

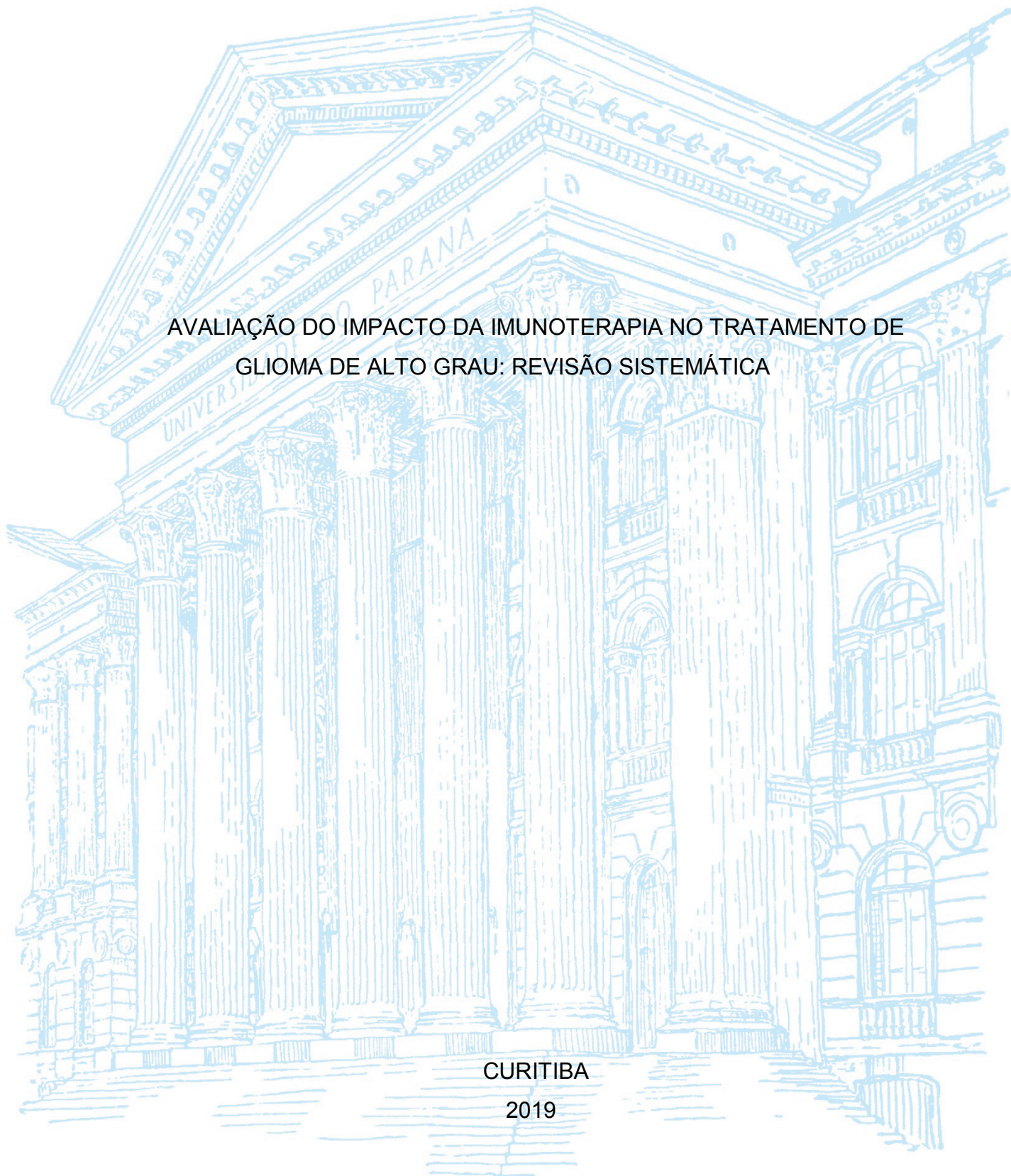
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ALCINDO DE SOUZA REIS JUNIOR

AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DE
GLIOMA DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA

CURITIBA

2019



ALCINDO DE SOUZA REIS JUNIOR

AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DE
GLIOMA DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor Ciências da Saúde, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Coorientadora: Dra. Wáleri Christini Torelli
Reis

CURITIBA

2019

Reis Junior, Alcindo de Souza

Avaliação do Impacto da Imunoterapia no tratamento de glioma de alto grau
[recurso eletrônico] : revisão sistemática / Alcindo de Souza Reis Junior – Curitiba,
2019.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná,
2019.

Orientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo

Coorientadora: Professora Dra. Wálteri Christini Torelli Reis

1. Imunoterapia. 2. Glioma. 3. Vacinas. 4. Ensaio clínico. I. Pontarolo, Roberto.
II. Reis, Wálteri Christini Torelli. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.5072



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÉUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **ALCINDO DE SOUZA REIS JUNIOR** intitulada: **AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DE GLIOMA DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA**, após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua

aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 29 de Março de 2019.

ROBERTO PONTAROLO

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

GERUSA CLAZER HALILA

Avaliador Externo (UEPG)

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Avaliador Externo (UFPR)

A Paula meu amor e aos meus filhos Lucas e Felipe

Aos meus pais e irmãos

Ao meu querido cunhado Fernando

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e todo universo conspirando para nossa evolução constante.

Agradeço enormemente a minha família por apoiar e acompanhar ativamente em toda jornada, pessoas iluminadas que possibilitaram, dedicaram e nos emocionamos juntos neste período de conquistas. Com muito amor especialmente agradeço a minha esposa Paula e meus filhos pela compreensão, dedicação, superação que possibilitaram enfrentar todas dificuldades e saudades durante os dias distante deles.

Ao meu pai Alcindo e minha mãe Isabel por estarem presentes dando suporte e sempre incentivando, propiciando e demonstrado forças sobrenaturais em muitos períodos para que eu e meus irmãos tivéssemos uma educação com muito amor e desenvolvêssemos nossos estudos. Não sendo diferente nestes dois últimos anos em que cuidaram excepcionalmente juntamente com a Paula meu amor de nossa família e negócios.

Agradeço a minha irmã, coorientadora e meu bem Wáleri Reis pelo incentivo constante participação efetiva com conselhos, ensinamentos, atenção e amor. A admiração por ela me inspira para continuar sempre com dedicação e entusiasmo em nossos projetos. Ela possibilitou um período muito feliz de proximidade, alegrias e amadurecimentos com meu cunhado e grande amigo Fernando.

Agradeço ao Fernandinho meu cunhado pela grande honra de podermos conviver com momentos muito felizes e pôr nossa proximidade no período em que esteve presente fisicamente. Agora está presente sempre espiritualmente e em nossos corações.

Agradeço a Universidade Federal do Paraná e todos professores envolvidos no programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas por toda estrutura e ensinamentos.

Agradeço aos muitos colegas os quais pude conviver e agradeço aos amigos que conquistei e foram fundamentais para continuar e não desistir diante das dificuldades.

Agradeço a minha amiga Fernanda Saad pelo apoio e ajuda durante estes dois anos que sempre pronta para compartilhar conhecimentos, dar opiniões e incentivos importantes no desenvolvimento deste estudo.

Agradeço aos amigos Alan, Victor, Fernanda, Rebeca, Mariana e Melissa que convivi e deixaram tudo um pouco mais leve em nossos horários de intervalo para um café, compartilhar conhecimentos e claro sempre uma boa risada. Pessoas especiais que estarão sempre em minhas recordações.

Agradeço a todos envolvidos ao Grupo de Estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (GEATS) pela convivência e trocas de conhecimentos.

Especial agradecimento aos meus amigos da vida e de trabalho, Wallace, Aline, Bruna e Natália muito obrigado pelos ensinamentos, apoio e toda ajuda no desenvolvimento do estudo. Pessoas queridas que ajudaram a enfrentar as dificuldades nos dias mais tristes de evolução da doença do Fernandinho.

Agradeço também ao meu amigo Rafael Marinho por toda dedicação e apoio para o desenvolvimento do projeto e de todos outros trabalhos que desenvolvemos.

Por fim agradeço ao meu orientador Roberto Pontarolo por todo acompanhamento com dedicação, conselhos pertinentes e objetivos. Certo dia em uma de nossas conversas com toda sua serenidade falou que devemos oferecer sempre o nosso melhor, o que me marcou por estar um pouco aflito pelo retorno ao ambiente acadêmico e seus desafios. Tento me espelhar em algumas de suas qualidades que admiro como a capacidade e sabedoria de se relacionar com as mais diferentes pessoas e suas, suas particularidades, personalidades e o incrível dom de lecionar e conseguir identificar as necessidades de seus alunos para ensinar sempre oferecendo o seu melhor.

Todos os dias quando acordo

Não tenho mais

O tempo que passou

Mas tenho muito tempo

Temos todo o tempo do mundo (Renato, 1986.)

RESUMO

Os gliomas de alto grau consistem em tumores cerebrais primários caracterizados pela rápida progressão e mau prognóstico, apesar do arsenal terapêutico disponível atualmente. As imunoterapias emergem como uma nova perspectiva para o tratamento de gliomas. Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo investigar imunoterapias alvo-específicas no tratamento de gliomas, destacando seu perfil de efetividade e toxicidade. Para tal, foi conduzida revisão sistemática nas bases de dados Pubmed e Scopus utilizando os descritores “glioma”, “immunotherapy”, “immuno”, “vacines”, “clinical trial” e seus sinônimos. Na busca inicial dos estudos primários controlados, foram incluídos ensaios randomizados (ECR) e não randomizados (ECNR) que descreveram imunoterapias para o tratamento de gliomas de alto grau em humanos. Posteriormente, foram observados os critérios de exclusão, consistindo em estudos com radioimunoterapia ou administração intracraniana de terapias, além daqueles ensaios não escritos em algarismos romanos. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada pelas ferramentas de risco de viés da Colaboração Cochrane RoB e ROBBIBS-I para ECR e ECNR, respectivamente. Após triagem pelos títulos e resumos e leitura na íntegra dos estudos selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade, foram incluídos 18 estudos clínicos, sendo sete destes randomizados (39,0%). Em relação a todas as intervenções imunoterápicas, 14 tratava-se de imunoterapia celular (77,8%), 1 baseada em caráter peptídico (5,5%), 2 utilizando anticorpo monoclonal (11,1%) e 1 viral e/ou nucleotídica (5,5%). Vale destacar também que, dentre os 14 estudos controlados que relataram desfechos de SG e/ou TLD, 12 desses (85,7%) foram com intervenções baseadas em CD.

Outrossim, sete (38,8%) ensaios clínicos demonstraram impacto positivo na sobrevida livre de doença. Além disso, quatro estudos relataram melhoria da qualidade de vida nos pacientes tratados com imunoterapia. Na avaliação da qualidade dos ECR, foi observado que a maioria dos estudos (cerca de 90%) apresentou alto risco de viés, pelo domínio “outras fontes de viés”. Paralelamente, 50% dos estudos apresentou alto risco de viés para os domínios de performance e detecção. Em relação aos ECNR, a maioria dos estudos apresentaram moderada qualidade (65%). Ademais, cerca de 27% dos estudos foram classificados como grave risco de viés. As intervenções baseadas em células dendríticas demonstraram resultados promissores no que tange ao tratamento de gliomas, por se tratar de uma terapia-alvo pouca tóxica aos pacientes e com um perfil de eficácia evidenciado por ensaios clínicos controlados. Contudo, a evidência da eficácia dessa vacina ainda continua incerta, uma vez que estudos mais robustos são necessários para geração de melhores evidências. A presente revisão conclui que, apesar de promissora, a terapia com imunoterápicos, em especial as relacionadas às células dendríticas, ainda necessita de estudos adicionais, visto a comprovada limitação da qualidade metodológica dos estudos analisados, elevada heterogeneidade entre eles, bem como falta de dados reportados por parte dos autores. Além disso, mais estudos correlacionando os biomarcadores e sobrevida nas intervenções em gliomas devem ser conduzidos para investigar provável influência no prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: Imunoterapia, glioma, vacinas, ensaios clínicos.

ABSTRACT

High-grade gliomas consist of primary brain tumors characterized by rapid progression and poor prognosis, despite the currently available therapeutic arsenal. Immunotherapies emerge as a new perspective for the treatment of gliomas. In this sense, the present work aimed to investigate target-specific immunotherapies in the treatment of gliomas, highlighting its profile of effectiveness and toxicity. To do this, a systematic review was conducted on the Pubmed and Scopus databases using the descriptors "glioma", "immunotherapy", "immuno", "vacines", "clinical trial" and their synonyms. In the initial search for controlled primary studies, randomized (ECR) and non-randomized (ECNR) trials that described immunotherapies for the treatment of high-grade gliomas in humans were included a priori. Subsequently, the exclusion criteria were observed, consisting of studies with radioimmunotherapy or intracranial administration of therapies, in addition to those tests not written in Roman numerals. The quality of included studies was assessed by the Cochrane Collaboration RoB and ROBBIBS-I bias risk tools for ECR and ECNR, respectively. After screening the titles and abstracts and reading the selected results according to the eligibility criteria, 18 clinical studies were included, of which seven were randomized (39.0%). For all immune guidelines, 14 were cellular immunotherapy (77.8%), 1 based on peptide (5.5%), 2 with monoclonal antibodies (11.1%) and 1 viral and / or nucleotide (5.5%). It is also worth noting that among the 14 controlled studies reporting OS and / or PFS outcomes, 12 of these (85.7%) were with DC-based anchors.

In addition, seven (38.8%) marriages showed a positive impact on disease-free survival. In addition, four studies reported improved quality of life in patients with immunotherapy. In the evaluation of the quality of the ECR, it was observed that most of the studies (about 90%) presented a high bias risk, due to the "other sources of bias" domain. At the same time, 50% of the studies presented a high bias risk for the performance and detection domains. Regarding NRTIs, most of the studies presented moderate quality (65%). In addition, about 27% of the studies were classified as serious risk of bias. The interventions based on dendritic cells have shown promising results regarding the treatment of gliomas, because it is a target therapy that is not very toxic to patients and has an efficacy profile evidenced by controlled clinical trials. However, evidence of the effectiveness of this vaccine remains uncertain, as more robust studies are needed to generate better evidence. The present review concludes that, although promising, therapy with immunotherapeutics, especially those related to dendritic cells, still needs additional studies, since the proven limitation of the methodological quality of the studies analyzed, high heterogeneity among them, as well as lack of data reported by the authors. In addition, further studies correlating biomarkers and survival in glioma interventions should be conducted to investigate likely influence on patient prognosis.

Keywords: Immunotherapy, glioma, vacines, clinical trial.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| FIGURA 1 – ATIVIDADE ENZIMÁTICA DAS ISOFORMAS IDH, TIPO SELVAGEM E MUTANTE..... | 27 |
| FIGURA 2 – REPARAÇÃO DO DNA MEDIADA PELA ENZIMA MGMT..... | 29 |
| FIGURA 3 – CODELEÇÃO 1p/19q..... | 30 |
| FIGURA 4 – FLUXOGRAM DA CLASSIFICAÇÃO DE GLIOMAS DIFUSOS (OMS) | 31 |
| FIGURA 5 – NÍVEIS HIERÁRQUICOS DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS | 37 |
| Figura 6. Etapas de uma revisão sistemática | 41 |
| FIGURA 7 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS | 45 |
| FIGURA 8 – AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE | 59 |
| FIGURA 9 – AVALIAÇÃO POR ESTUDO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE | 59 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| QUADRO 1 – GRAU DOS GLIOMAS SEGUNDO OMS 2016..... | 24 |
| QUADRO 2 – ADAPTAÇÃO DE COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (CTCAE) – VERSION 4.0..... | 34 |
| QUADRO 3 – ESCALA DE DESEMPENHO DE KARNOFSKY..... | 35 |
| QUADRO 4 – ETAPAS DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA | 38 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1 – ESTUDOS COM IMPACTO POSITVO NA SOBREVIDA GLOBAL (SG) E/OU TEMPOLIVRE DE DOENÇA (TLD)..... | 47 |
| TABELA 2– DESFECHOS DOS ESTUDOS CLÍNICOS COM IMUNOTERÁPICOS PARA TRATAMENTO DE GLIOMA AVALIADOS NO PROCESSO DE TRIAGEM..... | 51 |
| TABELA 3– PRINCIPAIS RESULTADOS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS..... | 55 |
| TABELA 4 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS CLÍNICOS NÃO RANDOMIZADOS..... | 61 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------------|--|
| 2HG | – R (-) - 2-hidroxiglutarato |
| ATRX | – Alpha-talassemia/mental retardation syndrome X-linked |
| GAA | – Antígeno associado ao glioma |
| GSC | – Antígenos de células stem-like |
| A | – Astrocitoma |
| AA | – Astrocitoma anaplásico |
| PXA | – Astrocitoma pleomórfico recorrente maligno |
| ATRT | – Atypical Teratoid Rhabdoid Tumors |
| AFTV | – Autologous formalin-fixed tumor vaccine |
| BHE | – Barreira hematoencefálica |
| DC | – Célula dendrítica |
| LAK | – Célula matadora ativada por linfocina |
| CIK | – células autólogas induzida por citocinas |
| CD | – Células dendríticas |
| LAK | – Células killer ativadas por linfocinas |
| CIK | – Células Natural Killer |
| CLT | – Células T citotóxicas |
| HPCR | – Células-tronco progenitoras hematopoiéticas |
| PCR | – Células–tronco progenitoras hematopoiéticas |
| CTCAE | – Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| MLC | – Cultura mista de linfócitos |
| DS | – Debulking |
| DANT | – Doenças de agravo não transmissíveis |
| STD | – Dose padrão |
| ECR | – Ensaio clínico randomizados |
| ATRT | – Ependimoma |
| KPS | – Escala de desempenho de Karnofsky |
| EUA | – Estados Unidos da América |
| EGFR vIII | – Fator de crescimento epidérmico variante III |
| TGF- β 2 | – Fator de crescimento β 2 |
| GM-CSF | – Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos |

| | |
|-------|---|
| CSF | – Fator estimulante de colônias |
| PHA | – Fito-hemaglutinina |
| AGG | – Ganglioglioma anaplásico |
| B7-2 | – Gene B7-2 |
| GBM | – Glioblastoma multiforme |
| DIPG | – Glioma pontino intrínseco difuso |
| HGG | – Gliomas de alto grau |
| GC | – Grupo controle |
| GI | – Grupo intervenção |
| HR | – Hazard ratio |
| FISH | – Hibridização in situ fluorescente |
| DTH | – Hipersensibilidade do tipo tardia |
| IHC | – Imunohistoquímica |
| PBSCT | – Imunoterapia de transplante periférico de células-tronco sanguíneas, |
| INCA | – Instituto Nacional do Câncer |
| IL | – Interleucina |
| IL-4 | – Interleucina 4 |
| IL-8 | – Interleucina 8 |
| ITQ | – Intervalo interquartil |
| IPI | – Ipilumabe |
| IDH | – Isocitrato desidrogenase |
| LAK | – Lymphokine-activated killer cells |
| ASL | – Linfócitos autólogos estimulados |
| TBH | – linfócitos B de glioma |
| PBL | – Linfócitos de sangue periférico |
| TIL | – Linfócitos infiltrados no tumor |
| ATL | – Lisado de tumor autólogo |
| md | – Mediana |
| MBE | – Medicina Baseada em Evidências |
| MDB | – Meduloblastoma |
| MGMT | – Metilação da O6-metilguanina-DNA metiltransferase |
| MT | – Mutação |

| | |
|-------------|--|
| N | – Não |
| NA | – Não aplicável |
| NI | – Não informado |
| ECNR | – Não randomizados |
| NR | – Não-relatado |
| Q3W | – Nivolumab 1 mg / kg + ipilimumab 3 mg / kg cada 3 semanas |
| NIVO | – Nivolumabe |
| Q3W | – Nivolumabe 1 mg / kg + ipilimumabe 3 mg / kg cada 3 semanas |
| Q2W;NIVO3 | – Nivolumabe 3 mg / kg a cada 2 semanas |
| MGMT | – O6-metilguanina-DNA metiltransferase |
| AOA | – Oligoastrocitoma anaplásico |
| AO | – Oligodendrioma anaplásico |
| OD | – Oligodendroglioma |
| OMS | – Organização Mundial de Saúde |
| PEPvIII-KLH | – Peptídeo com uma cisteína terminal com a mutação EGFRvIII |
| PVSRIPO | – Polio-rinovírus não patogênico recombinante quimera |
| PRISMA | – Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses |
| PN | – Provavelmente não |
| PS | – Provavelmente sim |
| OS | – Provavelmente sim |
| 2HG | – R (-) - 2-hidroxiglutarato |
| Rx | – Radioterapia |
| RT | – Radioterapia |
| PCR | – Reação em cadeia da polimerase |
| EGFRv-III | – Receptor do fator de crescimento variante – III |
| TRL | – Receptor Toll-like |
| RM | – Ressonância magnética |
| RS | – Revisão sistemática |
| S | – Sim |
| SNC | – Sistema nervoso central |
| SG | – Sobrevida global |
| SLD | – Sobrevida livre de doença |

| | |
|-------|---|
| TMZ | – Temozolomida |
| TLD | – Tempo livre de doença |
| WT | – Tipo selvagem |
| TERT | – Transcriptase reversa da telomerase |
| HDC | – Tratamento com quimioterapia de alta dose |
| WT-1 | – Tumor de Wilms-1 |
| PNET | – Tumores neuroectodérmicos primitivos |
| Gy | – Unidade no Sistema Internacional de Unidades de dose absorvida |
| DCVax | – Vacina de células dendríticas pulsadas com lisado de tumor autólogo |
| PXA | – Xantoastrocitoma pleomórfico |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 21 |
| 2 OBJETIVOS | 23 |
| 2.1 OBJETIVO GERAL | 23 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 23 |
| 3 REVISÃO DA LITERATURA | 24 |
| 3.1 EPIDEMIOLOGIA..... | 25 |
| 3.2 DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DOS GLIOMAS | 26 |
| 3.2.1 Mutações específicas no gene que codifica a isocitrato desidrogenase (IDH)..... | 27 |
| 3.2.2 Metilação do gene MGMT | 28 |
| 3.2.3 Codeleção cromossomal 1p/19q | 29 |
| 3.3 TRATAMENTO | 32 |
| 3.4 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA | 36 |
| 3.4.1 Revisão Sistemática..... | 37 |
| 4 MÉTODO | 41 |
| 4.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA | 41 |
| 4.1.1 Critérios de Inclusão..... | 42 |
| 4.1.2 Critérios de Exclusão | 42 |
| 4.1.3 Avaliação da qualidade | 43 |
| 5 RESULTADOS | 45 |
| 5.1 COLETA DE DADOS | 45 |
| 5.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE | 59 |
| 6 DISCUSSÃO | 62 |
| 7 CONCLUSÕES | 66 |
| REFERÊNCIAS | 67 |
| APÊNDICE A – ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA | 75 |
| APÊNDICE B – ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA APÓS A LEITURA NA ÍNTEGRA E JUSTIFICATIVAS | 76 |
| APÊNDICE C – DADOS BASAIS DOS ESTUDOS CLÍNICOS SOBRE GLIOMAS DE ALTO GRAU | 85 |

| | |
|--|------------|
| APÊNDICE D – RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DE VIÉS DE CONFUNDIMENTO | 95 |
| APÊNDICE E – RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DE VIÉS DE SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES | 98 |
| APÊNDICE F – RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DE VIÉS DE CLASSIFICAÇÃO DAS INTERVENÇÕES | 99 |
| APÊNDICE G – RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DE VIÉS DEVIDO AO NÃO RECEBIMENTO DA INTERVENÇÃO ATRIBUÍDA | 100 |
| APÊNDICE H – RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DE VIÉS DE PERDAS | |
| 101 | |
| APÊNDICE I – RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DE VIÉS DE AFERIÇÃO DOS DESFECHOS | 102 |
| APÊNDICE J – RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DE VIÉS DE RELATO SELETIVO DOS REPORTES BIAS IN | 103 |
| APÊNDICE K – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA | 104 |

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias de caráter maligno (câncer), caracterizadas fundamentalmente pela proliferação desordenada das células, representam 21% das doenças de agravo não transmissíveis (DANT), as quais são responsáveis pela maior taxa de morbimortalidade em todo o mundo (Borges *et al.*). Em países desenvolvidos, o câncer é o principal responsável por óbitos, sendo a segunda principal causa em países em desenvolvimento (Torre, 2015; Gaspar, 2016). No Brasil, estima-se a ocorrência de aproximadamente 600 mil novos casos anualmente (Borges *et al.*, 2018a).

