

**REVISÃO SISTEMÁTICA DO IMPACTO DA EXTENSÃO DA RESSECÇÃO CIRÚRGICA NA
SOBREVIVÊNCIA DE IDOSOS COM GLIOBLASTOMA**

Marcelo Lemos Vieira da Cunha^{1,6}; Augusto Cesar Santos Esmeraldo^{2,6}; Leonardo Augusto Wendling Henriques^{3,6}; Marcos Antônio Martins dos Santos Jr.^{4,6}; Roger Thomaz Rotta Medeiros^{5,6}; Ricardo Vieira Botelho, MD, PhD⁶

1 Departamento de Neurocirurgia do Hospital Regional do Oeste, Chapecó, SC, Brasil.
marcelolvc@yahoo.com.br

2 Fundação de Beneficência do Hospital de Cirurgia, Maceió, AL, Brasil.
augustoneuro@gmail.com

3 Hospital Luxemburgo, Instituto Mário Penna, Belo Horizonte, MG, Brasil.
leonardoawh@gmail.com

4 Centro Oncológico da Santa Casa de Misericórdia de Alfenas, MG, Brasil.
marcosneuromed@hotmail.com

5 Hospital Geral Cuiabá, Cuiabá, MT, Brasil. roger.rotta@hotmail.com

6 Comissão de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia, SP, Brasil.
bitbot@uol.com.br

Resumo

Objetivo: O impacto da neurocirurgia em idosos com glioblastoma multiforme (GBM) ainda não está claro. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a sobrevida global de pacientes com mais de 65 anos submetidos ao tratamento cirúrgico por GBM e analisar as taxas de complicações pós-operatórias nessa população. **Métodos:** Uma pesquisa nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, Cochrane e Google Scholar entre janeiro de 2005 e abril de 2018 identificou 7 estudos retrospectivos com boa qualidade metodológica (MINORS) avaliando o tratamento neurocirúrgico de pacientes com GBM com mais de 65 anos. Os procedimentos cirúrgicos incluíram ressecção completa (n = 473) ou parcial (n = 513) ou biópsia (n = 90) do tumor. **Resultados:** A média das idades dos pacientes foi de $71,98 \pm 4,40$ anos. A sobrevida global média foi de 3,13 meses (intervalo de confiança de 95% [IC] 12,02-14,23 meses) nos pacientes submetidos à ressecção total, 7,52 meses (IC95% 6,94-8,11 meses) nos pacientes submetidos à ressecção parcial e 2,56 meses (95 % CI 2,02-3,06 meses) naqueles submetidos somente à biópsia. A taxa de complicações relatadas nos estudos variou de 19-25%. **Conclusões:** Em pacientes idosos com GBM, a ressecção cirúrgica total do tumor foi associada com sobrevida global pós-operatória mais longa quando comparada com a ressecção parcial ou biópsia. Com base neste estudo, a neurocirurgia é recomendada para aumentar a sobrevida global de pacientes idosos com GBM e com uma boa condição geral pré-operatória (baixo a moderado grau de recomendação-GRADE). A alta taxa de complicações nessa população deve ser levada em consideração na decisão cirúrgica.

Palavras-chave: glioblastoma; neurocirurgia; meta-análise.

INTRODUÇÃO

O glioblastoma multiforme (GBM), o tumor cerebral primário mais comum em adultos, está associado a um prognóstico desfavorável, com uma sobrevida estimada em 5 anos de apenas 10%. Vários fatores prognósticos associados ao GBM têm sido avaliados na literatura e, dentre eles, a idade e o desempenho clínico do paciente aparecem consistentemente como tendo influência negativa na sobrevida¹¹. A sobrevida média de pacientes com GBM com mais de 75 anos tem sido estimada em 2,5 meses¹.

Mais de um terço dos pacientes recém diagnosticados com GBM têm mais de 65 anos. À medida que a população envelhece, os neurocirurgiões enfrentam uma crescente probabilidade de ter que gerenciar pacientes com GBM em idades cada vez mais avançadas. No entanto, enquanto estudos realizados em populações menores de 65 anos favorecem o grau de ressecção como um dos principais fatores de melhor prognóstico^{2, 4}, pacientes idosos são frequentemente excluídos dos ensaios clínicos¹⁰; portanto, dados que avaliam a importância do grau de ressecção neurocirúrgica nessa faixa etária ainda são ilusórios.

Com base nessas considerações, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do tratamento cirúrgico em pacientes idosos com GBM.

MÉTODOS

Este artigo foi escrito de acordo com as recomendações dos Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA, www.prisma-statement.org) (Figura 1).

