

2022

## Gliomas

### AUTORES

#### Coordenação

Comitê de Tumores do Sistema Nervoso Central

Dr<sup>a</sup>. Camilla Yamada

Dr<sup>a</sup>. Carolina Fittipaldi Pessoa

Dr. Daniel Fernandes Marques

Dr<sup>a</sup>. Fabiana Spillari Viola

Dr. Olavo Feher

### Publicação

09/05/2022

### Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

## Lista de abreviaturas

|            |                                                                                                           |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AE1/AE3    | Citoqueratinas AE1/AE3                                                                                    |
| ANVISA     | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                                                                  |
| ATRX       | Gene ou proteína ATRX                                                                                     |
| CDKN2A/B   | <i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i>                                                               |
| CIC        | Repressor transcricional Capicua                                                                          |
| DWI        | <i>Diffusion weighted imaging</i>                                                                         |
| EGFR       | <i>Epidermal growth factor receptor</i>                                                                   |
| EORTC/NCIC | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer/<br/>National Cancer Information Center</i> |
| EV         | Endovenoso                                                                                                |
| FLAIR      | <i>Fluid attenuated inversion recovery</i>                                                                |
| FR         | Força de recomendação                                                                                     |
| GBM        | Glioblastoma multiforme                                                                                   |
| GFAP       | <i>Glial fibrillar acidic protein</i>                                                                     |
| HR         | <i>Hazard ratio</i>                                                                                       |
| IC         | Intervalo de confiança                                                                                    |
| IDH        | Isocitrato desidrogenase                                                                                  |
| IMRT       | <i>Intensity-modulated radiotherapy</i><br>(radioterapia de intensidade modulada)                         |
| KPS        | <i>Karnofsky performance score</i>                                                                        |
| MGMT       | O6-Metilguanina-DNA Metiltransferase                                                                      |
| NE         | Nível de evidência                                                                                        |
| NGS        | <i>Next-generation sequencing</i>                                                                         |
| PCV        | Procarbazina, Lomustina e Vincristina                                                                     |
| PS         | <i>Performance status</i>                                                                                 |
| QT         | Quimioterapia                                                                                             |
| RM         | Ressonância magnética                                                                                     |
| RT         | Radioterapia                                                                                              |
| RTOG       | <i>Radiation Therapy Oncology Group</i>                                                                   |
| SG         | Sobrevida global                                                                                          |
| SLP        | Sobrevida livre de progressão                                                                             |
| SWI        | <i>Susceptibility weighted imaging</i>                                                                    |
| VO         | Via oral                                                                                                  |

## Estadiamento

Para tumores primários do SNC não se aplica o estadiamento baseado no tamanho do tumor, linfonodo e presença de metástase (TNM).

Atualmente a definição do diagnóstico é baseado na anatomia patológica associada a biomarcadores moleculares.

Com as classificações dos tumores de SNC pela OMS de 2016 e 2021<sup>1</sup>, devemos considerar os Gliomas Difusos do Tipo Adulto em três categorias:

| Tipo                                             | Graus   | Marcadores moleculares                                  |
|--------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------|
| Astrocitoma, IDH mutado                          | 2, 3, 4 | IDH1, IDH2, ATRX, p53, CDKN2A/B, MET                    |
| Oligodendroglioma IDH-mutado e 1p/19q codeletado | 2, 3    | IDH1, IDH2, 1p/19q, TERT (promotor), CIC, FUBP1, NOTCH1 |
| Glioblastoma, IDH-selvagem                       | 4       | TERT (promotor), EGFR, cromossomos 7/10                 |

## Exames para estadiamento

### História e exame físico detalhados

Ênfase no exame neurológico. Sugerimos a utilização da escala NANO (*Neurologic Assessment in Neuro Oncology*)<sup>2</sup> como ferramenta para avaliação do status neurológico

Avaliar a ocorrência de crises convulsivas, uso de anticonvulsivantes, reações alérgicas e medicamentos utilizados

História familiar para doenças oncológicas

### Exames de imagem

RM do crânio com contraste, incluindo as sequências T1, T2, T2 FLAIR, T1 pós-contraste, difusão (DWI), perfusão e imagem ponderada em susceptibilidade (SWI). A espectroscopia, embora não obrigatória, pode auxiliar na avaliação.