Dentro desse contexto, os gliomas representam a maior parte dos tumores cerebrais primários, acometendo três em cada 100.000 pessoas no mundo (Weller *et al.*, 2015). Apesar dos avanços científicos, o seu tratamento ainda é limitado e o prognóstico é desfavorável em tumores de alto grau, sendo o glioblastoma o tipo mais agressivo, representando em torno de 50% dos casos (Ostrom *et al.*, 2015). Considerando as características tumorais, os gliomas são primordialmente constituídos de tecido cuja origem celular baseia-se em células da neuroglia, à saber: células endimárias, oligodendrócitos e astrócitos. Estas, por sua vez, originam tipos de células neoplásicas distintas, conferindo características histológicas diferentes aos tumores (Louis *et al.*, 2016). Para cada um desses tipos celulares, existem neoplasias que abrangem um amplo espectro de agressividade biológica, cujo diagnóstico e prognóstico tem sido baseado não somente nas características histológicas do tumor, mas em aspectos genéticos e epigenéticos, auxiliando na caracterização molecular deste (Reifenberger *et al.*, 2017).

Os gliomas de alto grau (III e IV) são caracterizados por sua rápida progressão e podem ser classificados como astrocitomas anaplásicos (AA), oligodendrogliomas (OD), oligoastrocitomas anaplásicos (OA) e glioblastomas (GBM) (Louis *et al.*, 2016a; Wen; Kesari, 2008). Apesar dos inúmeros estudos relatados na literatura acerca de gliomas, o prognóstico de pacientes com tumores de alto grau ainda é desfavorável, destacando-se o fato de que mesmo com a terapia padrão a sobrevida dos pacientes em cinco anos gira em torno de apenas 10% (Stupp *et al.*, 2005; Stupp, Roger *et al.*, 2015). O tratamento padrão inclui cirurgia, para ressecção da maior extensão possível do tumor, radioterapia

(RT) e quimioterapia adjuvante, realizada comumente com a temozolomida (Buckner, 2003; Paszat *et al.*, 2001; Stupp *et al.*, 2015). Destarte, o desenvolvimento de novas abordagens para o tratamento de gliomas de alto grau é um tema de interesse científico ímpar, sendo de particular importância o desenvolvimento de novos agentes para tratar essa classe de tumores (Lim *et al.*, 2018).

Entre as alternativas de tratamento mais recentes destacam-se as imunoterapias antineoplásicas, as quais estimulam o sistema imunológico do hospedeiro a reconhecer as células cancerígenas. Contudo, a evidência de efetividade e segurança de tais tratamentos ainda é incipiente na literatura (Yu *et al.*, 2001; Fenstermaker *et al.*, 2004; Yu *et al.*, 2004).

Considerando o exposto, o presente trabalho objetivou fornecer a melhor evidência no que tange à terapia desse tipo de neoplasia, avaliando o padrão de efetividade e toxicidade de diferentes intervenções imunoterápicas no tratamento de gliomas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Sintetizar a evidência, partindo de estudos clínicos intervencionistas, no que tange a imunoterapias alvo-específicas no tratamento de gliomas de alto grau.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil das imunoterapias alvo-específicas utilizadas para o manejo de gliomas de alto grau;
- Avaliar o perfil de efetividade, considerando aumento de sobrevida global e livre da doença, de imunoterapias alvo-específicas associadas ao tratamento padrão;
- Avaliar o perfil de segurança das imunoterapias alvo-específicas;
- Observar o impacto das imunoterapias alvo-específicas impactos em qualidade de vida dos pacientes.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Os gliomas são tumores cerebrais primários que surgem no parênquima cerebral e possuem características histológicas das células neoplásicas semelhantes às células gliais normais (Louis *et al.*, 2016).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica os Gliomas e os subdivide em ordem crescente de malignidade segundo seu grau (grau I, II, III ou IV), conforme demonstrado no Quadro 1. Desse modo, são considerados tumores de baixo grau (I e II) aqueles com potencial proliferativo baixo e possibilidade de cura após ressecção cirúrgica. Em contrapartida, os tumores com grau mais elevado (III e IV) são mais agressivos, indicando assim um pior prognóstico (Gaspar, 2016; Louis *et al.*, 2016). Em geral, os pacientes com glioma de alto grau apresentam sinais e sintomas neurológicos subagudos e progressivos que variam de acordo com a localização do tumor no cérebro. A ressonância magnética (RM) do cérebro fornece evidência confirmatória de uma lesão em massa, mas um diagnóstico de tecido é, em última instância, necessário para distinguir gliomas de alto grau de outros tumores cerebrais primários e metastáticos (Paszat *et al.*, 2001; Louis *et al.*, 2018).

Atualmente, existe um protocolo para o tratamento de gliomas, consistindo em ressecção cirúrgica máxima segura, radioterapia e quimioterapia sistêmica (Stupp *et al.*, 2005; Stupp *et al.*, 2009; Stupp, R. *et al.*, 2015). Todavia, essas terapias apresentam eficácia limitada, com um alto índice de progressão tumoral entre os pacientes (Lim *et al.*, 2018).

QUADRO 1 – GRAU DOS GLIOMAS SEGUNDO OMS 2016

| Graus dos Gliomas | |
|--|-----|
| Astrocitomas difusos e Oligodendrogliomas | |
| Astrocitoma difuso, IDH mutante | II |
| Astrocitoma anaplásico, IDH mutante | III |
| Glioblastoma, IDH <i>wildtype</i> | IV |
| Glioblastoma, IDH mutante | IV |
| Oligodendroglioma, IDH mutante e com a codeleção 1p/19q | II |
| Oligodendroglioma anaplásico, IDH mutante e com a codeleção 1p/19q | III |
| Outros Astrocitomas | |

| | |
|--|-----|
| Astrocitoma pilocítico | I |
| Astrocitoma subependimário de células gigantes | I |
| Xantoastrocitoma pleomórfico | II |
| Xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico | III |
| Ependimomas | |
| Subependimoma | I |
| Ependimoma mixopapilar | I |
| Ependimoma | II |
| Ependimoma anaplásico | III |

FONTE: (Louis et al., 2016)

Gene que codifica a isocitrato desidrogenase do tipo 1 (IDH 1) e 2 (IDH 2), codeleção cromossomal 1p/19q

3.1 EPIDEMIOLOGIA

Os gliomas são os tumores cerebrais mais comuns em todo o mundo, representando 50% dos tumores cerebrais malignos. Caracterizam-se pela alta mortalidade e recorrência tumoral, com 189.000 novos casos e 142.000 mortes anualmente (Torre, 2015). No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) a incidência em homens de tumores no sistema nervoso central (SNC) é em média de 5,2 casos para 100.000 homens. Todavia, de cada 100.000 mulheres, aproximadamente 4,6 casos são registrados. Vale mencionar que, dentre as regiões de maior incidência, destaca-se a região sul do Brasil, com uma média de 9,3 casos, acima da média nacional. Desses casos relatados de tumor no SNC no Brasil, aproximadamente 70% dos relatos são de GBM (Borges *et al.*, 2018b). A incidência global anual de gliomas nos Estados Unidos da América (EUA) é de aproximadamente seis a cada 100.000 indivíduos. O glioblastoma, subtipo mais agressivo, representa em torno de 50% dos casos, com predominância masculina (Wrensch *et al.*, 2002; Ostrom *et al.*, 2015). Ademais, em todo o mundo, cerca de 3-5 a cada 100.000 indivíduos apresentam glioma (Stupp *et al.*, 2014). Vale destacar que os gliomas malignos podem se desenvolver em todas as idades, mas seu pico de incidência ocorre na quinta e sexta décadas de vida (Wen e Kesari, 2008; Ferlay *et al.*, 2010; Preusser *et al.*, 2011).

A média de sobrevida global (SG) para gliomas atualmente encontra-se entre 12-15 meses, sendo que até 33% dos pacientes sobrevivem até dois anos

e apenas 5% dos pacientes chegam a cinco anos de sobrevivência (Wen e Kesari, 2008; Gilbert *et al.*, 2013; Ostrom *et al.*, 2014; Oji *et al.*, 2016). Sendo assim, torna-se necessário o desenvolvimento de terapias mais efetivas, sejam coadjuvantes ou não, com a finalidade de ampliar a efetividade do tratamento padrão de gliomas (Lim *et al.*, 2018).

3.2 DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DOS GLIOMAS

Atualmente, o diagnóstico de gliomas se baseia em dois aspectos fundamentais: pelo aspecto histopatológico e análise molecular do tumor. A priori, a caracterização histopatológica é realizada após análise microscópica por biópsia. Todavia, a partir da descoberta de marcadores moleculares preditores de diagnóstico e prognóstico, esta classificação vem sofrendo mudanças importantes. Inicialmente, Bailey e Cushing (1926) desenvolveram uma classificação de gliomas baseada nos critérios histopatológicos, sendo então periodicamente revisada por outros autores (Kernohan *et al.*, 1949; Ringertz, 1950; Daumas-Duport e Szikla, 1981). Atualmente, a classificação dos gliomas e tumores do sistema nervoso central seguem o preconizado pela OMS, que desde 1979 tem revisado esta classificação, sendo a mais recente a de 2016, com base no diagnóstico molecular (Louis *et al.*, 2016).

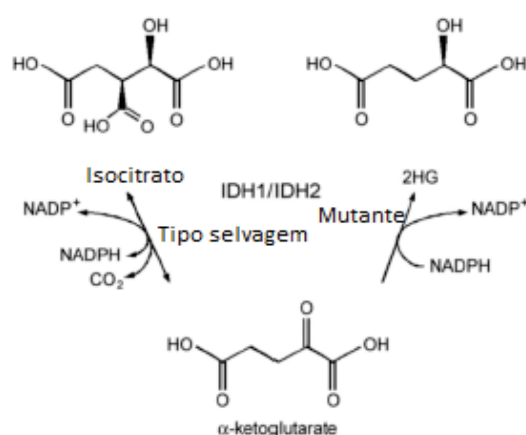
A alteração da classificação modificou aspectos diagnósticos, sendo preconizada a associação de critérios histológicos e moleculares para definir o subtipo específico de glioma. Dentre os vários marcadores moleculares já conhecidos vale destacar mutações específicas no gene que codifica a isocitrato desidrogenase do tipo 1 (IDH 1) e 2 (IDH 2), metilação da O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) e do seu promotor, além da codeleção cromossomal 1p/19q (Reifenberger *et al.*, 2017; Lim *et al.*, 2018). Assim, estudos de investigação dos biomarcadores nos indivíduos com gliomas pode sugerir um melhor prognóstico à uma dada terapia, bem como intervenções personalizadas (Capper *et al.*, 2018). Os estudos feitos em gliomas, nos últimos anos, têm identificado novos marcadores de diagnóstico, de prognóstico e preditivos a definir melhor a classificação histológica (Louis *et al.*, 2016). À exemplo, pode ser citado a presença de mutações IDH 1 e IDH 2 em astrocitomas,

oligodendrogliomas e glioblastomas, a codeleção 1p/19q em oligodendrogliomas e a hipermetilação da região promotora do gene MGMT em glioblastomas e astrocitomas (Guedes, 2010).

3.2.1 Mutações específicas no gene que codifica a isocitrato desidrogenase (IDH)

A IDH é uma enzima importante no processo do ciclo de Krebs celular. Todavia, após mutação específica, como no resíduo R132 da proteína, ocorre estímulo da formação de um metabólito oncogênico, o R (-) - 2-hidroxisglutarato (2HG). Este, por sua vez, pode exercer efeito inibitório na ação de linfócitos T no microambiente do sistema nervoso central, provocando diminuição da resposta antitumoral do hospedeiro (Dang *et al.*, 2009; Mildenberger *et al.*, 2017). Estes tumores são classificados com base na ausência ou presença de mutações no IDH1 (que codifica a isocitrato desidrogenase citoplasmática) ou IDH2 (que codifica a isocitrato desidrogenase mitocondrial) (Louis *et al.*, 2016; Reifenberger *et al.*, 2017). Todavia, importante mencionar que a mutação nos genes que codificam o IDH conferiu melhor prognóstico aos pacientes nos estudos, em detrimento do subtipo IDH-selvagem, devido provavelmente a não produção desse metabólito oncogênico 2HG.

FIGURA 1 – ATIVIDADE ENZIMÁTICA DAS ISOFORMAS IDH, TIPO SELVAGEM E MUTANTE

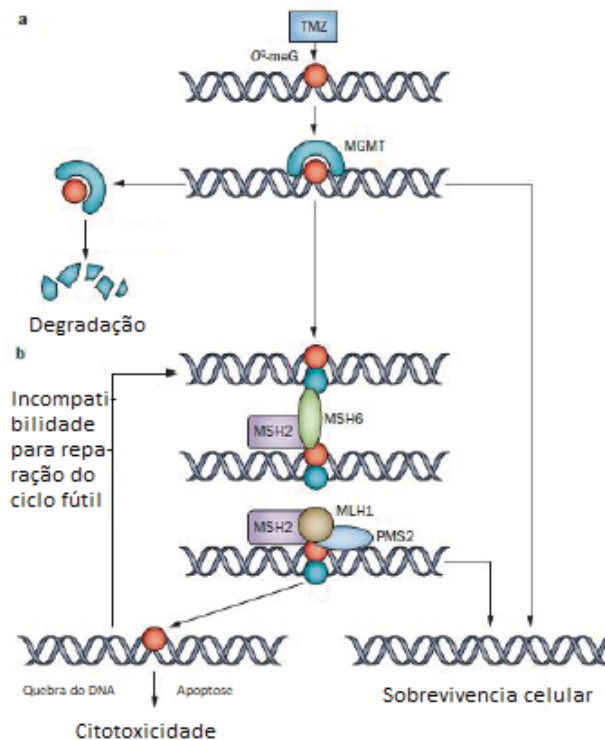


. FONTE: Adaptado de (Marta Mellai, 2013).

3.2.2 Metilação do gene MGMT

A O⁶ metilguanina-DNA-metiltransferase (MGMT) é uma enzima importante no reparo de danos que ocorrem no material genético, conferindo característica de proteção evitando, por sua vez, mutações genéticas associadas a neoplasias (Wick, W. *et al.*, 2014). A metilação do gene MGMT é um biomarcador importante como preditor de melhor resposta dos pacientes a terapia com temozolomida (TMZ). Este fármaco-padrão é utilizado na radioquimioterapia concomitante e na quimioterapia de manutenção do glioblastoma (Reifenberger *et al.*, 2017), causando danos ao DNA, sendo posteriormente reparado pela enzima MGMT, através da sua alquilação, seguida de ubiquidação e posterior degradação da enzima (Wick *et al.*, 2009). Assim, os níveis de expressão de MGMT correspondem à capacidade de reparação celular, e as células tumorais com expressão MGMT baixa ou ausente tornam-se mais sensíveis à temozolomida. Assim, o silenciamento epigenético da MGMT, através da metilação de seu promotor, resulta em maior eficácia terapêutica e maior tempo de sobrevida, por inibição da reparação da MGMT, como descrito em muitos estudos clínicos (Minniti *et al.*, 2011). Vale destacar que aproximadamente 40% dos glioblastomas do IDH-tipo selvagem possuem hipermetilação de uma ilha CpG associada ao MGMT, promovendo redução da expressão dessa enzima (Gilbert *et al.*, 2013; Wick, Wolfgang *et al.*, 2014).

FIGURA 2 – REPARAÇÃO DO DNA MEDIADA PELA ENZIMA MGMT



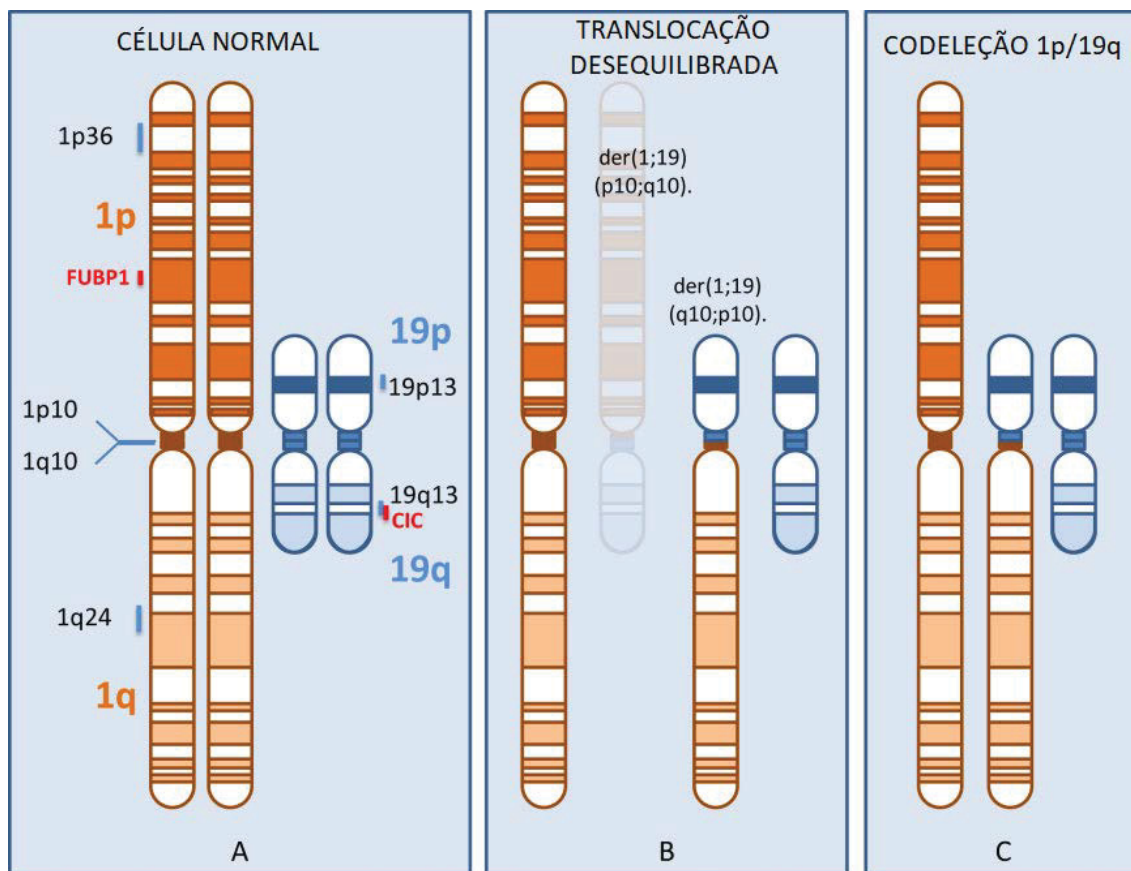
FONTE: Adaptado de (Wick, W. *et al.*, 2014; Gaspar, 2016)

NOTA: A quimioterapia alquilante pelo agente temozolomida causa modificações citotóxicas no DNA tal como a conversão de guanina em guanina metilada (círculo vermelho) que podem ser corrigidas pela enzima MGMT (a) A enzima MGMT sequestra o grupo metil da guanina metilada, restaurando assim o estado normal da guanina. Este processo leva à inativação irreversível da enzima MGMT e à sua degradação mediada pela ubiquitina (b) Se a guanina metilada não é reparada pela enzima MGMT, devido à sua baixa expressão ou silenciamento epigenético, esta emparelha com a timina (círculo azul) durante a replicação do DNA. O desemparelhamento guanina metilada-timina é reconhecido por mecanismos de reparação que conduzem à paragem do ciclo e à morte celular. LEGENDA: MGMT, O6-metilguanina-DNA metiltransferase; TMZ, temozolomida; MSH2, MLH1, PMS2, MSH6 são proteínas de reparação

3.2.3 Codeleção cromossomal 1p/19q

A mutação que apresenta uma translocação desequilibrada do braço inteiro nos cromossomos 1 e 19 (1p / 19q *Co-deletion*) é característica definidora dos tumores oligodendrogiais e preditor terapêutico para os pacientes com gliomas difusos. Vale destacar que pacientes com IDH-mutantes e codeleção cromossomal 1p/19q apresentam melhor prognóstico, com maior sobrevida. Todavia, a influência desse marcador ainda continua mal compreendida na literatura (Vogazianou *et al.*, 2010; Cairncross *et al.*, 2013; Van Den Bent *et al.*, 2013).

FIGURA 3 – CODELEÇÃO 1p/19q

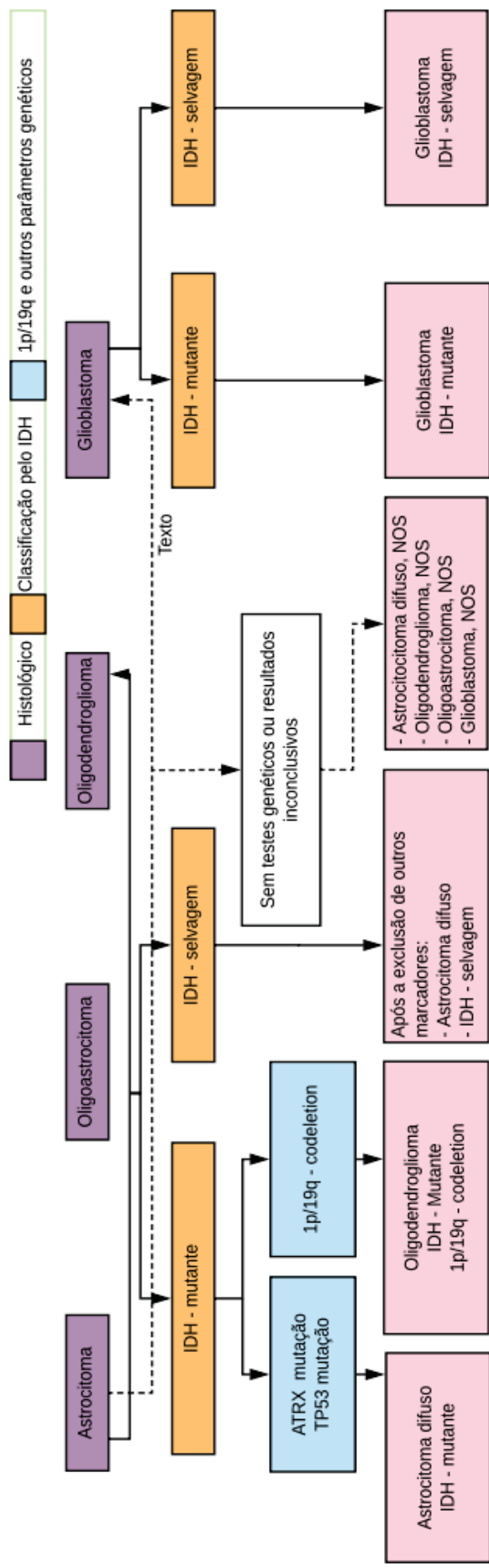


FONTE: Adaptado de (Brandner e Von Deimling, 2015)

NOTA: Translocações cromossômicas representando a sequência para codeleção 1p / 19q. (a) Uma célula normal contém duas cópias dos cromossomos 1 e 19, cada qual com um braço curto ('petit'; p) e longo (q). A localização do CIC (em 19q13.2) e do FUBP1 (em 1p31.10) é indicada, assim como as sondas mais comumente usadas em 1p36, 19q13 e controles em 1q24 e 19p13. (b) A translocação desbalanceada leva a uma transposição no nível do centrômero de 19q para 1p (esquerda, sombreada) e sua perda subsequente, e da formação de um cromossomo derivado composto de 1q e 1p e, no nível do centrômero, formam o 'derivativo 'der'' cromossomo der (1; 19) (p10; q10), onde 'p10' e 'q10' indicam localização centromérica no cromossomo. (c) A perda dos braços cromossômicos 1p e 19q resulta em uma cópia de 1p e de 19q, e duas cópias de 1q e 19p.

Tendo em vista o exposto, abaixo segue um algoritmo com o padrão de diagnóstico (Figura 4), baseado tanto em critérios histopatológicos quanto moleculares. Vale destacar, assim, que a descrição dos biomarcadores poderá ser um promissor alvo futuro em mais intervenções para o tratamento de gliomas (Louis *et al.*, 2016; Liau *et al.*, 2018; Lim *et al.*, 2018).

FIGURA 4 – FLUXOGRAMA DA CLASSIFICAÇÃO DE GLIOMAS DIFUSOS (OMS)
Classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de gliomas difusos



FONTE: Adaptado de *Algorithm* courtesy of David Louis, MD. UpToDate Inc.(David N Louis, 2018)

NOTA: Isocitrato desidrogenase (IDH); *alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked (ATRX)*; Codeleção cromossomal 1p/19q (1p/19q); Gene supressor de tumor (TP53). A classificação da OMS de 2016 baseia no status de mutação da isocitrato desidrogenase (IDH) juntamente com várias outras alterações genéticas juntamente com características histopatológicas.