Para avaliar os resultados do tratamento cirúrgico em pacientes idosos com GBM, foi realizada uma revisão sistemática da literatura de estudos relacionados ao tema.

Critérios utilizados para selecionar os estudos

- Tipos de estudos: De acordo com a hierarquia de evidências, nosso objetivo inicial era incluir estudos randomizados e, na ausência deles, estudos comparativos controlados ou

estudos de coorte descrevendo o resultado da cirurgia na população-alvo (pacientes idosos com GBM).

- Tipos de participantes / pacientes: Idosos com mais de 65 anos. A revisão incluiu apenas estudos com tratamento GBM de novo, enquanto estudos com GBM recorrente foram excluídos.

- Tipos de intervenções: Nosso objetivo foi avaliar o resultado do tratamento (neuro) cirúrgico. Os resultados foram descritos e comparados de acordo com o grau de ressecção como ressecção completa ou parcial ou biópsia.

- Tipos de medidas de desfecho: Avaliamos medidas de desfecho clínico, estado neurológico, qualidade de vida, sobrevivida e sobrevivida livre de doença.

A avaliação também incluiu as complicações relatadas.

Estratégia de busca

Foram realizadas buscas eletrônicas no banco de dados do MEDLINE, Cochrane Controlled Trials Register e Google Scholar usando os seguintes termos-chave:

("glioblastoma"[MeSH Terms] OR "glioblastoma"[All Fields] OR ("glioblastoma"[All Fields] AND "multiforme"[All Fields]) OR ("glioblastoma multiforme"[All Fields]) AND (older[All Fields]) OR ("aged"[MeSH Terms] OR "aged"[All Fields] OR "elderly"[All Fields]) AND ("surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgery"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields]) OR ("surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgical"[All Fields]) OR resection [All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms].

Coleta de dados

Determinamos o ano de 2005 como o ano inicial de publicação dos artigos para este estudo, uma vez que este foi o ano do estabelecimento do protocolo Stupp, que atualmente orienta a terapia dos gliomas de alto grau. Identificamos um total de 1960 títulos de artigos entre janeiro de 2005 e abril de 2018.

A estratégia de busca foi delineada por cinco autores e a seleção dos artigos foi realizada por dois autores independentes. Os desacordos foram resolvidos por discussão entre os autores.

Dos títulos recuperados na busca, foram identificados 75 artigos que abordavam o tratamento do GBM especificamente em idosos. Após uma análise individual de 75 resumos, foram selecionados 26 artigos sobre o tratamento neurocirúrgico de pacientes idosos com GBM. Em 7 desses estudos, obtivemos resultados do tratamento cirúrgico do GBM em pacientes idosos com ressecção total e parcial e apenas 4 estudos com biópsia, todos com desenho de coorte retrospectivo.

Os dados foram tabulados e analisados (Figura 1). Os resultados obtidos com a estratégia de busca são descritos no fluxograma PRISMA (Figura 2 Suplementar).

Análise de qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise foi avaliada usando uma versão validada e revisada da ferramenta Índice Metodológico para Estudos Não-Aleatórios (MINORS). Os itens avaliados foram os seguintes:

1. Um objetivo claro de estudo estabelecido a priori. O objetivo da pesquisa deve ser relevante e preciso à luz da literatura disponível.

2. Inclusão de pacientes consecutivos no estudo. Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão deveriam ter sido incluídos no estudo durante o período de avaliação (sem exclusões, ou razões para exclusões de pacientes recrutados devem ser detalhados no artigo).

3. Coleta prospectiva de dados: implica que os dados foram coletados de acordo com um protocolo estabelecido antes do início do estudo.

4. “Endpoints” apropriados para o objetivo do estudo. Declaração de uma explicação clara (sem ambiguidade) dos critérios usados para avaliar o resultado principal, de acordo com o objetivo do estudo. Os resultados deveriam ter sido avaliados em uma análise de intenção de tratar.

5. Avaliação imparcial dos “endpoints” do estudo: Avaliação independente (cega) dos “endpoints” ou avaliação duplo-cega dos resultados subjetivos. As razões para não cegar as avaliações devem ser declaradas.

6. Período de seguimento adequado aos objetivos do estudo. Os estudos deveriam ter um período suficiente para um acompanhamento adequado para a avaliação dos desfechos e eventos adversos.

7. Perda de seguimento não superior a 5% da amostra tratada. Todos os pacientes devem ser incluídos na avaliação.

8. Cálculo prospectivo do tamanho da amostra incluído no estudo. Informações da diferença para detecção e o cálculo dos intervalos de confiança de 95% (ICs), de acordo com a incidência esperada de “endpoints” e informações sobre o nível de significância estatística e estimativa de poder na comparação dos desfechos.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos está descrita na Tabela 1. A qualidade das evidências foi avaliada de acordo com a classificação da Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliações (GRADE)³.