### Exames laboratoriais

Hemograma completo

Coagulograma

Bioquímica (incluindo eletrólitos e funções hepática e renal)

### Anatomia patológica

Análise morfológica

- Tipo celular
- Anaplasia
- Vascularização
- Necrose (padrão e extensão)
- Atividade mitótica

### Análise imuno-histoquímica

GFAP, AE1/AE3, IDH1, ATRX, p53, Ki67, H3K27M e H3K27me

### Análise molecular

Sequenciamento (NGS) para IDH1 e IDH2 é sugerido em pacientes com gliomas difusos não expressando por imuno-histoquímica a mutação de IDH1 R132H, nas seguintes situações:

- Pacientes com menos de 60 anos com gliomas difusos que se apresentam sem história pregressa de gliomas
- Pacientes que apresentam história pregressa de glioma difuso

Pesquisa da codeleção 1p/19q é recomendada para confirmar diagnóstico de oligodendroglioma

Pesquisa da metilação da região promotora de MGMT é recomendada em pacientes com diagnóstico de glioblastomas

# Tratamento

## Cirurgia

Se RM do crânio compatível, recomenda-se a ressecção macroscópica total.

Deve-se proceder com biópsia ou ressecção subtotal caso a ressecção completa não seja considerada segura (NE II/FR B).

### Considerações e bases científicas para recomendações

A cirurgia permanece como importante modalidade terapêutica e diagnóstica. No entanto, muitos gliomas são descobertos incidentalmente. Se o tumor for assintomático ou localizado em área eloquente, a decisão sobre ressecção cirúrgica pode ser mais complexa.

Inúmeros estudos retrospectivos foram realizados para avaliação entre observação com imagens seriadas *versus* ressecção cirúrgica precoce em pacientes com gliomas de baixo grau.

Um desses estudos avaliou dados de dois diferentes centros noruegueses, um que favorecia biópsia e observação, e o outro, ressecção cirúrgica precoce. O centro que favorecia ressecção precoce teve uma sobrevida global (SG) significativamente maior, com sobrevida em 5 anos de 74%, comparada a 60% no centro que favoreceu biópsia e observação<sup>3</sup>.

O grau de ressecção também parece impactar em SG. O estudo prospectivo de Kiliç et al. avaliou 28 pacientes com estratificação baseada na extensão da ressecção: total, subtotal, parcial e biópsia. O resultado demonstrou uma correlação entre a extensão da ressecção e a taxa de recorrência e diferenciação tumoral<sup>4</sup>.

## **Gliomas IDH-mutados grau 2 (Astrocitoma IDH mutado grau 2 e Oligodendroglioma IDH-mutado e 1p19q codeletado grau 2)**

### **Tratamento adjuvante**

Importante: a medicação Procarbazina não está aprovada pela ANVISA para comercialização no Brasil.

#### **Baixo risco submetidos a ressecção macroscópica total**

- Observação (NE II/FR B)
- RT seguida de 6 ciclos de PCV (Procarbazina 60mg/m<sup>2</sup> VO diariamente por 2 semanas (D8 ao D21), Lomustina 110mg/m<sup>2</sup> VO no D1 e Vincristina 1,4mg/m<sup>2</sup> EV do D8 ao D29, a cada 6 a 8 semanas) (NE II/FR B)
- RT seguida de 6 a 12 ciclos de Temozolamida adjuvante (150 a 200mg/m<sup>2</sup>/dia VO por 5 dias, a cada 4 semanas) (NE II/FR B)

