 cases. *Br J Neurosurg.* 2007; 21(5):496-500.
6. Grant R. Overview: Brain tumour diagnosis and management/Royal College of physicians guidelines. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75(Suppl 2):18-23.
7. Lucena RCG, Mello RJV, Lessa Jr. JR, Cavalcante GM, Ribeiro M. Correlação clínico-topográfica em glioblastomas multiformes nas síndromes motoras: significados fisiopatológicos. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006; 64(2-B):441-5.
8. Kleihues P, Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: From concept to clinical diagnosis. *Neuro Oncol.* 1999; 1(1):44-51.
9. Prados MD, Berger MS, Wilson CB. Primary central nervous system tumors: Advances in knowledge and treatment. *CA Cancer J Clin.* 1998; 48(6):331-60.
10. Lopez-Gonzalez MA, Sotelo J. Brain tumors in Mexico: Characteristics and prognosis of glioblastoma. *Surg Neurol.* 2000; 53(2):157-62.
11. Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, *et al.* Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain.* 2007; 130(Pt 10):2596-606.
12. Smith JS, Jenkins RB. Genetic alterations in adult diffuse glioma: Occurrence, significance, and prognostic implications. *Front Biosc.* 2000; 5:D213-31.
13. Evers P, Lee PP, DeMarco J, Agazaryan N, Sayre JW, Selch M, *et al.* Irradiation of the potential cancer stem cell niches in the adult brain improves progression-free survival of patients with malignant glioma. *BMC Cancer.* 2010; 10(384):1-12.
14. Badaoui N, Meyronet D, Cartalat-Carel S, Guyotat J, Jouanneau E, d'Hombres A, *et al.* Patterns of care and survival of glioblastoma patients: A comparative study between 2004 and 2008 in Lyon, France. *Rev Neurol.* 2014; 170(3):222-7.
15. Filippini G, Falcone C, Boiardi A, Broggi G, Bruzzone MG, Caldironi D, *et al.* Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2008; 10(1):79-87.
16. Helseth R, Helseth E, Johannesen TB, Langberg CW, Lote K, Ronning P, *et al.* Overall survival, prognostic factors, and repeated surgery in a consecutive series of 516 patients with glioblastoma multiforme. *Acta Neurol Scand.* 2010; 122(3):159-67.
17. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, *et al.* Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: A prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol.* 2009; 27(34):5743-50.
18. Wang SJ, Zhao Y, Ruan ZC, Chen HY, Fan WW, Chen JX, *et al.* Association between EGF +61 G/A and glioma risk in a Chinese population. *BMC Cancer.* 2010; 10(221):1-13.
19. Henriksson R, Asklund T, Poulsen HS. Impact of therapy on quality of life, neurocognitive function and their correlates in glioblastoma multiforme: A review. *Neuro Oncol.* 2011; 104(3):639-46.
20. Ahluwalia MS. American Society of Clinical Oncology 2011 CNS tumors update. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011; 11(10):1495-7.
21. Lutterbach J, Bartelt S, Momm F, Becker G, Frommhold H, Ostertag C. Is older age associated with a worse prognosis due to different patterns of care? A long-term study of 1346 patients with glioblastomas or brain metastases. *Cancer.* 2005; 103(6):1234-44.
22. Iwamoto FM, Cooper A, Reiner AS, Nayak L, Abrey LE. Glioblastoma in the Elderly: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience (1997-2007). *Neurology.* 2009; 72(11):A110-A1.
23. Oszvald A, Guresir E, Setzer M, Vatter H, Senft C, Seifert V, *et al.* Glioblastoma therapy in the elderly and the importance of the extent of resection regardless of age. *J Neurosurg.* 2012; 116(2):357-64.
24. Sun B, Chu D, Li W, Chu X, Li Y, Wei D, *et al.* Decreased expression of NDRG1 in glioma is related to tumor progression and survival of patients. *Neuro Oncol.* 2009; 94(2):213-9.
25. Linnebank M, Semmler A, Moskau S, Smulders Y, Blom H, Simon M. The Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) variant c.677C>T (A222V) influences overall survival of patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol.* 2008; 10(4):548-52.