Os sete estudos incluídos na análise tinham um desenho retrospectivo e incluíam pacientes idosos que se submeteram a cirurgia devido ao GBM. O objetivo de cada estudo foi claramente estabelecido a priori. Todos os estudos incluíram amostras de conveniência, avaliaram toda a amostra tratada conforme definido no protocolo e acompanharam todos os pacientes até o desfecho. Todos os estudos tiveram pequenas perdas de acompanhamento e acompanharam os pacientes por tempo suficiente para o desfecho avaliado, que foi o tempo para o desfecho (morte), sendo o principal desfecho avaliado em todos os estudos. Portanto, a análise final não foi distorcida. Como não havia nenhuma variável para comparação, com exceção de modelos de quimioterapia ou radioterapia diferentes (o que não foi o objetivo do nosso estudo), todos os estudos foram considerados séries de casos com desenho de braço único e sem variáveis de comparação. Considerando o limite de qualidade de acordo com a escala MINORS, que atribui 12 pontos a estudos de boa qualidade (braço único), considerou-se que os desenhos de todos os estudos tinham uma boa qualidade metodológica.

Análise estatística

Os dados são apresentados como estatísticas descritivas usando medidas de resumo (média, desvio padrão e intervalo de confiança de 95%). Os desvios padrão foram calculados a partir dos intervalos de confiança (IC). Todos os testes foram realizados com nível de significância de 5%. As análises foram realizadas com uma versão 2006 do software Comprehensive Meta-Analysis (CMA) (Biostat, Englewood, NJ, EUA).

RESULTADOS

Coleta e análise de dados

No estudo de Hoffermand et al.: a morbidade associada à neurocirurgia foi de 19,3%. Déficits neurológicos permanentes (definidos pelos autores como déficits neurológicos focais que interferem significativamente nas atividades da vida diária) afetaram 12,1% dos casos do estudo, enquanto as infecções de feridas e os distúrbios de cicatrização afetaram 4% deles. Ao todo, 3,2% dos idosos com GBM tratados por neurocirurgia apresentaram complicações médicas transitórias (trombose venosa profunda, embolia pulmonar, pneumonia ou infarto do miocárdio).

No estudo de Osvaldet et al.: a sobrevida livre de doença em pacientes idosos foi de 7,5 meses. Não houve diferença estatística entre ressecção total e parcial. Entretanto, na comparação da cirurgia (com ressecção parcial ou total) versus biópsia, o valor de p foi $<0,002$.

O status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) na série de Lombardi et al. estava entre 0-1 em 82% dos pacientes idosos submetidos à neurocirurgia, enquanto Harris et al. relataram uma porcentagem menor (64,7%) para a mesma faixa ECOG PS.

No estudo de Ewelt et al.: Os autores especularam que a condição clínica na apresentação era mais importante para a sobrevida global dos pacientes do que a idade (escore de desempenho de Karnofsky [KPS] > 70 , $p < 0,001$; idade < 75 anos, $p = 0,224$). Para a análise, nosso estudo considerou apenas os dados consistentes com a terapia neurocirúrgica sozinha. Mas nos três braços deste estudo (grupo A = cirurgia isolada; grupo B = cirurgia + quimioterapia e grupo C = cirurgia + radioterapia + quimioterapia), a sobrevida foi mais longa com cirurgia completa (ressecção da área tumoral de captação).

Gerstein et al.: Os autores encontraram a KPS como de maior importância no momento da cirurgia em pacientes idosos com GBM, bem como o grau de ressecção como fator relacionado ao tempo de sobrevida.

Pretanvil et al.: Os autores revisaram a terapia usada em idosos com GBM. Esta publicação tem pelo menos oito modalidades de tratamento entre tipos de ressecções neurocirúrgicas (biópsia parcial e total) e associações com quimioterapia e radioterapia, evidenciando a heterogeneidade da terapia em pacientes idosos. Quando comparada com pacientes mais jovens, a biópsia foi mais prevalente (38,3%) entre aqueles com idade > 70 anos (versus 24,9% em pacientes entre 18-70 anos). Essa diferença no manejo levou a uma sobrevida significativamente menor no grupo de pacientes idosos, considerando o grau de ressecção.

Análise dos resultados combinados

A análise agrupada dos sete estudos que avaliaram a ressecção cirúrgica total e parcial incluiu 473 e 513 pacientes, respectivamente, enquanto que dos 4 estudos avaliando a biópsia como o tratamento neurocirúrgico incluiu 90 pacientes.