#### **Alto risco submetidos a ressecção macroscópica total**

- RT seguida PCV 6 ciclos (NE I/FR A)
- RT seguida de Temozolamida adjuvante 6-12 ciclos (NE II/FR B)
- Observação (pacientes altamente selecionados) (NE IB/FR B)

#### **Ressecção parcial ou somente biopsia**

- RT seguida de PCV 6 ciclos (NE I/FR A)
- RT seguida de Temozolamida adjuvante (NE II/FR B)



#### **Considerações e bases científicas para recomendações**

Os pacientes com gliomas de baixo grau são estratificados em baixo ou alto risco com base em características clínicas (idade > 40 anos, KPS < 70, sintomas neurológicos à apresentação inicial e diferenciação astrocitária)<sup>5</sup> e extensão de ressecção.

Na era da nova classificação dos gliomas de baixo grau, quando as alterações moleculares tornaram-se parte importante do diagnóstico, o manejo de pacientes IDH-selvagem ainda é incerto e a observação não se faz atrativa nesse cenário, mesmo em ressecções completas, devido ao caráter agressivo da doença.

A RT adjuvante isolada (doses de 50 a 54Gy em frações de 1,8 a 2Gy por 5 a 6 semanas), quando comparada a observação com tratamento radioterápico na progressão da doença, não demonstrou ganho de SG em estudos fase III<sup>6</sup>. Sendo assim, e considerando os efeitos a longo prazo dessa modalidade, não se indica rotineiramente a RT isolada após tratamento cirúrgico inicial.

O estudo fase III RTOG 9802 randomizou pacientes com gliomas grau 2 de alto risco para RT isolada ou RT seguida de QT (PCV: lomustina, procarbazona e vincristina)<sup>7</sup>. Após um seguimento prolongado (mediana de 11,9 anos), observou-se um ganho significativo em SG com a terapia combinada (SG mediana de 13,3 *versus* 7,8 anos). Análise molecular post-hoc recentemente publicada demonstrou benefício do tratamento com PCV nos gliomas de alto risco IDH-mutados com e sem a codeleção 1p19q (HR 0,21; p=0,029 e HR 0,38; p=0,013 respectivamente), sem impacto em SG nos gliomas IDH-selvagens (HR 0,96; p=0,94)<sup>8</sup>.

Apesar da existência de dados robustos para o uso de PCV adjuvante, este esquema tem sido amplamente substituído por temozolomida nos últimos estudos clínicos devido ao melhor perfil de toxicidade e à expectativa de que ambos agentes alquilantes devam ter eficácia similar. No entanto, a comparação direta desses dois esquemas ainda está para ser completada.

O estudo fase II RTOG 0424 investigou a RT com temozolomida concomitante e adjuvante comparada a controles históricos, demonstrando ganho de SG<sup>9</sup>.

## Doença recorrente

### Cirurgia

Cirurgia com ressecção macroscópica total (NE II/FR B)

Caso a ressecção não seja possível, nova biópsia é recomendada (se alteração de imagem sugerir transformação para alto grau) (NE II/FR A)

### Tratamento adjuvante

Pacientes em observação (sem adjuvância prévia)

- RT (54Gy) seguida de PCV 6 ciclos como tratamento definitivo (em pacientes não abordados cirurgicamente) ou como adjuvância após nova ressecção (NE I/FR A)
- RT (54Gy) seguida de Temozolamida adjuvante 6 a 12 ciclos (NE II/FR A)
- RT isolada em casos selecionados (NE II/FR B)

## Pacientes submetidos à RT prévia

- Mudança de regime quimioterápico, caso haja progressão em vigência de tratamento adjuvante inicial (NE II/FR A)
- Considerar re-irradiação seguida de QT (esquema a depender de tratamento prévio), especialmente se RT prévia há mais de 2 anos ou nova lesão fora do campo inicial (NE II/FR B)
- QT isolada (NE II/FR A)
  - PCV
  - Regimes baseados em platina



### Considerações e bases científicas para recomendações

As recomendações de tratamento quimioterápico na doença recorrente em pacientes tratados previamente com RT e QT são baseadas em estudos fase II, como o uso de temozolomida protraída, carboplatina e etoposídeo<sup>10-12</sup>. Existem poucos dados em relação ao tratamento de pacientes com gliomas de baixo grau recorrente ou em progressão que não receberam RT previamente. Resultados do RTOG 9802 suportam o uso de RT seguida de PCV nesse grupo de pacientes<sup>7</sup>.