3.3 TRATAMENTO

O tratamento padrão para gliomas de alto grau consiste na ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia sistêmica (Lim *et al.*, 2018). O objetivo da cirurgia deve ser a ressecção total do tumor, quando possível, conferindo uma sobrevida de até 12 meses, ou parcial, que proporciona sobrevida de até seis meses (Halperin, 1995). A influência da ressecção parcial no tratamento ainda não está bem evidenciada na literatura. Todavia, é preconizado a retirada do tecido tumoral com preservação máxima das funções neurológicas do paciente (Conitec, 2019). Após a cirurgia, os pacientes são submetidos à radioterapia com dose efetiva de até 60Gy, administrada a uma região consistindo do tumor mais uma margem de tecido não tumoral, em 30 frações de 1,8–2,0 Gy. Quando, porém, o paciente apresenta mau prognóstico, preconiza-se radioterapia com 40 Gy administrada em 15 frações (Roa *et al.*, 2004; Kreth *et al.*, 2013). Quimioterapia com o agente alquilante temozolomida é a escolha padrão, com eficácia comprovada em ensaios clínicos randomizados (Stupp *et al.*, 2005; Brandes *et al.*, 2009; Stupp *et al.*, 2009). Para pacientes com glioblastoma multiforme recém-diagnosticado preconiza-se até 6 ciclos de temozolomida em monoterapia. A dose mínima diária é de 75 mg/m² e a dose máxima pode chegar a 200 mg/m² de superfície corporal ao dia por um período de 6 semanas (42-49 dias), juntamente com a radioterapia (60 Gy em 30 frações). Paralelamente, deve-se observar tolerabilidade do paciente em relação ao manejo radioquimioterápico, a partir de parâmetros hematológicos, por exemplo (Conitec, 2019). Todavia, mesmo com todo o arsenal terapêutico já desenvolvido, ainda há um mau prognóstico e alto grau de recorrência tumoral (Liau *et al.*, 2018; Lim *et al.*, 2018).

Vale destacar que, em meados do século XIX, William Coley descreveu pela primeira vez a utilização de uma vacina (imunoterapia) para o tratamento de um tipo de neoplasia (sarcoma), observando ao fim, resposta antitumoral eficaz, sendo a partir de então relatado grande influência do sistema imune no crescimento tumoral, o que é denominado *immunoedition* (Medawar, 1948; Billingham, 1954). Posteriormente, variados estudos pré-clínicos e clínicos têm sido relatados, com o fim de avaliar eficácia das terapias (Lim *et al.*, 2018).

Vale mencionar também que, atualmente, algumas imunoterapias para o tratamento de neoplasias consiste em uma realidade na clínica, como o

bevacizumabe, anticorpo monoclonal, que demonstrou resposta radiográfica de 30% a 40% como agente único ou de forma combinada com a lomustina, promovendo em alguns estudos melhoria da qualidade de vida, pelos efeitos poupadores de esteroides em muitos pacientes tratados. Este anticorpo, por sua vez, já possui aprovação para uso nos EUA, todavia, o significado clínico da sua eficácia em gliomas de alto grau ainda é escasso na literatura (Cloughesy *et al.*, 2010). A terapia baseada em alvos genotípicos, como o larotrectinibe, já são utilizados em crianças com tumores sólidos apresentando fusão do gene de tirosina quinase receptor neurotrófica (*NTRK*), sendo uma terapia promissora diante de resultados clínicos parciais da literatura (Ziegler *et al.*, 2018). O tratamento adjuvante baseado em adoção de campos elétricos alternados de baixa intensidade também se constitui como terapia adjuvante com eficácia comprovada, como por ensaio clínico randomizado (Stupp *et al.*, 2012).

Tendo em vista a efetividade limitada do tratamento padrão, abordagens terapêuticas inovadoras, como as imunoterapias, representam uma alternativa importante (Reifenberger *et al.*, 2017). Este tipo de intervenção tem por base a utilização de agentes como peptídeos, proteínas, células, vírus ou nucleotídeos. Existe um número significativo de estudos realizados que mostram resultados promissores com os agentes mencionados. Todavia, o tratamento com maior volume de estudos clínicos publicados consiste na terapia baseada em células dendríticas (CD) (Liau *et al.*, 2018; Yao *et al.*, 2018).

A terapia à base de CD consiste em agentes iniciadores de uma resposta imunológica como, por exemplo, para atividade antitumoral pela ativação de linfócitos T presentes no microambiente do tumor, ativando respostas antígeno-específicas (Nouri-Shirazi *et al.*, 2000; De Vleeschouwer *et al.*, 2008; Bregy *et al.*, 2013), como observado em vários ensaios clínicos preliminares (Bregy *et al.*, 2013; Liau *et al.*, 2018; Yao *et al.*, 2018). A terapia com vacinação contra glioblastoma depende da apresentação de peptídeos, antígenos e/ou epítomos de tumores, mediada por CD. Após isso ocorre sinalização para ativação de células T citotóxicas (CLT), promovendo assim uma resposta antitumoral eficaz (Lim *et al.*, 2018). Vale ressaltar que alguns estudos com CD não tiveram eficácia significativa em relação ao tratamento padrão, possivelmente devido à imunossupressão induzida por agentes como TMZ, o qual pode diminuir a fração de antígenos livres no Sistema

Nervoso Central (SNC) e atenuar respostas imunes antitumorais mediadas pelas CD (Prins *et al.*, 2008; Buchroithner *et al.*, 2018; Lim *et al.*, 2018).

O arsenal terapêutico atualmente disponível é incipiente e novas evidências quanto a terapias com boa eficácia e baixa toxicidade são necessárias para fundamentar o tratamento de gliomas (Lim *et al.*, 2018).

Além dos pacientes com gliomas de alto grau apresentarem baixa expectativa de vida (mortalidade), estes relatam diminuição substancial da qualidade de vida (morbidade), apresentando sintomas primários como fadiga, incerteza futura, disfunção motora, sonolência, déficit de comunicação, dor por causa de desordem visual, e dor de cabeça relatados em mais de 50% em pacientes com gliomas de alto grau, limitando sua qualidade de vida. Além desses, outros sintomas secundários com a progressão do tratamento podem ocorrer, a destacar: perda de cabelo, coceira e fraqueza nas pernas, devido ao uso de corticosteroides, são observados (Osoba *et al.*, 2000).

Para melhor entendimento das classificações dos eventos adversos, no quadro 2 estão representados os eventos de toxicidade das terapias baseados na *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) - version 4.0, em que estão classificados quanto à gravidade (grau I a V).

QUADRO 2 – ADAPTAÇÃO DE COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (CTCAE) – VERSION 4.0

| | |
|----------|--|
| Grau I | Leve; assintomático ou leve sintoma; apenas observações clínicas ou de diagnóstico; sem indicação de intervenção; |
| Grau II | Moderado; indicada intervenção mínima, local ou não invasiva; limitação das atividades apropriadas para a idade relacionadas ao cotidiano, tais como: preparar as refeições, sair para compras em supermercado, usar o telefone, gerenciar suas contas etc.; |
| Grau III | Grave ou, do ponto de vista médico, algo significativo que não representa risco à |

| | |
|---------|---|
| | vida. Indicada hospitalização ou prolongamento desta; incapacitante; limitação do autocuidado nas atividades cotidianas, tais como: tomar banho, vestir-se e despir-se, alimentar-se, usar o sanitário, tomar medicamentos; |
| Grau IV | Consequências que representam risco de morte; indicada intervenção urgente; |
| Grau V | Morte relacionada ao evento adverso. |

FONTE: Adaptado de (Health, 2010; Penido S. C., 2011)

O parâmetro de desempenho *karnofsky* tem fundamental importância na avaliação da qualidade de vida dos pacientes, o qual representa um instrumento para avaliar o estado funcional destes, em uma escala de medição de 10%-100% (quadro 5), no tocante às suas capacidades físicas e autossuficiência (Péus; Newcomb; Hofer, 2013). Sendo, deste modo, parâmetro muito utilizado nas intervenções realizadas nos estudos clínicos observados nesse presente estudo (Cabianca *et al.*, 2016).

QUADRO 3 - ESCALA DE DESEMPENHO DE KARNOFSKY

| Valor em porcentagem (%) | Nível de capacidade funcional | Definição |
|--------------------------|---|--|
| 100 | Normal, sem queixas, sem evidência de doença | Capaz de realizar atividade normal e trabalhar; nenhum cuidado especial necessário |
| 90 | Capaz de continuar a atividade normal, sinais menores ou sintomas de doença | |
| 80 | Atividade normal com esforço, alguns sinais ou sintomas de doença | |
| 70 | Preocupa-se consigo mesmo, incapaz | |

| | | |
|----|---|---|
| | de realizar uma atividade normal ou de fazer um trabalho ativo | Incapaz de trabalhar; capaz de viver em casa e cuidar das necessidades mais pessoais; vários graus de assistência necessários |
| 60 | Requer assistência ocasional, mas é capaz de cuidar da maioria das necessidades | |
| 50 | Requer considerável assistência e cuidados médicos frequentes | |
| 40 | Deficientes, requer cuidados especiais e assistência | Incapaz de cuidar de si mesmo; requer equivalente de cuidados institucionais ou hospitalares; doença pode estar progredindo rapidamente |
| 30 | Severamente incapacitado, a hospitalização é indicada, embora a morte não seja iminente | |
| 20 | A hospitalização é necessária, muito doente, tratamento de suporte ativo necessário | |
| 10 | Moribundo, processos fatais progredindo rapidamente | |
| 0 | Morto | |

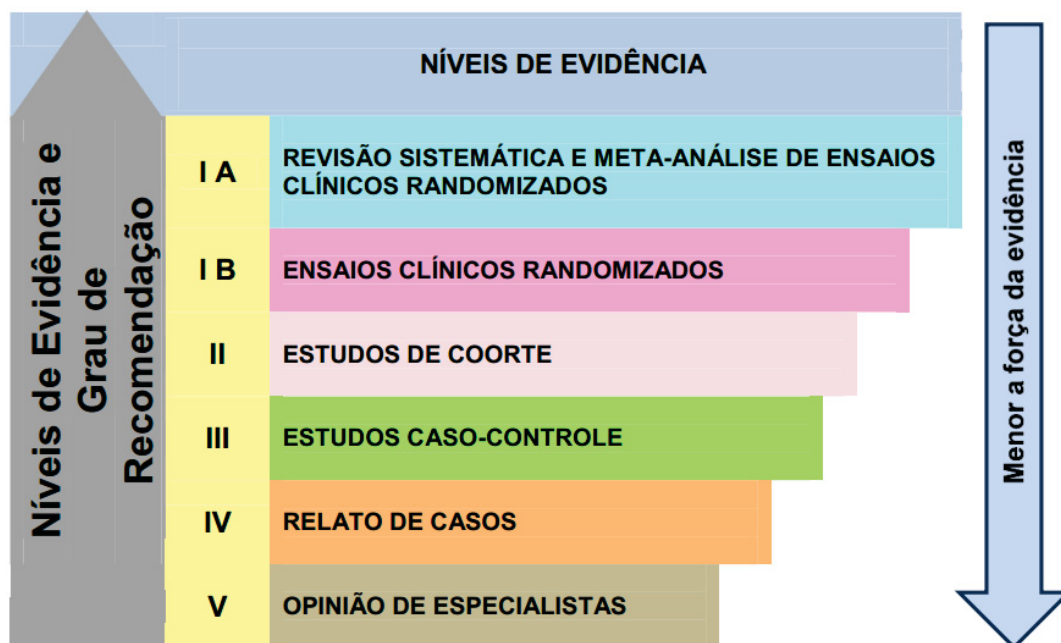
FONTE: (Shee, 2005)

3.4 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) pode ser entendida como o uso das melhores informações produzidas pelo meio científico de forma criteriosa, consciente e de boa validade para aplicação prática na área da saúde (Cordeiro *et al.*, 2007; Manchikanti *et al.*, 2008). Para isso, a MBE utiliza informações provenientes

de várias fontes, as quais assumem determinados níveis de hierarquia de evidência de acordo com o tipo de estudo. Na Figura 5, está representada a hierarquia de evidência, sendo as revisões sistemáticas com ou sem meta-análises os estudos de maior credibilidade e nível de evidência por sintetizarem criticamente informações disponíveis em estudos primários (Sampaio e Mancini, 2007).

FIGURA 5 – NÍVEIS HIERÁRQUICOS DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS



FONTE: Adaptado de Centre for Evidence-Based Medicine, OXFORD (2016)

3.4.1 Revisão Sistemática

As revisões sistemáticas consistem em uma síntese de estudos primários que tratam de uma questão particular. Correspondem a estudos secundários delineados a partir de uma pergunta clínica definida e embasados em métodos transparentes e reprodutíveis, visando a redução da ocorrência de erros aleatórios e sistemáticos e de possíveis vieses. As revisões sistemáticas diferem das narrativas em diversos pontos. As primeiras envolvem um método rigoroso de busca e seleção dos estudos, enquanto as revisões narrativas apresentam caráter informativo, podendo incluir vieses de seleção (Khan *et al.*, 2003; Uman, 2011.).

A elaboração de revisões sistemáticas, cujo objetivo é avaliar, de maneira crítica, ensaios primários convertendo a informação dispersa em conhecimento fundamentado, exige conhecimentos sobre a metodologia, bem como o seguimento

de determinadas regras. Este tipo de estudo representa a melhor maneira de organizar, avaliar, integrar e sintetizar as evidências disponíveis na literatura sobre uma intervenção, podendo auxiliar profissionais clínicos e pesquisadores no seu contexto de trabalho, como na tomada de decisões em saúde (Sampaio e Mancini, 2007; Manchikanti *et al.*, 2008). Para o desenvolvimento de uma revisão sistemática, com ou sem meta-análise, recomenda-se seguir um protocolo criterioso, de acordo com a declaração PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*) e Colaboração Cochrane (Moher *et al.*, 2009; Higgins, 2011), obedecendo as seguintes etapas (Quadro 4): busca e seleção de estudos; avaliação da relevância, qualidade metodológica e validade das pesquisas encontradas; coleta, síntese e interpretação dos dados oriundos das fontes primárias (Ciliska *et al.*, 2001; Higgins *et al.*, 2011). Por sua vez, a meta-análise consiste na aplicação de um método estatístico sobre os resultados quantitativos provenientes dos estudos primários incluídos, a fim de gerar estimativas agrupadas dos efeitos e assim aumentar o poder estatístico das revisões sistemáticas. Usualmente, a meta-análise representa a etapa final de uma revisão sistemática (Cordeiro *et al.*, 2007; Manchikanti *et al.*, 2008; Higgins *et al.*, 2011; Uman, 2011.).

As revisões sistemáticas podem ser utilizadas em várias áreas do conhecimento, mas são mais frequentes na área da saúde, sendo aplicadas para responder questionamentos sobre acurácia de testes diagnósticos, etiologia de fatores de risco, segurança e eficácia de tratamentos, custo-efetividade de terapias (Sampaio e Mancini, 2007; Berwanger, dez. 2007).

QUADRO 4 – ETAPAS DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

| | |
|------------------------|---|
| Formulação da pergunta | A pergunta que será respondida pela revisão sistemática deve ser definida previamente utilizando o acrônimo PICOS (população, intervenção, controle, desfechos e designer do <i>study</i>). Nessa primeira etapa são definidos os critérios de exclusão e de inclusão: características do estudo (população, condição de interesse ou problema, intervenções, desfechos a serem avaliados) e as características da revisão (período e idioma das publicações). |
|------------------------|---|

| | |
|---|--|
| Localização dos estudos | Os estudos devem ser identificados em diferentes bases de dados eletrônicas por meio de estratégia de busca previamente definida e detalhada. Deve-se também realizar busca manual em revistas científicas não indexadas, anais de congressos e verificação das referências bibliográficas dos estudos relevantes. |
| Seleção dos estudos | Deve-se relatar o processo completo de seleção dos estudos, incluindo a triagem por títulos e resumos, seleção por leitura na íntegra, inclusão na revisão sistemática e inclusão na meta-análise (quando realizada). Estudos que não atendam aos critérios de elegibilidade deverão ser citados, explicando-se a razão da sua exclusão. |
| Coleta dos dados | Todas as variáveis de interesse devem ser coletadas dos estudos primários incluídos, como as características do estudo, características dos participantes, intervenções e desfechos. |
| Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés | Uma avaliação crítica dos estudos selecionados deve ser realizada quanto à sua qualidade metodológica e probabilidade da existência de vieses em seus resultados. |
| Síntese dos resultados | Os resultados podem ser analisados de forma qualitativa (descritiva) ou quantitativa (meta-análise). Quando for possível a integração dos dados, devem ser descritos os métodos estatísticos de análise, a medida de efeito, a avaliação da heterogeneidade, as análises de sensibilidade e robustez dos resultados. |
| Aperfeiçoamento e atualização | A revisão sistemática deve ser atualizada periodicamente. Além disso, todas as críticas e sugestões pertinentes devem ser incorporadas às edições subsequentes. |

FONTE: HIGGINS; GREEN, (2011)

Revisões sistemáticas são importantes para responder questões relativas a intervenções terapêuticas, testes diagnósticos, fatores prognósticos e epidemiológicos, diagnosticar os problemas ocasionados por um tratamento, determinar quais intervenções terapêuticas devem ser implantadas, auxiliar na elaboração de diretrizes clínicas, contribuir para o planejamento de pesquisas clínicas, promover a atualização dos profissionais de saúde e para explicar resultados controversos de estudos individuais que procuram responder a uma mesma questão (Kay Dickersin, 1994; Cook *et al.*, 1997; Berwanger, dez. 2007). Nesse sentido, uma revisão sistemática em relação às imunoterapias para tratamento de gliomas de alto grau, apresenta grande importância com o objetivo de fornecer uma evidência mais robusta aos clínicos, visando melhoria da sobrevida e qualidade de vida nos pacientes (Wang e Ma, 2015; Hanaei *et al.*, 2018a).

4 MÉTODO

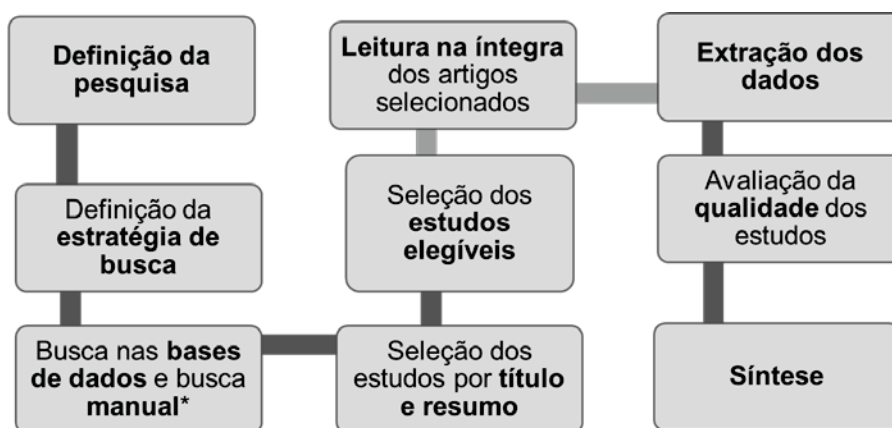
Para realização da revisão sistemática (RS) foram seguidas as recomendações do PRISMA, o qual corresponde a um check-list com 27 itens necessários para a execução e escrita de uma revisão sistemática (Moher *et al.*, 2009).

A RS realizada contemplou as seguintes bases de dados: PubMed e Scopus. Foram selecionados ensaios clínicos que avaliaram vacinas ou outros tipos de imunoterapias para o tratamento de gliomas, considerando tanto o perfil de eficácia, como de segurança.

4.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Os seguintes descritores foram utilizados para a elaboração da estratégia de busca: *glioma, immunotherapy, immuno, vaccines, vaccines, clinical trial*, os quais tiveram seus sinônimos combinados com os operadores booleanos “OR” e “AND”. As combinações estavam presentes obrigatoriamente no título, resumo ou palavras-chave dos artigos. No apêndice A, encontra-se a estratégia de busca completa. As buscas sistemáticas foram realizadas até 30 de outubro de 2018. A busca manual foi realizada por meio da leitura das referências dos estudos incluídos. Abaixo, estão representados os passos realizados na presente RS (figura 6).

Figura 6. Etapas de uma revisão sistemática



FONTE: Autor, 2019

4.1.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) e não-randomizados (ECNR), de estudos controlados, com a utilização de imunoterapias alvo-específicas no tratamento de gliomas de alto grau em humanos, avaliando como desfechos a sobrevida global, tempo livre de doença, qualidade de vida e eventos adversos.

4.1.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos estudos com intervenções invasivas, tais como administração intracraniana de fármacos e estudos com intervenções direcionadas a radioimunoterapia, visto que tais tratamentos apresentam abordagens mistas, o que tende a gerar fatores de confusão na análise de resultados. Também foram excluídos estudos publicados em caracteres não romanos e ensaios clínicos que não descreveram os desfechos clínicos de SG e/ou TLD.

4.1.3 Seleção dos estudos e extração dos dados

Os artigos recuperados nas bases de dados foram analisados por dois revisores independentes e um terceiro revisor foi consultado em casos de discordância. Inicialmente realizou-se leitura dos títulos e resumos, a fim de selecionar os artigos que seriam lidos na íntegra, conforme os critérios de inclusão, a saber: estudos controlados que abordem intervenções imunológicas alvo-específicas e seus desfechos clínicos (SG, TLD e toxicidade) e humanístico (qualidade de vida). Após isso, foi realizada exclusão posterior de estudos que apresentavam intervenções mistas, baseadas em radioimunoterapia. Assim, a partir da definição dos critérios de inclusão e exclusão, x estudos clínicos controlados foram elegíveis para análise posterior dos dados. Estes, por sua vez, foram extraídos em planilhas pré-definidas utilizando o *software Microsoft Excel*. No caso de divergências nas etapas de seleção dos estudos, extração de dados e análise final dos resultados foi solicitada a participação de um terceiro revisor nas reuniões de consenso. Assim, os dados foram inseridos em tabelas para análise criteriosa do volume de resultados relatados.

4.1.3 Avaliação da qualidade

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada pelas ferramentas de risco de viés da Colaboração Cochrane RoB e ROBBIBS-I para ECR e ECNR, respectivamente (Higgins *et al.*, 2011; Sterne *et al.*, 2016).

O instrumento para avaliação da qualidade metodológica de ECR permite avaliar se os resultados dos estudos são confiáveis, baseando-se em seis domínios distintos: viés de seleção, performance, detecção, atrito, publicação e outras fontes de vieses. O domínio "viés de seleção" considera a maneira como os autores realizaram e reportaram a randomização e o sigilo da alocação dos grupos. Para avaliação do viés de performance e detecção, foi avaliado o cegamento dos participantes do estudo (profissionais provedores das intervenções e pacientes) e avaliadores dos desfechos, respectivamente. No viés de atrito, por sua vez, foi observado se os desfechos foram reportados em sua totalidade e se houve a descrição de perdas e desistências que ocorreram ao longo do período de estudo. Ademais, no viés de publicação, avaliou-se a possibilidade de os dados descritos terem sido selecionados pelo autor e, finalmente, no domínio "outros vieses", considerou-se a participação ou financiamento de alguma parte interessada pelo estudo, bem como a presença de conflitos de interesses (Higgins, 2011; Rotta, 2015).

Baseando-se nestas avaliações, os estudos foram classificados como baixo risco de viés (caso todos os domínios apresentassem baixo risco de viés), incerto (quando um domínio apresentasse risco incerto) ou como alto risco (caso dois ou mais domínios apresentassem risco incerto ou quando pelo menos um tivesse sido julgado como alto risco) (Higgins *et al.*, 2011; Rotta, 2015). Para obtenção do gráfico de risco de viés com os resultados individualizados para cada domínio foi utilizado o *software* Review Manager versão 5.3.