Ao todo, a média de idade dos pacientes foi de $71,98 \pm 4,40$ anos. A definição de "paciente idoso" variou entre os estudos, mas todos relataram resultados para pacientes com idade superior a 60 anos. A sobrevida média (em meses) do grupo submetido à ressecção total foi maior que a do grupo submetido à ressecção parcial, que, por sua vez, superou a do grupo submetido à biópsia (Figuras 2,3 e 4).

Resultados de acordo com a extensão da ressecção do tumor

A média da sobrevida global combinada (COS) foi de 13,13 meses (IC95% 12,02-14,23 meses) em pacientes nos quais a ressecção total foi viável (Figura 2), 7,52 meses (IC95% 6,94-8,11 meses) naqueles submetidos à ressecção parcial (Figura 3) e 2,56 meses (IC95% 2,02-3,06 meses) em pacientes submetidos somente a biópsia (Figura 4).

A heterogeneidade calculada (I^2) da sobrevida global combinada para ressecção completa, ressecção parcial e biópsia foi de 11,8, 84,8 e 78,8, respectivamente. Os resultados para a ressecção completa foram mais homogêneos que os das outras duas ressecções possíveis (Figuras 2,3,4).

COMPLICAÇÕES

Como a cirurgia não é um tratamento definitivo para o GBM, as complicações associadas à terapia foram frequentemente descritas para o tratamento como um todo, ou como toxicidade associada à radioterapia e quimioterapia combinadas.

Ewelt et al. observaram que quase 25% dos pacientes apresentavam complicações após a cirurgia: 21 infecções, 10 vazamentos de líquido cefalorraquidiano (LCR) e 7 complicações associadas a defeitos de circulação do LCR. Os autores não consideraram que os eventos adversos tenham afetado significativamente a sobrevida ou o KPS pós-operatório em toda a população, embora essas observações tenham mostrado uma tendência à significância. O mesmo resultado foi demonstrado em um estudo unicêntrico de Bohman et al. incluindo 382 pacientes; os autores não encontraram diferenças significativas de sobrevida em pacientes com GBM e infecções pós-operatórias¹.

Harris et al. descreveram os resultados de 108 pacientes, 35 dos quais foram tratados com o melhor tratamento de suporte, 1 recebeu a temozolomida (TMZ) isolada, 40 receberam apenas radioterapia e 32 receberam radioterapia combinada e TMZ. Para os pacientes que receberam tratamento ativo, 29 foram hospitalizados durante a radioterapia (38%), 22 foram hospitalizados devido a declínio do estado funcional relacionado à doença e 7 foram hospitalizados devido a outros problemas médicos ativos (incluindo infecção e comorbidades). Nenhum dos pacientes foi admitido no hospital devido a toxicidades relacionadas ao tratamento.

Lombardi et al. descrevem apenas toxicidades associadas ao tratamento. Em relação às toxicidades não hematológicas, os autores observaram 6 pacientes (2%) com toxicidade grau 3-4 (2 com astenia, 2 com aumento das transaminases, 1 com náusea e 1 com perfuração intestinal). Um total de 53 doentes (22%) recebeu administração de TMZ reduzida ou retardada durante o tratamento devido a toxicidades relacionadas com o tratamento; entre estes, 28% e 20% eram pacientes que receberam radioterapia com 40 Gy e 60 Gy, respectivamente, mas nenhuma toxicidade fatal associada à terapia foi observada. Os autores não consideraram os efeitos colaterais neurológicos e a dosagem de dexametasona durante a radioterapia, e observaram fatores de risco grau 3-4 em 7% de todos os pacientes.

Hofferman et al. descreveram brevemente seus resultados em relação às complicações, observando que a mortalidade cirúrgica foi de 4,0% e a morbidade global foi de 19,3%.

Oszvald et al. não descreveu complicações, enquanto Gerstein et al. descreveram toxicidades relacionadas à terapia. A radioterapia pode ser concluída em apenas 59% dos pacientes. Toxicidade hematológica foi encontrada em 7% e toxicidades não hematológicas em 14% dos casos. Durante a radioterapia, um paciente teve pneumonia, e outros quatro tiveram progressão da doença e não puderam continuar o tratamento. Outros nove pacientes apresentavam citopenia, dois tinham pneumonia, três tinham erupção cutânea e dois apresentavam níveis elevados de transaminases. Estas não foram complicações cirúrgicas, mas complicações apresentadas durante o tratamento global do GBM.

DISCUSSÃO

A população em geral está envelhecendo e o número de pacientes idosos com GBM está aumentando. Estudos mostram que até 40% dos pacientes com GBM estão acima dos 65 anos^{8,9,7}.