## Gliomas e Astrocitomas IDH-mutados graus 3 e 4

RT (60Gy/30 frações) seguido de Temozolamida adjuvante 12 ciclos (NE I/FRA)

RT (60Gy) + Temozolamida concomitante, seguido de Temozolamida adjuvante 12 ciclos (NE III/FR B)

Pacientes que não toleram o tratamento multimodal por idade ou comorbidades

- Temozolamida adjuvante 12 ciclos (NE II/FR B)
- RT isolada (NE II/FR B)
- Terapia de suporte isolada (NE IV/FR B)



### Considerações e bases científicas para recomendações

A primeira análise interina do estudo randomizado CATNON, de quatro braços contendo 748 pacientes portadores de gliomas grau 3 não-codeletados 1p19q, demonstrou que os pacientes tratados com RT seguido de temozolomida tiveram aumento da SLP (19 *versus* 42,8 meses;  $p=0,003$ ) e SG (41,1 *versus* mediana ainda não alcançada;  $p<0,0001$ ) comparado à RT isolada. A segunda análise interina deste mesmo trabalho não demonstrou benefício em temozolamida concomitante à RT com SG 66,9 *versus* 60,4 meses sem concomitância (HR 0,97;  $p=0,76$ ) e confirmou benefício da manutenção em SG (82,3 *versus* 46,9 meses; HR 0,64 IC 95% 0,52-0,79;  $p<0,0001$ ), definindo assim o tratamento padrão nos gliomas difusos grau 3 IDH-mutados, não codeletados<sup>13,14</sup>.

O estudo de fase III NOA-4 avaliou a RT isolada pós-operatória seguido de QT na progressão *versus* QT adjuvante isolada deixando a RT para progressão em 318 pacientes portadores de astrocitoma anaplásico (53%), oligoastrocitoma anaplásico (33%) e oligodendroglioma (14%). Os esquemas utilizados foram temozolomida ou PCV. Após seguimento mediano de 9,5 anos, não houve diferença no tempo para falência do tratamento – que era o objetivo primário – ou na SG entre começar com a RT ou QT<sup>15</sup>.

## Oligodendroglioma IDH-mutado 1p19q codeletado grau 3

RT (60Gy) seguido de PCV 6 ciclos (NE I/FR A)

RT (60Gy) seguido de Temozolamida adjuvante 12 ciclos (NE II/FR B)



### Considerações e bases científicas para recomendações

Dois estudos randomizados demonstraram aumento da SLP e SG com o tratamento adjuvante com RT seguido de PCV em pacientes com oligodendrogliomas anaplásicos<sup>16-18</sup>.

O EORTC 26951 randomizou 368 pacientes para receberem radioterapia apenas ou seguido de 6 ciclos de PCV<sup>16</sup>. Após seguimento mediano de 60 meses, houve diferença na SLP favorecendo o braço da adição do PCV (23 *versus* 13 meses;  $p=0,003$ ) com diferença na SG após um seguimento mais prolongado (42 *versus* 31 meses;  $p=0,018$ )<sup>17</sup>. Os pacientes codeletados foram os que apresentaram melhor prognóstico e maior benefício da adição da QT.

O segundo estudo foi o RTOG 9402 com 291 pacientes portadores de oligodendrogliomas anaplásicos ou oligo-astrocitomas anaplásicos e corroborou os dados anteriores demonstrando aumento da SLP e SG com o tratamento multimodal de RT e PCV nos pacientes codeletados<sup>18</sup>.