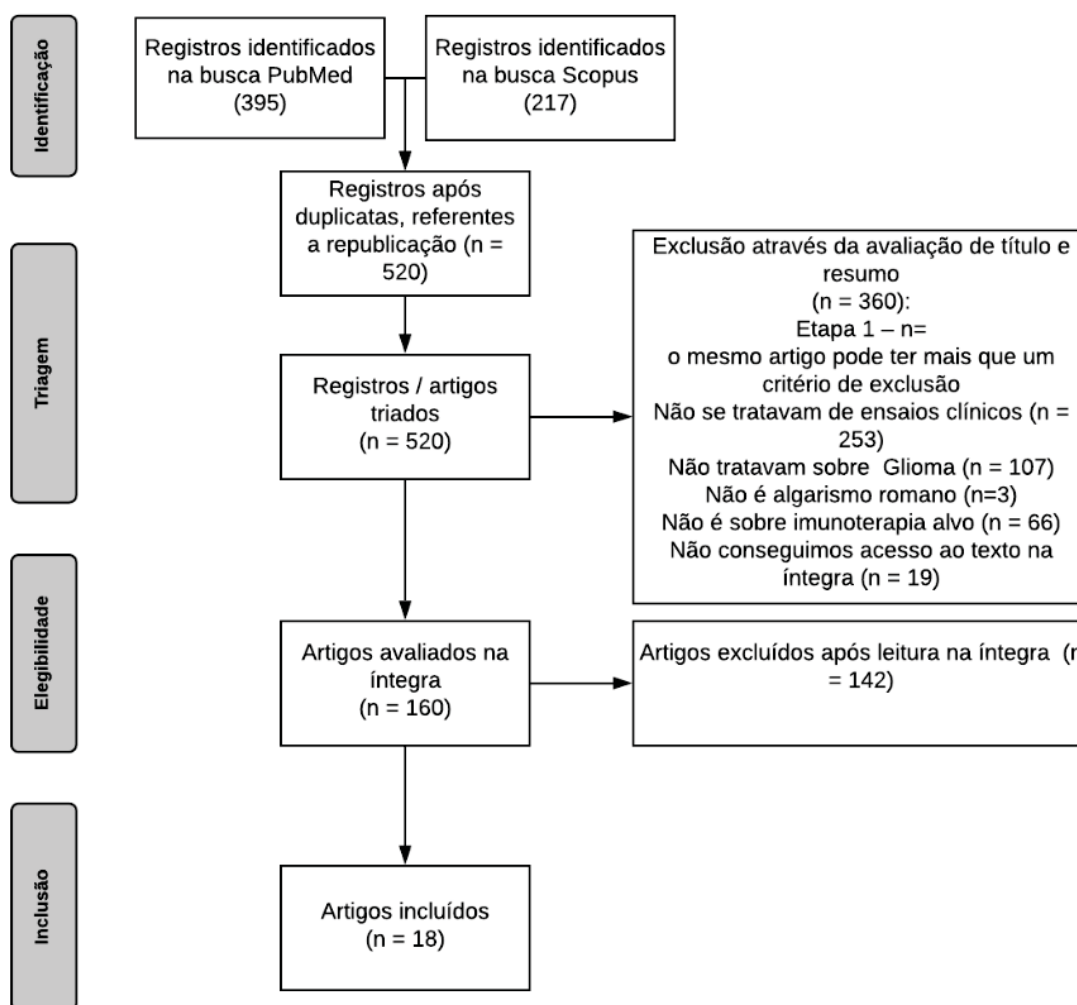
Para estudos de intervenção não randomizados, a Colaboração Cochrane recomenda o uso da ferramenta ROBBINS-I, a qual conta com sete domínios: confundimento, seleção dos participantes, aferição da intervenção, não recebimento da intervenção atribuída, perdas, aferição dos desfechos e relato seletivo dos desfechos. Para o julgamento do risco de viés de cada domínio, há uma série de perguntas, cujas opções para preenchimento são: "sim", "não", "provavelmente sim",

“provavelmente não”, “não informado”. Ao final, os estudos foram julgados como baixo risco de viés (quando os pesquisadores julgaram todos os domínios como baixo risco), moderado (quando houve moderado risco em pelo menos um dos domínios), grave (quando houve grave risco em pelo menos um domínio, mas nenhum classificado como crítico), crítico (crítico em pelo menos um domínio) e não informado (quando não houve informações suficientes para o julgamento) (Steme, 2016).

5 RESULTADOS

A partir da busca inicial nas bases de dados, foram identificados 520 artigos para a triagem de títulos e resumos. No total, 160 artigos foram selecionados para a leitura na íntegra, dos quais 18 foram incluídos para extração de dados, conforme o fluxograma abaixo (Figura 7):

FIGURA 7 - FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS



FONTE: O autor, 2019

5.1 COLETA DE DADOS

Na coleta de dados, os estudos clínicos foram classificados segundo a base imunoterápica utilizada na intervenção aplicada em cada trabalho. Assim, os

tratamentos foram divididos de acordo com a sua origem estrutural, listados a seguir: caráter peptídico; caráter celular; baseada em anticorpo monoclonal; caráter viral.

Adicionalmente, nesta fase foram elencadas as características basais dos artigos incluídos: desenho do estudo, grupo controle, intervenção, população, desfechos clínicos (sobrevida global, tempo livre de doenças e eventos adversos) e humanísticos (qualidade de vida). Ao total, 18 ensaios clínicos controlados foram incluídos no estudo, sendo sete destes randomizados (38,9%). Em relação a todas as intervenções imunoterápicas, 14 tratavam-se de imunoterapia celular (77,8%), 1 baseado em caráter peptídico (5,5%), 2 utilizando anticorpo monoclonal (11,1%) e 1 viral e/ou nucleotídica (5,5%). Vale destacar também que, dentre os 14 estudos controlados que relataram desfechos de SG e/ou TLD, 12 desses (85,7%) foram com intervenções baseadas em CD. Demais dados basais dos estudos incluídos estão descritos no Apêndice C.

Entre os estudos controlados, nos quais foram utilizados tratamento padrão baseado em ressecção cirúrgica e radioquimioterapia, nove ensaios (50%) demonstraram um impacto estatisticamente significativo da sobrevida global nos pacientes em relação a um grupo controle tratado com terapia padrão. Em relação ao total, seis estudos relataram intervenção baseada em CD (Yamanaka *et al.*, 2005; Jie *et al.*, 2011; Chang *et al.*, 2011; Prins *et al.*, 2011; Cho *et al.*, 2012; Batich *et al.*, 2017), um estudo relatou terapia baseada em CIK (Kong *et al.*, 2017) e dois outros estudos realizaram intervenção baseada em células tumorais com mutação EGFRvIII (Sampson *et al.*, 2010; Sampson *et al.*, 2012). Paralelamente, sete ensaios clínicos (38,8%) demonstraram impacto positivo no tempo livre de doença, no qual os pacientes apresentaram quadro de remissão do tumor. Desses, quatro foram com terapias de CD (Cho *et al.*, 2012; Jie *et al.*, 2011; Vik-mo *et al.*, 2013; Batich *et al.*, 2017), dois com intervenções baseadas em mutação EGFRvIII (Sampson *et al.*, 2010; Sampson *et al.*, 2011) e uma intervenção com CIK (Kong *et al.*, 2017). Além disso, alguns estudos também relataram melhoria da qualidade de vida nos pacientes tratados com imunoterapia, sendo quatro estudos com CD (Leplina *et al.*, 2007; Chang *et al.*, 2011; Chiocca *et al.*, 2011; Jie *et al.*, 2012).

Dentre os estudos com resultados com impacto positivo na sobrevida dos pacientes, houve predominância de ensaios envolvendo CD, os quais apresentaram desfechos positivos na sobrevida global em sete estudos (58,3%) (Yamanaka *et al.*, 2005; Jie *et al.*, 2011; Chang *et al.*, 2011; Jie *et al.*, 2011; Prins *et al.*, 2011; Cho *et*

al., 2012; Batich *et al.*, 2017) e no tempo livre de doença (TLD) em três estudos (25,0%) (Jie *et al.*, 2011; Vik-mo *et al.*, 2013; Batich *et al.*, 2017), de um total de 12 ensaios clínicos controlados. Vale salientar, por sua vez, que alguns estudos com melhor qualidade metodológica não apresentaram eficácia significativa da terapia com CD, como relatado por Buchroithner *et al.* (2018), que demonstrou, em um estudo randomizado de fase II, nenhuma diferença estatística no grupo tratado com CD. Ademais, vale destacar que nem mesmo em pacientes com *status* de metilação MGMT positiva houve aumento de sobrevida global destes (Buchroithner *et al.*, 2018).

Com relação à segurança, foi observado que apenas duas intervenções imunoterápicas apresentaram toxicidade limitante no tratamento, como o estudo de Rosenfeld *et al.* (2010), os quais relataram eventos adversos hematológicos graves (grau IV) com o tratamento de células-tronco progenitoras hematopoiéticas em muitos pacientes tratados.

Destaca-se também que outras intervenções apresentaram desfechos clínicos positivos em pacientes tratados. Kong *et al.* (2017), em ensaio clínico randomizado de fase III, relataram aumento de TLD em grupo tratado células *killer* ativadas por linfocinas (CIK), cuja eficácia foi observada ($p=0,0401$). Semelhantemente, Sampson *et al.* (2010), em um ensaio controlado, relataram eficácia do peptídeo receptor do fator de crescimento epidérmico variante (EGFRvIII), tanto na SG ($p=0,019$) e TLD ($p=0,024$). Desse modo, estão representados abaixo (Tabela 1) os dados relativos à eficácia (SG e TLD) dos ensaios clínicos controlados que apresentaram impacto positivo na sobrevida dos pacientes.

TABELA 1 - ESTUDOS COM IMPACTO POSITIVO NA SOBREVIDA GLOBAL (SG) E/OU TEMPOLIVRE DE DOENÇA (TLD)

| ESTUDO | SOBREVIDA GLOBAL (SG) | TEMPO LIVRE DE DOENÇA (TLD) |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Batich <i>et al.</i> , 2017 | Grupo CD = 41,1 meses | Grupo CD = 25,3 meses |
| | Grupo controle = 19,2 meses | Grupo controle = 8,0 meses |
| | P = 0,0001 | P = 0,0001 |

| | | |
|------------------------------|---|---|
| Cho <i>et al.</i> , 2012 | Grupo tratado CD = 31,9 meses | Grupo tratado = 8,5 meses |
| | Grupo controle = 15,0 meses | Grupo controle = 8,0 meses |
| | P < 0.002 | P = 0,075 |
| Chang <i>et al.</i> , 2011 | Grupo CD = 380 dias | NR |
| | Grupo controle (controle histórico) = 520 dias | NR |
| | Análise de Kaplan-Meier (diferença estatística significativa) | NR |
| Jie <i>et al.</i> , 2011 | Grupo CD = 17,0 meses | Grupo controle = 7.75 ± 4.16 |
| | Grupo controle (terapia padrão) = 10,5 meses | Grupo CD = 11.92 ± 5.31 |
| | P < 0,05 | P = 0,040 |
| Kong <i>et al.</i> , 2017 | NR | Grupo Tratado - CIK = 8,1 meses (95% (CI), 5,8-8,5 meses) |
| | NR | Grupo controle = 5,4 meses (95% CI, 3.3-7.9 meses) |
| | NR | p = 0,0401 |
| Prins <i>et al.</i> , 2010 | Grupo CD = 17,9 meses | NR |
| | P = 0,03 | NR |
| Sampson <i>et al.</i> , 2010 | Grupo tratado = 26,0 meses (IC 95%, 21,0 a 47,7 meses) | NR |
| | Grupo controle = 15,0 meses (IC95%, 11,4 a 19,7 meses) | NR |
| | P = 0,002 | NR |

| | | |
|-------------------------------|--|--|
| Sampson <i>et al.</i> , 2011 | Grupo controle = 23.6 meses CI95: 18.5–33.1 meses HR = 0.23; | Grupo tratado = 15.2 meses CI95: 11.0–18.5 meses; [HR] = 0.35; |
| | P = 0,019 | P = 0,024 |
| Vik-mo <i>et al.</i> , 2013 | Grupo CD = 759 dias | Grupo CD = 694 dias |
| | Grupo controle = 585 dias | Grupo controle = 236 dias |
| | P= 0,11 | P= 0,0018 |
| Yamanaka <i>et al.</i> , 2006 | Grupo CD = 480 dias (63-1.466 dias) | NR |
| | Grupo controle (terapia padrão) = 400 dias (136-814 dias) | NR |
| | P=0,010 | NR |

FONTE: O autor (2019)

LEGENDA: CD: células dendríticas; NR: não reportado; CIK: células assassinas induzidas por citocinas.

Dos oito ensaios clínicos randomizados, quatro utilizaram células dendríticas como intervenção, dois eram vacinas, outros dois estudos empregaram o uso de anticorpos monoclonais e somente um utilizou peptídeo. Nenhum estudo demonstrou diferença estatisticamente significativa com relação à qualidade de vida entre os grupos intervenção e controle, de acordo com a escala de desempenho de *Karnofsky*.

No que diz respeito aos desfechos de eficácia, conforme descrito na tabela 4, o estudo de Kong *et al.* (2017) demonstrou superioridade da intervenção utilizada (CIK: células autólogas induzida por citocinas) para o desfecho tempo livre de doença, com aproximadamente três meses a mais se comparado ao grupo controle, além de ter apresentado prevalência semelhante de eventos adversos graves. Paralelamente, o estudo de Cho *et al.* (2012), apontou aumento de sobrevida global em mais de 15 meses no grupo que recebeu vacina de células dendríticas pulsadas com lisado do tumor em relação ao grupo controle ($p=0,002$), além de não ter sido relatado nenhuma toxicidade limitante ao tratamento. Vale mencionar, em relação à terapia com células dendríticas, que no estudo de Liao *et al.* (2018) não foi reportada análise estatística do impacto da terapia na sobrevida global, contudo quando foram

analisados os pacientes com padrão de metilação MGMT no grupo vacinado, houve uma tendência (sem definição estatística) ao aumento de sobrevida daqueles com *status* positivo em comparação ao grupo controle não metilado (34,0 meses x 19,8 meses). Semelhantemente, Yao *et al.* (2018) relatou impacto positivo da sobrevida apenas quando havia mutação no gene que codifica o IDH-1 e TERT, tanto no tempo livre de doença ($p = 0,03$), quanto na sobrevida global ($p < 0,01$). Assim, isso pode ser um indicativo de provável influência desses marcadores genéticos e epigenéticos no prognóstico dos pacientes vacinados com células dendríticas.

Por sua vez, o estudo de Westphal *et al.* (2015) apontou resultados de qualidade de vida, sobrevida global e tempo livre de doença entre os grupos intervenção e controle, cuja diferença estava na associação de um anticorpo monoclonal (nimotuzumabe) à terapia padrão (temozolamida e radioterapia). Entretanto, o estudo apontou prevalência superior de eventos adversos grau III e IV no grupo intervenção, revelando que a associação do anticorpo monoclonal não agregou eficácia ao tratamento, aliado ao aumento da toxicidade. De maneira semelhante, Buchroither *et al.*, (2018) revelaram que a intervenção (células dendríticas autólogas com lisado de tumor associados à terapia padrão (temozolamida e radioterapia)) demonstrou resultados semelhantes de eficácia em relação ao grupo controle, não promovendo mais eventos adversos em relação ao controle.

Assim, com base no exposto, pode-se inferir que o tratamento imunoterápico a base de células foi, sem dúvida, o tipo de intervenção mais observado na presente revisão, valendo salientar a terapia com base em vacinas de células dendríticas, com bom perfil de eficácia e segurança nos estudos, em detrimento de todas as intervenções analisadas.

Os resultados dos principais desfechos avaliados nos ensaios clínicos controlados não randomizados e randomizados estão descritos nas tabelas 2 e 3 (eficácia: tempo livre de doença e sobrevida livre global; segurança: eventos adversos; qualidade de vida: escala de desempenho de *Karnofsky*).

TABELA 2– DESFECHOS DOS ESTUDOS CLÍNICOS COM IMUNOTERÁPICOS PARA TRATAMENTO DE GLIOMA AVALIADOS NO PROCESSO DE TRIAGEM

| Autor/ano | Desenho do estudo | Controle | Intervenção | População | SG SLD |
|-----------------------------------|--|------------------------|--|---|--------|
| Batich <i>et al.</i> , 2017 | Estudo clínico de fase I | Terapia padrão (n=23) | Vacinação de CD com citomegalovírus pp65 juntamente com o GM-CSF | 55 anos (53-57) com GBM | + + |
| Buchroithner <i>et al.</i> , 2018 | Estudo clínico randomizado de fase II (aberto/multicêntrico) | Terapia padrão (n=42) | Vacinação de CD com lisado do tumor (Audencel) (n=34) | 54 anos (19-70) com GBM recém diagnosticado | 0 0 |
| Chang <i>et al.</i> , 2011 | Estudo clínico de fase I/II (<i>open-labeled/single-arm</i>) | Terapia padrão (n=63). | Vacinação de CD autólogas | 44,7 anos (18-69). GBM grau III/IV | + NR |
| Cho <i>et al.</i> , 2012 | Estudo clínico randomizado de fase II | Terapia padrão (n=16) | Vacinação de CD autólogas (n=18) | Grupo tratado = 58 anos (41 - 63); Grupo controle = 58 anos (48,5 - 65) com GBM | + 0 |
| Desjardins <i>et al.</i> , 2018 | Ensaio clínico de fase I | Terapia padrão (n=104) | Tratados com poliorinovírus não patogênico recombinante quimera (PVSRIPO) (n=61) | Pacientes com GBM | NR NR |

| Autor/ano | Desenho do estudo | Controle | Intervenção | População | SG SLD |
|------------------------------|---|--|--|--|--------|
| Jie <i>et al.</i> , 2012 | Estudo <i>Open-label</i> / não randomizado | Terapia padrão (n=12) | Combinação de vacinas de CD pulsadas com GM-CSF (n=13) | Controle: 43,1 anos (SD 13,5) Intervenção: 40,2 anos (SD 11,2) com GBM diagnosticado | + + |
| Kong <i>et al.</i> , 2017 | Ensaio clínico de fase III randomizado, multicêntrico, aberto | Quimioterapia (TMZ) (n=89) | Imunoterapia com células CIK autólogas combinada com quimiorradioterapia de TMZ padrão (n=91) | Grupo CIK = 53,3 ± 10,8 (SD); Controle = 52,8 ± 10,5 (SD). Pacientes | 0 + |
| Leplina <i>et al.</i> , 2007 | Ensaio clínico de fase I | Dissecção tumoral e a radioterapia uma dose padrão (55-60 Gy) (n=80) | Imunoterapia combinada usando CD com antígenos tumorais (n=39) | Controle = 45,8±1,2 (15-69 anos); Tratamento = 42,6±1,6 (16-69 anos) | NR |
| Liau <i>et al.</i> , 2018 | Ensaio clínico de fase III (randomizado) | Quimioterapia (Temozolomida) e placebo (n = 99) | DCVax-L (células dendríticas) (n = 232) | 55,3 anos (10,0 DS) com GBM | NR |
| Prins <i>et al.</i> , 2011 | Estudo clínico de fase I | Terapia padrão (n=60) | Vacinas de CD com agonistas TRL (n=23) | 51 anos (26-64) com GBM IV | + NR |

| Autor/ano | Desenho do estudo | Controle | Intervenção | População | SG SLD |
|-------------------------------|--|--|--|--|--------|
| Sampson <i>et al.</i> , 2010 | Estudo clínico de fase II / multicêntrico | Temozolomida (TMZ) (n=17) | TMZ + vacina de PEPvIII-KLH (peptídeo com uma cisteína terminal com a mutação EGFRvIII) (n=18) | 52 anos (29-67) com GBM | + + |
| Sampson <i>et al.</i> , 2011 | Estudo clínico de fase II / multicêntrico | Terapia padrão (n=17) | Vacinação de células tumorais expressando EGFRvIII (n=22) | 59 anos (37-74); 57 anos (41-83) com GBM | + + |
| Vik-mo <i>et al.</i> , 2013 | Estudo clínico de fase I | Terapia padrão (n=77) | Vacinação de CD para CSCs (células tronco-cancerígenas) (n= 7) | Controle = 55,9 anos; intervenção = 56,2 anos (18-70 anos) com GBM | 0 + |
| Weller <i>et al.</i> , 2017 | Ensaio clínico randomizado multicêntrico (prospectivo) de fase III | Controle (100 µg de hemocianina de lapa) + TMZ (n=374) | Administração de <i>rindopepimut</i> (500 µg misturado com 150 µg GM-CSF) (n=371) | Tratamento (n=195) = 59 anos (51-64); Controle (n=210) = 57 anos (51-64) com GBM | 0 0 |
| Westphal <i>et al.</i> , 2015 | Estudo clínico randomizado de fase III prospectivo, <i>two-arm</i> e <i>open-label</i> (multicêntrico) | Temozolomida + Radioterapia (n=74) | Imunoterápico <i>Nimotuzumab</i> (n=75) | Intervenção = 52,9 anos (25-71); Controle: 55,9 anos (30-70) com GBM | 0 0 |
| Yamanaka <i>et al.</i> , 2005 | Ensaio clínico de fase I | Terapia padrão (n=27) | Administração de CD com adjuvantes KLH e/ou OK432 em pacientes com GBM (n=24) | 48,9 anos (20-80) | + NR |

| Autor/ano | Desenho do estudo | Controle | Intervenção | População | SG SLD |
|--------------------------|--|--|---|---|--------|
| Yao <i>et al.</i> , 2018 | Ensaio clínico randomizado duplo-cego de fase II | TMZ + quimioterapia (n = 21) | Tratados com vacinas de CD (n = 22) | 50 anos (22-71) 48 anos (25-71) com GBM | 0 0 |
| Yu <i>et al.</i> , 2004 | Ensaio clínico de fase I | Tratamento com craniotomia e radioterapia (n=26) | Vacinação de CD de lisado tumoral pulsadas (N=14) | 44,7 anos (28-61) com GBM e AA | + NR |

FONTE: O autor (2019).

LEGENDA: (GSC) Antígenos de células stem-like;; (AA) Astrocitoma anaplásico; recorrente maligno; (DC) Células dendríticas; (CIK) células *killer* induzidas por citocinas; (KPS) Escala de desempenho de Karnofsky; (NR) não relatado;; (md) mediana; (NR) Não reportado;; (TMZ) Temozolomida; (EGFR vIII) Fator de crescimento epidérmico variante III; (GC) Grupo controle; (GI) Grupo intervenção; (ITQ) Intervalo interquartil; (GM-CSF) Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos; (CSF) Fator estimulante de colônias; Glioblastoma; (GBM) (HR) Hazard ratio; (PEPvIII-KLH) Peptídeo com uma cisteína terminal com a mutação EGFRvIII; (OK432) Picibanil; (SG) Sobrevida global; (SLD) (TLD) Tempo livre de doença; TRL (Receptor *Toll-like*); (ITT) intenção de tratar; (SD) desvio-padrão; Terapia padrão (ressecção cirúrgica + radioterapia + quimioterapia); (+) impacto estatisticamente positivo na sobrevida; (0) impacto não estatisticamente significativo na sobrevida.

TABELA 3– PRINCIPAIS RESULTADOS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUIDOS

| Autor, ano | Intervenção | Controle | KPS | Tempo livre de doença (meses) | Sobrevida global (meses) | Eventos adversos | Tempo de intervenção | Limitação quanto ao reporte dos resultados |
|----------------------------------|---|-----------------------------|---|---|--|--|-----------------------------|--|
| Cho <i>et al.</i> , 2012 | TMZ + quimioterapia + vacina de células dendríticas pulsadas com lisado do tumor n=16 | TMZ + quimioterapia n=18 | GI: média 70% (mín-máx 50-100%) GC: média 50% (mín-máx 50-100%) p=0,391 | GI: md= 8,5 (mín-máx 3,0-56,0) GC: md= 8,0 (mín-máx 2,0-18,0) P=0,075 | GI: md= 31,9 (mín-máx 20-56) GC: md= 15,0 (mín-máx 5,0-27,0) P=0,002 | Um paciente teve função hepática anormal transiente, e um teve linfopenia moderada | 6 meses | O estudo não trouxe medidas de dispersão adequadas para os desfechos avaliados |
| Buchroither <i>et al.</i> , 2018 | TMZ + Radioterapia + Audencil (células dendríticas autólogas com lisado de tumor) n=34 | TMZ + Radioterapia n=42 | NR | GI: md= 6,8 (IC95% 4,6-9,3) GP: md= 7,0 (IC95% 6,0-9,5) P>0,05 | GI: md= 18,8 (IC95% 14,5-22,4) GC: md= 18,9 (IC95% 11,6-22,7) p=0,83 | 20,5% dos pacientes do grupo intervenção apresentaram eventos adversos grau III / IV o e 5% no grupo controle apresentaram grau III / IV | 7 meses | O estudo não trouxe medidas de dispersão adequadas para os desfechos avaliados |

| Autor, ano | Intervenção | Controle | KPS | Tempo livre de doença (meses) | Sobrevida global (meses) | Eventos adversos | Tempo de intervenção | Limitação quanto ao reporte dos resultados |
|---------------------------|----------------------------------|----------------------------|--|--|---|--|-----------------------------|--|
| Kong <i>et al.</i> , 2017 | TMZ + radioterapia + CIK n=91 | TMZ + radioterapia n=89 | GI: média 84,4 (±12,6) GC: média 85,7(±13,1) P= 0,6409 | GI: md= 8,1 (IC95% 5,8-8,5) GC: md= 5,4 (IC95% 3,3-7,9) P=0,04 | GI: md=22,5 (IC95% 17,2-23,9) GC: md= 16,9 (IC95% 13,9-21-9) p=0,5237 | 41,20% dos pacientes do grupo intervenção apresentaram eventos adversos grau III / IV e 36,5% do grupo controle p=0,529 | 36 semanas | O estudo não trouxe medidas de dispersão adequadas para alguns dos desfechos avaliados, com exceção da Escala de desempenho de Karnofsky |
| Liau <i>et al.</i> , 2018 | TMZ + DCVax n=232 | TMZ+ placebo n=99 | GI: md = 90 (ITQ 70-100); GC: md = 90 (ITQ 70-100) | HR: 0,94 (IC 95% 0,79-1,13), p=0,51 | NR | 2,1% do número total de pacientes apresentaram eventos adversos grau III / IV, sem diferenças entre os grupos | NR | O estudo não trouxe medidas de dispersão adequadas para alguns dos desfechos avaliados |

| Autor, ano | Intervenção | Controle | KPS | Tempo livre de doença (meses) | Sobrevida global (meses) | Eventos adversos | Tempo de intervenção | Limitação quanto ao reporte dos resultados |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|--|---|--|---|--|--|
| Omuro <i>et al.</i> , 2017 | Q3W n=10 | Q2W; NIVO3 n=10 | GI: ≥90% (n=6); ≥80% (n=1); ≥70% (n=3) GP: ≥90% (n=7); ≥80% (n=1); ≥70% (n=2) | GI: md= 1,9 (IC95% 0,5-2,8) GC: md = 1,5 (IC95% 1,3-4,6) | GI: md = 9,2 (IC95% 3,9-12,7) GC: md= 10,4 (IC95% 4,1-22,8) | 90% dos pacientes apresentaram eventos adversos de grau III / IV no grupo intervenção e 0% no grupo controle | GI: 12 semanas, administrado a cada 3 semanas GC: 8 semanas sendo administrado a cada 2 semanas | O estudo não trouxe medidas de dispersão adequadas para alguns dos desfechos avaliados. Além disso, não reportou os valores de “p” |
| Weller <i>et al.</i> , 2017 | TMZ + Rindopepimut n=371 | TMZ + Hemocianina de lapa N=374 | NR | GI: md= 7,1 (ITQ 5,4 - 7,9) GC: md=5,6 (ITQ 5,1- 7,1) HR: 0,94 (IC 95% 0,79-1,13), p=0,51 | GI: md= 17,4 (mín-máx 16,1-19,4) GC: md= 17,4 (mín máx 16,2-18,8) HR (95% CI): 0,89 (0,75 - 1,07); p=0,22 | 99,46% dos pacientes apresentaram eventos adversos grau III / IV no grupo intervenção e 99,46% no grupo controle apresentaram grau III / IV | 48 semanas (2 primeiras doses quinzenalmente, as demais mensalmente até progressão ou intolerância) | O estudo não trouxe medidas de dispersão adequadas para os desfechos avaliados |

| Autor, ano | Intervenção | Controle | KPS | Tempo livre de doença (meses) | Sobrevida global (meses) | Eventos adversos | Tempo de intervenção | Limitação quanto ao reporte dos resultados |
|-----------------------|--|--------------------------|--|--|--|---|---|--|
| Westphal et al., 2015 | TMZ+ radioterapia + nimotuzumabe n=71 | TMZ + radioterapia n=71 | GI: média 90,4% (±8,4) GC: média 88,9% (±9,9) P>0,05 | GI: md= 7,7 (mín-máx 4,7-8,8) GC: md= 5,8 (mín-máx 3,6-8,6) P=0,7898 | GI: md= 22,3 (mín-máx 17,2 - 26,6) GC: md= 19,6 (mín-máx 14,8 - 24,1) P=0,4856 | 30,98% dos pacientes do grupo intervenção apresentaram eventos adversos grau III / IV e 8,45% do grupo controle | Intervenção semanal por 12 semanas e após a cada 2 semanas até a progressão da doença | O estudo não trouxe medidas de dispersão adequadas para alguns dos desfechos avaliados, com exceção da Escala de desempenho de Karnofsky |
| Yao et al., 2018 | TMZ + radioterapia + vacinas pulsadas com antígenos de células <i>stem-like</i> (GSC) n=22 | TMZ + quimioterapia n=21 | GI: 79% GP: 83% | GI: md= 7,7 GP: md= 6,9 P=0,75 | GI: md= 13,7 GP: md= 10,7 P=0,05 | NR | 2 semanas, sendo 3 injeções após cirurgia (da 2ª a 4ª semana) | O estudo não trouxe medidas de dispersão para os desfechos avaliados |

