



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**EL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA RECIDIVA DEL GLIOBLASTOMA:
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE SANT PAU 2005-2014**

AUTOR: Óscar Gallego Rubio.

DIRECTOR: Agustí Barnadas Molins.

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA INTERNA 2015.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA.

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA .

DEDICATORIA:

A mis padres.

A Espe, Pilar y Lourdes.

“Que te acompañe un gran afecto a tus enfermos, poniendo siempre un gran amor y sensibilidad especial con los más desamparados socialmente”.

Manuel Gallego (9 de enero de 1989)

AGRADECIMIENTOS:

A los enfermos y familiares por su ejemplo diario.

Al Dr. A. Barnadas por su supervisión en la elaboración.

A la Dra. M^a J. Quintana por la ayuda en la elaboración de los resultados estadísticos y del ensayo fase II.

Al Dr. I. Guix y Dr. X. Bonfill por su ayuda en el análisis estadístico y en la cuantificación de los costes.

A Natalia García Balaña por su ayuda inestimable en la recogida de datos (la maratón, número 2013/0332).

A Nadine Erill por su ayuda en la realización de FISH y PCR en el ensayo fase II.

A Rafael Micó por su ayuda en la supervisión del texto.

A los compañeros de oncología médica, neurocirugía, radiología, radioterapia, medicina nuclear y anatomía patológica (comité de neurooncología) por su trabajo diario para mejorar el tratamiento de los pacientes:

- Alejandro Fernández León
- Anna Mozos Rocafort
- Aumpció Nadal
- Beatriz Gómez Ansón
- Carlos Asensio Cortés
- Cristian José De Quintana
- Esther Granell Moreno
- Fernando Muñoz Hernández
- Fidel Núñez Marín
- Gemma Sancho Pardo
- Jordi Craven-Bartle
- José Balart Serra
- Joan Molet Teixidó
- M^a del Valle Camacho Martí
- Nuria Pardo García
- Pere Tresseras Ribó
- Rodrigo Rodríguez Rodríguez
- Silvia Bagué Rosell
- Susan Webb

ÍNDICE	PÁG
A) <u>INTRODUCCIÓN.</u>	12
B) <u>ANTECEDENTES.</u>	
1. Epidemiología: Incidencia y prevalencia.	13-14
2. Factores de riesgo.	15-19
3. Clínica	
3.1 Síntomas de hipertensión intracraneal	20-21
3.2 Síndromes focales	21-24
4. Clasificación anatómo-patológica.	
4.1 Filiación histológica.	25-26
4.2 Glioblastoma primario.	26
4.3 Glioblastoma secundario.	26-27
4.4 Vías moleculares y de señalización.	27-28
4.5 Angiogenesis.	28-29
4.6 Clasificación molecular: Subtipos de glioblastomas.	29
5. Factores pronósticos	30-32
6. Diagnóstico radiológico	
6.1 Tomografía computerizada	33
6.2 Resonancia magnética	33-34
6.3 Resonancia con espectroscopia	34-36
6.4 RM de perfusión	36-37
6.5 RM de difusión	37
6.6 SPECT cerebral	38
6.7 Tomografía por emisión de positrones (PET)	38

7. Diagnóstico de la progresión	39-48
8. Tratamiento de primera línea	
8.1 Cirugía.	49
8.2 Radioterapia .	49-52
8.3 Quimioterapia.	52-55
9. Tratamiento de la recidiva.	
9.1 Reintervención	56
9.2 Reirradiación.	57
9.3 Tratamiento médico:	57-59
9.3.1 Nitrosureas y agentes alquilantes.	59-62
9.3.2 Combinaciones de agentes alquilantes.	62-63
9.3.3 Tratamiento con antiangiogénicos.	63-65
9.3.4 Tratamiento con inmunoterapia.	65-66
9.3.5 Otros agentes	66-67
10 Tratamiento anti EGFR en gliomas:	
10.1 El receptor del factor de crecimiento epidérmico	68-71
10.2 Experiencia preclínica.	71-72
10.3 Inhibidores orales de EGFR: Gefitinib.	72-76
10.4 Inhibidores orales de EGFR: Erlotinib.	76-83
10.5 Anticuerpos anti EGFR: Cetuximab.	83-84
10.5.1 Acontecimientos adversos con cetuximab.	84-86
10.5.2 Cetuximab en gliomas malignos.	86-89
10.6 Administración intracavitaria de radionúclidos antiEGFR	89-91
Conclusiones	91-92
11 Tratamiento de soporte de los tumores cerebrales :	
11.1 Tratamiento corticoideo.	93-94
11.1.1 Corticoide de elección y eficacia .	94
11.1.2 Indicaciones de tratamiento corticoideo.	94-95
11.1.3 Esquemas de tratamiento corticoideo.	95-96

11.1.4 Efectos adversos.	96
11.1.5 Profilaxis y tratamiento de los efectos secundarios.	96-97
11.1.6 Interacciones con otros fármacos.	97-98
11.2 Tratamiento anticomial.	
11.2.1 Epidemiología y evolución de las crisis en los tumores cerebrales.	98
11.2.2 Problemas en el manejo con antiepilépticos en pacientes oncológicos.	99-101
11.2.3 Abordaje diagnóstico.	101-102
11.2.4 Recomendaciones tratamiento de las crisis.	102-104
11.3 Manejo del deterioro cognitivo.	
11.3.1 Causas del déficit cognitivo.	104-108
11.3.2 Abordaje del deterioro cognitivo.	108-110
11.3.3 Tratamiento del déficit cognitivo.	110-111
11.4 Tratamiento de otras complicaciones en los tumores cerebrales.	
11.4.1 Tromboembolismo venoso.	111
11.4.1.1 Profilaxis.	111-112
11.4.1.2 Contraindicaciones y precauciones en el uso de la heparina.	113-114
11.4.2 Fatiga.	114-115
11.4.3 Depresión y ansiedad.	115
Figuras y tablas	116-124
Conclusiones	125
C) JUSTIFICACIÓN	126-127
D) HIPÓTESIS	128
OBJETIVOS:	129

OBJETIVO 1: Evaluar en un ensayo fase II la efectividad
Del tratamiento con inhibidores de EGFR en pacientes con
Glioblastomas recidivados que presentanEGFRvIII y PTEN
conservado.

OBJETIVO 2: Evaluar los resultados del tratamiento de los
Pacientes afectos de glioblastoma multiforme en el Hospital
de Sant Pau entre 2005 y 2014.

OBJETIVO 3: Evaluar el costedirecto de los tratamientos del
glioblastoma tanto en primera como segunda línea durante el
período del 2005 al 2014.

E) MATERIAL Y MÉTODOSOBJETIVO 1:

E.1 Tipo de proyecto.	130
E.2 Diseño del estudio.	130
E.3 Período y lugar donde se desarrolla el proyecto.	130
E.4 Criteros de evaluación durante el estudio.	130-132
E.5 Inmunohistoquímiva EGFRvIII y PTEN.	132
E.6 Análisis FISH deEGFR y PTEN.	132-133
E.7 RNA extracción y EGFRvIII detección.	134
E.8 Método estadístico.	135

F) MATERIAL Y MÉTODOS OBJETIVO 2

F.1 Tipo de proyecto.	136
F.2 Diseño del estudio.	136
F.3 Período y lugar donde se desarrolla el proyecto.	136
F.4 Universo y muestra.	136
F.5 Criterios de inclusión.	136-137
F.6 Métodos de procesamiento de la información.	137

G) MATERIAL Y MÉTODOS OBJETIVO 3

G.1.Coste de la quimioterapia.	138-141
G.2 Coste de la cirugía.	141
G.3 Coste de la radioterapia	141

H) RESULTADOS OBJETIVO 1:

H.1Características de los pacientes.	142
H.2 Resultados de IHQ, FISH y PCR de EGFR, EGFRvIII y PTEN.	143-144
H.3 Tratamiento e intensidad de dosis.Toxicidad.	145
H.4 Respuestas.Supervivencia global. Supervivencia libre de progresión.	146-148

I) RESULTADOS OBJETIVO 2:

I.1 VARIABLES DESCRIPTIVAS:

I.1.1 Edad.	149
I.1.2 Sexo.	149
I.1.3 Mutaciones de IDH1.	149
I.1.4 Metilación de MGMT.	149
I.1.5 Tamaño de la lesión.	149
I.1.6 Lugar del SNC.	150
I.1.7 Ubicación lobar.	151-152
I.1.8 Tipo de resección aplicada.	153
I.1.9 Karfnofsky en la primera visita.	154
I.1.10 Tratamiento anticomicial.	155
I.1.11 Tipo de tratamiento anticomicial.	155
I.1.12 Complicaciones postoperatorias.	156
I.1.13 Pseudoprogresión.	156
I.1.14 Número de ciclos de temozolamida administrado.	156

I.1.15	Número de pacientes con reducción dosis por toxicidad.	156
I.1.16	Causas de no completar los 6 ciclos de TMZ.	157
I.1.17	Toxicidad de la temozolamida:	157-160
	1) Grado $\frac{3}{4}$. 2) Plaquetopenia. 3) Neutropenia. 4) Astenia.	
I.1.18	Respuesta a STUPP tras 3 ciclos de TMZ.	160-161
I.1.19	Respuesta a STUPP tras 6 ciclos de TMZ.	161
I.1.20	Primera progresión.Tipo de recaída en la 1ª progresión.	162
I.1.21	Tratamiento de la primera progresión.	162-163
I.1.22	Quimioterapia de la primera progresión.	163-164
I.1.23	Número ciclos de quimioterapia de la primera progresión.	164
I.1.24	Número de pacientes en ensayo en la primera progresión.	165
I.1.25	Dosis de dexametasona en la primera progresión.	166
I.1.26	Respuesta a la quimioterapia tras tratamiento de la primera progresión.	166-167
I.1.27	Quimioterapia de la segunda progresión.	167-169
I.1.28	Número de ciclos de quimioterapia de la 2ª progresión.	169
I.1.29	Número de pacientes en ensayo en la 2ª progresión.	170
I.1.30	Dosis de dexametasona en la segunda progresión.	170
I.1.31	Respuesta a la quimioterapia tras el tratamiento de la segunda progresión.	170
I.1.32	Tercera progresión.Tipo de recaída.	171
I.1.33	Tratamiento de la tercera progresión.	171
I.1.34	Quimioterapia de la tercera progresión.	171-172
I.1.35	Nº de ciclos de quimioterapia de la 3ª progresión.	
	Respuesta a la quimioterapia.Nºde pacientes en ensayo.	172-173
I.1.36	Cuarta progresión. Tipo de recaída.Tratamiento de la cuarta progresión.Respuesta.Nº de ciclos.	174
I.1.37	Quinta progresión.Tipo de recidiva. Tratamiento .	175

I.2 ANÁLISIS DE DATOS:

I.2.1 Supervivencia global (OS).	175-176
I.2.2 Supervivencia global según el tipo de cirugía.	176-178
I.2.3 Supervivencia global según cumplimentación del protocolo STUPP.	179-180
I.2.4 Supervivencia global según sexo.	181-182
I.2.5 Supervivencia global según edad >65 y < 65.	183-184
I.2.6 Supervivencia global según metilación de MGMT.	185-186
I.2.7 Supervivencia global según mutaciones de IDH1.	187-188
I.2.8 Supervivencia global según IK al inicio del tratamiento.	189-190
I.2.9 Tiempo entre el diagnóstico e inicio del tratamiento complementario.	191
I.2.10 PFS desde inicio de STUPP (1ª fecha de inicio de Temozolamida concomitante) hasta fecha de 1ª progresión.	191-192
I.2.11 PFS desde inicio de STUPP hasta fecha de primera progresión según sexo.	193-194
I.2.12 PFS desde inicio de STUPP hasta fecha de 1 recaída según edad.	194-195
I.2.13 Supervivencia global de los pacientes tratados con más de una línea de tratamiento.	196
I.2.14 Tiempo entre 1ª y 2ª línea de quimioterapia.	197
I.2.15 Supervivencia global de los pacientes tratados con más de dos líneas de tratamiento	197-198
I.2.16 Tiempo entre segunda y tercera línea de quimioterapia.	198
I.2.17 Supervivencia global de los pacientes tratados con más de tres líneas de tratamiento	199-200
I.2.18 Tiempo entre tercera y cuarta línea de quimioterapia.	200
I.2.19 Supervivencia global de los pacientes tratados con más de cuatro líneas de tratamiento	200
I.2.20 Análisis de regresión de Cox	201-205

J) RESULTADOS OBJETIVO 3:	
J.3.1 Coste total de los 139 pacientes.	206
J.3.2 Coste medio por enfermo.	207
J.3.3 Costes de quimioterapia de primera línea.	207
J.3.4 Coste de quimioterapia de segunda línea .	208
K) DISCUSIÓN OBJETIVO 1.	209-213
L) DISCUSIÓN OBJETIVO 2.	214-218
LL) DISCUSIÓN OBJETIVO 3.	219-220
M) CONCLUSIONES	221-222
N) BIBLIOGRAFIA	223-253
Ñ) ADDENDUM:	
Ñ.1-Publicaciones.	254-270
Ñ2-Tabla excel de costes.	271-280

A) INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme es una enfermedad con pronóstico infausto. El glioblastoma multiforme (GM) se trata de forma estándar con cirugía seguida de radioterapia y quimioterapia (generalmente con temozolamida). La recurrencia y el desenlace fatal acontece en prácticamente la totalidad de los pacientes. El diagnóstico de la progresión es complejo en los tumores cerebrales dada la posibilidad de pseudoprogresiones. Los criterios RANO han consensuado cuando indicar que el paciente está en progresión. La mayoría de estos pacientes no serán candidatos a nueva cirugía o reirradiación. El tratamiento habitual, si el estado general del enfermo lo permite, es el tratamiento sistémico con agentes antineoplásicos.

Recientemente se ha probado la eficacia de diferentes tratamientos farmacológicos con resultados dispares y con un beneficio clínico modesto. Los fármacos antiangiogénicos son los que más expectativas han generado siendo considerados por varios autores la opción de segunda línea más efectiva a pesar de su alto coste. Otros tratamientos testados en segunda línea son las nitrosauras (fotemustina) y las pautas extendida de temozolamida con resultados similares. Los tratamientos con fármacos antiEGFR o inhibidores de tirosinquinasa (en un intento de actuar de forma selectiva sobre una diana molecular) han dado resultados dispares pero poco esperanzadores (a pesar de los primeros datos que apuntaban a un alto beneficio en un subgrupo de pacientes). Otros tratamientos se han probado o están actualmente en ensayos (especial relevancia está adquiriendo la inmunoterapia en los estudios investigacionales). La efectividad de los tratamientos de segunda línea (supervivencia y calidad de vida que aportan) debe ser confrontada a las toxicidades y precio en un contexto paliativo de la enfermedad.