Não há estudos randomizados de pacientes tratados isoladamente com QT comparando PCV e temozolomida. O estudo NOA4 (acima descrito) incluiu oligodendrogliomas anaplásicos, porém não tem poder estatístico suficiente para comparar desfechos entre os braços de PCV e temozolomida<sup>15</sup>. Devido à posologia, à tolerância e aos resultados positivos em outros subtipos de alto grau, o uso da temozolomida torna-se uma opção nesse cenário.

No entanto, é o estudo fase III CODEL (em andamento) que se propõe a comparar diretamente os dois regimes em gliomas grau 2 e 3 com codeleção de 1p/19q. Os dois braços do estudo são RT seguida de PCV e RT com Temozolomida concomitante e adjuvante. Os dados, ansiosamente aguardados, devem responder essa importante questão.

## Gliomas IDH-selvagem (Glioblastoma e Astrocitoma IDH-selvagem)

Idade < 70 anos e/ou bom PS (KPS  $\geq$  60%)

- RT 3D ou IMRT + Temozolamida concomitante, seguida de Temozolamida adjuvante 6 ciclos (NE I/FR A)

Idade  $\geq$  70 anos e bom PS (KPS  $\geq$  60%)

- RT hipofracionada (40Gy/15 frações) + Temozolamida concomitante, seguida de Temozolamida adjuvante 6 a 12 ciclos (NE I/FR A)

PS ruim (KPS < 60%)

- MGMT metilado: Temozolamida adjuvante 6 a 12 ciclos (NE II/FR B)
- MGMT não-metilado: RT isolada (40Gy/15 frações ou 25Gy/5 frações) (NE II/FR B)
- Terapia de suporte isolada (NE IV/FR B)



### Considerações e bases científicas para recomendações

O estudo do EORTC/NCIC randomizou 573 pacientes entre 18 e 70 anos portadores de GBM para receberem RT de campo envolvido apenas ou combinado a temozolomida diário seguido de temozolomida mensal por 6 ciclos<sup>19</sup>. O tratamento combinado foi associado a uma maior SG (14,6 *versus* 12,1 meses; HR 0,63;  $p < 0,0001$ ). O seguimento de longo prazo mostrou uma sobrevida de 27% em 2 anos no braço combinado *versus* 11% no braço da RT isolada<sup>20</sup>. A metilação do MGMT mostrou-se um fator prognóstico significativo de sobrevida e benefício da QT<sup>21</sup>, porém, na ausência de estratégias efetivas para os pacientes não-metilados, o tratamento combinado de RT com temozolomida seguido de manutenção continua sendo o padrão em pacientes jovens e com bom KPS.

Um estudo randomizado de fase III com 562 pacientes acima de 65 anos comparou RT hipofracionada (40Gy/15 frações) isolada *versus* associada a temozolomida concomitante e adjuvante. Houve aumento na SLP (5,3 *versus* 3,9 meses; HR 0,50;  $p < 0,001$ ) e SG (9,3 *versus* 7,6 meses; HR 0,67;  $p < 0,001$ ) no braço da terapia combinada consolidando o tratamento multimodal em pacientes idosos com boa condição clínica<sup>22</sup>.

Para avaliar o tratamento unimodal na população mais idosa, o estudo NOA-08, randomizou 373 pacientes > 65 anos portadores de GBM (90%) ou astrocitoma anaplásico (10%) para tratamento de radioterapia isolada (60Gy/30 frações) ou temozolomida 100mg/m<sup>2</sup>/dia por 7 dias a cada 14 dias<sup>23</sup>. Não houve diferença na SG entre os dois grupos. Também foi demonstrado que a presença de metilação do MGMT esteve associada a melhor sobrevida e os pacientes metilados tratados inicialmente com temozolomida tiveram maior tempo livre de evento, sendo o inverso para os pacientes não-metilados, ou seja, melhor desfecho quando inicialmente tratados com RT.