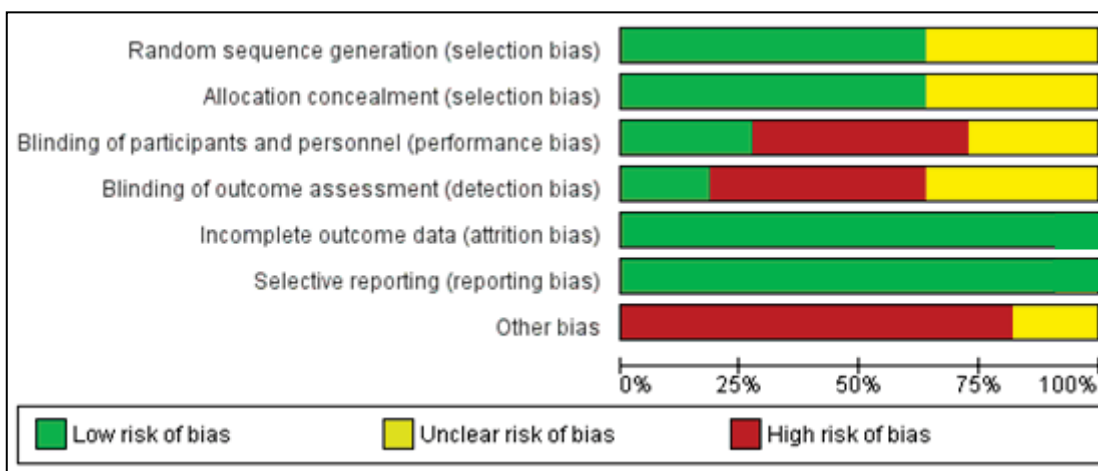
FONTE: O autor (2019)

LEGENDA: CIK: células autólogas induzida por citocinas; DCVax: vacina de células dendríticas pulsadas com lisado de tumor autólogo; GC: grupo controle; GI: grupo intervenção; GSC - antígenos de células stem-like; HR: *hazard ratio*; KPS - Escala de desempenho de Karnofsky; ITQ – intervalo interquartil; md: mediana; NR: Não reportado; Q2W; NIVO3: *nivolumab* 3 mg / kg a cada 2 semanas; Q3W - *nivolumab* 1 mg / kg + *ipilimumab* 3 mg / kg cada 3 semanas; md – mediana; TMZ: temozolamida.

5.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Nas figuras 7 e 8 estão representados os resultados da avaliação global e individual do risco de viés dos ECR, respectivamente.

FIGURA 8- AVALIAÇÃO GLOBAL DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE



FONTE: O autor (2019).

FIGURA 9 – AVALIAÇÃO POR ESTUDO DO RISCO DE VIÉS DA COCHRANE

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|--------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Buchroithner, 2018 | + | + | - | - | + | + | - |
| Cho, 2012 | + | + | - | - | + | + | - |
| Kong, 2017 | + | + | - | - | + | + | - |
| Liau, 2018 | + | + | + | + | + | + | - |
| Omuro, 2018 | ? | ? | ? | ? | + | + | - |
| Weller, 2017 | + | + | + | + | + | + | - |
| Westphal, 2015 | + | + | - | - | + | + | - |
| Yao, 2018 | + | + | + | + | + | + | ? |

FONTE: O autor (2019).

De maneira geral, percebe-se que a maioria dos estudos (cerca de 90%) apresentou alto risco de viés, principalmente pelo domínio “outras fontes de viés”, devido a presença de conflitos de interesse entre pesquisadores e/ou patrocínios fornecidos por terceiros para a condução dos ensaios clínicos. Além disso, 50% dos estudos apresentou alto risco de viés para os domínios de performance e detecção devido a inexistência de cegamento por parte dos participantes do estudo (profissionais e pacientes) e avaliadores dos desfechos, respectivamente.

Nenhum estudo foi classificado como baixo risco de viés e apenas um estudo foi julgado como risco incerto (Yao *et al.*, 2018), por conta da falta de informações necessárias para o julgamento do domínio de detecção. Entretanto, vale ressaltar que os estudos reportaram todos os desfechos em sua totalidade propostos em suas metodologias e descreveram detalhadamente as perdas dos participantes e seus motivos, condições avaliadas pelos domínios de atrito e publicação.

Na tabela 4 são apresentados os resultados da avaliação do risco de viés dos ECNR. Percebe-se que a maioria deles apresentou moderada qualidade (60,0%), de acordo com a avaliação do risco de viés pela ferramenta ROBBINS-I. Além disso, 40,0% dos estudos foram classificados como grave risco de viés, principalmente devido ao domínio aferição e reporte seletivo dos desfechos.

TABELA 4 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS CLÍNICOS NÃO RANDOMIZADOS

| Autor, ano | Confundimento | Seleção dos participantes | Classificação das intervenções | Não recebimento da intervenção atribuída | Perdas | Aferição dos desfechos | Relato seletivo dos reportes | Avaliação global |
|---------------------------------|---------------|---------------------------|--------------------------------|--|----------|------------------------|------------------------------|------------------|
| Batich <i>et al.</i> , 2017 | NI | Baixo | NA | NA | Baixo | Moderado | Baixo | Moderado |
| Chang <i>et al.</i> , 2011 | NI | Grave | Grave | Baixo | Grave | Grave | Grave | Grave |
| Desjardins <i>et al.</i> , 2018 | Baixo | Baixo | NA | NA | Moderado | Moderado | Baixo | Moderado |
| Jie <i>et al.</i> , 2012 | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Baixo | Grave | Grave | Grave |
| Leplina <i>et al.</i> , 2007 | Baixo | Baixo | NA | NA | Moderado | Grave | Moderado | Grave |
| Prins <i>et al.</i> , 2011 | Baixo | Baixo | NA | NA | Baixo | Moderado | Baixo | Moderado |
| Sampson, 2010 | Grave | Baixo | Grave | Baixo | Baixo | Moderado | Baixo | Grave |
| Sampson <i>et al.</i> , 2011 | NI | Grave | Grave | Baixo | Grave | Grave | Grave | Grave |
| Vik-Mo <i>et al.</i> , 2013 | Baixo | Baixo | NA | NA | Baixo | Moderado | Baixo | Moderado |
| Yamanaka <i>et al.</i> , 2005 | Baixo | Baixo | NA | NA | Moderado | Moderado | Baixo | Moderado |

LEGENDA: NA: não aplicável; NI: não informado.

FONTE: O autor, 2019

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, a imunoterapia em gliomas de alto grau apresentou grande heterogeneidade de tratamentos propostos, entretanto, algumas intervenções apresentaram resultados predominantemente positivos no que tange aos desfechos clínicos, com destaque à terapia com CD. O perfil de toxicidade dos tratamentos em sua maioria foi não limitante nos pacientes, tornando as imunoterapias viáveis do ponto de vista da segurança. Além disso, pode-se destacar a investigação de biomarcadores nos estudos clínicos analisados, com prognóstico favorável nos pacientes, demonstrando a influência destes marcadores moleculares na sobrevida em indivíduos com gliomas (Buchroithner *et al.*, 2018; Liao *et al.*, 2018; Yao *et al.*, 2018).

Tendo em vista o exposto nos resultados, diversas intervenções apontaram padrão de eficácia positivo para sobrevida global, que se refere ao tempo de sobrevivência dos pacientes do início da intervenção até o máximo de sobrevida destes. Também outro parâmetro analisado que obteve impacto positivo foi o tempo livre de doença, o qual está relacionado ao tempo de remissão ou parada de crescimento tumoral. Apesar de todo o arsenal terapêutico atualmente preconizado, baseado em ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia, a efetividade no que tange ao aumento de sobrevida dos pacientes, com base na SG e TLD, ainda é baixa, não ultrapassando 17 meses em média (Reifenberger *et al.*, 2016). Na presente revisão sistemática foi observada uma gama de estudos avaliando imunoterapias como tratamento adjuvante à terapia padrão, com grande heterogeneidade de tratamentos, refletindo os variados mecanismos que o sistema imunológico utiliza para sua atividade citotóxica contra as células neoplásicas (Lim *et al.*, 2018).

Dentre os diversos estudos analisados, foi observado grande volume com intervenções baseadas em vacinas de CD (85,7% do total das terapias celulares), as quais, na maioria dos estudos, apresentaram impacto positivo na sobrevida dos pacientes. Todavia, alguns autores não relataram eficácia da vacina de CD (Stupp *et al.*, 2005; Liao *et al.*, 2018; Yao *et al.*, 2018), possivelmente pela interferência do tratamento concomitante com agente alquilante TMZ. Vale mencionar o estudo recente de Yao *et al.* (2018) que, em

um estudo randomizado e controlado, apontou que a terapia adjuvante com CD não demonstrou aumentar a sobrevida dos pacientes tratados com terapia padrão ($p=0,05$). Contudo, quando a intervenção foi realizada no grupo de pacientes com *status* positivo de mutação no gene IDH-1 e TERT, a eficácia foi superior no grupo intervenção em comparação ao controle no que diz respeito ao aumento da sobrevida global. Outrossim, Liao *et al.* (2018) relataram a influência positiva da metilação do MGMT na sobrevida dos pacientes. Paralelamente, em outro estudo (Buchroithner *et al.*, 2018) os autores não observaram aumento da SG e/ou TLD em nenhum grupo analisado, mesmo nos pacientes que apresentavam mutação no promotor MGMT. Deste modo, mais estudos são necessários para promover uma evidência mais robusta no que se refere à eficácia das células dendríticas no tratamento de gliomas de alto grau, pelo fato de ser considerada uma terapia viável, pouco tóxica e promotora de respostas citotóxicas contra as células do tumor (McMahon; Bailey; Miller, 2006).

Uma hipótese para ineficácia da vacina de CD em algumas intervenções é a influência do agente alquilante utilizado na quimioterapia, a temozolomida. Esta promove imunossupressão nos pacientes, promovendo uma possível interferência na ação das CD, as quais têm o papel de estabelecer respostas citotóxicas a partir da captação, processamento e apresentação de antígenos para linfócitos no SNC (Lim *et al.*, 2018).

Outras intervenções merecem destaque, a saber as baseadas em células killer induzidas por citocinas (CIK), as quais mostraram eficácia no TLD ($p=0,04$) em um estudo recente (Kong *et al.*, 2017). Assim, essa terapia torna-se um objeto importante de investigação em futuros estudos clínicos. As células CIK, uma vez ativas, possuem grande atividade proliferativa e antitumoral nos pacientes, sendo já relatado em diversos estudos o perfil de eficácia e melhoria da qualidade de vida nos pacientes com carcinoma hepatocelular, câncer gástrico, doença de Hodgkin, entre outras malignidades (Wu *et al.*, 2008)(Hontscha *et al.*, 2011; Mesiano *et al.*, 2012).

Os resultados aqui obtidos reforçam as evidências de que as imunoterapias parecem ter boa tolerabilidade, com um perfil de toxicidade não-limitante e boa eficácia (Chiocca *et al.*, 2011; Bloch *et al.*, 2014; Oji *et al.*, 2016; Liao *et al.*, 2018). O papel da resposta imunológica no mecanismo de *scape* tumoral tem sido evidenciado na comunidade científica, sendo os pesquisadores

James Allison e Tasuku Honjo premiados pelo Nobel de Medicina e Fisiologia (2018) pela série de estudos utilizando terapia anti-CTLA-4 e anti-PD-1, respectivamente (Yang; Kaiser e Couzin-Frankel, 2018). Deste modo, foi aberto um novo caminho para o tratamento de neoplasias de mau prognóstico, como os glioblastomas (Lim *et al.*, 2018).

Todavia, os estudos clínicos de maior relevância, representado pelos grandes ensaios clínicos randomizados, não apresentaram em seus resultados medidas de dispersão adequadas para a realização da síntese estatística dos dados. Paralelamente, nos ensaios não randomizados a maioria (60,0%) apresentaram qualidade moderada, uma vez que os avaliadores dos resultados muitas vezes estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo e o conhecimento desta informação pode ter influenciado na análise, bem como a provável existência de resultados selecionados pelos autores devido a presença de análises ajustadas nos estudos. Entretanto, vale ressaltar que os domínios de confundimento e seleção dos participantes estiveram menos relacionados a vieses, sendo classificados como baixo risco. Reitera-se também que, assim como os ECR, muitos autores apontaram a presença conflitos de interesse, representando um potencial risco de viés; entretanto, esta consideração não é avaliada pela ferramenta ROBBINS-I, diferentemente da Rob utilizada para ECR.

Vale mencionar que já foi relatado na literatura uma revisão sistemática com meta-análise foi realizada por Hanaei (Hanaei *et al.*, 2018b) sobre imunoterapia em gliomas (terapia viral e baseada em CD), os quais relataram diferença estatisticamente significativa em relação à eficácia na SG com as imunoterapias em comparação aos grupos controle dos estudos. Nesse estudo, os próprios autores relatam que o baixo número de participantes dos estudos primários, limitam a robustez do seu resultado estatístico, podendo desse modo, enviesá-lo. Tendo em vista isso, estudos mais recentes já citados no presente trabalho (Liau *et al.*, 2018; Yao *et al.*, 2018) não foram elegíveis na revisão de Hanaei *et al.* (2018), o que por sua vez, pode ter diminuído a confiabilidade dos resultados descritos, uma vez que ensaios de fase II e III randomizados, com um número de participantes elevados, não foram incluídos (Liau *et al.*, 2018).

Em contraponto, o presente estudo não somente os incluiu, como elegeu todos os estudos clínicos com imunoterapia em gliomas até o ano de

2018. Tendo em vista isso, uma metanálise dos dados referentes ao presente trabalho torna-se fundamental para promover resultado quantitativo e estatístico mais robusto e com melhor grau de recomendação aos clínicos (Higgins *et al.*, 2011).

Assim, o presente estudo pôde revelar um padrão de eficácia e segurança para algumas intervenções promissoras. Todavia, estudos com melhor qualidade metodológica tornam-se necessários e, além disso, a pesquisa da influência dos marcadores moleculares parece ser um caminho importante para prever eficácia e prognóstico aos profissionais de saúde. Por fim, poder-se-á aprimorar o tratamento padrão em gliomas de alto grau utilizando imunoterapias como terapia adjuvante. Todavia, mais estudos com melhor qualidade metodológica (randomizados), tornar-se-ão fundamentais para propor uma evidência maior no que tange às imunoterapias alvo-específicas.

7 CONCLUSÕES

O presente trabalho demonstrou que a imunoterapia representa uma alternativa promissora para o manejo de gliomas. Entretanto, a alta heterogeneidade de intervenções e das medidas de dispersão utilizadas nos estudos encontrados impossibilitou conclusões mais robustas. De modo geral, os resultados tenderam a ser neutros ou positivos em desfechos clínicos e apresentaram um bom perfil de tolerabilidade em relação ao tratamento padrão. As intervenções baseadas em CD mostraram uma maior consistência de resultados, o que indica que novos estudos nessa área são promissores. Outrossim, intervenções associadas ao perfil genético e epigenético do tumor consistem em importante campo de investigação em novos estudos clínicos. Em suma, os gliomas ainda persistem como uma incógnita no que tange ao seu adequado manejo, e, apesar da imunoterapia apresentar potencial positivo, novos estudos são necessários, com desenhos metodológicos e número amostral consistentes para a confirmação de sua aplicabilidade e sustentabilidade na prática clínica.

REFERÊNCIAS

BERWANGER, O. E. A. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. v. 19, p. p. 475–480, dez. 2007.

BLOCH, O. et al. Heat-shock protein peptide complex-96 vaccination for recurrent glioblastoma: a phase II, single-arm trial. **Neuro Oncol**, v. 16, n. 2, p. 274-9, Jan 2014. ISSN 1523-5866 (Electronic) 1522-8517 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24335700> >.

BORGES, A. K. D. M. et al. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.** Christine Dieguez. 2018. ISBN 978-85-7318-361-0.

BRANDES, A. A. et al. Temozolomide concomitant and adjuvant to radiotherapy in elderly patients with glioblastoma. v. 115, n. 15, p. 3512-3518, 2009. ISSN 0008-543X. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.24406> >.

BRANDNER, S.; VON DEIMLING, A. Diagnostic, prognostic and predictive relevance of molecular markers in gliomas. **Neuropathol Appl Neurobiol**, v. 41, n. 6, p. 694-720, Oct 2015. ISSN 1365-2990 (Electronic) 0305-1846 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25944653> >. Acesso em: 2019/03/10.

BREGY, A. et al. The role of Gliadel wafers in the treatment of high-grade gliomas. **Expert Rev Anticancer Ther**, v. 13, n. 12, p. 1453-61, Dec 2013. ISSN 1744-8328 (Electronic) 1473-7140 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24236823> >.

BUCHROITHNER, J. et al. Audencel Immunotherapy Based on Dendritic Cells Has No Effect on Overall and Progression-Free Survival in Newly Diagnosed Glioblastoma: A Phase II Randomized Trial. **Cancers (Basel)**, v. 10, n. 10, Oct 5 2018. ISSN 2072-6694 (Print) 2072-6694 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30301187> >.

CAIRNCROSS, G. et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 3, p. 337-43, Jan 20 2013. ISSN 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071247> >.

CAPPER, D. et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. **Nature**, v. 555, n. 7697, p. 469-474, Mar 22 2018. ISSN 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29539639> >.

CHANG, C. N. et al. A phase I/II clinical trial investigating the adverse and therapeutic effects of a postoperative autologous dendritic cell tumor vaccine in patients with malignant glioma. **J Clin Neurosci**, v. 18, n. 8, p. 1048-54, Aug 2011. ISSN 1532-2653 (Electronic) 0967-5868 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21715171> >.

CHIOCCA, E. A. et al. Phase IB study of gene-mediated cytotoxic immunotherapy adjuvant to up-front surgery and intensive timing radiation for malignant glioma. **J Clin Oncol**, v. 29, n. 27, p. 3611-9, Sep 20 2011. ISSN 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844505> >.

CILISKA, D.; CULLUM, N.; MARKS, S. Evaluation of systematic reviews of treatment or prevention interventions. **Evid Based Nurs**, v. 4, n. 4, p. 100-4, Oct 2001. ISSN 1367-6539 (Print) 1367-6539 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11762092> >.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Ann Intern Med**, v. 126, n. 5, p. 376-80, Mar 1 1997. ISSN 0003-4819 (Print) 0003-4819 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9054282> >.

CORDEIRO, A. M. et al. Revisão sistemática: uma revisão narrativa %J Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. v. 34, p. 428-431, 2007. ISSN 0100-6991. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912007000600012&nrm=iso >.

DANG, L. et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. **Nature**, v. 462, n. 7274, p. 739-44, Dec 10 2009. ISSN 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935646> >.

DAUMAS-DUPORT, C.; SZIKLA, G. [Definition of limits and 3D configuration of cerebral gliomas. Histological data, therapeutic incidences (author's transl)]. **Neurochirurgie**, v. 27, n. 5, p. 273-84, 1981. ISSN 0028-3770 (Print) 0028-3770 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7335132> >.

DAVID N LOUIS, M. **World Health Organization (WHO) classification of diffuse gliomas**. April F Eichler, MD, MPH 2018.

DE VLEESCHOUWER, S. et al. Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme. **Clin Cancer Res**, v. 14, n. 10, p. 3098-104, May 15 2008. ISSN 1078-0432 (Print) 1078-0432 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18483377> >.

FENSTERMAKER, V. et al., 2004. ISSN 3.

FERLAY, J.; PARKIN, D. M.; STELIAROVA-FOUCHER, E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. **Eur J Cancer**, v. 46, n. 4, p. 765-81, Mar 2010. ISSN 1879-0852 (Electronic) 0959-8049 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116997> >.

GASPAR, B. M. Biomarcadores em Gliomas: Conhecimento Atual e Perspetivas Futuras. 2016.

GILBERT, M. R. et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 32, p. 4085-91, Nov 10 2013. ISSN 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101040> >.

HALPERIN, E. C. Malignant gliomas in older adults with poor prognostic signs. Getting nowhere, and taking a long time to do it. n. 0890-9091 (Print), 1995.

HEALTH, N. I. O. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)**. U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. NATIONAL CANCER INSTITUTE OF CANADA CLINICAL TRIALS, G.:
https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf 2010.

HIGGINS, J. P. T. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. v. 343, p. d5928, 2011. Disponível em: <
<https://www.bmj.com/content/bmj/343/bmj.d5928.full.pdf> >.

HIGGINS, J. P. T. G., S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011.

JIE, X. et al. Clinical application of a dendritic cell vaccine raised against heat-shocked glioblastoma. **Cell Biochem Biophys**, v. 62, n. 1, p. 91-9, Jan 2012. ISSN 1559-0283 (Electronic) 1085-9195 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21909820> >.

KAISER, J.; COUZIN-FRANKEL, J. Cancer immunotherapy sweeps Nobel for medicine. **Science**, v. 362, n. 6410, p. 13, Oct 5 2018. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30287641> >.

KAY DICKERSIN, R. S., CAROL LEFEBVRE. Identifying relevant studies for systematic reviews., 1994.

KERNOHAN, J. W.; MABON, R. F.; ET AL. A simplified classification of the gliomas. **Proc Staff Meet Mayo Clin**, v. 24, n. 3, p. 71-5, Feb 2 1949. ISSN 0092-699X (Print) 0092-699X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18111063> >.

KHAN, K. S. et al. Five steps to conducting a systematic review. **J R Soc Med**, v. 96, n. 3, p. 118-21, Mar 2003. ISSN 0141-0768 (Print) 0141-0768 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12612111> >.

KRETH, F. W. et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. n. 1569-8041 (Electronic), 2013.

LEPLINA, O. Y. et al. Use of interferon-alpha-induced dendritic cells in the therapy of patients with malignant brain gliomas. **Bull Exp Biol Med**, v. 143, n. 4, p. 528-34, Apr 2007. ISSN 0007-4888 (Print) 0007-4888 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18214316> >.

LIAU, L. M. et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. **J Transl Med**, v. 16, n. 1, p. 142, May 29 2018. ISSN 1479-5876 (Electronic) 1479-5876 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29843811> >.