El ampliar el conocimiento de los tratamientos de segunda línea en estos pacientes afectos de glioblastoma es perentorio para mejorar la supervivencia y calidad de vida de estos enfermos

B) ANTECEDENTES

1) EPIDEMIOLOGÍA: INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Los gliomas son los tumores con incidencia más alta (excluyendo las metástasis) del sistema nervioso central (SNC). La incidencia anual comunicada es de 5,4 casos por cada 100.000 habitantes. De ellos el 54% son glioblastomas (GB) según estadísticas europeas y nuestros registros nacionales. Las tasas estandarizadas por sexo de incidencia de gliomas se sitúan entre 2,9 y 4,5 casos por 100.000 habitantes para los hombres y entre 1,7 y 3,9 casos para las mujeres. Se estima que en España se diagnostican al año aproximadamente alrededor de 1376 pacientes afectados de glioblastoma. El pronóstico es inexorablemente fatal con una supervivencia mediana de alrededor de 10-12 meses y menos de un 5% de pacientes vivos a los 5 años. El glioblastoma es el tumor cerebral más agresivo en adultos (1). La incidencia de tumores primarios cerebrales es de alrededor 6.5 casos por 100,000/año (2005-2009). Es más frecuente en hombres (7.7 por 100,000/año) que en mujeres (5.4 por 100,000/año) (1,2).

La incidencia de los gliomas ha experimentado un incremento en el número de casos de 1.2% por año desde 1973. Este aumento de incidencia se ha hecho más relevante en pacientes mayores de 60 años, con un incremento del 2.5% por año desde 1980. En los pacientes mayores de edad se observa una mayor frecuencia de tumores agresivos de origen glial (glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico). Algunos autores atribuyen este aumento de incidencia a una mejora de las técnicas diagnósticas (2).

La mediana de edad a la que se diagnostica los gliomas es de 55 años. Se constata una distribución bimodal según la edad. La incidencia estimada es de 3.1/100,000 por encima de los 4 años, de 1.8/100,000 entre los 15 y los 24 años y de 18/100,000 alrededor de los 65 años (3).

En España, tomando como referencia los datos del conjunto de registros de cáncer que abarcan aproximadamente a un 25% de la población española, los tumores primarios del SNC representan un 2% del total del cáncer en el adulto, y en los niños menores de 15 años un 19%. La incidencia anual de tumores cerebrales en España es de 2.000 casos, de los que un 60% son gliomas malignos. La incidencia anual de glioma de alto grado es aproximadamente de 2,4 por 100.000 adultos (4,5).

En los adultos el glioblastoma, es un tumor poco frecuente con una mayor incidencia en los hombres. Es más frecuente en la raza blanca. En España, según datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística, la tasa bruta de mortalidad secundaria a neoplasias del SNC fue, en el año 1998, de 6,5 por 100.000 hombres y 4,6 por 100.000 mujeres y provocaron el 2,4% de las muertes por cáncer. Los gliomas de alto grado aparecen fundamentalmente en adultos con una mediana de edad de 64 años. La incidencia del glioblastoma es de alrededor 3.19 casos por 100,000/año (5).

Estudios epidemiológicos en USA descriptivos han reportado diferencias según razas u origen geográfico aunque muchos de estos estudios tienen muchos factores de confusión al analizar los datos (6,7). Aunque es seguro que la incidencia es mayor en pacientes de raza blanca (18.52 casos por 100,000 personas-año) que en pacientes de raza negra (15.81 casos por 100,000 persona-año) (8). Especialmente los pacientes de raza blanca no hispánica tienen una incidencia mayor (18.43 casos por 100,000 persona-año) comparada con los hispano y pacientes de raza negra (16.11 casos por 100,000 persona año) (8). Diferencias genéticas han sido invocadas para explicar las diferentes incidencias según raza o localización geográfica a lo largo del mundo. Los países con mayor concentración de casos son Norte de Europa, Australia, Canadá, USA y Nueva Zelanda con una incidencia cuatro veces superior a los países con baja incidencia como Filipinas e India. La incidencia de tumores malignos cerebrales en Japón es la mitad que en el Norte de Europa (9).

2) FACTORES DE RIESGO

En los tumores cerebrales se desconocen la mayoría de los agentes etiológicos. Se han incriminado factores genéticos, ambientales, virus, radiaciones y traumatismos como causantes. Es muy probable que sean causas múltiples que actúan sobre bases genéticas las incriminadas en la génesis de estos tumores. La única causa claramente demostrada es la exposición a radiaciones ionizantes (10).

Los datos del SEER (surveillance epidemiology and end results program) muestran que la prevalencia es menor en mujeres. El riesgo es mayor en posmenopáusicas tanto para desarrollar gliomas como schwannomas. Los resultados respecto la influencia de la paridad son dispares. Algunos estudios apuntan a una disminución del riesgo (11,12).

El factor causal de un posible traumatismo se ha estudiado. Los pocos datos existentes no permiten establecer en la actualidad una relación causa-efecto entre traumatismo y tumor cerebral (13).

Respecto a las radiaciones existe un gran debate. Las radiaciones llamadas ionizantes que se utilizan en el diagnóstico (rayos X o gamma) y/o tratamiento (radioterapia) de diferentes tipos de tumores, incluyendo los cerebrales se han investigado. La exposición a radiaciones ionizantes es una causa descrita de tumores cerebrales. La primera evidencia se tiene del seguimiento de niños israelíes que recibieron radioterapia para el tratamiento de la tiña capitis (14). Se ha descrito una alta tasa de tumores cerebrales en los supervivientes de la bomba atómica. Se describieron una mayor incidencia de meningiomas, gliomas, schwannoma, y tumores hipofisarios entre los supervivientes de la bomba atómica de Nagasaki e Hiroshima (15).

Existen datos consistentes de estudios prospectivos que indican una relación lineal entre la exposición a radiaciones ionizantes y el riesgo de glioma (16). El efecto de las radiaciones en el diagnóstico y tratamiento de tumores de cabeza y cuello no está claro que causen un aumento de la incidencia de gliomas y meningiomas (17).

Hasta la fecha no hay estudios concluyentes para relacionar el

desarrollo de tumores cerebrales con la mayor parte de las radiaciones a las que estamos expuestos en la vida diaria. Las radiaciones no ionizantes no inducen necesariamente lesiones de carácter oncogénico, aunque no se puede descartar esta posibilidad. A este respecto existe mucho debate en cuanto a los campos electromagnéticos (especialmente los que provienen de los teléfonos móviles) si podrían incrementar el riesgo, aunque los resultados de los múltiples estudios científicos llevados a cabo tanto en Europa como en Estados Unidos son controvertidos. También se ha estudiado si existe mayor riesgo en función del tiempo durante el cual se ha utilizado un teléfono móvil, con resultados también controvertidos (17,18). Un metanálisis realizado en USA está de acuerdo con las conclusiones del estudio INTERPHONE que sugiere un posible aumento del riesgo(19). Otro estudio realizado en 5 países del Norte de Europa caso-control (1522 casos y 3301 controles) no encontró aumento de incidencia. No hubo asociación con las horas de uso. Sólo asociaron un ligero incremento de gliomas ipsilaterales en el caso del uso superior a 10 años. La parte cerebral expuesta (lóbulo temporal) tiene un incremento de riesgo de GBM (OR=1.71) tras 10 años de exposición (20).

En general, la mayoría de los estudios concluyen que no existe una asociación consistente entre el uso de teléfonos móviles y el riesgo de desarrollar un tumor cerebral, aunque si pudiera ser que se incrementara en función del tiempo durante el cual se ha utilizado. En definitiva, son necesarios más estudios y más tiempo para intentar conocer mejor la relación o no entre el uso de teléfonos móviles y tumores cerebrales tanto benignos como malignos. En cualquier caso, se recomiendan limitaciones en el uso de los mismos, en particular en las personas jóvenes aconsejándose el uso de auriculares (21).

Hay una relación inversa consistente entre los gliomas en adultos y una historia de alergias, asma, altos niveles de serologías IgE, historia de varicela-zoster virus (VZV) y presencia de inmunoglobulinasG (IgG) anticuerpos a VZV (22,23). Un metaanálisis encuentra una reducción del 40% del riesgo de glioma en pacientes con alergias constatadas. La explicación de esta observación no se conoce. Se ha demostrado que los niveles de IgE eran menores en los pacientes afectados de gliomas respecto a controles sanos. Hubo una clara relación inversa entre los polimorfismos asociados al asma y la disminución de

incidencia de gliomas (24,25).

Algunos estudios han reportado asociaciones entre polimorfismos de HLA y el riesgo de glioma (26). El genotipo HLA B*13 y el HLA haplotype B*07-Cw*07 están claramente asociados al glioblastoma. Curiosamente, B*07 y B*07-Cw*07 son mucho más frecuentes en la raza de caucasianos, con mayor incidencia de GBM (27).

Respecto a agentes infecciosos no se ha podido hasta ahora establecer al menos en la especie humana, una clara asociación con el desarrollo de tumores cerebrales.

Algunas sustancias han sido investigadas como factores etiológicos. Dentro de los compuestos químicos con capacidad de desarrollar tumores cerebrales de forma directa o indirecta podemos destacar los compuestos nitrosos presentes en el medio ambiente, con riesgo potencial tanto para animales como para el hombre (28). Un estudio de San Francisco reporta que los adultos con gliomas consumían una dieta con mayor índice de nitratos y menor ingesta de frutas y vegetales ricos en vitamina C (29).

Los factores de riesgo genético (predisposición genética) es muy posible que desempeñen un papel en la aparición de tumores cerebrales. Actualmente no hay datos definitivos para considerar que ciertos tumores cerebrales puedan ser hereditarios. Aunque, existen síndromes hereditarios en los que los tumores cerebrales forman parte de ellos. Un ejemplo es la neurofibromatosis (tumores múltiples en la piel y en el sistema nervioso con formas y grados distintos), los síndromes de Turcot y Li-Fraumeni.

La publicación del Genoma Humano y los continuos avances derivados de ello puede que delimiten algún gen asociado al desarrollo de los tumores cerebrales. Un proyecto denominado Atlas del Genoma del cáncer está también catalogando los cambios genéticos en múltiples tumores entre ellos el glioblastoma en el que ya se han descrito diferentes vías que pueden ayudar a explicar cómo se desarrollan. La patogénesis más aceptada de los tumores cerebrales es la progresiva acumulación de alteraciones genéticas que permiten a la célula evadir los mecanismos de control.

Sólo un pequeño porcentaje de los tumores cerebrales son debidos a

mutaciones en genes con alta penetrancia. Los polimorfismos de genes que pueden aumentar la susceptibilidad tras exposiciones ambientales son de alto interés epidemiológico. La agregación familiar de los gliomas implica una influencia genética aunque los estudios actuales no han podido deslindar una asociación clara respecto a factores ambientales.

La agregación familiar se da en un 5% de los casos de gliomas. El patrón de herencia es incierto. Un estudio reporta en el 2% de los casos de glioma una herencia autosómica recesiva, aunque otros hablan de un gen con poca penetrancia y herencia dominante (30). Un análisis de 5000 familiares de 639 casos muestran un modelo poligénico mendeliano(31).

La primera evidencia genética molecular es la demostración de un locus de susceptibilidad en el cromosoma 15q23–q26 (32). Los autores explican que dicha region posee varios genes candidatos incluyendo los oncogenes *FES*, insulin-like growth factor 1 receptor, y el locus *RECQL3* que está involucrado en el síndrome de Bloom (32).

El sistema de reparación del DNA es un sistema complejo que implica más de 130 genes. Los genes *ERCC1* y *ERCC2* son importantes en el sistema NER (nucleotide excision repair). Polimorfismos de *ERCC1* y *ERCC2* han sido asociados al glioma (33). El gen *XRCC7* está asociado en “non-homologous end joining break repair”. The TT genotipo de *XRCC7* es más frecuente en los casos de glioma respecto a controles y puede ser un marcador de susceptibilidad al desarrollo de gliomas (34).

MDM2 es un regulador negativo de p53 crítico para mantener la fidelidad del proceso del ciclo celular. Un estudio mostró que un polimorfismo del promotor *MDM2* confería mayor expresión de *MDM2* y decrecimiento de la expresión de p53 todo ello asociado a menor edad del desarrollo de gliomas y aparición de tumores en múltiples ubicaciones (hecho que acontece en el síndrome de Li Fraumeni) (35).

Diversos síndromes hereditarios se relacionan con una mayor incidencia de gliomas como la neurofibromatosis tipo 1 y tipo 2, el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de von Hippel-Lindau y el síndrome de Turcot.

La neurofibromatosis 2 (NF2) se caracteriza por la presencia de schwannomas vestibulares bilaterales, schwannomas periféricos y neurofibromas. Los pacientes tienen una mayor incidencia de meningiomas y

en menor número de casos gliomas y tumores espinales. Este síndrome se debe a mutaciones en el gen 22q12.2 (36).

La Esclerosis tuberosa se caracteriza por presencia de hamartomas en múltiples órganos, asociación a crisis de epilepsia, problemas de conducta y unas lesiones características cutáneas (manchas acrómicas y adenomas sebáceos). Entre un 5 y 14% de los pacientes desarrollarán tumores cerebrales. Los astrocitomas de células gigantes intraventriculares adyacentes al foramen de Monro es la lesión patognomónica. Gliomas y ependimomas aumentan su frecuencia en estos pacientes. Este síndrome se debe a la mutación de *Tsc1* (hamartin) o *Tsc2* (tuberin) (37).

El síndrome de Li-Fraumeni se transmite con carácter dominante. La principal característica de esta enfermedad es que los pacientes afectados presentan una mutación que afectan al gen supresor tumoral TP53 situado en el cromosoma 17p13.1 lo que les confiere una mayor propensión a desarrollar diferentes tipos de cáncer a edades tempranas (osteosarcomas, sarcomas de partes blandas, cáncer de mama, leucemias, linfomas y tumores cerebrales) (38).

El síndrome de Turcot es un trastorno hereditario caracterizado por el desarrollo de neoplasias malignas en el sistema nervioso central (por ejemplo, glioblastoma multiforme o meduloblastoma) asociadas a poliposis en el colon y en el recto, con pólipos que suelen ser el origen de cáncer colorrectal. Existen dos tipos.

El tipo 1 se caracteriza por heredarse de forma autosómica recesiva y presentar como principal característica los gliomas, mientras que la poliposis en el intestino grueso es secundaria. Este subtipo del síndrome de Turcot se ha asociado con genes relacionados con la reparación de los errores de emparejamiento del ADN (o *genes MMR*, por las siglas en inglés de *Mismatch Repair*), como lo son los genes MSH2, MSH6, MLH1 y PMS2. El tipo 2 es considerado una variante de la poliposis adenomatosa familiar, y se transmite de forma dominante (39).

Las únicas causas claramente asociadas son la exposición a radiaciones ionizantes y algunos raros síndromes hereditarios. Todo este escenario delimita una compleja interrelación entre factores genéticos y ambientales que explicarían la patogénesis de los glioblastomas.

3) CLÍNICA

La historia clínica precisa y un examen físico exhaustivo son el fundamento para la sospecha diagnóstica de un tumor cerebral. La presencia de síndromes focales puede ayudarnos a precisar la localización. El tiempo de desarrollo de los síntomas nos puede revelar la agresividad de un glioma.

Los glioblastomas presentan una amplia diversidad de presentaciones clínicas posibles. Los glioblastomas pueden tener un tiempo previo de desarrollo que es diferente según sea su evolución desde un glioma de bajo grado (glioblastomas secundarios, más frecuentes en personas jóvenes) o de novo (glioblastomas primarios, más frecuente a partir de los 50 años).

Los glioblastomas pueden detectarse tras sintomatología general (secundaria a el síndrome de hipertensión endocraneal o diversos grados de alteración cognitiva). También pueden dar síntomas focales. Dicha alteración focal dependerá de la localización del tumor. El deterioro cognitivo se puede manifestar de forma aguda o subcrónica. Es muy habitual detectar cambios de conducta, alteraciones de la concentración, síntomas depresivos, etc. Otro síntoma frecuentemente reportado son las crisis comiciales como inicio de la enfermedad en alrededor del 40 % de los glioblastomas primarios.