26. Simon M, Ludwig M, Fimmers R, Mahlberg R, Muller-Erkwoh A, Koster G, *et al.* Variant of the CHEK2 gene as a prognostic marker in glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* 2006; 59(5):1078-85.
27. Vauleon E, Auger N, Benouaich-Amiel A, Laigle-Donadey F, Kaloshi G, Lejeune J, *et al.* The 61 A/G EGF polymorphism is functional but is neither a prognostic marker nor a risk factor for glioblastoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007; 172(1):33-7.

28. Carson KA, Grossman SA, Fisher JD, Shaw EG. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *J Clin Oncol*. 2007; 25(18):2601-6.
29. Chaichana KL, Zadnik P, Weingart JD, Olivi A, Gallia GL, Blakeley J, *et al*. Multiple resections for patients with glioblastoma: Prolonging survival Clinical article. *J Neurosurg*. 2013; 118(4):812-20.
30. Gutenberg A, Bock HC, Reifemberger G, Bruck W, Giese A. Toxicity and survival in primary glioblastoma patients treated with concomitant plus adjuvant temozolomide *versus* adjuvant temozolomide: Results of a single-institution, retrospective, matched-pair analysis. *Acta Neurochir*. 2013; 155(3):429-35.
31. Okumus NO, Gursel B, Meydan D, Ozdemir O, Odabas E, Gonullu G. Prognostic significance of concomitant radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme: A multivariate analysis of 116 patients. *Ann Saudi Med*. 2012; 32(3):250-5.
32. Paccapelo A, Lolli I, Fabrini MG, Silvano G, Detti B, Perrone F, *et al*. A retrospective pooled analysis of response patterns and risk factors in recurrent malignant glioma patients receiving a nitrosourea-based chemotherapy. *J Transl Med*. 2012; 10(90):1-7.
33. Filippini G, Falcone C, Boiardi A, Broggi G, Bruzzone MG, Caldiroli D, *et al*. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2008; 10(1):79-87.
34. Xiao YY, Decker PA, Rice T, McCoy LS, Smirnov I, Patoka JS, *et al*. SSBP2 variants are associated with survival in glioblastoma patients. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(11):3154-62.
35. Yan W, Zhang W, You G, Bao Z, Wang Y, Liu Y, *et al*. Correlation of IDH1 mutation with clinicopathologic factors and prognosis in primary glioblastoma: A report of 118 patients from China. *Plos One*. 2012; 7(1):e30339.
36. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin*. 2007; 25(4):867-90.
37. Simon M, Ludwig M, Fimmers R, Mahlberg R, Müller-Erkwoh A, Köster G, *et al*. Variant of the CHEK2 gene as a prognostic marker in glioblastoma multiforme - Comments. *Neurosurgery*. 2006; 59(5):1078-85.
38. Sanchez-Herrera F, Castro-Sierra E, Gordillo-Dominguez LF, Vaca-Ruiz MA, Santana-Montero B, Perezpena-Diazconti M, *et al*. Glioblastoma multiforme in children: Experience at Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez. *Childs Nerv Syst*. 2009; 25(5):551-7.
39. Wiencke JK, Aldape K, McMillan A, Wiemels J, Moghadassi M, Miike R, *et al*. Molecular features of adult glioma associated with patient race/ethnicity, age, and a polymorphism in O-6-methylguanine-DNA-methyltransferase. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(7):1774-83.
40. Kamiryo T, Tada K, Shiraishi S, Shinjima N, Kochi M, Ushio Y. Correlation between promoter hypermethylation of the O6-methylguanine-deoxyribonucleic acid methyltransferase gene and prognosis in patients with high-grade astrocytic tumors treated with surgery, radiotherapy, and 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl) methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea-based chemotherapy. *Neurosurgery*. 2004; 54(2):349-57.
41. Lachat P, Shaw P, Gebhard S, van Belzen N, Chaubert P, Bosman FT. Expression of NDRG1, a differentiation-related gene, in human tissues. *Histochem Cell Biol*. 2002; 118(5):399-408.

Recebido em: 14/5/2013
Versão final em: 18/9/2013
Aprovado em: 22/10/2013