Em pacientes acima de 65 anos e com gliomas de alto grau, os resultados ruins associados à cirurgia têm sido considerados uma consequência direta da idade avançada. As hipóteses propostas para explicar esses maus resultados incluem aumento das comorbidades perioperatórias e pós-operatórias, devido à idade e comorbidades, e redução da tolerância aos procedimentos terapêuticos. Além disso, a neurodegeneração, resistência à radioterapia e quimioterapia, diferentes tipos histológicos e mutações genéticas também são possíveis fatores que podem explicar a redução da sobrevida nessa população. Em vários ensaios de terapia oncológica, a idade é um dos critérios de exclusão.

Uma questão que permanece é se a idade, como um fator isolado, poderia ter uma influência tão forte no resultado cirúrgico. A pleora de diferentes tratamentos oferecidos aos pacientes com GBM dificulta uma análise a priori do efeito do tratamento em idosos. Além disso, a experiência sugere que pacientes idosos com GBM são menos tolerantes a tratamentos paralelos em comparação com pacientes mais jovens. No entanto, alguns autores sugerem que pacientes idosos em boas condições clínicas devam receber tratamento semelhante ao de pacientes mais jovens^{5,9,12}.

A necessidade existente de esclarecer o efeito do tratamento cirúrgico em pacientes idosos com GBM foi a justificativa para essa análise.

Esta revisão encontrou 7 estudos em 1076 pacientes idosos com GBM. Destes, 473 foram submetidos à ressecção total, 513 foram submetidos à ressecção parcial e 90 foram

submetidos à biópsia. Logicamente, a possibilidade e extensão da ressecção não depende apenas da técnica cirúrgica, mas também do grau de envolvimento tumoral e invasão do parênquima cerebral. Assim, a apresentação dos pacientes é essencial para definir seu prognóstico.

Nossa revisão sugere que a ressecção total do tumor é benéfica na sobrevida pós-operatória geral do paciente, quando comparada à ressecção parcial ou apenas à biópsia. A expectativa de vida dos pacientes submetidos à ressecção parcial e biópsia foi relativamente curta (7,52 meses e 2,56 meses, respectivamente).

Outros resultados potencialmente desejáveis para análise nesta revisão não puderam ser avaliados, uma vez que muitas vezes não foram descritos nos estudos primários. Vale ressaltar que seria interessante avaliar o estado neurológico antes e após as intervenções. Eles podem estar relacionados à sobrevida e, muito provavelmente, à qualidade de vida dos pacientes tratados. Em pacientes com comprometimento grave das funções cognitivas, a expectativa de vida não seria o melhor elemento para avaliação. Ainda assim, esses dados não foram relatados em muitos estudos, o que dificulta sua interpretação.

Outra limitação deste estudo é o fato de que pacientes submetidos à terapia neurocirúrgica são submetidos a diferentes planos de tratamento com vários esquemas de quimioterapia e radioterapia durante o seguimento, impossibilitando a comparação das terapias.

As taxas de complicações nos estudos avaliados variaram de 19% a 25%^{1,6}. Esses dados devem ser levados em consideração quando a cirurgia é recomendada para pacientes idosos com GBM.

Outros modelos de análise global comparando as taxas de risco e as curvas de sobrevivência por padrão de tratamento têm sido um modelo para análises combinadas. Todos os estudos identificados foram ensaios com braço único, faltando, portanto, comparações entre os tratamentos. Além dessas limitações, a ampla variabilidade de esquemas de quimioterapia e radioterapia associados à cirurgia descritos na literatura pode ter um viés potencial na avaliação do efeito da cirurgia como tratamento do GBM em idosos.

Aspectos práticos de manejo podem ser mais importantes em pacientes idosos como recursos pré-mórbidos como mobilidade, comunicação, memória e outras funções intelectuais. A ressecção tumoral poderia ser benéfica para a sobrevivência se essas funções pudessem ser melhoradas com a ressecção do tumor. No entanto, esses dados não são descritos na literatura.

Uma ressecção cirúrgica máxima e segura é sugerida como o tratamento ideal para o GBM. O valor dessa recomendação para a população idosa ainda não estava claro até o momento. Agora, nosso estudo mostrou um benefício na sobrevida global atribuído à ressecção completa do tumor em indivíduos idosos, embora a taxa de complicações pós-operatórias tenha sido substancial em algumas séries.

IMPLICAÇÃO PARA PESQUISA

Novos estudos prospectivos devem ser realizados para confirmar os resultados encontrados nesta revisão. Avaliações específicas em áreas eloqüentes e tumores profundos devem ser realizadas.

IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA

Similarmente à recomendação atual para adultos com GBM com menos de 60 anos, a ressecção completa do tumor deve ser o objetivo terapêutico também em pacientes com mais de 60 anos nos quais a ressecção é viável e as condições clínicas permitem.

CONCLUSÕES

Considerando que (1) todos os estudos incluídos nesta análise foram séries de casos (evidências de muito baixa qualidade), (2) GBM é uma doença fatal com mau prognóstico, (3) a remoção macroscópica total do tumor tem sido associada a maior longevidade do que sua remoção parcial ou biópsia, (4) nenhuma alternativa de tratamento além da cirurgia está disponível no momento, e (5) a morbidade associada à cirurgia é relativamente alta, a cirurgia é recomendada para aumentar a sobrevida geral em pacientes idosos com GBM condição compatível com baixa morbidade pré-operatória (baixa a moderada força de recomendação).

CONFLITOS

Os autores relatam que não há conflito de interesses em relação aos materiais ou métodos utilizados neste estudo ou às descobertas especificadas neste artigo.

Figuras

Figura 2. Gráfico de floresta: Análise das taxas de sobrevida global para ressecção completa. São fornecidos ambos os resultados obtidos, por modelo de efeito fixo (Fixed) e de efeito randomico (Aleatório)(Random). Foram consideradas para discussão neste texto o resultado do modelo randômico pela natureza retrospectiva dos estudos. A inconsistência e heterogeneidade foram descrita pelo teste I2 e pelo teste Q de Cochran.

Ressecção Completa

Model	Study name	Statistics for each study							Mean and 95% CI					Weight (Fixed)	Weight (Random)
		Mean	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	-50.00	-25.00	0.00	25.00	50.00	Relative weight	Relative weight
	Harris et al.	12.000	1.173	1.377	9.700	14.300	10.226	0.000			+			23.29	17.21
	Pretarvil et al.	6.000	1.403	1.969	3.250	8.750	4.276	0.000			+			16.29	16.62
	Ewelt et al.	13.900	1.046	1.094	11.850	15.950	13.290	0.000			+			29.31	17.51
	Lombardi et al.	17.700	1.607	2.583	14.550	20.850	11.013	0.000			+			12.41	16.05
	Hoffermann et al.	15.000	1.871	3.502	11.332	18.668	8.015	0.000			+			9.15	15.26
	Osvald et al.	17.700	1.858	3.453	14.058	21.342	9.525	0.000			+			9.29	15.30
	Gerstein et al.	27.400	11.117	123.595	5.610	49.190	2.465	0.014			+			0.26	2.06
Fixed		13.131	0.566	0.321	12.021	14.241	23.189	0.000			+				
Random		13.897	1.691	2.860	10.582	17.212	8.217	0.000			+				
Q	6.803														
C	0.29														
I2	11.8														

Figura 3. Gráfico de floresta: Análise das taxas de sobrevivência global para ressecção parcial. São fornecidos ambos os resultados obtidos, por modelo de efeito fixo (Fixed) e de efeito randomico (Aleatório)(Random). Foram consideradas para discussão neste texto o resultado do modelo randômico pela natureza retrospectiva dos estudos. A inconsistência e heterogeneidade foram descrita pelo teste I2 e pelo teste Q de Cochran.

Ressecção Parcial

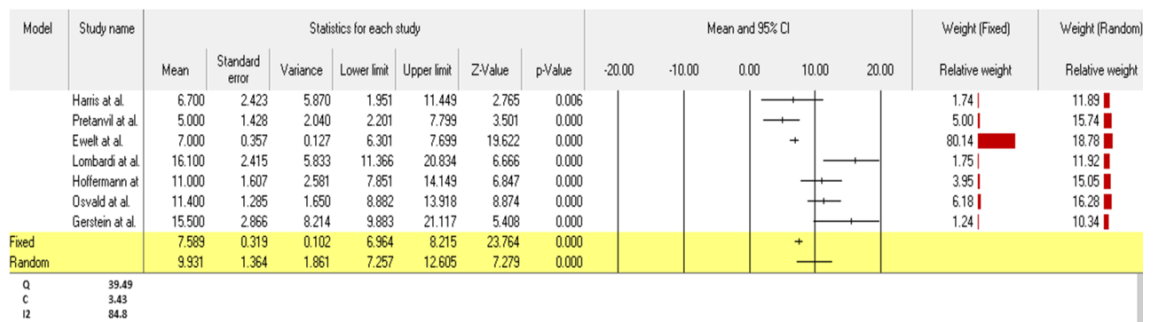


Figura 4. Gráfico de floresta: Análise das taxas de sobrevida global para a intervenção biópsia tumoral. São fornecidos ambos os resultados obtidos, por modelo de efeito fixo (Fixed) e de efeito randomico (Aleatório)(Random). Foram consideradas para discussão neste texto o resultado do modelo randômico pela natureza retrospectiva dos estudos. A inconsistência e heterogeneidade foram descrita pelo teste I2 e pelo teste Q de Cochran.