La sintomatología de inicio de los tumores cerebrales depende en gran medida de su localización anatómica. Los síntomas que pueden producirse se podrían dividir en dos clases: Síntomas debidos al aumento de la presión intracraneal y los síntomas específicos de la localización (síndromes focales) (40).

3.1 Síntomas de hipertensión intracraneal:

- *Cefalea*: Es el síntoma con mayor frecuencia reportado (más del 90% de los pacientes la presentan). Las características de la cefalea se describen como difusa, aumenta con las maniobras de valsalva, difusa y suele describirse un empeoramiento nocturnos que puede despertar al paciente.
- *Edema de papila*: Puede conllevar alteraciones visuales.

- *Nauseas y vómitos*: Habitualmente son de predominio matutino. Suelen desencadenarse los vómitos de forma brusca.
- *Trastornos del comportamiento*: En los casos de mayor gravedad de hipertensión craneal se observa la aparición de las hernias cerebrales (el tejido cerebral se desplaza de su localización habitual e invade otros espacios comprimiendo sus estructuras). Las hernias más reportadas son la hernia central transtentorial de arriba a abajo (acontece en grandes tumores supratentoriales), la herniación uncal (que ocurre típicamente en tumores del lóbulo temporal), la herniación subfalciana (típica de los tumores frontales), la transtentorial de abajo a arriba y la amigdalina (especialmente en tumores cerebelosos) (41).

3.2 Síndromes focales:

Los tumores ocupan zonas concretas cerebrales y ello tiene traducción en síntomas específicos en relación a la zona anatómica donde asientan. Los síntomas específicos serán variables desde crisis comiciales a déficits neurológicos según donde asiente el tumor (sintomatología motora en los tumores frontales, visual en los tumores occipitales, afasia en los temporales...). A continuación enumeramos los síntomas más habituales según la topografía del tumor.

I. Tumores del lóbulo frontal.

A. *Región prefrontal*: Puede reportarse depresión, cierta irritabilidad, y en casos avanzados incontinencia de esfínteres.

B. *Región precentral*: Son típicas las crisis parciales motoras contralaterales. En casos avanzados se instaurará un déficit motor progresivo.

C. *Región frontobasal*: Son habituales los trastornos psíquicos. Las crisis parciales complejas con automatismos son frecuentes. Puede provocar afasia motora en el caso de afectar el hemisferio dominante.

II. Tumores del lóbulo parietal.

A. *Región parietal posterior:* En caso de afectar el hemisferio dominante puede provocar acalculia, agrafia, alexia y agnosia digital (síndrome de Gerstmann).

B. *Región postrolándica:* En esta ubicación son frecuentes las crisis sensitivas y sensitivo-motoras. Se reporta frecuentemente estereoagnosia.

III. Tumores del lóbulo temporal.

A. *Región lateral:* Son habituales las crisis parciales sensoriales acompañadas de alucinaciones auditivas. Frecuentemente se detectan crisis vertiginosas. En caso de afectar el hemisferio dominante dará lugar a una afasia de Wernicke.

B. *Región medial:* En esta ubicación son típicas las crisis uncinadas y crisis parciales complejas con automatismos. Será frecuente la aparición de cuadrantapnosia homónima superior.

IV. Tumores del lóbulo occipital.

Los síntomas más descritos son hemianopsia homónima, cuadrantapnosia homónima superior o inferior, agnosia visual, crisis visuales, micropsias, macropsias y metamorfosis. Puede acontecer el síndrome de Balint y el síndrome de Anton-Babinski.

V. Tumores de los ventrículos laterales.

Típicamente dan lugar a síntomas de hipertensión intracraneal intermitente o crónica.

VI. Tumores del área diencefálica.

A. *III ventrículo:* Los tumores a este nivel pueden provocar hipertensión intracraneal. Son frecuentes síndromes neuroendocrinos e hipotalámicos.

B. *Hipotálamo*: Suelen provocar síndromes neuroendocrinos.

C. *Región pineal*: Los síntomas son secundarios a síndromes neuroendocrinos y/o hipertensión intracraneal.

D. *Tálamo*: Los tumores en esta ubicación provocan alteraciones de la sensibilidad profunda. Pueden ser causa de déficits campimétricos. La mano talámica es otra manifestación descrita.

VII. Tumores hemisféricos profundos.

La sintomatología descrita es la paresia espástica contralateral. Los síntomas secundarios a hipertensión intracraneal son habituales en esta ubicación.

VIII. Tumores del cuerpo calloso.

Los tumores que afectan esta zona desencadenan síndromes de desconexión derecha-izquierda y frecuentemente trastornos de la personalidad.

IX. Tumores del nervio óptico.

Puede provocar un exoftalmos unilateral no pulsátil, alteraciones del campo visual, amaurosis de Monro y síntomas secundarios de hipertensión intracraneal. Se describe obstrucción del foramen.

X. Tumores de la región selar y paraselar.

Típicamente provocan hemianopsia homónima, síndromes neuroendocrinos e hipertensión intracraneal.

XI. Tumores del tronco del encéfalo.

En esta situación los tumores dan sintomatología de trastornos de la deglución y alteraciones oculomotoras. A nivel motor es frecuente la ataxia, el pirimidismo y las paresias bilaterales. Son frecuentes también los síntomas de hipertensión intracraneal.

XII. Tumores del cerebelo.

A. *Síndrome hemisférico*: Es el síntoma más frecuente la ataxia (dismetría y disdiadococinesia). Es muy frecuente la hipotonía, el temblor cerebeloso y el nistagmus.

B. *Síndrome vermiano*: En este caso lo más típico es la ataxia axial, acompañada de desequilibrio.

XIII. Tumores del IV ventrículo.

En estos casos es típica la aparición de un síndrome de hipertensión intracraneal precoz. (41)

4) CLASIFICACIÓN ANATOMO-PATOLÓGICA.

4.1. Filiación histológica.

El diagnóstico definitivo se obtiene tras la obtención de material histológico del tumor. El diagnóstico anatomopatológico es obligatorio para determinar el mejor tratamiento. Esto significa que todos los pacientes deben ser intervenidos para la obtención de muestra histológica, sea tras la exéresis tumoral o sea mediante biopsia estereotáxica (guiada por TC o RM) (42). La biopsia estereotáxica tiene menor yatrogenia y acorta el tiempo quirúrgico y de ingreso hospitalario respecto a la cirugía abierta con craneotomía exploratoria para el diagnóstico de lesiones cerebrales.

El glioblastoma (GBM , astrocitoma grado IV, OMS 2007) tiene como rasgos histológicos determinantes la atipia nuclear, aumento de la actividad mitótica, proliferación microvascular y/o necrosis. Los glioblastomas se asientan principalmente en los hemisferios cerebrales. El mayor número de pacientes se diagnostican *de novo* (glioblastomas primarios). A partir de astrocitomas de un grado menor (II o III), se pueden originar los denominados glioblastomas secundarios(43). Algunas alteraciones moleculares estudiadas en los GBM son de aplicación práctica respecto al pronóstico y pueden condicionar las decisiones terapéuticas. Una de las alteraciones genéticas más estudiada es la metilación de O⁶metilguanil-DNA-metiltransferasa (MGMT). La determinación del grado de metilación del promotor del gen *MGMT* es la mejor aproximación, ya que la metilación evita la transcripción de la proteína. También puede valorarse la presencia de proteína por inmunohistoquímica. Esta técnica posee una alta variabilidad de interpretación de los resultados. La técnica más difundida y que se considera de elección es la PCR específica de metilación, aunque pueden utilizarse otras, como la *multiple ligation-dependent probe amplification* (MLPA). La importancia pronóstica viene dada, porque la metilación del promotor MGMT se asocia con mayor supervivencia en pacientes con glioblastoma tratados con fármacos alquilantes (44).

La pérdida de 1p y 19q es típica de los oligodendrogliomas o en gliomas con un componente oligodendrogliar. Puede efectuarse por FISH, por MLPA o

por pérdida de heterocigosidad. El estudio de las mutaciones de isocitrato dehidrogenasa (IDH) 1 (codón 132) y 2 (codón 172) está ausente en el astrocitoma pilocítico y en el ependimoma, y es infrecuente en el glioblastoma primario, siendo más frecuente en los GBM secundarios (45).

Por su etiopatogenia, los glioblastomas se subdividen en dos tipos, primarios y secundarios.

4.2 Glioblastoma primario.

El mayor número de GBM se diagnostica *de novo* sin evidencia de tumor glial previo. Las alteraciones moleculares son diferentes que en los GBM secundarios. Los GBM primarios presentan incidencia alta de amplificaciones de porciones del cromosoma 7, que incluye el receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR (46).

Existe un subgrupo de GBM con amplificación de EGFR que también muestra una mutación que supone una delección de los exones 2-5 y una consecuente activación permanente (EGFRvIII). Otra alteración frecuente en estos pacientes es la pérdida del brazo largo del cromosoma 10. Allí se asienta el gen supresor PTEN asociado frecuentemente a los gliomas. Además de la pérdida del cromosoma 10, algunos GBM presentan también una mutación o pérdida de PTEN (47). Estos GBM se diagnostican más frecuentemente en ancianos y presentan un peor pronóstico.

4.3 Glioblastoma secundario.

Los tumores de bajo grado que progresan a alto grado presentan con frecuencia mutaciones en IDH1/2 que codifica las enzimas de la deshidrogenasa de isocitrato. La mutación IDH1/2 en el glioblastoma diagnosticado *de novo* o primario confiere mejor pronóstico. El análisis molecular en ciertos glioblastomas muestra alteraciones moleculares compatibles con su desarrollo a partir de gliomas de bajo grado. Estos glioblastomas se han denominado secundarios. Las mutaciones más descritas en estos casos son de p53 y típicamente las de IDH1 (45).

Los GBM secundarios se observan especialmente en pacientes jóvenes y se asocian a un mejor pronóstico. Alteraciones moleculares asociadas con la progresión a astrocitoma anaplásico y finalmente a glioblastoma incluyen alteraciones en la vía del Rb, pérdida del cromosoma 10 y/o mutaciones del gen supresor PTEN (48).

4.4. Vías moleculares y de señalización.

La vía p53 es un importante gen supresor localizado en el cromosoma 17p13.1. Es crucial en múltiples vías reguladoras responsables de la integridad del DNA, ciclo celular y la apoptosis (49). Las mutaciones en p53 pueden suponer alteraciones en varias vías reguladoras de suma importancia. Los genes MDM2 y MDM4 son antagonistas de p53, se ligan al promotor de p53 e inhiben la transcripción. Amplificación de ambos MDM2 y MDM4 ha sido identificada en un subgrupo de gliomas con p53 intacto, lo que indica otra forma alternativa de desregulación de esta vía (50).

Además, un elevado número de gliomas posee una alta proporción de deleciones o mutaciones en el locus *Ink4a/Arf*. Este locus es importante, ya que codifica reguladores tanto de la vía p53 como de retinoblastoma (RB) (51). La vía del retinoblastoma es clave como gen supresor implicado en la génesis de muchos cánceres. La proteína de RB juega un papel fundamental en la progresión del ciclo celular y en la proliferación. Las células con alteraciones de RB presentarán un aumento de proliferación y ausencia de respuesta a señales anticrecimiento.

El importante papel de RB en la gliomagénesis ha sido puesto de manifiesto en modelos con ratones. En situación normal, las células que no están en división presentan proteína de RB inactiva (hipofosforilada) y se une a su porción reguladora E2F. Las mutaciones o activación de RB resultan en la disociación de E2F y la consecuente transcripción de múltiples genes involucrados en la progresión del ciclo celular y proliferación.

Las mutaciones del gen RB1 son relativamente raras en los gliomas de bajo grado, y pueden ser detectadas en más del 30% de los casos de gliomas de alto grado (52).

Otras alteraciones claves descritas en los gliomas de alto grado son la amplificación de los reguladores CDK4, CDK6, y Cyclin D, y la mutación, delección o descenso de la expresión de reguladores negativos, como p16, p15 y p27(53).

Muchos de los receptores de crecimiento son homólogos a oncogenes virales y tienen implicaciones en el desarrollo de tumores gliales, según indican ciertos estudios en modelos con ratones. Un ejemplo es PDGF, que es homólogo a v-sis. Otro ejemplo es EGFR, homólogo al oncogene viral cErB. EGFR se ha implicado en el desarrollo de los gliomas (54).

Otras vías de señalización frecuentemente activadas son EGFR, PDGFR y otros receptores de transmembrana como resultado de una serie de cascadas intracelulares. Tres de las vías activadas más importantes en gliomas son la vía de Ras/Raf/MAPK, la vía de PI3K/PTEN/AKT/mTOR y las vías de la angiogénesis.

Ras/Raf/MAPK, uno de los mecanismos implicados en la activación de esta vía en gliomas, es la pérdida de la actividad regulatoria negativa de la proteína NF1 como resultado de mutaciones. Recientes datos de TCGA han descrito mutaciones o deleciones somáticas de NF1 en el 23% de los GBM esporádicos (55).

La vía de PI3K/PTEN/AKT/mTOR está también activada. PTEN es un regulador negativo de AKT. La pérdida del cromosoma 10 (que contiene el locus de PTEN) y/o las mutaciones o deleciones dePTEN se observan en un porcentaje elevado de los gliomas de alto grado. Recientes datos de TCGA muestran bajos porcentajes de mutaciones en las subunidades PI3K yAKT como nuevos potenciales mecanismos de activación de las vías de desarrollo del glioblastoma (56).

4.5 Angiogenesis:

El aumento de la vascularización y la proliferación microvascular son rasgos histopatológicos muy importantes de los glioblastomas, que los diferencian de los gliomas de bajo grado.

VEGF (vascular endotelial growth factor) actúa a través de los múltiples receptores de VEGFRs. VEGF puede ser secretada por la célula tumoral y expresada especialmente en zonas de hipoxia y necrosis. VEGF secretado se une a los receptores de VEGF en las células endoteliales vasculares resultando la maduración de los nuevos vasos (57). Otras vías de señalización como PDGF, EGF, y AKT pueden también promover la angiogenesis a través de la activación de la vía VEGF/s VEGFR. Esta vía ha sido ampliamente testada como diana terapéutica en los glioblastomas (58).

4.6 Clasificación molecular: Subtipos de glioblastomas:

El glioblastoma es en realidad una entidad con múltiples fenotipos moleculares con diferentes expresiones de DNA, RNA, y niveles de proteínas. Uno de los estudios fundamentales, es el “The Cancer Genome Atlas (TCGA) Network”. Se analizó la expresión global de 20,000 genes simultáneamente en cada muestra tumoral de diferentes enfermos afectados de GBM con el fin de delimitar subgrupos con similar expresión génica.

Se ha delimitado un subgrupo con expresión aumentada de genes asociados a diferenciación mesenquimal, matriz extracelular, invasión y angiogenesis. Estos tumores “mesenquimales” se asocian con un peor pronóstico. En la mayoría de los estudios se asocian a los GBM primarios.