Já o estudo do Nordic Clinical Brain Tumor Study Group randomizou 342 pacientes portadores de GBM acima de 60 anos para um de três braços: RT na dose padrão de 60Gy/30 frações ou RT hipofracionada 34Gy/10 frações ou temozolomida 200mg/m<sup>2</sup>/dia por 5 dias a cada 28 dias<sup>24</sup>. O braço da temozolomida apresentou SG significativamente maior do que a RT padrão (8,3 *versus* 6,0 meses; HR 0,70; IC 95% 0,52-0,93), porém similar à RT hipofracionada (8,4 *versus* 7,5 meses; HR 0,82; IC 95% 0,63-1,06). Similar ao estudo anterior, pacientes metilados tratados com temozolomida tiveram maior SG do que os não-metilados (9,7 *versus* 6,8 meses; HR 0,34; IC 95% 0,34-0,93).

Dados de estudos retrospectivos são controversos. O estudo GLIOSTRY demonstrou aumento de SG (26,3 *versus* 16,7 meses;  $p < 0,001$ ) e SLP (14,3 *versus* 8,4 meses;  $p < 0,001$ ) nos pacientes tratados com mais de 6 ciclos de temozolomida<sup>25</sup>. Já outra análise retrospectiva de 4 estudos randomizados de fase III, com 642 pacientes livres de progressão após 6 ciclos de temozolomida adjuvante, demonstrou aumento de SLP, principalmente nos pacientes MGMT metilados (HR 0,80;  $P = 0,03$  para todo o grupo e HR 0,65;  $P = 0,0019$  para os metilados) sem diferença na SG (HR 0,92;  $P = 0,52$ )<sup>26</sup>.

Estudo prospectivo recentemente publicado não demonstrou benefício da manutenção além dos 6 ciclos de TMZ nos pacientes que não apresentaram progressão nos 6 ciclos, independentemente do status de metilação de MGMT<sup>27</sup>.

## Doença recorrente

Cirurgia com ressecção macroscópica total, especialmente se intervalo livre de progressão  $\geq 6$  meses (NE II/FR B)

Mudança de regime quimioterápico caso haja progressão em vigência de tratamento adjuvante inicial ou em intervalo menor que 6 meses após término do mesmo (NE II/FR A)

Considerar re-irradiação seguida de QT (esquema a depender de tratamento prévio), especialmente se RT prévia  $> 2$  anos ou nova lesão fora do campo inicial (NE II/FR B)

QT isolada (NE IIB/FR A)

- Temozolomida isolada
- Lomustina isolada
- PCV
- Irinotecano;
- Regimes baseados em platina

Bevacizumabe 10mg/kg EV a cada 2 semanas + QT (especialmente em pacientes com edema cerebral e dependentes de corticoterapia) (NE II/FR B)

Terapia de suporte clínico isolada (NE IV/FR B)



### Considerações e bases científicas para recomendações

Pacientes com glioma de alto grau recorrente apresentam SG mediana menor que 1 ano e quase sempre estão sintomáticos. Portanto o tratamento deve levar em conta o estado geral do paciente e o suporte clínico paliativo é muito importante.

Não há evidências de que a reoperação possa aumentar a sobrevida. Pacientes com bom PS, longo intervalo sem progressão e sem envolvimentoependimário parecem obter maior benefício<sup>28</sup>.

Lomustina, temozolomida e bevacizumabe são os agentes mais estudados no glioma de alto grau recorrente.

O retratamento com temozolomida, em dose tradicional ou intensa, pode ser utilizado especialmente em pacientes com longo intervalo para progressão e MGMT metilado. O estudo de fase II RESCUE avaliou temozolamida 50mg/m<sup>2</sup>/dia de forma contínua. A SLP em 6 meses foi maior para pacientes que completaram a terapia adjuvante<sup>29</sup>.