Biópsia

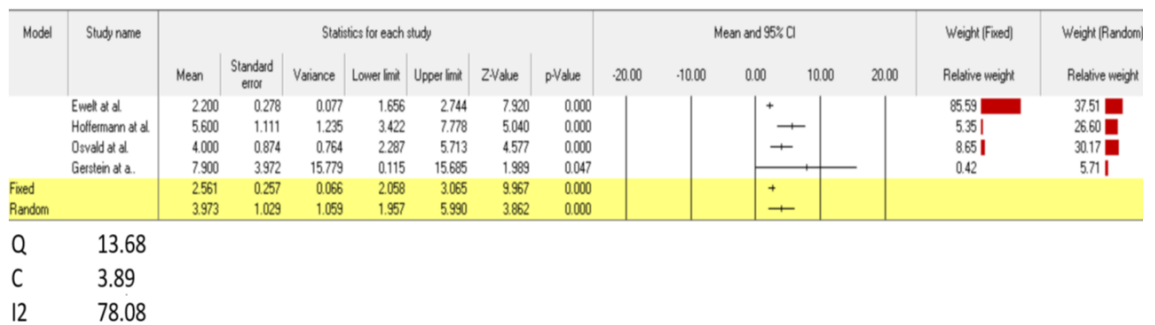


Tabela suplementar 1: Itens de Relatório Preferencial para Revisão Sistemática e Lista de Verificação de Meta-Análises (PRISMA).

Section/Topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2-3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known	4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	4-8
METHODS			

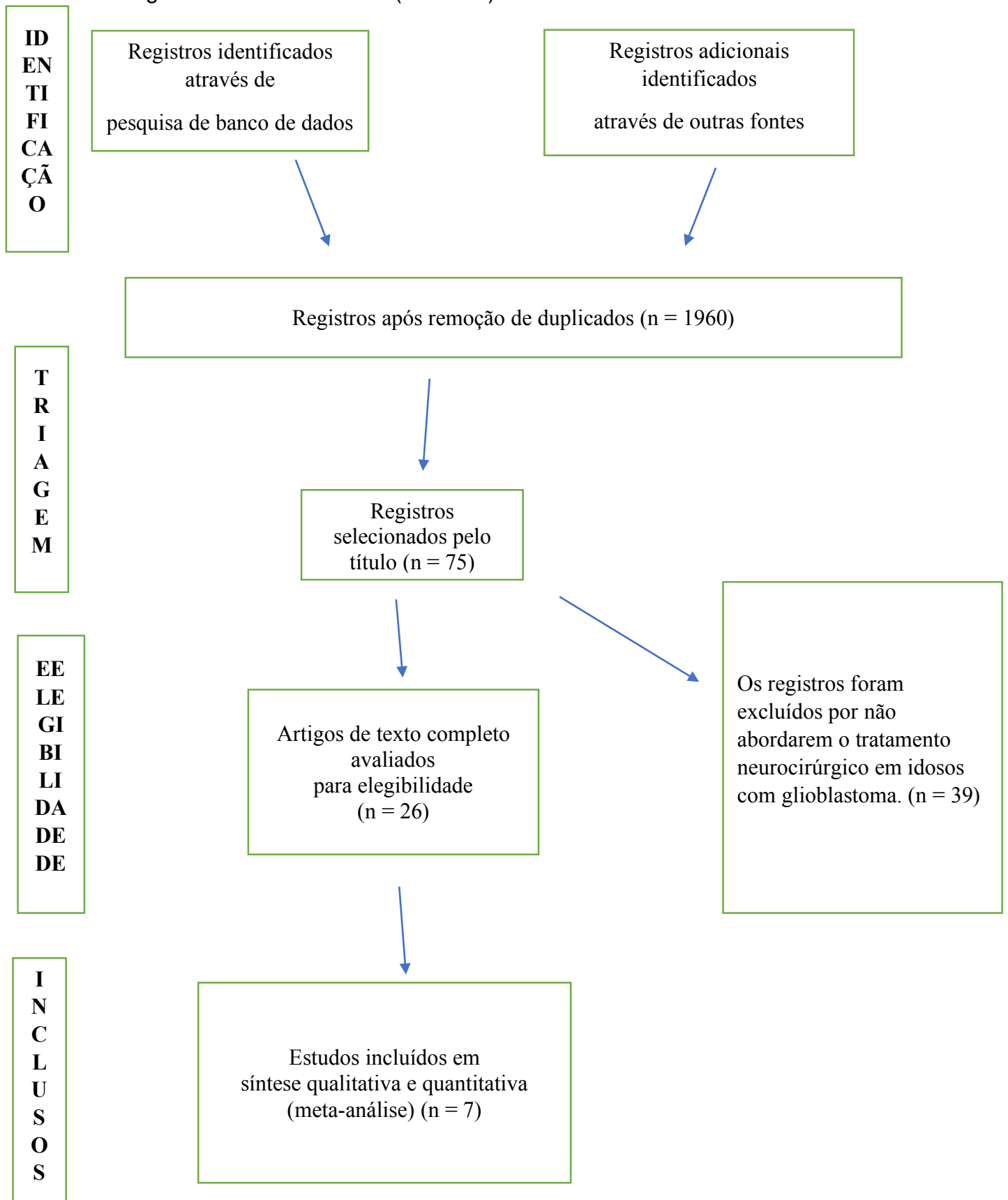
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	Not applicable to this study
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow_up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	4-8 and Table 1
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched	4-8 and Table 1
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	5
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta_analysis).	4-5
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators	4-5
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS,	4-5

		funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	Not applicable to this study
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	8
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta_analysis.	Not applicable to this study
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies)	Not applicable to this study
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre_specified	Not applicable to this study
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram	6 and flow diagram

Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Table 1
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	Not applicable to this study
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot	Not applicable to this study
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	Not applicable to this study
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	Not applicable to this study Not applicable to this study
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	Not applicable to this study
DISCUSSION			

Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	11-14
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	12
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	12-14
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	14

Figura 1. Itens de Relatório Preferencial para Revisões Sistemáticas e Fluxograma de Meta-Análises (PRISMA).



Referências

1. Ewelt C, Goeppert M, Rapp M, Steiger HJ, Stummer W, Sabel M: Glioblastoma multiforme of the elderly: the prognostic effect of resection on survival. **J Neurooncol** **103**: 611-8, 2011
2. Gessler F, Bernstock JD, Braczynski A, Lescher S, Baumgarten P, Harter PN, et al: Surgery for Glioblastoma in Light of Molecular Markers: Impact of Resection and MGMT Promoter Methylation in Newly Diagnosed IDH-1 Wild-Type Glioblastomas. **Neurosurgery** Published Online First: 2018/04/05. doi: 10.1093/neuros/nyy049: 2018
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al: GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. **J Clin Epidemiol** **64**: 395-400, 2011
4. Haj A, Doenitz C, Schebesch KM, Ehrensberger D, Hau P, Putnik K, et al: Extent of Resection in Newly Diagnosed Glioblastoma: Impact of a Specialized Neuro-Oncology Care Center. **Brain Sci** **8**: 2017
5. Harris G, Jayamanne D, Wheeler H, Gzell C, Kastelan M, Schembri G, et al: Survival Outcomes of Elderly Patients With Glioblastoma Multiforme in Their 75th Year or Older Treated With Adjuvant Therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **98**: 802-10, 2017
6. Hoffermann M, Bruckmann L, Kariem Mahdy A, Asslaber M, Payer F, von Campe G: Treatment results and outcome in elderly patients with glioblastoma multiforme--a retrospective single institution analysis. **Clin Neurol Neurosurg** **128**: 60-9, 2015
7. Lombardi G, Pace A, Pasqualetti F, Rizzato S, Faedi M, Anghileri E, et al: Predictors of survival and effect of short (40 Gy) or standard-course (60 Gy) irradiation plus concomitant temozolomide in elderly patients with glioblastoma: a multicenter retrospective study of AINO (Italian Association of Neuro-Oncology). **J Neurooncol** **125**: 359-67, 2015
8. Oszwald A, Guresir E, Setzer M, Vatter H, Senft C, Seifert V, et al: Glioblastoma therapy in the elderly and the importance of the extent of resection regardless of age. **J Neurosurg** **116**: 357-64, 2012
9. Pretanvil JA, Salinas IQ, Piccioni DE: Glioblastoma in the elderly: treatment patterns and survival. **CNS Oncol** **6**: 19-28, 2017

10. Stockhammer F: Treatment of glioblastoma in elderly patients. **CNS Oncol 3**: 159-67, 2014

11. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. **Lancet Oncol 10**: 459-66, 2009

12. Wick A, Kessler T, Elia AEH, Winkler F, Batchelor TT, Platten M, et al: Glioblastoma in elderly patients: solid conclusions built on shifting sand? **Neuro Oncol 20**: 174-83, 2018