Otro subtipo descrito es el “proneural” asociado a genes de los tejidos neuronales normales o en desarrollo. Estos GBM se asocian a mejor pronóstico y a los GBM secundarios. Estos estudios sugieren que los pacientes con diferenciación proneural poseen un índice mayor de mutaciones puntuales de IDH1, amplificaciones de *PDGFRA*, y de mutaciones o pérdida de heterocigosidad de TP53 (59,60).

El subgrupo de tumores clásico se asocia a altos niveles de amplificación del cromosoma 7 y de EGFR mientras que los tumores mesenquimales se asocian con altos niveles de pérdida del cromosoma 17q11.2 (contiene *NF1*) y a mutaciones del gen *NF1*. El subtipo clásico se asocia con altos niveles de amplificación del cromosoma 11.2 y EGFR así como la pérdida del cromosoma 9p21 (60,61).

5) FACTORES PRONÓSTICOS

Un factor pronóstico es aquella información de la enfermedad que permite conocer cómo puede comportarse y valorar el tratamiento más adecuado. Entre los factores pronósticos que hay que considerar en los glioblastomas figuran los siguientes:

1. Tipo histológico (tipo de tumor cerebral).
2. Grado histológico. El grado histológico informa dentro de un mismo tipo histológico sobre el comportamiento del tumor. Por ello se han establecido cuatro grados (I a IV), siendo los tumores de grado III y IV los de comportamiento más agresivo y menor supervivencia. Los tumores de grado II son de comportamiento intermedio y pueden progresar a grado III o grado IV con el tiempo. Para definir el grado de un determinado tipo histológico de tumor cerebral consideramos diferentes características de las células que lo componen, como la atipia nuclear (alteraciones en el núcleo de la célula), la mitosis (capacidad de crecimiento), la microproliferación vascular (aparición de nuevos vasos) o la necrosis (zonas del tumor con células muertas). Los glioblastomas se consideran siempre de grado IV.
3. Alteraciones genéticas y moleculares. En los últimos años se ha producido un cambio relevante en este apartado. En efecto, disponemos de más y nueva información que permite, sobre todo en los gliomas, individualizar cada vez más el tratamiento. Algunas características moleculares también conocidas como biomarcadores y que van siendo mejor conocidas hacen que podamos saber con mayor certeza cómo van a comportarse (pronóstico) y/o cómo van a responder a los tratamientos (predictivo). Estos biomarcadores adoptan nombres de los genes implicados (MGMT o IDH) o bien de alteraciones descritas en los cromosomas (1p/19q). Esta información tiene hoy en día una aplicación directa en la clínica y permite adaptar mejor los tratamientos. Por tanto, pueden ayudar a mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

4. Estado funcional. La capacidad del paciente para hacer una vida más o menos independiente en cuanto a sus actividades cotidianas básicas es un importante factor pronóstico. Cuanto más independiente esté el paciente, mejor será su estado funcional y ello conlleva un mejor pronóstico.
5. Edad. En adultos, cuanto más joven, en general, el pronóstico es más favorable.
6. Tumor residual tras la cirugía. En los tumores cerebrales es relativamente frecuente que, por razones debidas a la localización del mismo, la cirugía no pueda realizarse debido al riesgo elevado de secuelas graves. En estos casos, sólo cabe hacer una biopsia del tumor, por lo que siempre queda enfermedad tumoral residual. Cuando esto ocurre, el pronóstico es peor.
7. Extensión metastásica. La extensión de los tumores cerebrales a otros órganos o a ganglios linfáticos es muy rara salvo en tipos concretos como el meduloblastoma, que cuando se manifiesta comporta un peor pronóstico.

Tradicionalmente, los factores pronósticos más fuertemente asociados con supervivencia en los gliomas son la edad y la histología (62). Otros factores incriminados son el tamaño pre y postcirugía, el Karnofsky *Performance Status* (KPS), el grado de resección, el grado de necrosis, el grado de captación preoperatoria de la RNM, la localización del tumor y los niveles de albúmina (63).

Recientemente se ha informado sobre elementos moleculares como factores pronósticos en los glioblastomas: la sobreexpresión de EGFR, las mutaciones o expresión de p53, las alteraciones de *CDKN2A* y las amplificaciones de *MDM2* (64). Estos biomarcadores pueden predecir la posibilidad de respuesta. El más validado es la metilación del promotor de MGMT. Los pacientes metilados responden con mayor efectividad al tratamiento con alquilantes. Se estudiaron y analizaron los pacientes con GBM pertenecientes al estudio de la EORTC/NCIC de Stupp y colaboradores,

tratados con radioterapia +/- temozolamida en primera línea. Se informó de que la metilación del gen estaba presente en el 45% de los pacientes (se determinó mediante PCR específica de metilación, MSP). La mediana de supervivencia global, independientemente del brazo de tratamiento asignado, se veía incrementada en los pacientes con metilación del gen comparados con los que no la presentaban (18,2 m y 12,2 m, respectivamente) (65).

6) DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Tras la sospecha clínica de un tumor cerebral, las pruebas de imagen radiológica, especialmente la resonancia magnética, son la piedra angular para iniciar el proceso diagnóstico. Su objetivo es determinar la localización, extensión de la lesión y su relación con las estructuras adyacentes. La resonancia magnética debe ser el examen obligado previo a la decisión terapéutica (66,67).

6.1. Tomografía computerizada (TC).

Tiene la ventaja de una rápida disponibilidad. Es superior para la detección de calcificaciones, hemorragias agudas y cambios óseos relacionados con el tumor. También es la prueba de elección en pacientes inestables, debido a su rapidez (muchas veces es la primera prueba de imagen realizada en servicios de urgencias).

6.2. Resonancia magnética (RM).

Posee múltiples ventajas: no utilizar radiación ionizante, posibilidad de reconstrucción multiplanar, gran resolución de contraste y ausencia de artefactos de estructuras óseas de la base de cráneo. Se considera la técnica de elección en la práctica asistencial (*gold estandar*). Esta prueba permite determinar los siguientes aspectos:

- Localización y extensión de la lesión: extra-axial vs. intra-axial, supratentorial vs. infratentorial, múltiple vs. única.
- Caracterización y definición de los márgenes del tumor. La RM con contraste paramagnético (gadolinio) capta el contorno externo de los tumores agresivos, debido a la ruptura de la barrera hematoencefálica y a la vascularización propia del tumor.
- Caracterización de la lesión. Los tumores son isointensos-hipointensos en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensos en T2. Como excepciones en T1, puede presentarse una alta señal debida a la

presencia de grasa, melanina, alta concentración de proteínas o hemorragia subaguda. Pueden reflejar baja intensidad de señal en secuencias T2 en caso de lesiones no hemorrágicas, lo cual puede deberse a alta celularidad, mínimo fluido extracelular y tejido densamente fibroso.

- Patrón de captación de contraste. En general, las lesiones que no captan contraste suelen ser de bajo grado, mientras que las que captan contraste lo son de alto. El patrón de realce puede ser intenso o débil, homogéneo o heterogéneo, sólido o en anillo (típico del GBM y de las lesiones metastásicas).
- Lesiones quístico-necróticas. Las áreas de necrosis son cavidades hipocaptantes con paredes gruesas e irregulares y contenido des señal heterogéneo. Son un signo de malignidad.
- Lesiones hemorrágicas. Las metástasis producen sangrado con mayor frecuencia, aunque también el GBM y el astrocitoma anaplásico pueden hacerlo.
- Lesiones hipervascularizadas. Las secuencias de RM de perfusión aportan información sobre el grado de vascularización del tumor.
- Efecto masa localizado o generalizado. Se debe buscar la desviación de la línea media y el borramiento de los surcos corticales.
- Presencia de edema.
- Herniación cerebral.

El glioblastoma multiforme muestra típicamente una marcada heterogeneidad tumoral, con áreas de necrosis (característica) y hemorragias. Estos tumores tienen un gran índice de angiogénesis, edema perilesional y un efecto masa muy llamativo. Presenta un patrón de captación de contraste con realce en anillo (66,67).

6.3. Resonancia con espectroscopía.

La espectroscopía por resonancia magnética (ERM) permite el estudio del metabolismo cerebral *in vivo*, registrando las señales de los metabolitos presentes en el tejido cerebral. La ¹H-ERM (protón de hidrógeno)

posee muy buena sensibilidad para diferenciar el parénquima encefálico normal de las lesiones neoplásicas (68); sin embargo, su capacidad para distinguir el grado de malignidad histológica es menor.

En los gliomas de alto grado suele apreciarse una elevación de la concentración de la colina (Cho), producida por la proliferación celular aumentada secundaria a un recambio acelerado de la membrana celular, donde la colina se encuentra en forma de fosfatidilcolina; una disminución moderada de la creatinina (Cr) y una disminución significativa del N-acetilaspártato (NAA) (Figura 1). Este patrón no es específico y ha sido documentado en otras lesiones no tumorales como en la adrenoleucodistrofia, en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y en la encefalomiелitis (69). En los adultos, la elevación del lactato (LA) se correlaciona con un alto grado de malignidad y se muestra con frecuencia en los glioblastomas multiformes.

La posibilidad de localizar las zonas con mayores alteraciones bioquímicas y de mayor densidad de células tumorales ha permitido definir con mayor exactitud los límites de la infiltración tumoral. La ^1H -ERM se ha empleado para monitorizar la respuesta a la quimioterapia y a la radioterapia.

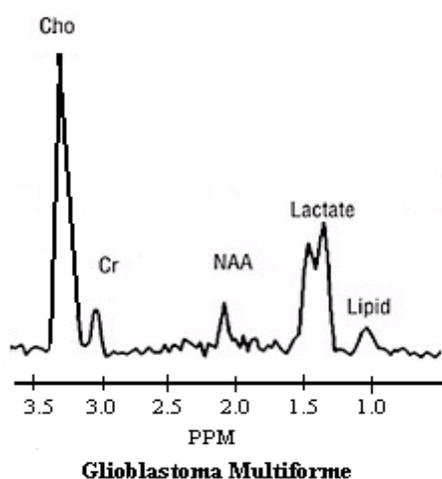


Figura 1

En la figura 1 se muestra una curva patológica, de perfil tumoral, donde se observa un marcado ascenso del pico de la colina, descenso de los picos de creatina y N-acetil aspártato, y la aparición de un pico de lípidos y lactatos, indicativos estos últimos de metabolismo anaeróbico.

Hay patrones de espectroscopía característicos de determinados tipos tumorales y diferentes técnicas estadísticas se han mostrado capaces de relacionar estos patrones de ERMH1 con sus grupos tumorales. A este respecto, algunos estudios recientes sugieren que el aumento del ratio de Cho y NAA, y Cho y creatina, se correlaciona con tumores de alta malignidad. Así, todas las lesiones tumorales tienen unos ratios mayores de 1, mientras que en las lesiones no tumorales el ratio es menor de 1, si bien no se ha podido confirmar una correlación positiva entre valores de metabolitos y grado histológico de malignidad (70).

6.4. RM perfusión (PRM).

La perfusión es la técnica funcional que permite obtener mapas de volumen sanguíneo regional (VSR) de todo el cerebro, con resolución espacial y temporal muy superior al SPECT y también a la PET. Un VSR similar al córtex normal (aproximadamente el doble de la sustancia blanca) correspondería a un glioma de alto grado, mientras que un VSR similar a la sustancia blanca normal correspondería aun glioma de bajo grado (71,72).

El principio básico de PRM en la imagen oncológica es el aumento de las demandas metabólicas, debido al rápido crecimiento celular y al aumento del recambio celular. La hipoxia e hipoglucemia que se producen, estimulan la actividad angiogénica a través de la producción de citoquinas. Como consecuencia, estos tumores presentan una mayor proporción de vasos inmaduros y, por tanto, un incremento patológico de su permeabilidad. Esta neoangiogénesis puede cuantificarse mediante la PRM.

Sin embargo, el aumento de la vascularización tumoral no indica necesariamente malignidad, siendo la principal excepción los tumores extraaxiales (papilomas del plexo coroideo, neurinomas o meningiomas). Un ejemplo de lesión intraaxial benigna con elevada vascularización lo proporcionan los hemangioblastomas, que muestran unos valores de VSR muy elevados a pesar de tratarse de una tumoración grado I según la Organización Mundial de la Salud. Ello se debe a las características histológicas de este tipo de tumores, formados por abundantes capilares.

También es importante reseñar que las zonas de mayor perfusión no se correlacionan necesariamente con las áreas de realce en la imagen por RM en secuencias potenciadas en T1. Las zonas de captación en las secuencias T1 indican áreas de alteración en la permeabilidad de la BHE (73).

6.5. RM difusión.

La difusión se basa en obtener contraste teniendo en cuenta la diferente movilidad de las moléculas. Con esta técnica se obtiene un valor: el coeficiente de difusión aparente (ADC) que se modifica dependiendo del edema, la necrosis o diversas colecciones intra-lesionales (sangre, líquido o pus). En los gliomas, es importante para diferenciar un tumor necrótico de un absceso. El ADC está relacionado con la celularidad; la reducción de ADC en los tumores indica agresividad.

Las imágenes convencionales de resonancia magnética son un método efectivo para la detección y localización de lesiones intracraneales. Actualmente, las neuroimágenes pueden mostrar fisiología y función cerebral normal y anormal. Las imágenes con tensor de difusión (ITD) constituyen un método relativamente nuevo de resonancia magnética (IRM) que permite cuantificar el grado de anisotropía de los protones de agua en los tejidos. La anisotropía es la propiedad del tejido cerebral normal, que depende de la direccionalidad de las moléculas de agua y de la integridad de las fibras de sustancia blanca. Los tractos muy densos muestran un mayor grado de anisotropía, mientras que la sustancia gris tiene menor grado respecto de la sustancia blanca. La anisotropía fraccional (AF) es una variable numérica cuyos valores oscilan entre 0 (máxima isotropía, como la observada en espacios subaracnoideos y ventrículos normales, donde el agua se mueve libremente) y 1 (máxima anisotropía por restricción en el movimiento del agua tisular) (74).

Así mismo, la tractografía es de gran utilidad no sólo para valorar los fascículos o haces elocuentes, sino también para estudiar su estado funcional (fracción anisotrópica). Se utiliza para comprobar los tractos afectados en un tumor y poder operar respetando el mayor número de tractos indemnes.

6.6. SPECT cerebral.

La SPECT (Tomografía Computerizada por Emisión de Fotón Único) permite la obtención de imágenes funcionales cerebrales. La mayoría de los tumores se presentan como áreas hipoperfundidas respecto al cerebro normal, más intensas cuando hay necrosis intratumoral. Utilizando trazadores-marcadores de viabilidad tumoral, se ha descrito la posibilidad de diferenciar el grado de malignidad de un tumor y diferenciar entre radionecrosis y recidiva tumoral, situaciones de importante implicación en el tratamiento clínico y/o terapéutico de pacientes en que la TAC y/o RM no son definitivas. En estos casos se realiza la SPECT cerebral con trazadores oncótropos (Cloruro de Talio-201, 99mTc-MIBI, 99mTc-Tetrofosmina) que no atraviesan la barrera hematoencefálica y, por tanto, no se fijan en el tejido cerebral normal. En el caso de los gliomas, se ha demostrado una correlación entre el grado histológico de malignidad y los parámetros de captación y retención del Talio-201 y del 99mTc-MIBI (75). Actualmente, su uso asistencial ha disminuido por la generalización de nuevas exploraciones más sensibles.