Bevacizumabe foi estudado de forma isolada ou combinado à QT, como lomustina e irinotecano. O estudo randomizado BELOB, comparou 2 braços: lomustina isolada 110mg/m<sup>2</sup> a cada 6 semanas e lomustina 90mg/m<sup>2</sup> a cada 6 semanas com bevacizumabe 10mg/kg a cada 2 semanas. O acréscimo do bevacizumabe melhorou a SLP e taxa de resposta, mas não a SG, dado esse confirmado em trabalho de fase III EORTC 26101<sup>30</sup>.

A combinação com irinotecano se baseia em estudos de fase II e a dose deve ser ajustada de 125mg/m<sup>2</sup> EV a cada 2 semanas, para 350mg/m<sup>2</sup> EV a cada 2 semanas, caso o paciente faça uso de drogas indutoras de enzimas hepáticas.

## Terapia alvo

Pacientes com mutação BRAF V600E: uso da associação de Dabrafenibe + Trametinibe

Pacientes com fusão do gene NTRK: Larotrectinibe ou Entrectinibe



### Considerações e bases científicas para recomendações

Vale salientar dois dados importantes em 2021, mas com tratamento ainda não aprovado pela ANVISA para esta população.

Mutações de BRAF V600E são identificados em 5-15% dos gliomas de baixo grau, 10% dos astrocitomas pilocíticos e menos frequentemente nos gliomas de alto grau, correspondendo a 3% dos GBM.

Estudo fase II, The ROAR trial, avaliou o uso de dabrafenibe 150mg, duas vezes por dia, em associação ao trametinibe 2mg por dia, em pacientes com gliomas de alto e baixo grau refratários ou recorrentes, evidenciando benefício em taxa de resposta objetiva e benefício clínico durável<sup>31</sup>.

A fusão do gene NTRK ocorre em mais de 2% dos adultos com tumores primários do SNC e em cerca de 5,3% dos gliomas de alto grau pediátricos e 2,5% dos gliomas pediátricos de baixo grau. Estudos avaliando o uso de larotrectinibe em pacientes com tumores primários de SNC recorrentes e refratários com presença de fusão do gene NTRK evidenciaram ganho de 30% de taxa de resposta (IC 95% 16-49) em tumores de alto e baixo grau, independente do subtipo e do tipo de fusão do gene NTRK. A taxa de controle da doença em 24 semanas foi de 73%. A dose recomendada para adultos é de 100mg, duas vezes por dia<sup>32</sup>.

## Seguimento

### **Procedimentos e exames a serem realizados (NE II/FR B)**

- História e exame neurológico, com ênfase em novos sintomas, a cada 3-6 meses;
- RM do crânio a cada 3 a 6 meses por 5 anos e, após, a cada 6-12 meses.



#### **Considerações e bases científicas para recomendações**

Não existem recomendações baseadas em estudos randomizados para seguimento de gliomas de alto grau. Deve-se levar em consideração a SLP e agressividade da doença, valorizando mudanças no quadro clínico do paciente, além da imagem. Importante no seguimento saber diferenciar efeitos do tratamento (necrose e pseudoprogessão) de uma real progressão de doença, algo nem sempre factível. Métodos avançados de imagem, como RM de crânio com espectroscopia e perfusão, são indicadas quando há alteração de imagem e é fundamental fazer avaliações comparativas.