LIM, M. et al. Current state of immunotherapy for glioblastoma. **Nat Rev Clin Oncol**, v. 15, n. 7, p. 422-442, Jul 2018. ISSN 1759-4782 (Electronic) 1759-4774 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29643471> >.

LOUIS, D. N. et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. **Acta Neuropathol**, v. 135, n. 4, p. 639-642, Apr 2018. ISSN 1432-0533 (Electronic) 0001-6322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29497819> >.

LOUIS, D. N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Acta Neuropathol**, v. 131, n. 6, p. 803-20, Jun 2016. ISSN 1432-0533 (Electronic) 0001-6322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157931> >.

MANCHIKANTI, L. et al. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: Part 3: **Systematic reviews and meta-analyses of randomized trials**. 2008. 35-72.

MARTA MELLAI, V. C., LAURA ANNOVAZZI AND DAVIDE SCHIFFER. The Distribution and Significance of IDH Mutations in Gliomas. 2013.

MILDENBERGER, I. et al. The promises of immunotherapy in gliomas. **Curr Opin Neurol**, v. 30, n. 6, p. 650-658, Dec 2017. ISSN 1473-6551 (Electronic) 1350-7540 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28984704> >.

MINNITI, G. et al. Correlation between O6-methylguanine-DNA methyltransferase and survival in elderly patients with glioblastoma treated with radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. n. 1573-7373 (Electronic), 2011.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the **PRISMA statement**. n. 1549-1676 (Electronic), 2009.

NOURI-SHIRAZI, M. et al. Dendritic cells capture killed tumor cells and present their antigens to elicit tumor-specific immune responses. **J Immunol**, v. 165, n. 7, p. 3797-803, Oct 1 2000. ISSN 0022-1767 (Print) 0022-1767 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11034385> >.

OJI, Y. et al. Association of WT1 IgG antibody against WT1 peptide with prolonged survival in glioblastoma multiforme patients vaccinated with WT1 peptide. **Int J Cancer**, v. 139, n. 6, p. 1391-401, Sep 15 2016. ISSN 1097-0215 (Electronic) 0020-7136 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27170523> >.

OSTROM, Q. T. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. **Neuro-Oncology**, v. 16, n. suppl_4, p. iv1-iv63, 2014. ISSN 1522-8517. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nou223> >. Acesso em: 2/18/2019.

OSTROM, Q. T. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. **Neuro Oncol**, v. 17 Suppl 4, n. 1523-5866 (Electronic), p. iv1-iv62, Oct 2015. ISSN 1523-5866 (Electronic) 1522-8517 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26511214> >.

PASZAT, L. et al. A population-based study of glioblastoma multiforme. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 51, n. 1, p. 100-7, Sep 1 2001. ISSN 0360-3016 (Print) 0360-3016 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11516858> >.

PENIDO S. C., E. A. Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia. In: PAULO, S. e CAS, C. P. C. (Ed.): Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia – SOBRAFO Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, v.2ª Edição, 2011.

PREUSSER, M. et al. Current concepts and management of glioblastoma. **Ann Neurol**, v. 70, n. 1, p. 9-21, Jul 2011. ISSN 1531-8249 (Electronic) 0364-5134 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21786296> >.

PRINS, R. M.; CLOUGHESY, T. F.; LIAU, L. M. Cytomegalovirus immunity after vaccination with autologous glioblastoma lysate. **N Engl J Med**, v. 359, n. 5, p. 539-41, Jul 31 2008. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669440> >.

REIFENBERGER, G. et al. Advances in the molecular genetics of gliomas - implications for classification and therapy. **Nat Rev Clin Oncol**, v. 14, n. 7, p. 434-452, Jul 2017. ISSN 1759-4782 (Electronic) 1759-4774 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28031556> >.

RINGERTZ, N. Grading of gliomas. **Acta Pathol Microbiol Scand**, v. 27, n. 1, p. 51-64, 1950. ISSN 0365-5555 (Print) 0365-5555 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15406242> >.

ROA, W. et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. **J Clin Oncol**, v. 22, n. 9, p. 1583-8, May 1 2004. ISSN 0732-183X (Print) 0732-183X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051755> >.

ROTTA, I. **Desenvolvimento e avaliação de um sistema para caracterização de serviços farmacêuticos clínicos: projeto DEPICT**. . 2015. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Setor de Ciências da Saúde., Universidade Federal do Paraná, Curitiba

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 11, p. 83-89, 2007. ISSN 1413-3555.

SHEE, C. D. Oxford Textbook of Medicine. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 98, n. 7, p. 333-334, 2005. ISSN 0141-0768. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1168925/> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC1168925/> >.

STERNE, J. A. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, v. 355, p. i4919, Oct 12 2016. ISSN 1756-1833 (Electronic) 0959-8138 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733354> >.

STUPP, R. et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**, v. 25 Suppl 3, n. 1569-8041 (Electronic), p. iii93-101, Sep 2014. ISSN 1569-8041 (Electronic) 0923-7534 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24782454> >.

STUPP, R. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. **The Lancet Oncology**, v. 10, n. 5, p. 459-466, 2009/05/01/ 2009. ISSN 1470-2045. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204509700257> >.

STUPP, R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. **N Engl J Med**, v. 352, n. 10, p. 987-996, Mar 10 2005. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009> >.

STUPP, R. et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial Maintenance Therapy After Chemoradiation in Patients With Glioblastoma Maintenance Therapy After Chemoradiation in Patients With Glioblastoma. **JAMA**, v. 314, n. 23, p. 2535-2543, 2015. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.16669> >. Acesso em: 2/16/2019.

STUPP, R. et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 314, n. 23, p. 2535-43, Dec 15 2015. ISSN 1538-3598 (Electronic) 0098-7484 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26670971> >.

TORRE, L. A. E. A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians.*, 2015. ISSN 1542-4863.

UMAN, L. S. R. A. M.-A. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. v. v. 20, n. 1, p.57-59, 2011.

VAN DEN BENT, M. J. et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 3, p. 344-50, Jan 20 2013. ISSN 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071237> >.

VOGAZIANOU, A. P. et al. Distinct patterns of 1p and 19q alterations identify subtypes of human gliomas that have different prognoses. n. 1523-5866 (Electronic), 2010.

WELLER, M. et al. Glioma. **Nat Rev Dis Primers**, v. 1, p. 15017, Jul 16 2015. ISSN 2056-676X (Electronic) 2056-676X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27188790> >.

WEN, P. Y.; KESARI, S. Malignant gliomas in adults. **N Engl J Med**, v. 359, n. 5, p. 492-507, Jul 31 2008. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669428> >.

WICK, W. et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. n. 1527-7755 (Electronic), 2009.

WICK, W. et al. MGMT testing—the challenges for biomarker-based glioma treatment. **Nat Rev Neurol**, v. 10, n. 7, p. 372-85, Jul 2014. ISSN 1759-4766 (Electronic) 1759-4758 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24912512> >.

WICK, W. et al. MGMT testing—the challenges for biomarker-based glioma treatment. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, p. 372, 06/10/online 2014. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.100> >.

WRENSCH, M. et al. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. **Neuro Oncol**, v. 4, n. 4, p. 278-99, Oct 2002. ISSN 1522-8517 (Print) 1522-8517 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12356358> >.

YANG, Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. **J Clin Invest**, v. 125, n. 9, p. 3335-7, Sep 2015. ISSN 1558-8238 (Electronic) 0021-9738 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26325031> >.

YAO, Y. et al. Molecular subgroups and B7-H4 expression levels predict responses to dendritic cell vaccines in glioblastoma: an exploratory randomized phase II clinical trial. **Cancer Immunol Immunother**, v. 67, n. 11, p. 1777-1788, Nov 2018. ISSN 1432-0851 (Electronic) 0340-7004 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30159779> >.

YU, J. S. et al. Vaccination with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits antigen-specific, cytotoxic T-cells in patients with malignant glioma. **Cancer Res**, v. 64, n. 14, p. 4973-9, Jul 15 2004. ISSN 0008-5472 (Print) 0008-5472 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256471> >.

YU, J. S. et al. Vaccination of malignant glioma patients with peptide-pulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial T-cell infiltration. **Cancer Res**, v. 61, n. 3, p. 842-7, Feb 1 2001. ISSN 0008-5472 (Print) 0008-5472 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11221866> >.

Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus quimioterapia de escolha do médico em glioblastoma recorrente: um estudo randomizado de fase III de uma nova modalidade de tratamento. **Eur J Cancer** 2012; 48: 2192.

Ziegler DS, Wong M, Mayoh C, e outros. Relatório breve: Potente resposta clínica e radiológica ao larotrectinib no glioma de alto grau conduzido por fusão de TRK. **Br J Cancer** 2018; 119: 693.

CONITEC. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Ministério da Saúde**, 2014.

Wu, C., Jiang, J., Shi, L., & Xu, N. (2008). Prospective study of chemotherapy in combination with cytokine-induced killer cells in patients suffering from advanced non-small cell lung cancer. **Anticancer**

Research, 28(6B), 3997-4002.

Mesiano, G., Todorovic, M., Gammaitoni, L., Leuci, V., Giraudo Diego, L., Carnevale-Schianca, F., ... & Sangiolo, D. (2012). Cytokine-induced killer (CIK) cells as feasible and effective adoptive immunotherapy for the treatment of solid tumors. **Expert opinion on biological therapy**, 12(6), 673-684.

Hontscha, C., Borck, Y., Zhou, H. W., Messmer, D., & Schmidt-Wolf, I. G. H. (2011). Clinical trials on CIK cells: first report of the international registry on CIK cells (IRCC). **Journal of cancer research and clinical oncology**, 137(2), 305-310.

APÊNDICE A– ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NAS BASES DE DADOS PARA A REALIZAÇÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Medline (via Pubmed)

#1 ((Neurocytoma[MH] OR Neurocytoma*[TIAB] OR “Neuroectodermal Tumors, Primitive”[MH] OR Medulloblastoma*[TIAB] OR glioma[MH] OR glioma*[TIAB] OR astrocytoma*[TIAB] OR glioblastoma*[TIAB] OR GBM[TIAB] OR oligodendroglioma*[TIAB] OR oligoastrocytoma*[TIAB]))

#2 ((immunotherap*[MH] OR immunot*[TIAB] OR immuni*[TIAB] OR vaccines[MH] OR vaccin*[TIAB]))

#3 (“Clinical Trial”[PT] OR random allocation[MH] OR (random* [TIAB] AND (controlled[TIAB] OR trial[TIAB])))

1 AND #2 AND #3 = 395 artigos

Scopus

1 (TITLE-ABS-KEY ((Neurcitoma * OR medulloblastoma * OR glioma * OR astrocytoma * OR glioblastoma OR oligodendroglioma OR gbm oligoastrocytoma *))) AND (TITLE-ABS-KEY (immunotherapy OR vaccine *))) AND (TITLE ABS-KEY (random * AND (control * OR trial *)))

1 = 217 artigos

APÊNDICE B – ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA APÓS A LEITURA NA ÍNTEGRA E JUSTIFICATIVAS

| Autor, ano | Título do artigo | Motivo de exclusão |
|--------------------------|---|------------------------------------|
| Akabani G. et al., 2005 | Dosimetry and radiographic analysis of 131I-labeled anti-tenascin 81C6 murine monoclonal antibody in newly diagnosed patients with malignant gliomas: a phase II study | Intervenção intracraniana |
| Akiyama Y. et al., 2012 | alpha-type-1 polarized dendritic cell-based vaccination in recurrent high-grade glioma: a phase I clinical trial | Estudo não controlado |
| Ardon H. et al., 2010 | Adjuvant dendritic cell-based tumour vaccination for children with malignant brain tumours | Estudo não controlado |
| Ardon H. et al., 2012 | Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the standard of care treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma: results of the HGG-2006 phase I/II trial | Estudo não controlado |
| Barba D. et al., 1989 | Intratumoral LAK cell and interleukin-2 therapy of human gliomas | Intervenção intracraniana |
| Becker R. et al., 2002 | Phase I clinical trial on adjuvant active immunotherapy of human gliomas with GD2-conjugate | Estudo não controlado |
| Bigner DD. Et al., 1995 | Phase I studies of treatment of malignant gliomas and neoplastic meningitis with 131I-radiolabeled monoclonal antibodies anti-tenascin 81C6 and anti-chondroitin proteoglycan sulfate Me1-14 F (ab')2--a preliminary report | Intervenção intracraniana |
| Blancher A. et al., 1993 | Local immunotherapy of recurrent glioblastoma multiforme by intracerebral perfusion of interleukin-2 and LAK cells | Intervenção intracraniana |
| Bloch O. et al., 2014 | Heat-shock protein peptide complex-96 vaccination for recurrent glioblastoma: a phase II, single-arm trial | Não é imunoterapia alvo específico |
| Bloch, O. et al., 2017 | Autologous Heat Shock Protein Peptide Vaccination for Newly Diagnosed Glioblastoma: Impact of Peripheral PD-L1 Expression on Response to Therapy. Clin Cancer Res, 2017. 23(14): p. 3575-3584. | Não é imunoterapia alvo específico |
| Bloom HJ. et al., 1973 | Glioblastoma multiforme: a controlled trial to assess the value of specific active immunotherapy in patients treated by radical surgery and radiotherapy | Estudo com radioimunoterapia |
| Boiardi A. et al., 1991 | Local immunotherapy (beta-IFN) and systemic chemotherapy in primary glial tumors | Intervenção intracraniana |
| Brady LW. et al., 1990 | Iodine-125-labeled anti-epidermal growth factor receptor-425 in the treatment of glioblastoma multiforme. A pilot study | Estudo com radioimunoterapia |
| Brown CE. et al., 2015 | Bioactivity and Safety of IL13Ralpha2-Redirected Chimeric Antigen Receptor CD8+ T Cells in Patients with Recurrent Glioblastoma | Estudo não avalia SG e/ou TLD |
| Brown MT. et al., 1996 | Intrathecal 131I-labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 treatment of patients with leptomeningeal neoplasms or primary brain tumor resection cavities with subarachnoid communication: phase I trial results | Não é glioma |

| Autor, ano | Título do artigo | Motivo de exclusão |
|--|--|--|
| Buchroithner J. et al., 2014 | Vascular endothelial growth factor targeted therapy may improve the effect of dendritic cell-based cancer immune therapy | Falta de dados |
| Cacciavillano W. et al., 2015 | A Phase I Study of the Anti-Idiotypic Vaccine Racotumomab in Neuroblastoma and Other Pediatric Refractory Malignancies | Estudo não avalia SG e/ou TLD |
| Carpentier AF, 2005 | Neuro-oncology: The growing role of chemotherapy in glioma | Estudo de revisão |
| Cavaleri JM, Monaco EA, 2015 | Perioestin: A potential target for glioblastoma multiforme treatment | Estudo não avalia SG e/ou TLD |
| Chiba Y. et al., 2010 | Effects of concomitant temozolomide and radiation therapies on WT1-specific T-cells in malignant glioma | Estudo não controlado e não é imunoterapia alvo específica |
| Chiba Y. et al., 2012 | Use of (11)C-methionine PET parametric response map for monitoring WT1 immunotherapy response in recurrent malignant glioma | Estudo não controlado |
| Chiocca EA. et al., 2011 | Phase IB study of gene-mediated cytotoxic immunotherapy adjuvant to up-front surgery and intensive timing radiation for malignant glioma | Estudo não controlado |
| Choi, B.D. and W.T., 2017 | Curry, IDH mutational status and the immune system in gliomas: A tale of two tumors? Translational Cancer Research, 2017. 6: p. S1253-S1256. | Estudo não controlado |
| Ciocca DR, Frayssinet P, Cuello-Carrion FD, 2007 | A pilot study with a therapeutic vaccine based on hydroxyapatite ceramic particles and self-antigens in cancer patients | Estudo não é sobre glioma |
| Clavreul A. et al., 2010 | Autologous tumor cell vaccination plus infusion of GM-CSF by a programmable pump in the treatment of recurrent malignant gliomas | Estudo não controlado |
| Cloughesy, T.F., et al., 2018 | Durable complete responses in some recurrent high-grade glioma patients treated with Toca 511 + Toca FC. Neuro Oncol, 2018. 20(10): p. 1383-1392. | Intervenção intracraniana |
| Colombo F. et al., 1997 | Gene stereotactic neurosurgery for recurrent malignant gliomas | Estudo não é EC |
| Combs SE. et al., 2006 | Treatment of primary glioblastoma multiforme with cetuximab, radiotherapy and temozolomide (GERT)—phase I/II trial: study protocol | Estudo não é EC |
| Crane CA. et al., 2013 | Individual patient-specific immunity against high-grade glioma after vaccination with autologous tumor derived peptides bound to the 96 KD chaperone protein | Estudo não controlado |
| De Vleeschouwer S. et al., 2008 | Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme | Estudo não controlado |
| Dillman RO. et al., 2009 | Intralesional lymphokine-activated killer cells as adjuvant therapy for primary glioblastoma | Intervenção intracraniana |
| Du Four S. et al., 2016 | Disease progression in recurrent glioblastoma patients treated with the VEGFR inhibitor axitinib is associated with increased regulatory T cell numbers and T cell exhaustion | Estudo não avalia SG e/ou TLD |
| Fadul CE. et al., 2011 | Immune response in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with intranodal autologous tumor lysate-dendritic cell vaccination after radiation chemotherapy | Estudo não controlado |
| Fakhrai H. et al., 2006 | Phase I clinical trial of a TGF-beta antisense-modified tumor cell vaccine in patients with advanced glioma | Estudo não controlado |

| Autor, ano | Título do artigo | Motivo de exclusão |
|-------------------------------|--|-------------------------------|
| Fenstermaker RA. et al., 2016 | Clinical study of a survivin long peptide vaccine (SurVaxM) in patients with recurrent malignant glioma | Estudo não avalia SG e/ou TLD |
| Fukushima T. et al., 1998 | Treatment of malignant astrocytomas with recombinant mutant human tumor necrosis factor-alpha (TNF-SAM2) | Estudo de revisão |
| Fukushima T. et al., 2003 | Recombinant mutant human tumor necrosis factor-alpha (TNF-SAM2) immunotherapy with ranimustine chemotherapy and concurrent radiation therapy for malignant astrocytomas | Intervenção intracraniana |
| Garland L. et al., 2005 | Phase I trial of intravenous IL-4 pseudomonas exotoxin protein (NBI-3001) in patients with advanced solid tumors that express the IL-4 receptor | Estudo não é sobre glioma |
| Harada K. et al., 1996 | A clinical evaluation of two therapies for a malignant glioma: Radiation combined with MCNU and radiation combined with MCNU plus interferon- β | Estudo em japonês |
| Hashimoto N. et al., 2013 | Peptide vaccination therapy targeting wilms' tumor 1 (WT1) gene products against malignant gliomas | Estudo em japonês |
| Hashimoto N. et al., 2015 | Wilms tumor 1 peptide vaccination combined with temozolomide against newly diagnosed glioblastoma: safety and impact on immunological response | Estudo não avalia SG e/ou TLD |
| Hau P. et al., 2009 | Treatment of malignant gliomas with TGF- β 2 antisense oligonucleotides | Estudo não é EC |
| Hayes RL. et al., 1995 | Improved long term survival after intracavitary interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells for adults with recurrent malignant glioma | Intervenção intracraniana |
| Hayes RL. et al., 2001 | Adoptive cellular immunotherapy for the treatment of malignant gliomas | Estudo não é EC |
| Holladay FP. et al., 1996 | Autologous tumor cell vaccination combined with adoptive cellular immunotherapy in patients with grade III/IV astrocytoma | Estudo não é EC |
| Hopkins RJ. et al., 2013 | Randomized, double-blind, placebo-controlled, safety and immunogenicity study of 4 formulations of Anthrax Vaccine Adsorbed plus CPG 7909 (AV7909) in healthy adult volunteers | Estudo não é sobre glioma |
| Hsu M. et al., 2016 | TCR Sequencing Can Identify and Track Glioma-Infiltrating T Cells after DC Vaccination | Estudo não é EC |
| Hunn MK. et al., 2015 | Dendritic cell vaccination combined with temozolomide retreatment: results of a phase I trial in patients with recurrent glioblastoma multiforme | Estudo não é EC |
| Ingram M. et al., 1987 | Preliminary clinical trial of immunotherapy for malignant glioma | Intervenção intracraniana |
| Ingram M. et al., 1990 | Immunotherapy for recurrent malignant glioma: an interim report on survival | Estudo não controlado |
| Inoges S. et al., 2017 | A phase II trial of autologous dendritic cell vaccination and radiochemotherapy following fluorescence-guided surgery in newly diagnosed glioblastoma patients | Estudo não controlado |
| Ishikawa E. et al., 2004 | Autologous natural killer cell therapy for human recurrent malignant glioma | Estudo não controlado |
| Ishikawa E. et al., 2007 | Clinical trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for glioblastoma multiforme patients | Estudo não controlado |

| Autor, ano | Título do artigo | Motivo de exclusão |
|-----------------------------------|--|-------------------------------|
| Ishikawa E. et al., 2014 | Phase I/IIa trial of fractionated radiotherapy, temozolomide, and autologous formalin-fixed tumor vaccine for newly diagnosed glioblastoma | Estudo prospectivo |
| Itoh K. et al., 2012 | [Personalized peptide vaccination] | Estudo não é sobre glioma |
| Iwami K. et al., 2012 | Peptide-pulsed dendritic cell vaccination targeting interleukin-13 receptor alpha2 chain in recurrent malignant glioma patients with HLA-A*24/A*02 allele | Estudo não controlado |
| Izumoto S. et al., 2008 | Phase II clinical trial of Wilms tumor 1 peptide vaccination for patients with recurrent glioblastoma multiforme | Estudo não controlado |
| Jacobs SK. et al., 1986 | Interleukin-2 or autologous lymphokine-activated killer cell treatment of malignant glioma: phase I trial | Estudo não controlado |
| Jeffes EW. et al., 1993 | Therapy of recurrent high grade gliomas with surgery, and autologous mitogen activated IL-2 stimulated killer (MAK) lymphocytes: I. Enhancement of MAK lytic activity and cytokine production by PHA and clinical use of PHA | Estudo não controlado |
| Johanns TM. et al., 2017 | Applied cancer immunogenomics leveraging neoantigen discovery in glioblastoma | Não é EC |
| Kartashev AV, Vinogradov VM, 2008 | [Postoperative chemoradiotherapy for cerebral glioblastoma] | Estudo não controlado |
| Kikuchi T. et al., 2001 | Results of a phase I clinical trial of vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells | Estudo não controlado |
| Kikuchi T. et al., 2004 | Vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells and recombinant human interleukin 12 | Estudo não controlado |
| Kirkin, A.F., et al., 2018 | Adoptive cancer immunotherapy using DNA-demethylated T helper cells as antigen-presenting cells. Nat Commun, 2018. 9(1): p. 785. | Estudo não avalia SG e/ou TLD |
| Lenartz D. et al., 2000 | Survival of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific lectin from mistletoe | Artigo indisponível |
| Lenartz D. et al., 2001 | Survival time of glioma patients after complementary treatment with galactoside-specific mistletoe lectin 1 | Artigo indisponível |
| Li L. et al., 2010 | A Phase II study of anti-epidermal growth factor receptor radioimmunotherapy in the treatment of glioblastoma multiforme | Radioimunoterapia |
| Liau LM. et al., 2005 | Dendritic cell vaccination in glioblastoma patients induces systemic and intracranial T-cell responses modulated by the local central nervous system tumor microenvironment | Intervenção intracraniana |
| Lillehei KO. et al., 1991 | Long-term follow-up of patients with recurrent malignant gliomas treated with adjuvant adoptive immunotherapy | Estudo não controlado |
| Lillehei KO. et al., 1993 | Adjuvant adoptive immunotherapy for pediatric recurrent brain tumors | Não é glioma |
| Livingston PO, 1995 | Approaches to augmenting the immunogenicity of melanoma gangliosides: from whole melanoma cells to ganglioside-KLH conjugate vaccines | Estudo não é sobre glioma |