6.7. Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

La PET permite obtener información relacionada con el metabolismo tumoral. Puede contribuir a la diferenciación entre enfermedades no específicas y entre los grados tumorales; además, permite delimitar los volúmenes tumorales y es útil en la diferenciación entre los cambios inducidos por el tratamiento y la recidiva.

A pesar de la amplia utilización clínica de la 18F-2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG) en oncología, este radio-fármaco posee limitaciones en tumores cerebrales, debido a la elevada actividad de la corteza cerebral sana que capta glucosa, lo que dificulta la delimitación tumoral y la valoración de la infiltración del tejido cerebral normal. Los gliomas de alto grado captan glucosa en grado similar o superior a la corteza cerebral normal. Los de bajo grado presentan una captación semejante a la de la sustancia blanca normal (76).

7) DIAGNÓSTICO DE LA PROGRESIÓN

Es difícil evaluar la eficacia del tratamiento, ya que la resonancia magnética (RMN) no es objetiva y reproducible para evaluar la enfermedad tumoral y residual, aunque sea la técnica de imagen recomendada. Contrastada con gadolinio, puede evaluar el tamaño del tumor (secuencias T1Gd); la infiltración y el edema pueden evaluarse en las secuencias T2 y T2/FLAIR, junto a otras metodologías de imagen como la perfusión, la difusión y la espectroscopía. Sin embargo, los cambios en la captación de gadolinio no son patognomónicos de crecimiento tumoral, sino de incrementos en la permeabilidad de la BHE que pueden ser secundarios a la necrosis producida por la quimioradioterapia, a los cambios de dosis de dexametasona, etc... Se ha descrito un evento que ocurre tras el tratamiento con irradiación (con o sin temozolamida (TMZ)) denominado pseudo-progresión, y que consiste en un falso incremento de la lesión en la radiología y que puede ocurrir hasta en el 30% de los pacientes que han sido tratados con TMZ y radiación, especialmente en los tres primeros meses tras finalizar el tratamiento. Estas falsas imágenes, que en ocasiones se acompañan de deterioro neurológico reversible, pueden durar meses y confundir la evaluación de la enfermedad viable. La pseudo-progresión se ha asociado con una mayor supervivencia y se ha relacionado con la metilación MGMT, pero a menudo puede conducir a una decisión prematura y errónea de interrumpir el tratamiento con TMZ, que impide así cualquier posible beneficio terapéutico.

Dado que es imposible diferenciar la enfermedad residual real de la pseudo-progresión, se recomienda continuar la TMZ adyuvante al menos tres meses antes de cambiar la terapia y, si persiste la imagen dudosa, tender a continuar el tratamiento con temozolomida con frecuencia más allá de los seis ciclos.

7.1. Evaluación de respuesta en neurooncología.

En general, la forma tradicional de evaluar la respuesta de los tumores a los tratamientos es medir su tamaño usando especialmente el TAC y/o laRNM. La *World Health Organization* publicó en 1981 los primeros criterios consensuados para efectuar dichas mediciones. Estos criterios fueron revisados y actualizados en el año 2000, denominándose criterios RECIST (77). Dichos criterios se utilizaron frecuentemente para la evaluación de los ensayos fase I, II, aunque la aparición de nuevos fármacos los cuestionó dado que sólo miden cambios morfológicos en el tumor y no los de orden funcional. Las guías RECIST publicadas en 2009 (78) especifican que no pueden medirse más de cinco lesiones dianas y no más de dos en un mismo órgano. Por tanto, las guías RECIST infraestiman el volumen total tumoral. La aparición de nuevas pruebas de imagen, como la PET, han provocado la aparición de nuevos criterios de respuesta en algunos tumores (por ejemplo, los Criterios Choi en GIST).

En los tumores del SNC la evaluación de la eficacia de los agentes terapéuticos aún se complica un poco más. En gliomas, los criterios de eficacia de un fármaco, independientemente de la respuesta radiológica, deben fundamentarse en la supervivencia y la duración del control tumoral. Para las fases II, los principales criterios usados entre 1990 y 2010 eran los propuestos por McDonald (79). La respuesta clínica según estos criterios se basaba en la clínica neurológica, dosis de dexametasona y respuesta radiológica. Se definía la progresión de enfermedad como:

1. Empeoramiento radiológico (aumento del área de captación de contraste por encima del 25% o aparición de lesiones nuevas).
2. Empeoramiento significativo en FLAIR y deterioro neurológico irreversible.
3. Deterioro neurológico irreversible incluso en ausencia de empeoramiento radiológico.
4. Aumento continuado de dexametasona (> a 2 semanas) para prevenir el deterioro neurológico.

La respuesta completa se definía según los criterios de McDonald como la desaparición de todas las lesiones captantes, sin empeoramiento clínico, sin esteroides. La respuesta parcial se definía como la disminución del área de captación de contraste superior al 50% con estabilización o mejora clínica sin aumento de la dosis de esteroides.

Estos criterios se fundamentaban en el TC y la medición en dos dimensiones según los criterios WHO usando la zona de aumento de captación de contraste. Estos criterios no miden las lesiones no captantes, lo cual dificulta la medida de tumores complejos. Actualmente, la prueba estándar para evaluar respuesta es la RNM. Como en el TC, las áreas de tumor que provocan una disrupción de la barrera hematoencefálica captan contraste. Los gliomas son infiltrativos por naturaleza y no siempre provocan disrupción de la barrera. Por ello, la determinación de la extensión del componente sin captación (usualmente con secuencias en T2 o FLAIR) es importante pero puede ser difícil de interpretar especialmente por el edema. Los criterios de McDonald no incluyen las lesiones sin captación. A su vez, se sabe que la captación de contraste no es totalmente específica de tumor y puede ser apreciada en otras situaciones (tras convulsiones, accidentes isquémicos, cirugía o radioterapia,...). Para acabar de complicar la situación, los nuevos fármacos (especialmente los antiangiogénicos) han mostrado hallazgos discordantes con disminución de captación pero incremento del FLAIR o T2. En suma, los criterios de McDonald pasan a no ser válidos en este escenario.

En respuesta a todos estos cambios, se ha realizado un esfuerzo internacional para evaluar la respuesta en tumores gliales. En el congreso de ASCO 2009 se elaboró una serie de documentos de consenso para validar nuevos criterios diagnósticos de progresión. En estos nuevos criterios es importante evaluar tanto las zonas que captan como las que no lo hacen. Todas las lesiones medibles y no medibles deben ser evaluadas con la misma técnica. La respuesta siempre requerirá confirmación a las cuatro semanas (77,78,79,80).

La necesidad de estos nuevos criterios ha quedado subrayada por diferentes observaciones de la discordancia en la lectura de pruebas de imagen a propósito de recientes ensayos aplicando los criterios de McDonald. Así, en el estudio de bevacizumab solo vs. bevacizumab con CPT-11 la

concordancia entre radiólogos era muy baja.

Los nuevos criterios deben ser precisos, validados, fáciles de aplicar, reproducibles, disponibles y prácticos. La correcta evaluación de respuesta en neurooncología es importante tanto para evaluar el beneficio de un tratamiento como para detener un tratamiento lo antes posible si es tóxico y no beneficioso (tanto en la práctica asistencial como en ensayos) (80). En pacientes con tumores del SNC, la evaluación del beneficio de un tratamiento no sólo se mide por la mejora radiológica. El principal medidor del beneficio de un tratamiento es el incremento de la supervivencia global.

Otro objetivo muy usado en los ensayos es el PFS o “periodo libre de enfermedad” (81). Este último presenta una gran problemática por la dificultad actual de definir exactamente la progresión. Otros medidores del beneficio de un tratamiento son la evolución del estatus neurológico, las escalas de autonomía (Bartel,...), las escalas de calidad de vida y el uso de esteroides (82,83,84,85). Actualmente, los criterios de medida de respuesta son lineales, pero el criterio volumétrico probablemente sea el más preciso (86). En las siguientes tablas (1,2,3,4) se resumen las directrices de consenso de los criterios RANO:

Tabla 1.Recomendaciones de consenso en la evaluación de lesiones con resonancia.

1. Criterios de captación de contraste. Las lesiones mesurables de forma bidimensional por captación de contraste deben tener márgenes claramente definidos por TC o RMN con un diámetro mínimo de 1 cm, y visibles en dos cortes axiales de al menos 5 mm. La medida de un tumor alrededor de un quisteo cavidad quirúrgica requiere como mínimo 3 mm de grosor.
2. Enfermedad no medible (con captación de contraste). Lesiones medibles unidimensionalmente, masas con márgenes no claramente definidos y lesiones con un diámetro máximo que no llega a 1 cm.

Tabla 2. Criterios para determinar progresión dependiendo del tiempo transcurrido desde el inicio de la quimioradioterapia.

Menos de 12 semanas tras completar la quimioradioterapia:

- a) La progresión sólo se puede definir usando diagnóstico por la imagen si hay una nueva captación fuera del campo de irradiación.
- b) Si hay una inequívoca evidencia de tumor en una muestra histopatológica.

Nota: dada la dificultad de diferenciar la progresión verdadera de la pseudoprogresión, el deterioro clínico sólo en ausencia de confirmación radiológica o histológica no es suficiente para definir progresión en las primeras doce semanas tras completar la quimioradioterapia.

Definición de enfermedad progresiva tras 12 semanas de concluir la quimioradioterapia:

- a) Nueva captación de contraste fuera del campo de irradiación (sea con aumento, disminución o estabilización de los corticoides).
- b) Aumento del 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares entre la primera prueba radiológica postradioterapia y la prueba efectuada 12 semanas después (sea con aumento, disminución o estabilización de corticoides).
- c) Deterioro clínico no atribuible a medicación concurrente o comorbilidades.
- d) Para las lesiones con múltiple captación de contraste, elegir las cinco lesiones mayores y determinar la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las 5 lesiones.

Tabla 3. Criterios de respuesta incorporando factores clínicos:

Respuesta completa:

- a) Completa desaparición de toda captación de contraste medible y no medible, mantenida al menos cuatro semanas. En ausencia de imagen a las cuatro semanas de confirmación, se considerará sólo enfermedad estable.
- b) No aparición de nuevas lesiones.
- c) Todas las lesiones medibles y no medibles deben documentarse usando la misma técnica que la basal.
- d) Los pacientes no deben tomar esteroides.
- e) Estabilización o mejoría de las lesiones sin captación (T2/flair).
- f) Estabilización o mejoría clínica.

Nota: los pacientes con lesiones no medibles no pueden tener una RC; la mejor respuesta posible es una enfermedad estable.

Respuesta parcial:

- a) Disminución igual o mayor del 50% comparado con la imagen basal en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles con captación de contraste, mantenida al menos cuatro semanas. En ausencia de prueba de imagen a las cuatro semanas se considerará enfermedad estable.
- b) No progresión de las lesiones no medibles.
- c) No aparición de nuevas lesiones.
- d) Todas las lesiones medibles y no medibles deben ser medidas usando la misma técnica basal.
- e) La dosis de esteroides no debe ser superior de la administrada en el TC basal.
- f) Estabilización o mejoría de las lesiones sin captación (T2/Flair) con la misma o menor dosis de corticoide que el TC basal.
- g) Estabilización o mejoría clínica.

Nota: los pacientes con enfermedad no medible no pueden tener una respuesta parcial; la mejor respuesta posible es una estabilización.

Enfermedad estable:

- a) Situación no clasificable como RC, RP o progresión.
- b) La designación de estabilización requiere al menos 4 semanas de duración.
- c) Todas las lesiones medibles y no medibles deben ser valoradas usando la misma exploración que la basal.
- d) Estabilización (T2/FLAIR) de las lesiones con la misma o menor dosis de corticoides comparado con la imagen basal. En el caso de que los corticoides fueran incrementados, el último reporte radiológico para considerar enfermedad estable será el obtenido con dosis de corticoide equivalentes al basal.
- e) Estable clínicamente.

Tabla 4. Criterios de progresión.

- a) Incremento de más del 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones con captación de contraste con estabilización o incremento de dosis de corticoides.
y/o:
- b) Incremento significativo en T2/FLAIR lesiones sin captación con estabilización o incremento de dosis de corticoides comparado con la imagen basal o la mejor respuesta tras el tratamiento inicial (no debido a comorbilidades como RT, desmielinización, accidente isquémico, infección, convulsión, cambios postoperatorios u otros efectos de los tratamientos).
- c) Cualquier lesión nueva.
- d) Claro deterioro clínico no atribuible a otras causas que el tumor (por ejemplo, convulsiones, efectos secundarios de la medicación, complicaciones del tratamiento, eventos cerebrovasculares, infección,...). La definición de deterioro clínico es a criterio del clínico, pero se aconseja una disminución del 20% en KPS o desde un PS basal hasta 50%, a no ser que se atribuya a eventos de comorbilidad.
- e) No ser valorable para evaluación debido a muerte o deterioro.

La definición de respuesta se deberá determinar en comparación con las medidas más pequeñas obtenidas de forma basal pretratamiento. En el caso de que los cambios radiográficos sean dudosos de progresión o estabilización, se permite proseguir el tratamiento y observar al paciente estrechamente a intervalos de cuatro semanas. Si la nueva determinación apunta a progresión, se deberá tomar como fecha de progresión la de aquella imagen radiológica donde se detectó el primer incremento. En los pacientes, la progresión se etiqueta según la tabla 4. En el caso de los pacientes sin enfermedad no medible y con lesiones que hayan aumentado y vuelto medibles (diámetro mínimo de 1 cm y visible en dos cortes axiales que están al menos 5mm con 0 mm skip) se considerará progresión.

Para las lesiones multifocales, la progresión se definirá cuando cualquier lesión presente criterios de progresión a pesar de la respuesta alcanzada en el resto de lesiones. La respuesta parcial se definirá por un descenso igual o mayor del 50% comparada con la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles, mantenidas al menos cuatro semanas con dosis de esteroides estable o decreciente.

La pseudoprogresión se define como un incremento de la captación de contraste que no es atribuible a la progresión del tumor. Varios estudios sobre pacientes con glioblastomas tratados con quimiorradioterapia con temozolamida muestran que alrededor del 20-30% presentan pseudoprogresión tras el tratamiento. En la serie de Taal de 85 pacientes se describieron 18 casos de pseudoprogresión (87). La pseudoprogresión puede o no ir acompañada por empeoramiento clínico y parece ser más frecuente en pacientes que presentan la metilación del promotor de O6-methylguaniatransferasa (88,89). El fenómeno de la pseudoprogresión tiene implicaciones prácticas para los pacientes y su gestión (especialmente el determinar la duración del tratamiento) y cuestiona uno de los objetivos principales de los anteriores ensayos, el periodo libre de progresión. Otra importante implicación práctica es la evaluación de nuevos agentes en segunda línea y la correcta evaluación del inicio del tratamiento cuando el paciente presenta una verdadera progresión. Lo que está claro es que el deterioro clínico por sí solo no es suficiente para identificar progresión en un paciente. Otra consideración práctica de estas observaciones es que la primera

RNM posterior a la radioquimioterapia no es suficiente para cambiar el tratamiento, sobre todo si el paciente está asintomático (en el caso de empeoramiento radiológico y deterioro sintomático, se debe reconsiderar si es factible la reintervención).

