ÁREA DE SUBMISSÃO: SISTEMA DE INOVAÇÃO EM SAÚDE – SIS04

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE PARA AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO TEMOZOLOMIDE ASSOCIADO AO BEVACIZUMAB NO TRATAMENTO DA GLIOBLASTOMA MULTIFORME

A. P. L. OLIVEIRA¹, M. J. B. M. REGO¹, M. G. R. PITTA¹

¹Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Bioquímica.

E-mail para contato: paulalopesoliveira@gmail.com

RESUMO: *Objetivo:* avaliar a efetividade do temozolomide associado ao bevacizumab no tratamento dos pacientes portadores de Glioblastoma Multiforme, uma neoplasia cerebral primária do Sistema Nervoso Central. *Metodologia:* revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR) pesquisados nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), Center for Reviews and Dissemination (CRD) e Biblioteca COCHRANE. Os resultados mostraram uma melhora significativamente do Bevacizumab associado à Terapia de Radiação e Temozolomide para os desfechos progressão de sobrevivência e taxa de sobrevivência de 6 meses. Em geral, a adição de bevacizumab ao tratamento com radioterapia-temozolomide pode ser uma estratégia de terapia eficaz para melhorar a sobrevivência de progressão e a taxa de sobrevivência de 6 meses; contudo, outros ensaios clínicos com bom delineamento para verificar eventos adversos dos tratamentos e qualidade de vida dos pacientes devem ser realizados.

Palavras-chaves: neoplasia, radiação, Sistema Nervoso Central

ABSTRACT: *Objective:* to evaluate the effectiveness of temozolamide compared to its association with bevacizumab in the treatment of patients with Glioblastoma Multiforme, a primary cerebral neoplasm of the Central Nervous System. *METHODS:* Systematic review with a meta-analysis of randomized controlled clinical trials (RCTs) searched in MEDLINE databases (via Pubmed), Center for Reviews and Dissemination (CRD) and COCHRANE Library. The results showed a significant improvement of Bevacizumab associated with Radiation Therapy and Temozolomide for the survival progression outcomes and 6-month survival rate. In general, the addition of bevacizumab to radiotherapy-temozolomide therapy may be an effective therapy strategy to improve survival of progression and survival rate of 6 months; however, other well-designed clinical trials to verify adverse treatment events and patients' quality of life should be performed

Key words: neoplasia, radiation, Central Nervous System

1.INTRODUÇÃO

A abordagem terapêutica para o tratamento do Glioblastoma Multiforme (GBM) consiste basicamente na remoção da massa tumoral, seguida de radioterapia concomitante com quimioterapia por temozolomide (TMZ). Dentre outros fármacos para o tratamento da

doença, o Temozolomide pertence a uma nova classe de agentes alquilantes, que tem baixo peso molecular, sendo 100% absorvida por via oral. Por ser uma substância lipofílica, atravessa a barreira hemo-encefálica, o que faz alcançar tumores cerebrais. Estudos de fase I e II comprovam que o TMZ, quando aplicado a doses padrões, atinge concentrações intratumorais muito melhores do que muitas terapias citotóxicas. O Bevacizumab, um anti-angiogênico, consiste na ruptura dos vasos sanguíneos do tumor. No entanto, apresenta reações adversas, que são minimizadas através da infusão intra-arterial cerebral. Os tumores relacionados ao Sistema Nervoso Central permanecem como um grande desafio ao desenvolvimento de técnicas de diagnóstico e tratamento, de forma que o resultado deste estudo pode indicar um aumento da perspectiva de vida aos pacientes portadores do GBM, quando utilizado o Bevacizumab associado ao TMZ.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram incluídos ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR) e Revisões Sistemáticas (com ou sem meta-análise) de estudos ECCR, cujo delineamento tenha avaliado a eficácia e segurança do temozolomide associado ao bevacizumab. A pesquisa abrangeu uma estratégia de busca predefinida nas bases de dados: MedLine via Pubmed, Center of review and dissemination CRD, LILACS, Biblioteca Cochrane e o registro de ensaios clínicos Clinicaltrials.

Pergunta de pesquisa: “*O uso do temozolomide associado ao bevacizumab aumentam a expectativa de vida dos pacientes portadores de glioblastoma multiforme?*”.

Análise dos dados: calculado o risco relativo (RR) para as variáveis dicotômicas, e a diferença da média (DM) para as variáveis contínuas, em ambos os casos, foram considerados um intervalo de confiança (IC) de 95%. A análise estatística foi realizada utilizando o Review Manager 5.3 (RevMan). Os desfechos avaliados foram quantitativamente resumidos utilizando o método Mantel-Haenszel para as variáveis calculadas pela métrica do RR, e o inverso da variância (IV) para as variáveis calculadas pela métrica foi testada com o χ^2 , sendo o Tau^2 (método IV) e (I^2), utilizados para estimar a variância entre os estudos e como medida do nível de heterogeneidade estatística.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os estudos relevantes foram identificados pela pesquisa inicial da literatura. As principais características dos estudos incluídos são apresentadas na Tabela 1:

Tabela 1- Características dos estudos incluídos na revisão sistemática:

Estudo	Tipo de estudo	Tempo de seguimento	Quant. anos	População	Intervenção	Comparador
Lai A, et. al, 2011	Estudo open-label, prospectivo, multicêntrico de um único braço de fase II.	24,2 meses	70 vs. 100	Pacientes recém-diagnosticados com Glioblastoma Multiforme (GBM). Análise patológica central (O.E.S, W.H.Y)	Bevacizumab + Terapia de Radiação e Temozolomide	Terapia de Radiação e Temozolomide
Gilbert M, 2014	Estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, teste de fase 3	20,5 meses	320 vs. 317	Recém-diagnosticados com glioblastoma Astrocitoma de IV (OMS). Incluíram também Karnofsky com pelo menos 7 anos e adequada função renal hepática	Bevacizumab + Terapia de Radiação e Temozolomide	Terapia de Radiação e Temozolomide
Chinot, O, et al, 2014	Estudo randomizado, duplo cego	12,3 meses para o grupo bevacizumab e 8,5 meses para	458 vs. 463	Recém-diagnosticados com glioblastoma Astrocitoma de IV (OMS).	Bevacizumab + Terapia de Radiação e Temozolomide	Terapia de Radiação e Temozolomide

		o grupo placebo.				
Balana C, <i>et al.</i> , 2016	Estudo randomizado de fase II	18 meses	45 vs. 48	Pacientes com glioblastoma não ressecado, diagnosticado por biópsia incluindo craniotomia estereotáxica ou aberta, e não tenha recebido nenhum tratamento prévio.	Bevacizumab + Terapia de Radiação e Temozolomida	Terapia de Radiação e Temozolomida

A avaliação de risco de viés realizado através da ferramenta Cochrane considera 7 domínios (random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incompleteness of outcome data, selective reporting, other bias). Dos 3 estudos incluídos, dois apresentaram baixo risco de viés em todos os domínios 30, dois estudos apresentaram alto risco de viés para ocultação de alocação 31,33 e um apresentou risco de viés indeterminado para cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos e relato de desfecho seletivo.

A metanálise foi realizada para os desfechos sobrevivência geral, progressão livre de sobrevivência e para taxa de sobrevivência de 6 meses e encontra-se expressas nas figuras 2, 3 e 4.

O desfecho sobrevivência foi avaliada em todos os estudos incluídos na revisão, com presença de heterogeneidade média (I²:66%) e sem diferença estatística entre os grupos intervenção e controle.

A progressão de sobrevivência também mensurada em todos os artigos foi estatisticamente favorável para grupo intervenção (MD: 0.73 [0.63-0.84], $p < 0.0001$) e apresentou baixa heterogeneidade (I²:36%).

Foi realizada a comparação da taxa de sobrevivência de 6 meses dos quatro estudos incluídos na revisão. A razão de chances para taxa de sobrevivência de 6 meses foi estatisticamente favorável para o grupo intervenção (MD: 0.59 [0.36-0.96], $p=0.04$) com heterogeneidade média I²:52.

A presente metanálise incluiu três ensaios clínicos randomizados duplo-cegos de controle de placebo (RCTs) mais um ensaio clínico de um único braço aberto. Os resultados mostraram uma melhora significativamente do Bevacizumab associado à Terapia de Radiação e Temozolomida para os desfechos progressão de sobrevivência e taxa de sobrevivência de 6 meses. O presente estudo corrobora com os achados de Fu *et al.*, 2015, no qual a progressão de sobrevivência apresentou superior para o grupo controle e a taxa de sobrevivência de 6 meses, antes inconclusiva, mostrou-se estatisticamente favorável para o grupo intervenção após a inclusão de Balana *et al.*, deste modo, aumentando o poder estatístico da amostra.

Figura 2 –Metanálise para sobrevivência geral:

Figura 3 –Metanálise para progressão de sobrevivência

Figura 4 - Forest plot de comparação. Bevacizumab mais radioterapia / temozolomida (RT / TMZ) versus RT / TMZ . Razão de chances para taxa de sobrevivência de 6 meses:

4. CONCLUSÃO

Em geral, a adição de bevacizumab ao tratamento com radioterapia-temozolomide pode ser uma estratégia de terapia eficaz para melhorar a sobrevivência de progressão e taxa de sobrevivência de 6 meses; contudo, outros ensaios clínicos com bom delineamento para verificar eventos adversos dos tratamentos e qualidade de vida dos pacientes devem ser realizados.

5. REFERÊNCIAS

COHEN MH, JOHNSON JR, PAZDUR R. Food and Drug Administration approval summary: temozolomide plus radiation therapy for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. **Clin Cancer Res** 2005;11(19):6767-6771.

DEHDASHTI AR, HEGI, REGLI L *et al*. New trends in medical management of glioblastoma multiforme: the role of temozolomide chemotherapy. **Neurosurg Focus** 2006;20(4):E6