| Autor, ano | Título do artigo | Motivo de exclusão |
|------------------------------|--|-------------------------------|
| Merchant RE. et al., 1992 | Treatment of recurrent malignant glioma by repeated intracerebral injections of human recombinant interleukin-2 alone or in combination with systemic interferon-alpha. Results of a phase I clinical trial | Intervenção intracraniana |
| Mitchell DA. et al., 2015 | Tetanus toxoid and CCL3 improve dendritic cell vaccines in mice and glioblastoma patients | Estudo não controlado |
| Montagna D. et al., 2012 | Feasibility and safety of adoptive immunotherapy with ex vivo-generated autologous, cytotoxic T lymphocytes in patients with solid tumor | Estudo não é sobre glioma |
| Morita S. et al., 2006 | A phase I/II trial of a WT1 (Wilms' tumor gene) peptide vaccine in patients with solid malignancy: safety assessment based on the phase I data | Estudo não controlado |
| Moviglia GA. et al., 2008 | Preliminary report on tumor stem cell/B cell hybridoma vaccine for recurrent glioblastoma multiforme | Estudo não controlado |
| Muragaki Y. et al., 2011 | Phase I/IIa trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine concomitant with fractionated radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma. Clinical article | Estudo não controlado |
| Nagai M, 1991 | [Advances of BRM therapy of malignant brain tumors] | Intervenção intracraniana |
| Neagu MR, Reardon DA, 2015 | Rindopepimut vaccine and bevacizumab combination therapy: Improving survival rates in relapsed glioblastoma patients? | Estudo de revisão |
| O'Rourke, D.M., et al., 2017 | A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. <i>Sci Transl Med</i> , 2017. 9(399). | Estudo não avalia SG e/ou TLD |
| Obbens EA, Shapiro WR, 1993 | Brain tumors | Artigo indisponível |
| Oji Y. et al., 2016 | Association of WT1 IgG antibody against WT1 peptide with prolonged survival in glioblastoma multiforme patients vaccinated with WT1 peptide | Estudo não controlado |
| Okada H. et al., 2001 | Gene therapy of malignant gliomas: a pilot study of vaccination with irradiated autologous glioma and dendritic cells admixed with IL-4 transduced fibroblasts to elicit an immune response | Estudo não controlado |
| Okada H. et al., 2007 | Autologous glioma cell vaccine admixed with interleukin-4 gene transfected fibroblasts in the treatment of patients with malignant gliomas | Estudo não controlado |
| Okada H. et al., 2011 | Induction of CD8+ T-cell responses against novel glioma-associated antigen peptides and clinical activity by vaccinations with (Akiyama et al.)-type 1 polarized dendritic cells and polyinosinic-polycytidylic acid stabilized by lysine and carboxymethylcellulose in patients with recurrent malignant glioma | Estudo não controlado |
| Okada H. et al., 2015 | Induction of robust type-I CD8+ T-cell responses in WHO grade 2 low-grade glioma patients receiving peptide-based vaccines in combination with poly-ICLC | Intervenção intracraniana |
| Olson J.J. et al., 2004 | Correlation of the response of recurrent malignant gliomas treated with interferon alpha with tumor interferon alpha gene content | Estudo não controlado |

| Autor, ano | Título do artigo | Motivo de exclusão |
|---------------------------------------|--|---|
| Oshiro S. et al., 2006 | Evaluation of intratumoral administration of tumor necrosis factor- α in patients with malignant glioma | Intervenção intracraniana |
| Ostainin AA. et al., 2003 | [Antigen-specific immunotherapy as a component of combined therapy for malignant brain tumors] | Artigo em Russo |
| Packer RJ, Vezina G, 1994 | Pediatric glial neoplasms including brain-stem gliomas | Estudo não é imunoterapia alvo específica |
| Parney IF. et al., 2006 | Technical hurdles in a pilot clinical trial of combined B7-2 and GM-CSF immunogene therapy for glioblastomas and melanomas | Estudo não controlado |
| Patel DM. et al., 2016 | Design of a Phase I Clinical Trial to Evaluate M032, a Genetically Engineered HSV-1 Expressing IL-12, in Patients with Recurrent/Progressive Glioblastoma Multiforme, Anaplastic Astrocytoma, or Gliosarcoma | Estudo não avalia SG e/ou TLD |
| Peres E. et al., 2008 | High-dose chemotherapy and adoptive immunotherapy in the treatment of recurrent pediatric brain tumors | Estudo não controlado |
| Phuphanich S. et al., 2013 | Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma | Estudo não controlado |
| Plautz GE. et al., 1998 | Systemic T cell adoptive immunotherapy of malignant gliomas | Estudo não controlado |
| Plautz GE. et al., 2000 | T cell adoptive immunotherapy of newly diagnosed gliomas | Estudo não controlado |
| Pollack IF. et al., 2014 | Antigen-specific immune responses and clinical outcome after vaccination with glioma-associated antigen peptides and polyinosinic-polycytidylic acid stabilized by lysine and carboxymethylcellulose in children with newly diagnosed malignant brainstem and nonbrainstem gliomas | Estudo não é sobre glioma |
| Prins RM, Cloughesy TF, Liau LM, 2008 | Cytomegalovirus immunity after vaccination with autologous glioblastoma lysate | Estudo incompleto |
| Prins RM. et al., 2013 | Comparison of glioma-associated antigen peptide-loaded versus autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination in malignant glioma patients | Estudo não controlado |
| Quattrocchi KB. et al., 1999 | Pilot study of local autologous tumor infiltrating lymphocytes for the treatment of recurrent malignant gliomas | Estudo indisponível |
| Rapp, M., et al., 2018 | A randomized controlled phase II trial of vaccination with lysate-loaded, mature dendritic cells integrated into standard radiochemotherapy of newly diagnosed glioblastoma (GlioVax): study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> , 2018. 19(1): p. 293. | Estudo não controlado |
| Reap, E.A., et al., 2018 | Dendritic Cells Enhance Polyfunctionality of Adoptively Transferred T Cells That Target Cytomegalovirus in Glioblastoma. <i>Cancer Res</i> , 2018. 78(1): p. 256-264. | Estudo não avalia SG e/ou TLD |
| Reardon DA. et al., 2002 | Phase II trial of murine (131I)-labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 administered into surgically created resection cavities of patients with newly diagnosed malignant gliomas | Intervenção intracraniana |

| Autor, ano | Título do artigo | Motivo de exclusão |
|--|---|---|
| Ren H. et al., 2003 | Immunogene therapy of recurrent glioblastoma multiforme with a liposomally encapsulated replication-incompetent Semliki forest virus vector carrying the human interleukin-12 gene--a phase I/II clinical protocol | Intervenção intracraniana |
| Riva P. et al., 1993 | Radioimmunotherapy of gastrointestinal cancer and glioblastomas | Estudo com radioimunoterapia |
| Rosenfeld A. et al., 2010 | A phase II prospective study of sequential myeloablative chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue for the treatment of selected high risk and recurrent central nervous system tumors | Estudo não controlado |
| Sakai K. et al., 2015 | Dendritic cell-based immunotherapy targeting Wilms' tumor 1 in patients with recurrent malignant glioma | Estudo não avalia SG e/ou TLD |
| Sampson JH. et al., 2006 | Comparison of intratumoral bolus injection and convection-enhanced delivery of radiolabeled antitenascin monoclonal antibodies | Intervenção intracraniana |
| Sampson JH. et al., 2009 | An epidermal growth factor receptor variant III-targeted vaccine is safe and immunogenic in patients with glioblastoma multiforme | Estudo não controlado |
| Sampson JH. et al., 2012 | A pilot study of IL-2/Ralpha blockade during lymphopenia depletes regulatory T-cells and correlates with enhanced immunity in patients with glioblastoma | Estudo não é com imunoterapia alvo específica |
| Sankhla SK, Nadkarni JS, Bhagwati SN, 1996 | Adoptive immunotherapy using lymphokine-activated killer (LAK) cells and interleukin-2 for recurrent malignant primary brain tumors | Estudo não controlado |
| Schlegel U, 1997 | New experimental therapeutic trials in neuro-oncology | Estudo não controlado |
| Schmittling RJ. et al., 2008 | Detection of humoral response in patients with glioblastoma receiving EGFRvIII-KLH vaccines | Estudo não controlado |
| Schneider T. et al., 2001 | Preliminary results of active specific immunization with modified tumor cell vaccine in glioblastoma multiforme | Estudo não controlado |
| Schuessler A. et al., 2014 | Autologous T-cell therapy for cytomegalovirus as a consolidative treatment for recurrent glioblastoma | Estudo não controlado |
| Schuster J. et al., 2015 | A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study | Estudo não controlado |
| Shah AH. et al., 2013 | Dendritic cell vaccine for recurrent high-grade gliomas in pediatric and adult subjects: clinical trial protocol | Estudo não controlado |
| Shevtsov MA. et al., 2014 | Pilot study of intratumoral injection of recombinant heat shock protein 70 in the treatment of malignant brain tumors in children | Intervenção intracraniana |
| Shibata S. et al., 1987 | Randomized controlled study of the effect of adjuvant immunotherapy with Picibanil on 51 malignant gliomas | Radioimunoterapia |
| Shimamura T, Husain SR, Puri RK, 2006 | The IL-4 and IL-13 pseudomonas exotoxins: new hope for brain tumor therapy | Estudo de revisão |
| Sloan AE. et al., 2000 | Adoptive immunotherapy in patients with recurrent malignant glioma: preliminary results of using autologous whole-tumor vaccine plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and adoptive transfer of anti-CD3-activated lymphocytes | Estudo não controlado |

| Autor, ano | Título do artigo | Motivo de exclusão |
|-----------------------------------|--|---------------------------|
| Specht HM. et al., 2015 | Heat Shock Protein 70 (Hsp70) Peptide Activated Natural Killer (NK) Cells for the Treatment of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Radiochemotherapy (RCTx) - From Preclinical Studies to a Clinical Phase II Trial | Estudo de revisão |
| Steinbok P. et al., 1984 | Intratumoral autologous mononuclear cells in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. A phase 1 (toxicity) study | Intervenção intracraniana |
| Sugiyama H., 2008 | WT1 peptide-based cancer immunotherapy | Estudo não controlado |
| Tanaka M. et al., 2013 | Human umbilical vein endothelial cell vaccine therapy in patients with recurrent glioblastoma | Estudo não controlado |
| Tay, R.Y., et al., 2017 | Successful use of equine anti-thymocyte globulin (ATGAM) for fulminant myocarditis secondary to nivolumab therapy. British Journal of Cancer, 2017. 117(7): p. 921-924. | Não é sobre glioma |
| Terasaki M. et al., 2011 | Phase I trial of a personalized peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen--A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme | Estudo não controlado |
| Trojan J. et al., 2010 | Antisense anti IGF-I cellular therapy of malignant tumours: immune response in cancer patients | Estudo não controlado |
| Trouillas P., 1973 | Immunology and immunotherapy of cerebral tumours. Present progress | Estudo não controlado |
| Ursu R. et al., 2017 | Intracerebral injection of CpG oligonucleotide for patients with de novo glioblastoma-A phase II multicentric, randomised study | Intervenção intracraniana |
| Walker DG. et al., 2008 | Results of a phase I dendritic cell vaccine trial for malignant astrocytoma: potential interaction with adjuvant chemotherapy | Estudo não controlado |
| Weller M, Stupp R, 2011 | Clinical trials in neuro-oncology: One step forward, two steps back? | Estudo de revisão |
| Wheeler C.J. et al., 2003 | Thymic CD8+ T cell production strongly influences tumor antigen recognition and age-dependent glioma mortality | Estudo não controlado |
| Wheeler C.J. et al., 2008 | Vaccination elicits correlated immune and clinical responses in glioblastoma multiforme patients | Estudo não controlado |
| Wick W, Naumann U, Weller M, 2006 | Transforming growth factor-beta: a molecular target for the future therapy of glioblastoma | Estudo de revisão |
| Wick W, Weller M, 2011 | Trabedersen to target transforming growth factor-β: When the journey is not the reward, in reference to Bogdahn et al. (Neuro-Oncology 2011;13:132-142) | Estudo de revisão |
| Wood GW. Et al., 2000 | A pilot study of autologous cancer cell vaccination and cellular immunotherapy using anti-CD3 stimulated lymphocytes in patients with recurrent grade III/IV astrocytoma | Estudo não controlado |
| Yajima N. et al., 2005 | Immunologic evaluation of personalized peptide vaccination for patients with advanced malignant glioma | Estudo não controlado |
| Yamamoto M. et al., 2000 | Correlation of the expression of nuclear factor-kappa B, tumor necrosis factor receptor type 1 (TNFR 1) and c-Myc with the clinical course in the treatment of malignant astrocytomas with recombinant mutant human tumor necrosis factor-alpha (TNF-SAM2) | Estudo de revisão |

| Autor, ano | Título do artigo | Motivo de exclusão |
|--------------------------|--|---------------------------|
| Yamamoto M. et al., 2002 | Treatment of recurrent malignant supratentorial astrocytomas with carboplatin and etoposide combined with recombinant mutant human tumor necrosis factor-alpha | Intervenção intracraniana |
| Yamanaka R. et al., 2005 | Tumor lysate and IL-18 loaded dendritic cells elicits Th1 response, tumor-specific CD8+ cytotoxic T cells in patients with malignant glioma | Estudo não controlado |
| Yu JS. Et al., 2004 | Vaccination with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits antigen-specific, cytotoxic T-cells in patients with malignant glioma | Estudo não controlado |

APÊNDICE C - DADOS BASAIS DOS ESTUDOS CLÍNICOS SOBRE GLIOMAS DE ALTO GRAU

| Autor/ano | Nº de pacientes | País do estudo | Período do estudo | KPS | Período de intervenção (estudo primário) | Marcadores moleculares |
|------------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------|---|---|
| BATICH K.A. et al., 2017 | 34 | EUA | 64 meses | 90% (80-100) | 280 dias | Promotor da metilação (MGMT) Tratado(n= 12) = negativo; (n=5) = positivo; Controle(n=5) = positivo; (n= 6) = negativo |
| BUCHROITHNER J. et al., 2018 | 76 | Áustria | Abril 2010- Junho 2015 | NR | 20 meses | Controle (n=20) = 35% (metilado); 75% (não-metilado). Tratado (n=17) = 35% (metilado); 65% (não-metilado) |
| CHANG C. N. et al., 2011 | 80 | China | Dezembro/2002 a abril/2005 | > 60% | 6 meses | NR |

| Autor/ano | Nº de pacientes | País do estudo | Período do estudo | KPS | Período de intervenção (estudo primário) | Marcadores moleculares |
|------------------------------|-----------------|----------------|-----------------------------|---|--|--|
| CHO D. Y. et al., 2012 | 34 | China | 5 anos | > 70% | 6 meses | MGMT Tratado (n=10) = positivo; (n=8) = negativo; Controle (n=9) = positivo; (n=7) = negativo; A metilação do MGMT foi de 55,6% para o grupo vacinal e 56,2% controle |
| DESJARDINS, A., et al., 2018 | 165 | EUA | Maio de 2012 a maio de 2017 | 100% Tratado 2 (3); controle 8 (8) 90% Tratado 42 (69); controle 64 (62) 80% Tratado 16 (26); controle 30 (29) 70% Tratado 1 (2); controle 2 (2) | NR | IDH - 1 Sem mutação = Tratado 45 (74%); Controle 23 (22%); Com mutação = Tratado 7 (11%); Controle 4 (4%); Não-conhecido = Tratado 9 (15%); Controle 77 (74%) MGMT Metilado = Tratado 17 (28%); Controle 18 (17%) |

| | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|
| <p>Não-metilado= Tratado 24 (39%); Controle 17 (16%) Não-conhecido = Tratado 20 (33%); Controle 69 (66%) TERT (Gene codificador da telomerase reversa transcriptase) Sem mutação= Tratado 15 (25%); Controle 0% Mutação = Tratado 39 (64%); Controle 0% Não-conhecido = Tratado 7 (11%); Controle 104 (100%) PVSRIPO Metilado= Tratado 14 (23%); Não- metilado=Tratad o 36 (59%); Não- conhecido= Tratado 11 (18%); Controle (NR)</p> | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|

| Autor/ano | Nº de pacientes | País do estudo | Período do estudo | KPS | Período de intervenção (estudo primário) | Marcadores moleculares |
|--------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------------|--|---|--|
| Jie X. et al., 2012 | 25 | China | 2012 | Controle: 10 pacientes apresentaram kps >80% enquanto 2 apresentaram kps entre 60-70%/ Intervenção: 9 pacientes apresentaram kps >80% enquanto 4 apresentaram kps entre 60-70% | 42 dias | NR |
| Leplina OU. et al., 2007 | 119 | Rússia | 2007 | Controle = 55,2±1,9%; Tratamento = 59,3±1,9% | NR | NR |
| LIAU, L.M., et al., 2018 | 331 | EUA | Julho de 2007 a Novembro de 2015 | <90% 97(29.3%) ≥90% 234(70.7%) | 36 meses | MGMT Metilado 131 (39.6%); Não metilado 162 (48.9%) Não avaliado 38 (11.5%) |

| | | | | | | |
|-------------------------|----|-----|----------|--|------------|--|
| Omuro, A., et al., 2018 | 20 | EUA | Até 2018 | <p>GI: md= 1,9 (IC95% 0,5-2,8)</p> <p>GC: md = 1,5 (IC95% 1,3-4,6)</p> | 33,7 meses | <p>NIV03 = metilado 2 (20); Não- metilado 4 (40) ; Não reportado 4 (40) NIV01 + IPI3 = metilado 2 (20); Não- metilado 6 (60); Não reportado 2 (20) NIV03 + IPI1 = metilado 7 (35); Não- metilado 10 (50); Não reportado 3 (15)</p> |
|-------------------------|----|-----|----------|--|------------|--|

| Autor/ano | Nº de pacientes | País do estudo | Período do estudo | KPS | Período de intervenção (estudo primário) | Marcadores moleculares |
|----------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|--|---|--|
| KONG D. S. et al., 2017 | 180 | Coreia do sul | 12/2008 a 10/2012 | Grupo CIK = 84,4 ± 12,8; Grupo controle = 85,7 ± 13,1 | 168 dias | NR |
| PRINS R. M. et al., 2011 | 23 | EUA | 30 semanas | Média = 83% (60-100) | 23 semanas | NR |
| SAMPSON J. H. et al., 2010 | 35 | EUA | NR | >80% | NR | MGMT não-metilada (TLD significativamente mais longa da vacinação) EGFRvIII teve um efeito significativo na SG. Na recorrência, 82% (95% CI, 48% a 97%) dos pacientes haviam perdido a expressão do EGFRvIII (P <.001) |

| Autor/ano | Nº de pacientes | País do estudo | Período do estudo | KPS | Período de intervenção (estudo primário) | Marcadores moleculares |
|----------------------------|------------------------|-----------------------|--|----------------------------------|---|---|
| SAMPSON J. H. et al., 2011 | 39 | EUA | NR | 100 (64%) 90 (27%) 80 (9%) | 6 semanas | Promotor da metilação MGMT Controle (n =17) = 7 (41% metilado) STD (83%; CI95: 48%–96%) DI = (90%; CI95: 47% – 98%) |
| VIK-MO E. O. et al., 2013 | 84 | Noruega | Fevereiro de 2009- Fevereiro de 2010 | NR | 8 semanas | NR |
| WELLER, M., et al., 2017 | 745 | EUA | 12 de abril de 2012 a 15 de dezembro de 2014 | NR | 5,2 meses (grupo MRD) e 4,1 meses (grupo SRD) | EGFRvIII Expressão positiva de 21 (57%) de 37 pacientes dado rindopepimut e 23 (59%) de 39 pacientes no grupo de controle. Não houve diferença entre os grupos Promotor da metilação MGMT Tratado metilado tratado = 69 (35%); |

| | | | | | | | |
|------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|------------|---|-----------------------------------|--|
| | | | | | | | Controle = 73 (35%); Tratado Não- metilado 107 (55%) Controle 119 (57%) |
| Autor/ano | Nº de pacientes | País do estudo | Período do estudo | KPS | Período de intervenção (estudo primário) | Marcadores moleculares | |

| | | | | | | |
|--------------------------|-----|----------|--------------------------------|---|----|---|
| WESTPHAL M. et al., 2015 | 142 | Alemanha | Agosto/2007 a Setembro/2010 | Intervenção: KPS = 90,4% Controle: KPS = 88,9% | NR | <p>Intervenção = MGMT metilado = 15 (21,1%) MGMT não- metilado = 33 (46,5%) Controle = MGMT metilado = 16 (22,5%) MGMT não- metilado= 32 (45,1%)</p> <p>Mutação EGFRVIII Intervenção = 22(31%) ausência da mutação = 38 (53,5%) presença da mutação 4 (5,6%) Grupo Controle = 23(32,4%) ausência da mutação = 43 (60,6%) presença da mutação 3 (4,2%)</p> |
|--------------------------|-----|----------|--------------------------------|---|----|---|

| Autor/ano | Nº de pacientes | País do estudo | Período do estudo | KPS | Período de intervenção (estudo primário) | Marcadores moleculares |
|--------------------------|-----------------|----------------|---|------------------------------|--|--|
| YAMANAKA R. et al., 2005 | 5 | Japão | NR | 82% (70-90) | NR | NR |
| YAO, Y., et al., 2018 | 43 | Alemanha | 1 de dezembro de 2012 a 20 de janeiro de 2016 | 79% (controle) 83% (tratado) | 3 meses (Controle e tratado) | IDH 1 IDH1 MT TERT WT 1% (controle); 3% (tratado) IDH1 WT TERT WT 10% (controle); 10% (tratado) IDH1 WT TERT MT 10%(controle); 9%(tratado) MGMT 12% (Controle) 9% (tratado) |

FONTE: O autor, 2019.

GAA – Antígeno associado ao glioma; DC – Célula dendrítica; STD - Dose padrão; EUA - Estados Unidos da América; IHC – Imunohistoquímica; IPI – Ipilumabe; IDH - isocitrato desidrogenase; TIL – Linfócitos infiltrados no tumor; ATL – Lisado de tumor autólogo; MGMT - (O6-metilguanina-DNA metiltransferase); MT – Mutação; NR - Não-relatado; NIVO – Nivolumabe; RT – Radioterapia; PCR – Reação em cadeia da polimerase; EGFRvIII - Receptor do fator de crescimento epidérmico; TLD- Tempo livre de doença; WT – Tipo selvagem; TERT – Transcriptase reversa da telomerase; Polio-rinovírus não patogênico recombinante quimera (PVSRIPO).

APÊNDICE D – RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DE VIÉS DE CONFUNDIMENTO .

| | | | | | | | | | |
|------------|--|---|--|---|---|--|--|--|--|
| Autor, ano | <p>1.1 Existem potencias confundidores para o efeito da intervenção neste estudo? (variáveis associadas ao desfecho e análise adequada). Se N/PN o estudo pode ser considerado com baixo risco de viés devido a fatores de confusão e nenhuma outra questão de sinalização precisa ser considerada Se S/PS para 1.1: determine se há necessidade de avaliar o fator de</p> | <p>1.2 Os participantes foram divididos de acordo com a intervenção recebida? Se N/PN, responda a questões relativas ao confundidor de baseline (1.4 a 1.6) Se Y/PY, vá para a questão 1.3.</p> | <p>1.3 As descontinuações ou mudanças de intervenção provavelmente estão relacionadas a fatores que são prognósticos para o desfecho? Se N/PN, responda as questões relacionadas ao confundidor de baseline (1.4 a 1.6) Se Y/PY, responda a questões relacionadas aos confundidores de baseline tempo variável (1.7 e 1.8)</p> | <p>1.4 Os autores utilizaram um método de análise apropriado que controlou todos os domínios de confusão importantes?</p> | <p>1.5. Se Y/PY para 1.4: Os domínios de confusão foram controlados para medida de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?</p> | <p>1.6 Os autores controlaram alguma variável pós-intervenção que poderia ter sido afetada pela intervenção?</p> | <p>1.7 Os autores usaram um método de análise apropriado que controlou todos os domínios de confusão importantes e para confundidor es tempo-variável?</p> | <p>1.8 Se Y/PY a 1.7: os domínios de confusão foram controlados para serem medidos de forma válida e confiável pelas variáveis disponíveis neste estudo?</p> | <p align="center">AVALIAÇÃO FINAL</p> |
|------------|--|---|--|---|---|--|--|--|--|

APÊNDICE E – RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DE VIÉS DE SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

| Autor, ano | 2.1. A seleção dos participantes no estudo (ou na análise) foi baseada nas características dos participantes observadas após o início da intervenção? Se N/PN para 2.1: vá para 2.4 | 2.2. 2.2. Se Y/PY para 2.1: As variáveis pós-intervenção que influenciaram a seleção provavelmente estão associadas à intervenção? | 2.3 Se Y/PY para 2.2: As variáveis pós-intervenção que influenciaram a seleção provavelmente foram influenciadas pelo desfecho ou uma causa do desfecho? | 2.4. O início do acompanhamento e o início da intervenção coincidem para a maioria dos participantes? | 2.5. Se Y/PY para 2.2 e 2.3, ou N/PN para 2.4: Foram utilizadas técnicas de ajuste que possam corrigir a presença de vieses de seleção? | AVALIAÇÃO FINAL |
|------------------|---|--|--|---|---|-----------------|
| Batch, 2017 | PN | - | - | S | - | BAIXO |
| Chang, 2011 | PS | NI | NI | N | PN | GRAVE |
| Desjardins, 2018 | N | --- | --- | OS | --- | BAIXO |
| Jie, 2012 | PN | - | - | S | - | BAIXO |
| Leplina, 2007 | PN | - | - | N | - | BAIXO |
| Prins, 2011 | PN | - | - | S | - | BAIXO |
| Sampson, 2010 | NI | - | - | S | - | BAIXO |
| Sampson, 2011 | PS | NI | NI | N | PN | GRAVE |
| Vik-Mo, 2013 | PN | - | - | S | - | BAIXO |
| Yamanaka, 2005 | N | --- | --- | S | --- | BAIXO |

LEGENDA: NI: não informado; N: não; PN: provavelmente não; PS: provavelmente sim; S: sim.