Algunas publicaciones evidenciaban un número elevado de respuestas en pacientes tratados con agentes sobre la señal del factor de crecimiento vascular (bevacizumab, cediranib,...), pero desgraciadamente sólo se ha obtenido un modesto beneficio en supervivencia (90,91). Probablemente, estos fármacos consiguen una rápida restauración de la barrera de la permeabilidad anormal de los vasos sin lograr un verdadero efecto antitumoral. Los cambios en T2/FLAIR y su precisa cuantificación pueden ser dificultosos y la diferenciación entre efectos de la radioterapia, edema peritumoral, accidente isquémico, infección, convulsiones, desmielinización o cambios postcirugía pueden ser muy difíciles.

Los cambios en la señal de T2/FLAIR que sugieren la existencia de tumor son la presencia de efecto masa, infiltración del borde cortical y localización fuera del campo de irradiación. Estos cambios pueden presentarse en ausencia de otras causas que los expliquen (RT, infección, convulsiones,...).

Las nuevas técnicas de estudio con RNM (como los estudios de perfusión, difusión, espectroscopia, PET) deberán incorporarse en el futuro a los estudios de valoración de respuesta a medida que tengamos más estudios prospectivos que incorporen estas técnicas en la evaluación de respuestas. La evaluación de la respuesta aún se complica más por la dificultad de diferenciar entre radionecrosis y progresión. Para diagnosticar un paciente de radionecrosis no hay un método estándar (en este escenario, se postulan las nuevas pruebas de imagen como ayuda en el diagnóstico diferencial).

Las técnicas de difusión suelen reflejar valores (o ratios) de ADC menores en los tumores que en la necrosis, pero su aplicación está limitada por el poco valor predictivo al ser muy bajo el número de pacientes en los estudios (92).

En las técnicas de perfusión y espectroscopia, los estudios adolecen de poco valor práctico al ser de pequeña envergadura (93). Respecto a la PET, la aplicación práctica para evaluar la respuesta todavía está en investigación (94,95,96, 97).

Como conclusión, podemos afirmar que en los tumores del SNC la evaluación de la respuesta es un debate inconcluso, aunque los nuevos criterios consensuados constituyen un avance en el sentido de uniformar la forma de tratar a los enfermos y de evaluar el beneficio de los nuevos fármacos en ensayos.

8) TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

8.1. Tratamiento quirúrgico.

El tratamiento inicial del glioblastoma es la cirugía que permite obtener el diagnóstico histológico y consigue la descompresión inmediata del cerebro. El objetivo es lograr la máxima resección respetando al mismo tiempo la mejor función neurológica que preserve la calidad de vida del paciente. La edad del paciente y su estado general (KPS) son elementos que hay que considerar en la selección del tratamiento quirúrgico. La cirugía permite obtener tejido tumoral para su estudio histológico. La reducción del volumen tumoral que se consigue al operar puede mejorar los síntomas producidos por hipertensión endocraneal o por la compresión de estructuras. La resección completa del tumor es un factor pronóstico favorable claramente documentado (98).

En general, se efectuará la resección máxima posible del tumor. En caso de no poder efectuar una resección completa, se realizará una resección parcial en la que el criterio de no comprometer la situación neurológica del paciente predominará sobre la amplitud de la exéresis.

En casos en que no sea factible la resección, se realizará sólo la biopsia (99).

8.2. Radioterapia

La radioterapia (RT) es un tratamiento efectivo en la terapia de los glioblastomas. Los primeros trabajos mostraron la eficacia de dosis de 50-60 Gy sobre la totalidad del contenido craneal tras una cirugía adecuada. Estas dosis aumentaban la supervivencia media de los paciente diagnosticados de glioblastoma entre 14 y 36 semanas.

Con la intención de minimizar los daños que la RT inducía en las estructuras sanas del cerebro, se llevaron a cabo otros ensayos en los que, sin disminuir la dosis total, se delimitaba el volumen blanco al lecho tumoral más un margen de seguridad. Este margen, determinado por el comportamiento de estos tumores en su recaída, se estableció en un entorno de unos 2 cm más

allá del lecho tumoral histológicamente demostrado. La definición de volúmenes, tanto volumen blanco como volúmenes de riesgo, se realiza en función de los siguientes elementos: exploración clínica, hallazgos radiológicos, hallazgos quirúrgicos, historia natural del tumor, patrones de diseminación, finalidad del tratamiento (radical o paliativo) y órganos críticos limitantes de dosis; sigue las guías propuestas por la Comisión Internacional de Unidades de Radiación (ICRU)(100).

Se utilizan las siglas GTV, CTV, PTV y OAR. GTV o *Gross Tumor Volume*, corresponde al tumor cerebral macroscópicamente visible. CTV o *Clinical Target Volume* es el definido como GTV más la posible extensión microscópica de estos tumores, calculada entre 2 y 3 cm. PTV o *Planning Target Volume* o volumen blanco es el CTV más un margen de seguridad que permita corregir los posibles errores de posicionamiento durante el tratamiento, de forma estándar de 5 mm alrededor del CTV, siendo el volumen donde se prescribe la dosis. Finalmente, OAR corresponde a los volúmenes de los órganos de riesgo próximos al volumen blanco, a los que se les da también un margen de seguridad para compensar los posibles movimientos y/o errores de posicionamiento, PRV.

Se han introducido importantes cambios tecnológicos que permiten seleccionar tridimensionalmente el volumen que va a ser irradiado, utilizando sistemas de planificación precisos que incluyen la fusión de las imágenes de RM y TAC. La dosis total se administra habitualmente en fracciones de 1,8 – 2,0 Gy. Otras formas de fraccionamiento no han supuesto mayor eficacia, menor toxicidad o ventajas en la asociación con la quimioterapia. Tampoco han aportado beneficios en el control local ni en la supervivencia la asociación de radiocirugía a las técnicas convencionales.

Es recomendable el inicio del tratamiento aproximadamente entre la segunda y la cuarta semanas tras la cirugía. La planificación 3D con fusión de las imágenes de RM y TC, manteniendo siempre las condiciones del tratamiento controladas con un sistema de fijación adecuado, garantizará que las condiciones adecuadas sean reproducibles en cada sesión de tratamiento.

La dosis será de 60 Gy sobre un volumen definido por el área captante de gadolinio en la RM, más un margen de 2 cm en todas las dimensiones, sólo limitado por aquellas estructuras cuya irradiación máxima suponga un riesgo de

disfunción importante (quiasma óptico, estructuras oculares, etc). Esta dosis se administrará habitualmente en fracciones de 1,8 -2,0 Gy, cinco veces por semana (101).

En la definición de volúmenes, el campo de irradiación debe incluir el tumor, el edema peritumoral y un margen de seguridad. La dosis total administrada es 54-60 Gy con un fraccionamiento convencional de 1.8-2 Gy por sesión.

Se definen:

- *GTV (Gross Tumour Volume). Volumen Tumoral Macroscópico.* En la TAC se observa como un área hipodensa central de necrosis más un anillo de contraste. En la RMN se observa como una señal hiperintensa en T1 con contraste; si está ausente puede usarse la secuencia FLAIR. El edema se define como señal hiperintensa en T2. En pacientes operados, se trata del lecho quirúrgico.
- *CTV (Clinical Target Volume). Volumen Blanco Clínico.* Se define como GTV o el lecho quirúrgico más 2-3 cm de margen.
- *PTV (Planning Target Volume). Volumen Blanco de Planificación.* Se define como CTV más 3-10 mm de margen.

La cabeza se fijará con máscaras termoplásticas. Una vez inmobilizado el paciente, se realizará el TAC de simulación incluyendo todo el parénquima cerebral con cortes de 3 mm, desde 1 cm encima del vértex hasta C2 (100,101). Se aconseja el inicio de la radioterapia justo tras la recuperación de la operación (102,103).

La irradiación post-operatoria ha sido una opción clásica tras demostrar un aumento de la supervivencia de entre 6 y 8 meses. La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC) realizaron un ensayo aleatorizado fase III en que compararon la radioterapia estándar (60Gy focal en 6 semanas) con el mismo tratamiento combinado con temozolomida (TMZ) concomitante, seguido de 6 ciclos mensuales de TMZ adyuvante. Se incluyeron 573 pacientes. La mediana de supervivencia fue de 14,6 meses con el tratamiento combinado, frente a 12,1 meses en el grupo de control. La supervivencia a los dos años aumentó de 10,4% a 26,5% para el grupo tratado con TMZ ([HR],

0,63, $P < 0,001$). La toxicidad fue tolerable con un 7% de toxicidad hematológica grados III-IV en la fase de concomitancia y un 14% en la fase adyuvante (104).

La reirradiación con radioterapia convencional no es posible por la toxicidad que genera; sin embargo, en recidivas locales inoperables se puede valorar la reirradiación focal con radiocirugía o radioterapia estereotáxica, aunque la experiencia es limitada y la interpretación de los resultados está condicionada por la falta de estudios randomizados (105,106).

8.3. Quimioterapia

Los estudios con quimioterapia (QT) en el tratamiento inicial de los gliomas se iniciaron en la década de 1970. Los esquemas terapéuticos estudiados se fundamentaban en las nitrosoureas. Dichos estudios adolecen de problemas de metodología (muestras pequeñas, inclusión de pacientes de diferentes histologías,...). Por ello, la utilidad de la QT adyuvante no se demostró de forma clara hasta la realización de *metaanálisis*, especialmente los publicados por Fine (1993) (107) y por el *Glioma Meta-analysis Trialists Group*. Este Trabajo muestra un aumento significativo de la supervivencia global en los pacientes tratados con QT, con un 15% de disminución relativa del riesgo de muerte ($p < 0,0001$). El beneficio de la QT se observó tanto en los pacientes con glioblastoma como en los afectados de astrocitoma anaplásico (AA)(108).

No se observaron diferencias significativas en el efecto de la QT según diferentes parámetros (sexo, edad, estado general o extensión de la cirugía). Fundamentado en estos estudios hasta 2005, año en el que se publicó un estudio con temozolomida (TMZ) que ha definido el estándar para el glioblastoma, se admitía como parte del tratamiento estándar inicial para los astrocitomas de alto grado la adición de QT basada en nitrosoureas (generalmente *BCNU*, 200 mg/m² cada 42 días por 6 ciclos, aunque también se comunicaron series de pacientes tratados con el esquema PCV, compuesto por procarbazona, CCNU y vincristina) (104).

La TMZ es un agente alquilante que se absorbe rápidamente por vía oral y que se hidroliza espontáneamente a su metabolito activo, MTIC. Como en el caso de muchos otros tratamientos, fue estudiado inicialmente en glioblastoma

en recaída. Dos estudios de Yung (109) y Brada (110) en pacientes con glioblastoma recidivado (el primero de ellos aleatorizado frente a procarbazona) mostraron índices de respuestas de 5,4 y 7,8%, SLP a 6 m de 21% y 18% y supervivencia global de 6,5 y 5,4 meses, respectivamente. La tasa de respuestas y la SLP fueron significativamente mejores que los obtenidos con procarbazona, pero no la supervivencia global. El beneficio en la supervivencia libre de progresión se asoció a una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

La *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) y el *National Cancer Institute of Canada* (NCIC) hicieron público un estudio en fase III, en pacientes con glioblastoma, donde se comparaba el tratamiento postquirúrgico con RT sola frente a RT concomitante con TMZ (75 mg/m²/día de forma continua durante el período de RT), seguida de 6 ciclos de TMZ (200 mg/m²/día por 5 días cada 4 semanas). La mediana de supervivencia global fue de 12,1 y 14,6 meses, respectivamente. La supervivencia a dos años fue de 10,4% frente a 26,5%, y la mediana de la SLP, de 5 frente a 6,9 meses. Un estudio paralelo comparó los resultados de los pacientes cuyos tumores presentaban metilación del gen *MGMT* frente a los que no la presentaban. Para el subgrupo con *MGMT* metilado (45% del total), la supervivencia global de los pacientes que recibieron RT+TMZ y RT sola fue de 21,7 y 15,3 meses, respectivamente ($p=0,007$). En el subgrupo con *MGMT* no metilado, la diferencia de supervivencia entre ambos tratamientos no alcanzó la significación estadística (111,112).

A raíz de la publicación de estos estudios, la RT+TMZ se ha convertido en el tratamiento estándar inicial de los glioblastomas. Un trabajo publicado posteriormente analiza los resultados del estudio por clases de pacientes, atendiendo a la clasificación pronóstica de la RTOG, adaptada. El aumento de la supervivencia se constató en la rama con temodal en todos los subgrupos. En los pacientes de la Clase V (pacientes ≥ 50 años, puntuación del MMST <27 y sólo biopsia) la diferencia de supervivencia global no llegó a la significación estadística ($p=0,054$).

Una actualización de los resultados de este estudio a los 5 años mostró que el aumento de supervivencia de los pacientes tratados con RT-TMZ se mantenía, incluso para los pacientes de Clase V (113) .

El tratamiento concurrente y adyuvante con 6 ciclos de TMZ fue establecido como estándar tras la cirugía en el año 2005. La TMZ es un derivado de segunda generación de la imidazoltetrazinona, es hidrolizada espontáneamente bajo condiciones fisiológicas al metabolito activo y actúa como agente metilador de ADN. Se administra oralmente y penetra la barrera hematoencefálica (BHE). Debido a su mecanismo de acción, se sabe que las células que tienen la capacidad de reparar el ADN metilado a ADN no metilado mediante, entre otras enzimas la 6-metilguanina DNA metil-transferasa (MGMT), pueden superar la lesión del ADN y, por tanto, no entrar en apoptosis. La enzima es codificada por el gen MGMT. MGMT puede estar metilado en los islotes CpG y no transcribirse correctamente, lo que causa inactividad de la enzima. El estado de metilación de MGMT es un factor predictivo de respuesta a TMZ. Los pacientes metilados son los que obtienen mayor beneficio del tratamiento, pero no es útil para decisiones terapéuticas en primera línea, debido a que existe un beneficio marginal en pacientes no metilados y no hay otras alternativas de primera línea en glioblastomas no metilados que hayan demostrado clara superioridad (114). La supervivencia media de los pacientes que presentan metilación de MGMT es de 21,7 meses vs. 15,3 de los que no la presentan. Constituye un tema de investigación averiguar si los pacientes no metilados responden mejor a otras combinaciones y cuál es la duración del tratamiento con temodal (114).

Recientes ensayos sobre el tratamiento en pacientes mayores de 65 años afectos de GBM han mostrado que temozolamida no es inferior a radioterapia (115). Los pacientes metilados son los que tuvieron mejores resultados, lo cual ayudó a la decisión del tratamiento en este grupo de pacientes tan frágiles (116).

Se han publicado los resultados de dos ensayos fase III RTOG y AVAGLIO, que testan la adición de bevacizumab al tratamiento con temozolamida. Los resultados no han aumentado la supervivencia global, aunque sí la supervivencia libre de progresión. Por tanto, es motivo de debate si son una combinación con una relación coste-beneficio favorable para su uso como primera línea (117, 118).

Nuevos ensayos en primera línea con diferentes fármacos han sido realizados con inhibidores de las integrinas (cilengitide), otros antiangiogénicos

(cediranib), vacunas anti EGFR (específicamente a la variante III presente en el 30% de los pacientes) (119). Otra estrategia novedosa en estudio consiste en añadir NovoTTF-110A (Novocure, Ltd., Haifa, Israel), generador de frecuencias medias con un campo eléctrico permanente la mayor parte del día (100-300 kHz). Actualmente, hay en marcha un ensayo fase III que compara el esquema estándar con o sin Novo TTF-110A8. La inmunoterapia todavía no ha tenido resultados concluyentes en pacientes en primera línea, aunque se han dado resultados esperanzadores (120).

9) TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA

Prácticamente todos los glioblastomas recidivan tras el tratamiento de primera línea. En casos muy concretos pueden reintervenirse o reirradiarse, pero no existe un tratamiento de segunda línea de efectividad reconocida y estandarizado.

9.1.Reintervención.

La reintervención puede prolongar la supervivencia de los pacientes con gliomas malignos si éstos tienen un Karnofsky mayor de 60, y un intervalo de tiempo entre las dos operaciones mayor de 6 meses, según apuntan los estudios de Young desde hace años (121).

Otros autores, como Ammiratiet *al.* (122), señalan que los pacientes con un índice de Karnofsky mayor o igual a 70 y una extensa resección tumoral en la reintervención son los que consiguen alcanzar un mayor beneficio de la reintervención.

Por su parte, Bhagwati defiende que la juventud del paciente y la localización de la recidiva en un área no funcional son los principales factores que es preciso valorar a la hora de considerar la reintervención (123).

Aunque la supervivencia parece ser superior en los pacientes reintervenidos, la carencia de estudios randomizados y el sesgo en la selección de pacientes dificultan formular conclusiones claras respecto al beneficio real de la reintervención. Su mayor ventaja es la rápida mejoría de los síntomas y la posibilidad de obtención de material anatomopatológico (124).

Un estudio comparó el valor de la reintervención con o sin la implantación de polímeros de BCNU, siendo superior la rama que combinaba ambos de 31 a 23 semanas sólo en los reintervenidos (125).

Aproximadamente uno de cada cuatro pacientes con glioblastoma recurrente podrían ser considerados para reintervenir. Los principales factores pronósticos son: edad menor de 70 años, pequeño volumen tumoral (<50 cm³) y buen estado preoperatorio (126).

9.2.Reirradiación.

La reirradiación con radioterapia convencional no es posible por su toxicidad; sin embargo, en recidivas locales inoperables se puede valorar la reirradiación focal con radiocirugía o radioterapia estereotáxica, aunque la experiencia es limitada y la interpretación de los resultados está condicionada por la falta de estudios randomizados. La ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) publicó en 2005 una revisión basada en la evidencia del papel de la radiocirugía y la radioterapia estereotáxica en los gliomas malignos, tanto recién diagnosticados como recurrentes, en la que concluyó que aún no se disponía de suficientes evidencias para extraer conclusiones (127).

La reirradiación es una opción paliativa para un grupo seleccionado de enfermos. Se puede considerar en pacientes con un KPS mayor del 60%, un tamaño no mayor de 40 mm y una progresión más allá de los 6 meses de la cirugía. La dosis más reportada es de 30–36 Gy (128).

9.3.Tratamiento médico del glioblastoma recidivado.

La mayoría de los pacientes afectados de glioblastoma sobreviven alrededor de 1 año (sólo menos del 5% vive al cabo de 5 años). A pesar de las mejoras terapéuticas de los últimos años, casi todos los pacientes recidivan y fallecen a causa de este tumor. Aunque el conocimiento básico de las vías a nivel molecular alteradas ha aumentado, la translación en tratamientos de segunda línea efectivos ha sido mínima.

La mayoría de los tratamientos no pueden erradicar la totalidad de las células tumorales. La cirugía suele ser insuficiente dada la naturaleza difusa de la enfermedad. La quimioterapia también tiene serias limitaciones. La mayoría de los quimioterápicos no son capaces de pasar la barrera hematoencefálica y, en consecuencia, su llegada al parénquima cerebral está muy limitada. Se suma a ello la extrema heterogeneidad de las poblaciones celulares de este tumor. En definitiva, el tratamiento sistémico de la recidiva se encuentra

severamente limitado por estos condicionantes (129).

Hasta el momento, y debido a las dificultades para evaluar la respuesta, los ensayos clínicos de tumores cerebrales suelen tener como objetivo principal la supervivencia libre de progresión (su mediana, o la supervivencia libre de progresión a los 6 meses), en vez de la tasa de respuestas. Por ello, la definición de progresión es la parte más importante de cualquier tipo de criterio de evaluación de la respuesta en tumores cerebrales, y los criterios RANO tratan de ser muy precisos en este punto (Tabla 5). Este punto es clave para la evaluación del tratamiento del glioblastoma en segunda línea, ya que nos marca el punto de la progresión y, por tanto, el beneficio real de los tratamientos instaurados desde entonces.

Tabla 5. Resumen de los criterios RANO.

Criterio	RC	RP	EE	PE
Lesiones captantes en T1	No hay	↓ ≥ 50%	↓ < 50% pero ↑ < 25%	↑ ≥ 25%
Lesiones en T2/FLAIR	Estables o ↓	Estables o ↓	↓ Estables o ↓	↑
Lesiones nuevas	No hay	No hay	No hay	Están presentes
Corticoides	No	Estables o ↓	Estables o ↓	No Aplicable
Situación clínica	Estable o ↑	Estable o ↑	Estable o ↑	↓
Condiciones para la respuesta	Todas	Todas	Todas	Alguna

Se han dado a conocer múltiples opciones de quimioterapia de segunda línea, pero todavía no hay un tratamiento estándar. Los fármacos testados en segunda línea han sido numerosos, con resultados desalentadores por su escaso impacto en la supervivencia global. Otro hecho remarcable es la difícil evaluación del impacto de estos tratamientos sobre la calidad de vida de estos pacientes (130).

A continuación, detallaremos los principales resultados según diferentes clases de medicamentos usados para el tratamiento médico de la recidiva del glioblastoma. No hay que olvidar que ciertos pacientes sólo serán candidatos a tratamiento sintomático debido a su estado general o comorbilidades. Es de suma importancia la correcta gestión de complicaciones como convulsiones, trombosis, deterioro cognitivo y otras que acontecen en la evolución de la enfermedad (131-135).

9.3.1. Nitrosureas y agentes alquilantes en monoterapia.

Las nitrosureas son fármacos caracterizados por una alta lipofilicidad que les permite atravesar la barrera hematoencefálica. Las primeras en usarse clínicamente en glioblastoma fueron carmustine (BCNU), lomustine (CCNU), y nimustine. La procarbazina se usaba en monoterapia o en combinación con CCNU. La principal toxicidad de estos agentes es la medular, renal, hepática y pulmonar (fibrosis).

En 1999 se describió el beneficio del tratamiento con temozolamida (TMZ) como agente beneficioso en pacientes con glioblastoma recurrente en casos previamente tratados con nitrosureas (109,110). Dado que el perfil de tolerancia era bueno, se testó en primera línea por STUPP en 2005, lo que permitió demostrar que la combinación con radioterapia era el esquema en primera línea más efectivo. Este esquema de tratamiento se ha mantenido hasta la fecha.

La nimustina en monoterapia en pacientes pretratados, administrada sola o en combinación con teniposido o citarabina, reportó una PFS a 6 meses del 20% con una supervivencia de unos 6,7 meses (136).

Dos estudios (137,138) y una serie retrospectiva (139) fase II han evaluado la carmustina en monoterapia como tratamiento de la recurrencia. La supervivencia libre de progresión documentada es de 6 meses. La PFS6 comunicada es del 13.0%–17.5% y la supervivencia global de 5.1–7.5 meses, respectivamente. Un ensayo fase III comparó enzaustarina vs. lomustina como brazo control en 92 casos (70 en primera recurrencia). Su resultado arrojó una PFS6 (supervivencia libre de progresión a 6 meses) del 19% con una supervivencia global de 7,1 meses. La toxicidad hematológica grado 3,4 fue

frecuente (50% de casos). El estudio fue negativo para demostrar la efectividad de la enzaustarina en la recurrencia (140).

La fotemustina es una nitrosourea estudiada especialmente en Italia y Francia (141). Se han publicado varios estudios prospectivos(142-145) usando diferentes esquemas. La PFS6 comunicada varía entre el 20,9% y el 61%, con supervivencias globales de 6 a 11 meses. Los mejores resultados en cuanto al perfil de toxicidad se han documentado con la pauta de Addeo (142). Los estudios son fase II y se requerirán estudios fase III en segunda línea para delimitar el valor de este esperanzador esquema.

Muchos estudios han testado la temozolamida (TMZ) en monoterapia como tratamiento de la recurrencia del glioblastoma, aunque todavía hay pocos estudios randomizados o prospectivos. La TMZ es una agente alquilante que se usa como tratamiento estándar en primera línea para pacientes afectos de glioblastoma. Varios estudios han evaluado diferentes regímenes de TMZ para incrementar la supresión de MGMT (metil guanina metil transferasa). Varios ensayos han evaluado el papel de TMZ en monoterapia con la pauta tradicional de 5-días a dosis de 150 a 200 mg/m² por ciclo cada 4 semanas (146-149) y nuevos esquemas con pautas extendidas en esquemas metronómicos de TMZ 75–100 mg/m²/día (150-155).

La mitad de los pacientes de estos ensayos recibieron quimioterapia previa, generalmente nitrosureas. Se trataron 372 pacientes que no habían recibido TMZ con enfermedad recurrente. Los resultados de estos estudios analizados de forma global son de PFS6 entre 18% y 48% y una supervivencia global que oscila entre 5,4 y 9,9 meses. En los últimos años se han dado a conocer estudios de tratamientos con TMZ en pacientes previamente tratados con TMZ. Se han empleado diferentes esquemas metronómicos (148–155). Las diferentes pautas comunicadas son tanto diarias continuas, como con descanso semanal tras tratamiento de 21 días o con pautas de una semana-*on*/una semana-*off*. Los datos de PFS6 comunicados oscilan entre 23% y 58,3% con supervivencias de entre 5,1 y 13 meses.

Especialmente relevante es la investigación de Perry, quien estudió el tiempo transcurrido de intervalo entre la readministración de TMZ y su efectividad (153). Los pacientes que fueron re-tratados con TMZ tempranamente (progresión primeros meses mientras recibían TMZ)

presentaron una PFS6 del 27% y una supervivencia global de 3.6 meses. En los pacientes con progresión antes de concluir los 6 ciclos de TMZ la PFS 6 fue de 7,4%, y la supervivencia global de 1,8 meses. Sin embargo, en los que retomaban TMZ tras un periodo largo la PFS6 fue de 35,7% y la supervivencia global de 3,7 meses. Los autores apuntan a las pseudoprogresiones como posible explicación de estos resultados dispares. No obstante, el promedio de tiempo transcurrido tras la conclusión de la RT fue de 5,2 meses, lo cual minimiza el efecto de las pseudoprogresiones en estos resultados.

Otros estudios randomizados han comparado la TMZ con otros fármacos. En el caso de la procarbina (109), la PFS6 fue del 21% frente a 8%, con supervivencia global de 1,5 meses superior en la rama de TMZ.

Otros estudios fase II que incluyen TMZ con esquemas de 7 días de tratamiento y 7 días de descanso han obtenido una modesta eficacia sin incrementar sustancialmente la toxicidad. El estudio de Wick comunicó un índice de respuestas del 10% con una ausencia de progresión a seis meses del 48% y con una mediana de tiempo a la progresión de 21 semanas (156). Otro estudio con similar esquema ha documentado una PFS-6 del 44% y una mediana de PFS de 24 semanas (157).

El ensayo DIRECTOR evaluó dos regímenes de dosis intensas de TMZ (120 mg/m²/d 1 semana *on*/1 semana *off* vs. 80mg/m²/d3 semanas *on*/1 semana *off*) en pacientes tras la primera recidiva y al menos dos ciclos de TMZ (158). Las principales toxicidades tras la reintroducción del TMZ a estas dosis en segunda línea fueron sobre todo eventos grado 3 y 4 hematológicos. Los resultados fueron similares a lo comunicado en los ensayos al reintroducir TMZ.

Wicket *et al.* (156,157) señalaron que, entre los diferentes esquemas de dosis densas comunicados como fase II, todos tienen un perfil de toxicidad similar aunque comparado con el régimen clásico de 5 días presentan un aumento de la linfopenia (159). Sin embargo, no hay evidencia clara de toxicidad acumulativa.

Una serie retrospectiva de 28 pacientes halló que la combinación de bajas dosis continuas de TMZ (10 mg/m² b.i.d.) y celecoxib (200 mg/d) mostraba cierta actividad en tratar glioblastomas recurrentes. Es de reseñar que 19 de los pacientes fueron resecaos antes del tratamiento. La PFS6 fue

del 43%. Se documentó linfopenia grado 3 en un paciente (160).

Considerando globalmente estos trabajos y lo modesto de sus resultados, cabe señalar que no hay evidencia clara que las pautas metronómicas en estos pacientes sean superiores, ni en efectividad ni en toxicidad.

El estatus de MGMT en el glioblastoma recurrente puede cambiar. En una serie de 80 enfermos recidivados, el estudio de MGMT raramente cambia cuando el paciente recidiva usando la técnica MSP106 (un 88,8% de los pacientes no mostraron cambio del estatus de metilación) (161). Estos datos apuntan que no es necesario reevaluar el estatus de MGMT cuando acontece la recidiva. Los pacientes con metilación del promotor de MGMT presentan resultados mejores de PFS y supervivencia global al recibir tratamiento de segunda línea con alquilantes. Así mismo, la posibilidad de respuesta radiológica fue superior en los pacientes metilados. En cambio, otros estudios disienten en correlacionar la metilación de MGMT con mejor pronóstico y supervivencia en el tratamiento de pacientes recidivados (150,156,162).

9.3.2. Combinaciones de fármacos con agentes alquilantes.

La combinación de procarbazona, lomustina y vincristina ha demostrado una eficacia de 30%-38% respecto a PFS6 con supervivencia global documentada según estudio de entre 7,6 y 7,9 meses. La toxicidad hematológica grado 3/4 fue del 26% de los casos tratados (162,163).

El Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO) testó en un estudio fase I/II multicéntrico la seguridad y eficacia de la combinación de irinotecan administrado cada dos semanas, en combinación con dosis fijas de TMZ. Los resultados de fase I mostraron que la dosis recomendable era de TMZ 50 mg/m² diario, excepto dosis de 100 mg/m² el día de la infusión de irinotecan (días 8 y 22 de cada ciclo de 28 días). La dosis máxima de irinotecan aconsejable fue de 100 mg/m². Las toxicidades limitantes fueron la hematológica y la gastrointestinal. Nueve pacientes fueron evaluables para respuesta (una respuesta parcial y cuatro estabilizaciones). El estudio fase II está pendiente de publicación (164).

Gaviani *et al.* evaluaron la combinación de TMZ y fotemustina en 10

pacientes. La toxicidad hematológica invalidó esta combinación como tratamiento de la recidiva (165).

La combinación de TMZ (50 mg/m²/d) diario con sorafenib también demostró una efectividad limitada (una respuesta en 32 pacientes tratados) y una PFS6 muy baja de 9,4% (166).

La combinación de TMZ y O6-benzylguanine (un agente que deplecciona MGMT), se estudió en una investigación sobre 34 pacientes. La PFS6 fue del 9%, con una supervivencia global de 4,5 meses (167).

En suma, los resultados con diferentes combinaciones de varios fármacos con nitroureas o TMZ no han demostrado añadir beneficios a la administración única .