## Referências

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2021 Aug 2;23(8):1231–51.
2. Nayak L, DeAngelis LM, Brandes AA, Peereboom DM, Galanis E, Lin NU, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. *Neuro-Oncology*. 2017 May 1;19(5):625–35.
3. Jakola AS, Myrnes KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgård G, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA*. 2012 Nov 14;308(18):1881–8.
4. Kiliç T, Ozduman K, Elmaci I, Sav A, Necmettin Pamir M. Effect of surgery on tumor progression and malignant degeneration in hemispheric diffuse low-grade astrocytomas. *J Clin Neurosci*. 2002 Sep;9(5):549–52.
5. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2002 Apr 15;20(8):2076–84.
6. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Oct 1;36(3):549–56.
7. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7;374(14):1344–55.
8. Bell EH, Zhang P, Shaw EG, Buckner JC, Barger GR, Bullard DE, et al. Comprehensive Genomic Analysis in NRG Oncology/RTOG 9802: A Phase III Trial of Radiation Versus Radiation Plus Procarbazine, Lomustine (CCNU), and Vincristine in High-Risk Low-Grade Glioma. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 10;38(29):3407–17.
9. Fisher BJ, Pugh SL, Macdonald DR, Chakravarti A, Lesser GJ, Fox S, et al. Phase 2 Study of a Temozolomide-Based Chemoradiation Therapy Regimen for High-Risk, Low-Grade Gliomas: Long-Term Results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2020 Jul;107(4):720–5.
10. Kesari S, Schiff D, Drappatz J, LaFrankie D, Doherty L, Macklin EA, et al. Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. *Clin Cancer Res*. 2009 Jan 1;15(1):330–7.

- 11.** Moghrabi A, Friedman HS, Ashley DM, Bottom KS, Kerby T, Stewart E, et al. Phase II study of carboplatin (CBDCA) in progressive low-grade gliomas. *Neurosurg Focus*. 1998 Apr 15;4(4):e3.
- 12.** Brandes AA, Basso U, Vastola F, Tosoni A, Pasetto LM, Jirillo A, et al. Carboplatin and teniposide as third-line chemotherapy in patients with recurrent oligodendroglioma or oligoastrocytoma: a phase II study. *Ann Oncol*. 2003 Dec;14(12):1727–31.
- 13.** van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1645–53.
- 14.** van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):813–23.
- 15.** Wick W, Roth P, Hartmann C, Hau P, Nakamura M, Stockhammer F, et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro Oncol*. 2016 Nov;18(11):1529–37.
- 16.** van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJB, Bernsen HJJA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2715–22.
- 17.** van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre JY, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 20;31(3):344–50.
- 18.** Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 20;31(3):337–43.
- 19.** Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):987–96.

- 20.** Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009 May;10(5):459–66.
- 21.** Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):997–1003.
- 22.** Perry JR, Laperriere N, O’Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017 Mar 16;376(11):1027–37.
- 23.** Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jul;13(7):707–15.
- 24.** Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Sep;13(9):916–26.
- 25.** Ruda R, Lombardi G, Scoccianti S, Pasqualetti F, Silvani A, Santoni M, et al. Does the duration of adjuvant temozolomide impact survival in glioblastoma patients? A retrospective analysis from an Italian registry (GLIOSTRY). *J Clin Oncol.* 2016 May 20;34(15\_suppl):2047–2047.
- 26.** Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, Kim MM, Burt Nabors L, Mason WP, et al. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro Oncol.* 2017 Aug 1;19(8):1119–26.
- 27.** Balana C, Vaz MA, Manuel Sepúlveda J, Mesia C, Del Barco S, Pineda E, et al. A phase II randomized, multicenter, open-label trial of continuing adjuvant temozolomide beyond 6 cycles in patients with glioblastoma (GEINO 14-01). *Neuro Oncol.* 2020 Dec 18;22(12):1851–61.
- 28.** Park CK, Kim JH, Nam DH, Kim CY, Chung SB, Kim YH, et al. A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2013 Aug;15(8):1096–101.
- 29.** Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 20;28(12):2051–7.

- 30.** Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1954–63.
- 31.** Wen PY, Stein A, van den Bent M, De Greve J, Wick A, de Vos FYFL, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):53–64.
- 32.** Doz F, van Tilburg CM, Geoerger B, Højgaard M, Øra I, Boni V, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors. *Neuro-Oncology*. 2021 Nov 27;noab274.

## Acompanhe mais discussões sobre o tema no Board Review da SBOC



Escaneie o código acima ou acesse  
[www.s boc.org.br/board-review-s boc-2021](http://www.s boc.org.br/board-review-s boc-2021)