FONTE: O autor, 2019

APÊNDICE F – RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DE VIÉS DE CLASSIFICAÇÃO DAS INTERVENÇÕES

| Autor, ano | 3.1 Os grupos de intervenção foram claramente definidos? | 3.2 As informações utilizadas para definir os grupos de intervenção foram registradas no início da intervenção? | 3.3 A classificação do status de intervenção pode ter sido afetada pelo conhecimento do desfecho ou risco do desfecho? | AVALIAÇÃO FINAL |
|------------------|--|---|--|-----------------|
| Batch, 2017 | NA | NA | NA | NA |
| Chang, 2011 | N | N | PS | GRAVE |
| Desjardins, 2018 | NA | NA | NA | NA |
| Jie, 2012 | S | S | PN | BAIXO |
| Lepina, 2007 | NA | NA | NA | NA |
| Prins, 2011 | NA | NA | NA | NA |
| Sampson, 2010 | N | N | S | GRAVE |
| Sampson, 2011 | N | N | PS | GRAVE |
| Vik-Mo, 2013 | NA | NA | NA | NA |
| Yamanaka, 2005 | NA | NA | NA | NA |

LEGENDA: NI: não informado; N: não; PN: provavelmente não; PS: provavelmente sim; S: sim.

FONTE: O autor, 2019.

APÊNDICE G – RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DE VIÉS DEVIDO AO NÃO RECEBIMENTO DA INTERVENÇÃO ATRIBUÍDA

| Autor, ano | 4.1. Houve desvios da intervenção pretendida além do que seria esperado na prática usual? | 4.2. Se Y/PY para 4.1: Estes desvios da intervenção pretendida são desequilibrados entre os grupos e podem provavelmente ter afetado o desfecho? | AVALIAÇÃO FINAL |
|------------------|---|--|-----------------|
| Batich, 2017 | NA | NA | NA |
| Chang, 2011 | PN | - | BAIXO |
| Desjardins, 2018 | NA | NA | NA |
| Jie, 2012 | PN | - | BAIXO |
| Lepina, 2007 | NA | NA | NA |
| Prins, 2011 | NA | NA | NA |
| Sampson, 2010 | PN | - | BAIXO |
| Sampson, 2011 | PN | - | BAIXO |
| Vik-Mo, 2013 | NA | NA | NA |
| Yamanaka, 2005 | NA | NA | NA |

LEGENDA: NI: não informado; N: não; PN: provavelmente não; PS: provavelmente sim; S: sim.

FONTE: O autor, 2019.

APÊNDICE H – RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DE VIÉS DE PERDAS

| Autor, ano | 5.1 Os dados de resultados estavam disponíveis para todos ou quase todos os participantes? | 5.2 Os participantes foram excluídos por falta de dados sobre a intervenção? | 5.3 Os participantes foram excluídos por falta de dados sobre outras variáveis necessárias para a análise? | 5.4 Se PN/N para 5.1, ou Y/PY para 5.2 ou 5.3: A proporção de participantes e as razões para dados ausentes são semelhantes entre as intervenções? | 5.5 Se PN/N para 5.1, ou Y/PY para 5.2 ou 5.3: Existe evidência de que os resultados foram robustos à presença de dados perdidos? | AVALIAÇÃO FINAL |
|------------------|--|--|--|--|---|-----------------|
| Batch, 2017 | S | N | N | NA | - | BAIXO |
| Chang, 2011 | N | PN | PN | NI | NI | GRAVE |
| Desjardins, 2018 | OS | PN | PN | — | — | MODERADO |
| Jie, 2012 | S | N | N | NA | - | BAIXO |
| Lepina, 2007 | OS | PN | NI | — | — | MODERADO |
| Prins, 2011 | S | N | PN | NA | - | BAIXO |
| Sampson, 2010 | S | N | PN | S | - | BAIXO |
| Sampson, 2011 | N | PN | PN | NI | NI | GRAVE |
| Vik-Mo, 2013 | S | PN | N | NA | - | BAIXO |
| Yamanaka, 2005 | OS | PN | PN | — | — | MODERADO |

LEGENDA: NI: não informado; N: não; PN: provavelmente não; PS: provavelmente sim; S: sim.
 FONTE: O autor, 2019.

APÊNDICE I – RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DE VIÉS DE AFERIÇÃO DOS DESFECHOS

| Autor, ano | 6.1 O desfecho poderia ter sido influenciado pelo conhecimento da intervenção recebida? | 6.2 Os avaliadores de desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo? | 6.3 Os métodos de avaliação do desfecho foram comparáveis entre os grupos de intervenção? | 6.4 Houve algum erro sistemático na medida do desfecho relacionado à intervenção recebida? | AVALIAÇÃO FINAL |
|------------------|---|---|---|--|-----------------|
| Batch, 2017 | PS | OS | NA | PN | MODERADO |
| Chang, 2011 | PS | S | PN | NI | GRAVE |
| Desjardins, 2018 | S | OS | NA | PN | MODERADO |
| Jie, 2012 | PS | S | S | PN | GRAVE |
| Lepina, 2007 | S | OS | NA | NI | GRAVE |
| Prins, 2011 | PS | OS | NA | PN | MODERADO |
| Sampson, 2010 | PS | OS | NA | PN | MODERADO |
| Sampson, 2011 | PS | S | PN | NI | GRAVE |
| Vik-Mo, 2013 | PS | OS | NA | PN | MODERADO |
| Yamanaka, 2005 | S | OS | NA | PN | MODERADO |

LEGENDA: NI: não informado; N: não; PN: provavelmente não; PS: provavelmente sim; S: sim.

FONTE: O autor, 2019.

APÊNDICE J – RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES DE VIÉS DE RELATO SELETIVO DOS REPORTEES BIAS IN

| Autor, ano | 7.1 A estimativa do efeito relatado é provável de ser selecionada, com base nos resultados, a partir de ... | 7.2 ... medidas de desfechos múltiplos dentro do domínio do resultado? | 7.3 ... múltiplas análises da relação intervenção-desfecho? | AVALIAÇÃO FINAL |
|------------------|---|--|---|-----------------|
| Batch, 2017 | PN | PN | NA | BAIXO |
| Chang, 2011 | OS | NI | NA | GRAVE |
| Desjardins, 2018 | OS | OS | NA | BAIXO |
| Jie, 2012 | OS | NI | NA | GRAVE |
| Laplina, 2007 | N | OS | NA | MODERADO |
| Prins, 2011 | PN | PN | NA | BAIXO |
| Sampson, 2010 | PN | PN | NA | BAIXO |
| Sampson, 2011 | OS | NI | NA | GRAVE |
| Vik-Mo, 2013 | PN | PN | NA | BAIXO |
| Yamanaka, 2005 | OS | S | NA | BAIXO |

LEGENDA: NI: não informado; N: não; PN: provavelmente não; PS: provavelmente sim; S: sim.
 FONTE: O autor, 2019.

APÊNDICE K – REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

AKIYAMA, Y. et al. alpha-type-1 polarized dendritic cell-based vaccination in recurrent high-grade glioma: a phase I clinical trial. **BMC Cancer**, v. 12, p. 623, Dec 27 2012. ISSN 1471-2407. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3541167/pdf/1471-2407-12-623.pdf> >.

BERWANGER, O. E. A. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. v. 19, p. p. 475–480, dez. 2007.

BILLINGHAM, R. E., BRENT, L., MEDAWAR, P. B. & SPARROW, E. M. Quantitative studies on tissue transplantation immunity. I. The survival times of skin homografts exchanged between members of different inbred strains of mice., 1954.

BLOCH, O. et al. Heat-shock protein peptide complex-96 vaccination for recurrent glioblastoma: a phase II, single-arm trial. **Neuro Oncol**, v. 16, n. 2, p. 274-9, Jan 2014. ISSN 1523-5866 (Electronic) 1522-8517 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24335700> >.

BORGES, A. K. D. M. et al. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.** Christine Dieguez. 2018a. ISBN 978-85-7318-361-0.

BORGES, A. K. D. M. et al. **ESTIMATIVA | 2018 Incidência de Câncer no Brasil. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.** (MS), I. N. D. C. J. A. G. D. S. I. M. D. S. 2018b.

BRANDES, A. A. et al. Temozolomide concomitant and adjuvant to radiotherapy in elderly patients with glioblastoma. v. 115, n. 15, p. 3512-3518, 2009. ISSN 0008-543X. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.24406> >.

BRANDNER, S.; VON DEIMLING, A. Diagnostic, prognostic and predictive relevance of molecular markers in gliomas. **Neuropathol Appl Neurobiol**, v. 41, n. 6, p. 694-720, Oct 2015. ISSN 1365-2990 (Electronic) 0305-1846 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25944653> >. Acesso em: 2019/03/10.

BREGY, A. et al. The role of Gliadel wafers in the treatment of high-grade gliomas. **Expert Rev Anticancer Ther**, v. 13, n. 12, p. 1453-61, Dec 2013. ISSN 1744-8328 (Electronic) 1473-7140 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24236823> >.

BUCHROITHNER, J. et al. Audencel Immunotherapy Based on Dendritic Cells Has No Effect on Overall and Progression-Free Survival in Newly Diagnosed Glioblastoma: A Phase II Randomized Trial. **Cancers (Basel)**, v. 10, n. 10, Oct 5 2018. ISSN 2072-6694 (Print) 2072-6694. Disponível em: < https://res.mdpi.com/cancers/cancers-10-00372/article_deploy/cancers-10-00372-v4.pdf?filename=&attachment=1 >.

CAIRNCROSS, G. et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 3, p. 337-43, Jan 20 2013. ISSN 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071247> >.

CAPPER, D. et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. **Nature**, v. 555, n. 7697, p. 469-474, Mar 22 2018. ISSN 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29539639> >.

CHANG, C. N. et al. A phase I/II clinical trial investigating the adverse and therapeutic effects of a postoperative autologous dendritic cell tumor vaccine in patients with malignant glioma. **J Clin Neurosci**, v. 18, n. 8, p. 1048-54, Aug 2011. ISSN 1532-2653 (Electronic) 0967-5868 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21715171> >.

CHIOCCA, E. A. et al. Phase IB study of gene-mediated cytotoxic immunotherapy adjuvant to up-front surgery and intensive timing radiation for malignant glioma. **J Clin Oncol**, v. 29, n. 27, p. 3611-9, Sep 20 2011. ISSN 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844505> >.

CILISKA, D.; CULLUM, N.; MARKS, S. Evaluation of systematic reviews of treatment or prevention interventions. **Evid Based Nurs**, v. 4, n. 4, p. 100-4, Oct 2001. ISSN 1367-6539 (Print) 1367-6539 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11762092> >.

CONITEC. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. 2019. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/> >.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Ann Intern Med**, v. 126, n. 5, p. 376-80, Mar 1 1997. ISSN 0003-4819 (Print) 0003-4819 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9054282> >.

CORDEIRO, A. M. et al. Revisão sistemática: uma revisão narrativa %J Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. v. 34, p. 428-431, 2007. ISSN 0100-6991. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912007000600012&nrm=iso >.

DANG, L. et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. **Nature**, v. 462, n. 7274, p. 739-44, Dec 10 2009. ISSN 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935646> >.

DAUMAS-DUPORT, C.; SZIKLA, G. [Definition of limits and 3D configuration of cerebral gliomas. Histological data, therapeutic incidences (author's transl)]. **Neurochirurgie**, v. 27, n. 5, p. 273-84, 1981. ISSN 0028-3770 (Print) 0028-3770 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7335132> >.

DAVID N LOUIS, M. **World Health Organization (WHO) classification of diffuse gliomas**. April F Eichler, MD, MPH 2018.

DE VLEESCHOUWER, S. et al. Postoperative adjuvant dendritic cell-based immunotherapy in patients with relapsed glioblastoma multiforme. **Clin Cancer Res**, v. 14, n. 10, p. 3098-104, May 15 2008. ISSN 1078-0432 (Print) 1078-0432 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18483377> >.

FENSTERMAKER, V. et al., 2004. ISSN 3.

FERLAY, J.; PARKIN, D. M.; STELIAROVA-FOUCHER, E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. **Eur J Cancer**, v. 46, n. 4, p. 765-81, Mar 2010. ISSN 1879-0852 (Electronic) 0959-8049 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20116997> >.

GASPAR, B. M. Biomarcadores em Gliomas: Conhecimento Atual e Perspetivas Futuras. 2016.

GILBERT, M. R. et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 32, p. 4085-91, Nov 10 2013. ISSN 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101040> >.

GUEDES, A. F. B. D. **Estudo de marcadores de diagnóstico e prognóstico em gliomas**. 2010. Biotecnologia para as Ciências da Saúde, UNIVERSIDADE DE TRÁS-OS-MONTES E ALTO DOURO VILA REAL

HALPERIN, E. C. Malignant gliomas in older adults with poor prognostic signs. Getting nowhere, and taking a long time to do it. n. 0890-9091 (Print), 1995.

HANAELI, S. et al. Therapeutic efficacy of specific immunotherapy for glioma: a systematic review and meta-analysis. **Rev Neurosci**, v. 29, n. 4, p. 443-461, Jun 27 2018a. ISSN 0334-1763 (Print) 0334-1763. Disponível em: < <https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/revneuro.2018.29.issue-4/revneuro-2017-0057/revneuro-2017-0057.pdf> >.

Therapeutic efficacy of specific immunotherapy for glioma: a systematic review and meta-analysis. n. 0334-1763 (Print), 2018b.

HEALTH, N. I. O. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)**. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. NATIONAL CANCER INSTITUTE OF CANADA CLINICAL TRIALS, G.: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf 2010.

HIGGINS, J. P. T. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. v. 343, p. d5928, 2011. Disponível em: < <https://www.bmj.com/content/bmj/343/bmj.d5928.full.pdf> >.

HIGGINS, J. P. T. G., S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011.

JIE, X. et al. Clinical application of a dendritic cell vaccine raised against heat-shocked glioblastoma. **Cell Biochem Biophys**, v. 62, n. 1, p. 91-9, Jan 2012. ISSN 1559-0283 (Electronic) 1085-9195 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21909820> >.

KAISER, J.; COUZIN-FRANKEL, J. Cancer immunotherapy sweeps Nobel for medicine. **Science**, v. 362, n. 6410, p. 13, Oct 5 2018. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30287641> >.

KAY DICKERSIN, R. S., CAROL LEFEBVRE. Identifying relevant studies for systematic reviews., 1994.

KERNOHAN, J. W.; MABON, R. F.; ET AL. A simplified classification of the gliomas. **Proc Staff Meet Mayo Clin**, v. 24, n. 3, p. 71-5, Feb 2 1949. ISSN 0092-699X (Print) 0092-699X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18111063> >.

KHAN, K. S. et al. Five steps to conducting a systematic review. **J R Soc Med**, v. 96, n. 3, p. 118-21, Mar 2003. ISSN 0141-0768 (Print) 0141-0768 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12612111> >.

KONG, D. S. et al. Phase III randomized trial of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy for newly diagnosed glioblastoma in Korea. **Oncotarget**, v. 8, n. 4, p. 7003-7013, Jan 24 2017. ISSN 1949-2553 (Electronic) 1949-2553 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27690294>
< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5351686/pdf/oncotarget-08-7003.pdf> >.

KRETH, F. W. et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. n. 1569-8041 (Electronic), 2013.

LEPLINA, O. Y. et al. Use of interferon-alpha-induced dendritic cells in the therapy of patients with malignant brain gliomas. **Bull Exp Biol Med**, v. 143, n. 4, p. 528-34, Apr 2007. ISSN 0007-4888 (Print) 0007-4888 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18214316> >.

LIAU, L. M. et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. **J Transl Med**, v. 16, n. 1, p. 142, May 29 2018. ISSN 1479-5876 (Electronic) 1479-5876 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29843811> >.

LIM, M. et al. Current state of immunotherapy for glioblastoma. **Nat Rev Clin Oncol**, v. 15, n. 7, p. 422-442, Jul 2018. ISSN 1759-4782 (Electronic) 1759-4774 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29643471> >.

LOUIS, D. N. et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. **Acta Neuropathol**, v. 135, n. 4, p. 639-642, Apr 2018. ISSN 1432-0533 (Electronic) 0001-6322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29497819> >.

LOUIS, D. N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Acta Neuropathol**, v. 131, n. 6, p. 803-20, Jun 2016. ISSN 1432-0533 (Electronic) 0001-6322 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157931> >.

MANCHIKANTI, L. et al. **Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: Part 3: Systematic reviews and meta-analyses of randomized trials**. 2008. 35-72.

MARTA MELLAI, V. C., LAURA ANNOVAZZI AND DAVIDE SCHIFFER. The Distribution and Significance of IDH Mutations in Gliomas. 2013.

MEDAWAR, P. B. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. **British journal of experimental pathology**, v. 29, n. 1, p. 58-69, 1948. ISSN 0007-1021. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18865105> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC2073079/> >.

MILDENBERGER, I. et al. The promises of immunotherapy in gliomas. **Curr Opin Neurol**, v. 30, n. 6, p. 650-658, Dec 2017. ISSN 1473-6551 (Electronic) 1350-7540 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28984704> >.

MINNITI, G. et al. Correlation between O6-methylguanine-DNA methyltransferase and survival in elderly patients with glioblastoma treated with radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. n. 1573-7373 (Electronic), 2011.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. n. 1549-1676 (Electronic), 2009.

NOURI-SHIRAZI, M. et al. Dendritic cells capture killed tumor cells and present their antigens to elicit tumor-specific immune responses. **J Immunol**, v. 165, n. 7, p. 3797-803, Oct 1 2000. ISSN 0022-1767 (Print) 0022-1767 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11034385> >.

OJI, Y. et al. Association of WT1 IgG antibody against WT1 peptide with prolonged survival in glioblastoma multiforme patients vaccinated with WT1 peptide. **Int J Cancer**, v. 139, n. 6, p. 1391-401, Sep 15 2016. ISSN 1097-0215 (Electronic) 0020-7136 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27170523> >.

OSOBA, D. et al. Effect of disease burden on health-related quality of life in patients with malignant gliomas. **Neuro-oncology**, v. 2, n. 4, p. 221-228, 2000. ISSN 1522-8517 1523-5866. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11265231> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1920595/> >.

OSTROM, Q. T. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. **Neuro-Oncology**, v. 16, n. suppl_4, p. iv1-iv63, 2014. ISSN 1522-8517. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nou223> >. Acesso em: 2/18/2019.

OSTROM, Q. T. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. **Neuro Oncol**, v. 17 Suppl 4, n. 1523-5866 (Electronic), p. iv1-iv62, Oct 2015. ISSN 1523-5866 (Electronic) 1522-8517 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26511214> >.

PASZAT, L. et al. A population-based study of glioblastoma multiforme. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 51, n. 1, p. 100-7, Sep 1 2001. ISSN 0360-3016 (Print) 0360-3016 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11516858> >.

PENIDO S. C., E. A. Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia. In: PAULO, S. e CAS, C. P. C. (Ed.): Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia – **SOBRAFO** Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, v.2ª Edição, 2011.

PREUSSER, M. et al. Current concepts and management of glioblastoma. **Ann Neurol**, v. 70, n. 1, p. 9-21, Jul 2011. ISSN 1531-8249 (Electronic) 0364-5134 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21786296> >.

PRINS, R. M.; CLOUGHESY, T. F.; LIAU, L. M. Cytomegalovirus immunity after vaccination with autologous glioblastoma lysate. **N Engl J Med**, v. 359, n. 5, p. 539-41, Jul 31 2008. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669440> >.

REIFENBERGER, G. et al. Advances in the molecular genetics of gliomas - implications for classification and therapy. **Nat Rev Clin Oncol**, v. 14, n. 7, p. 434-452, Jul 2017. ISSN 1759-4782 (Electronic) 1759-4774 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28031556> <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/141057/1/Sammelmappe1.pdf> >.

RINGERTZ, N. Grading of gliomas. **Acta Pathol Microbiol Scand**, v. 27, n. 1, p. 51-64, 1950. ISSN 0365-5555 (Print) 0365-5555 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15406242> >.

ROA, W. et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. **J Clin Oncol**, v. 22, n. 9, p. 1583-8, May 1 2004. ISSN 0732-183X (Print) 0732-183X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051755> >.

ROTTA, I. **Desenvolvimento e avaliação de um sistema para caracterização de serviços farmacêuticos clínicos: projeto DEPICT**. . 2015. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Setor de Ciências da Saúde., Universidade Federal do Paraná, Curitiba

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 11, p. 83-89, 2007. ISSN 1413-3555.

SHEE, C. D. Oxford Textbook of Medicine. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 98, n. 7, p. 333-334, 2005. ISSN 0141-0768. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1168925/> >

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/PMC1168925/> >.

STERNE, J. A. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, v. 355, p. i4919, Oct 12 2016. ISSN 1756-1833 (Electronic) 0959-8138 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733354> >.

STUPP, R. et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**, v. 25 Suppl 3, n. 1569-8041 (Electronic), p. iii93-101, Sep 2014. ISSN 1569-8041 (Electronic) 0923-7534 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24782454> >.

STUPP, R. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. **The Lancet Oncology**, v. 10, n. 5, p. 459-466, 2009/05/01/ 2009. ISSN 1470-2045. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204509700257> >.

STUPP, R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. **N Engl J Med**, v. 352, n. 10, p. 987-96, Mar 10 2005. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009> >.

STUPP, R. et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 314, n. 23, p. 2535-2543, 2015. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.16669> >. Acesso em: 2/16/2019.

STUPP, R. et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 314, n. 23, p. 2535-43, Dec 15 2015. ISSN 1538-3598 (Electronic) 0098-7484 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26670971> >.

TORRE, L. A. E. A. Global cancer statistics, 2012. **CA: a cancer journal for clinicians.**, 2015. ISSN 1542-4863.

UMAN, L. S. R. A. M.-A. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. v. v. 20, n. 1, p.57-59, 2011.

VAN DEN BENT, M. J. et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 3, p. 344-50, Jan 20 2013. ISSN 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071237> >.

VOGAZIANOU, A. P. et al. Distinct patterns of 1p and 19q alterations identify subtypes of human gliomas that have different prognoses. n. 1523-5866 (Electronic), 2010.

WANG, B.-C.; MA, J. Role of MicroRNAs in Malignant Glioma. **Chinese medical journal**, v. 128, n. 9, p. 1238-1244, 2015. ISSN 2542-5641 0366-6999. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25947409> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4831553/> >.

WELLER, M. et al. Glioma. **Nat Rev Dis Primers**, v. 1, p. 15017, Jul 16 2015. ISSN 2056-676X (Electronic)
2056-676X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27188790> >.

WEN, P. Y.; KESARI, S. Malignant gliomas in adults. **N Engl J Med**, v. 359, n. 5, p. 492-507, Jul 31 2008. ISSN 1533-4406 (Electronic)
0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669428> >.

WICK, W. et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. n. 1527-7755 (Electronic), 2009.

WICK, W. et al. MGMT testing--the challenges for biomarker-based glioma treatment. **Nat Rev Neurol**, v. 10, n. 7, p. 372-85, Jul 2014. ISSN 1759-4766 (Electronic)
1759-4758 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24912512> >.

WRENSCH, M. et al. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. **Neuro Oncol**, v. 4, n. 4, p. 278-99, Oct 2002. ISSN 1522-8517 (Print)
1522-8517 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12356358> >.

WU, C. et al. Prospective study of chemotherapy in combination with cytokine-induced killer cells in patients suffering from advanced non-small cell lung cancer. **Anticancer Res**, v. 28, n. 6B, p. 3997-4002, Nov-Dec 2008. ISSN 0250-7005 (Print)
0250-7005 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19192663>
<http://ar.iiarjournals.org/content/28/6B/3997.full.pdf> >.

YANG, Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. **J Clin Invest**, v. 125, n. 9, p. 3335-7, Sep 2015. ISSN 1558-8238 (Electronic)
0021-9738 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26325031> >.

YAO, Y. et al. Molecular subgroups and B7-H4 expression levels predict responses to dendritic cell vaccines in glioblastoma: an exploratory randomized phase II clinical trial. **Cancer Immunol Immunother**, v. 67, n. 11, p. 1777-1788, Nov 2018. ISSN 1432-0851 (Electronic)
0340-7004 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30159779> >.

YU, J. S. et al. Vaccination with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits antigen-specific, cytotoxic T-cells in patients with malignant glioma. **Cancer Res**, v. 64, n. 14, p. 4973-9, Jul 15 2004. ISSN 0008-5472 (Print)
0008-5472 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256471> >.

YU, J. S. et al. Vaccination of malignant glioma patients with peptide-pulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial T-cell infiltration. **Cancer Res**, v. 61, n. 3, p. 842-7, Feb 1 2001. ISSN 0008-5472 (Print)
0008-5472 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11221866> >.

ZIEGLER, D. S. et al. Brief Report: Potent clinical and radiological response to larotrectinib in TRK fusion-driven high-grade glioma. **British Journal of Cancer**, v. 119, n. 6, p. 693-696,

2018/09/01 2018. ISSN 1532-1827. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0251-2> >.