9.3.3. Tratamiento con antiangiogénicos.

Los agentes antiangiogénicos han sido uno de los fármacos que mayores esperanzas ha despertado como tratamiento de segunda línea en los pacientes afectos de glioblastoma recidivado. Bevacizumab es un anticuerpo anti-VEGF inhibidor. Ha sido aprobado por la FDA en 2009 (168) para su uso en el tratamiento del GBM recurrente a partir de dos estudios fase II con alto índice de respuestas y con duración superior a controles históricos (169,170). Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humano contra factor de crecimiento endotelial (VEGF), un mediador crítico de la angiogénesis. En Europa no se ha aprobado por la falta de comparación contra una rama control de los ensayos.

Tres ensayos prospectivos fase II y un análisis retrospectivo han evaluado el tratamiento con bevacizumab en monoterapia en pacientes pretratados con TMZ con enfermedad progresiva (169–172). La dosis de bevacizumab en los tres ensayos fue de 10 mg/kg i.v. cada 2 semanas, mientras que en otro fue de 15 mg/kg cada 3 semanas (171). La PFS6 documentada oscilaba entre el 25% y el 42.6%, con una supervivencia global media de 6,5–9,2 meses. La evaluación radiológica de estos estudios fue muy esperanzadora, con respuestas en 62 de 183 pacientes (33,9%). Las toxicidades más frecuentes grado 3 y 4 fueron principalmente hipertensión, eventos tromboembólicos y fatiga. Los datos disponibles no aclaran si el

tratamiento en monoterapia o combinación es claramente superior (173). Bevacizumab ha sido utilizada en combinación con irinotecan (174), carboplatino (175), etoposido (176), y temozolamida (177).

Un dilema que se presenta con el uso de bevacizumab es la duración del tratamiento. La mayoría de los pacientes son tratados hasta progresión durante una media de 4 a 6 meses (169,170). Bevacizumab posee propiedades anti edema lo que permite el ahorro de la administración de corticoides y la consecuente minimización de sus efectos secundarios. La interrupción de su uso se ha asociado con un efecto rebote (174). Algunos autores sostienen que prolongar el tratamiento hasta la progresión aumenta la supervivencia global (178).

La combinación con irinotecan ha proporcionado los mejores resultados. Irinotecan se administró en un ensayo fase II a dosis de 125 mg/m² cada dos semanas o 340 mg/m² en función de si el paciente recibía drogas antiepilépticas. La PFS6 comunicada fue de 30.0%–50.3%, mientras que la supervivencia global alcanzada se estimó entre 6,1 y 9,7 meses (174).

Un pequeño estudio fase II testó un triplete de bevacizumab, irinotecan y cetuximab (179). Las respuestas fueron del 34%, siendo la PFS6 de 33% con supervivencia global de 7 meses. Otro triplete investigado combinó bevacizumab, carboplatino y etoposido (175). Los resultados fueron similares a otros estudios: PFS6 de 22% y supervivencia global de 6,9 meses. Reardon *et al.* (180) evaluaron la eficacia de bevacizumab y etoposido en 27 pacientes. La PFS6 fue del 44,4% y la supervivencia de 10,2 meses. Los pacientes con alta sobreexpresión de VEGF (30% de los casos) tuvieron mejor PFS.

Sathornsumetee *et al.* (181) evaluaron bevacizumab en combinación con erlotinib en un estudio fase II en 24 pacientes pretratados con TMZ. La PFS6 obtenida fue del 29%, y la supervivencia global de 10,3 meses, unos resultados similares a los que aporta bevacizumab en monoterapia.

Se han sometido a prueba diferentes agentes antiangiogénicos. Un estudio fase III con cediranib ha dado resultados negativos (164). Otro fármaco antiangiogénico testado ha sido el aflibercept (VEGF trap), que se administró a 42 pacientes en la primera recidiva (182). La eficacia fue mínima como agente único, con PFS6 de 7,7%. La toxicidad grado 3 más frecuente fue astenia e hipertensión.

XL184, un inhibidor de MET, VEGFR2 y RET, se testó en un ensayo. Se administró a dosis de 125 mg/d o 175 mg/d a 124 pacientes con glioblastoma recurrente. La PFS6 para las dosis de 125mg y 175mg fue de 25% y 21%, respectivamente. Las toxicidades más descritas fueron fatiga (23%), hipofosfatemia (10%), elevación de lipasas (10%), cefalea, linfopenia y convulsión (9%) (183).

Bachelor *et al.* analizaron en un estudio fase III el valor de un inhibidor de angiogénesis, cediranib, en 325 pacientes (en un ensayo con tres ramas 2:2:1 con (1) cediranib (30 mg) monoterapia; (2) cediranib (20 mg más lomustine (110 mg/m²); (3) lomustine (110 mg/m²) con placebo placebo. El objetivo primario de PFS fue no significativo. Lomustine en combinación con cediranib (n=129) proporcionó una PFS6 de 34,5% con supervivencia de 9,4 meses, resultados similares a lomustina solo. La combinación supuso mayor toxicidad hematológica(184).

El grupo GEINO testó la combinación de TMZ con bevacizumab en pacientes recurrentes en un estudio fase II multicéntrico. La dosis administrada fue de BV 10 mg/m² cada 14 días y TMZ 150 mg/m² día 1-7 y días 15-21 cada 28 días. La evaluación por RNM se hizo cada 28 días. Se reclutaron 32 pacientes. La metilación de MGMT estaba detectada en 12 de ellos. La PFS6 fue del 21,9 % (95 % CI 9,3-40%). La PFS y supervivencia global (OS) fueron 4,2 meses (95 % CI 3,6–5,4 meses) y 7,3 meses (95 % CI 5,8-8,8 meses), respectivamente. No se observaron toxicidades inesperadas(185).

9.3.4. Inmunoterapia.

El abordaje de los tumores con inmunoterapia es un enfoque recurrente que está dando resultados con algunos de ellos (por ejemplo, melanoma). Desafortunadamente, en los glioblastomas todavía no se dispone de datos sólidos. Hay en curso ensayos de primera línea fase III con vacunas anti EGFR.

El fracaso de los tratamientos se fundamenta en la extrema heterogenicidad de las células que componen estos tumores y la misma inmunosupresión inducida por el tumor con la consiguiente evasión del control del sistema inmune.

Una excelente revisión de todos los ensayos realizados con inmunoterapia sugiere que la vacunación es segura en cuanto efectos secundarios y beneficiosa especialmente la vacunación con autologous DCs (células dendríticas) cargado por ATCs administradas como terapia adyuvante. Se han documentado aumentos de la PFS y la supervivencia en pacientes con GBM *de novo* o recidivados, aunque se precisan ensayos fase III para delimitar el verdadero valor de esta aproximación terapéutica ya que los estudios comunicados son fase I o II (186).

Doce estudios de GBM recidivados han aplicado inmunoterapia con vacunación de DC (cuatro estudios con un brazo control), y han ofrecido resultados superiores en supervivencia global y 7 de estos estudios fueron positivos en PFS. En diez estudios con GBM recurrente tratados con inmunoterapia, la supervivencia global (OS) osciló entre 38 y 138 semanas. Sólo 6 de estos estudios mostraron un aumento de OS comparado con la rama control que fue de 58 semanas. Los mejores resultados fueron obtenidos por Chang *et al.* (2011) (138 semanas), Yu *et al.* (2004) (133 semanas) y Yamanaka *et al.* (2003) (111,2 semanas). Estos tres estudios tienen en común la administración poco después de la cirugía (187). Es de reseñar que son series con pocos pacientes y heterogéneas.

9.3.5. Otros agentes.

Un gran número de agentes, sobre todo terapias que actúan sobre determinadas dianas moleculares, han sido evaluados en el tratamiento del glioblastoma recidivado. La cilengitide es un inhibidor de los receptores de integrina avb3 y avb5. Este fármaco ha demostrado una modesta actividad como agente único, con una PFS6 del 15% y una supervivencia global de 9,9 meses tras administrar una dosis de 2000 mg dos veces al día en una serie de 40 pacientes. La toxicidad fue mínima. Otra serie con 26 pacientes resultó en una PFS6 escasa del 12% (188).

Unos fármacos especialmente estudiados han sido los inhibidores de EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) y de PDGFR (*Platelet Derived Growth Factor Receptor*). Otros fármacos que actúan sobre vías de transducción inhibiendo directamente contra mTOR, PI3K, histone deacetylase

(HDAC) y farnesyltransferase han sido evaluados con resultados desalentadores (129).

Una aproximación novedosa al tratamiento de la recidiva ha sido el uso en 2011 de campos eléctricos de media frecuencia (NovoTTF-100A, Novocure, New Hampshire, EE.UU.). Los resultados del uso deTTFs en el tratamiento de la recidiva del glioblastoma fueron comunicados por Stupp *et al.* (2012). La eficacia obtenida es similar a los modestos resultados alcanzados con diferentes pautas de quimioterapia (189).

A modo de conclusión, cabe señalar que en los últimos años se han evaluado múltiples fármacos en monoterapia o combinación para testar su beneficio en el tratamiento del glioblastoma recidivado. Los estudios más recientes han incluido una mayor parte de los pacientes tratados en primera línea con pautas de temozolamida. La mayoría de estudios adolecen de falta de una rama control y casi todos consideran el PFS a 6 meses y la supervivencia global los objetivos principales de los trabajos.

La evaluación de las respuestas es otro punto controvertido en la aplicación de estos ensayos, ya que unos comunican las respuestas con criterios McDonald, mientras que otros utilizan los criterios RANO, más recientes y precisos a pesar de la dificultad de descartar con total certeza las pseudoprogresiones.

La mayoría de los ensayos sólo han reportado un discreto incremento en la PFS y mínimos o dudosos aumentos en la supervivencia global. La supervivencia global es el principal objetivo en los ensayos de nuevos fármacos pero puede estar influida por otras variables (por ejemplo, la nueva cirugía).

El tratamiento estándar de la recidiva fuera de un ensayo clínico deberá individualizarse según el estado general del enfermo, su edad, la histología, los nuevos biomarcadores moleculares (pese a que ninguno es de clara utilidad práctica en la actualidad), la posibilidad de reintervención, el tiempo transcurrido a la recidiva y la respuesta al tratamiento previo.

Dado el mal pronóstico de los pacientes recidivados, es juicioso incluir los enfermos en ensayos con un correcto diseño para avanzar en el conocimiento y mejorar el beneficio clínico.

10) TRATAMIENTO ANTIEGFR EN GLIOMAS

A pesar de los avances en el tratamiento, la supervivencia de los glioblastomas es de 10 a 12 meses. Las recurrencias de los gliomas grado IV tienen un pronóstico ominoso y un índice de respuestas bajo. La vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una diana atractiva, ya que dicha vía está alterada por hiperexpresión, amplificación o activación de mutaciones. Se han diseñado y probado en clínica múltiples inhibidores de EGFR. Entre el 40 y el 50% de los glioblastomas tienen alteraciones del EGFR y de ellos aproximadamente la mitad coexpresan el receptor mutado de EGFRvIII que puede contribuir a una evolución agresiva y refractaria al tratamiento. A continuación, se reseñan los resultados alcanzados con los diferentes inhibidores.

10.1 El receptor del factor de crecimiento epidérmico en el cáncer.

El EGFR es una glicoproteína transmembranosa de la familia del receptor del factor de crecimiento tirosina-quinasa, que se expresa en condiciones normales en muchos tejidos humanos. La activación del proto-oncogén, que lo codifica, se traduce en una sobreexpresión presente en muchos tipos de tumores (190). El EGFR tiene un dominio extracelular que constituye un lugar de unión al ligando para el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y para el factor de crecimiento tumoral α (TGF α). Tras la unión del ligando, se activa el dominio intracelular del EGFR, que desencadena la vía de transducción de señales de la tirosina-quinasa mediada por el EGFR y, como consecuencia, se activan varios mecanismos celulares que regulan el crecimiento y la división celular (190).

Los análisis *in vitro* realizados con líneas celulares que expresan el EGFR en gran cantidad y que, además, producen un ligando para estos receptores, han demostrado que el EGFR puede activarse por una vía autocrina, dando lugar a una proliferación celular en el cultivo (191). Con el fin de inhibir la proliferación de células que expresan EGFR, se han sintetizado antagonistas del EGFR que bloquean el lugar de unión al ligando.

Los efectos del bloqueo del EGFR sobre la progresión del ciclo celular se han estudiado en varios tipos celulares humanos, incluyendo células de adenocarcinoma de colon DiFi, células epiteliales de mama no transformadas MCF10A, células de carcinoma epidermoide A431 y células de cáncer de próstata DU145. Estos estudios concluyen que el bloqueo del EGFR con anticuerpos monoclonales como cetuximab u otros inhibidores de tirosinquinasa, produce la parada del ciclo celular en G1, lo que se acompaña de una disminución en la actividad de la quinasa dependiente de ciclinas (CDK) 2 y de un aumento en la expresión del inhibidor de las CDK p27K1P1 (192). Además de inducir la parada en la fase G1, también se ha demostrado que el bloqueo del EGFR induce la muerte celular mediante apoptosis en las células del adenocarcinoma de colon DiFi . La resistencia a los diferentes EGFR quinasa inhibidores puede ser explicada por diferentes mecanismos. Así, puede ser adquirida por selección de clones resistentes. La pérdida de PTEN es crucial como factor de resistencia a los inhibidoresde EGFR. Se sabe que la mayoría de los gliomas de alto grado que responden, expresan la variante EGFRvIII. Como dicha variante también se expresa en tumores resistentes, se han buscado otras alteraciones moleculares. Se ha encontrado que la presencia de PTEN conservado aumentaba claramente el índice de respuestas.

PTEN alterado confiere resistencia a los inhibidores de EGFR quinasa. PTEN sirve como un regulador negativo de la fosfatidylinositol-3-quinasa (PI3K) vía por desplazamiento del tercer *phosphate* hacia el anillo inositol del segundo mensajero PIP3. La inactivación de PTEN resulta en acumulación de PIP3 niveles y persistencia de la señal a través de la serina/treoninaquinasa Akt/proteinkinasa B. La pérdida dePTEN puede promover resistencia a inhibidores de EGFR.En consistencia con esta hipótesis, se han hallado valores elevados de Akt/protein kinasaB fosforilación en pacientes resistentes a erlotinib (204). La vía de PI3K es crítica en el crecimiento, proliferación y supervivencia. La activación aberrante de dicha vía se produce en varias neoplasias (mama, endometrio,...) como resultado de alteraciones que afectan a PTEN, PIK3CA,Akt,BRAF, K-ras,H-ras,N-ras y neurofibromin-1 (191, 192).

C. Pelloski *et al.* (191) han revisado la significación clínica de EGFRvIII y su expresión en glioblastoma, así como su relación con otros marcadores

moleculares. Se conoce, como ya se ha mencionado, que alrededor del 25-33% de los pacientes afectados de glioblastoma presentan la variante III de EGFR, pero sólo en pacientes que presentan EGFR amplificación o sobreexpresión. EGFRvIII consiste en una delección de los exones 2 a 7 (del dominio extracelular) que conlleva una forma de receptor permanentemente activada. Hay varios estudios que han determinado dicha alteración como predictiva de respuesta a erlotinib o gefitinib. A pesar de ello, su valor pronóstico no está claramente establecido. La interrelación de EGFRvIII y otros marcadores, como los de la vía AKT/ras, no está especialmente clarificada. Para establecer la importancia pronóstica de EGFRvIII Pellosky *et al.* analizaron una serie de 649 pacientes afectados de glioblastoma (268 del estudio y 381 en una serie de validación). A todos ellos se les realizó por inmunohistoquímica YKL-40, p-MAPK, p-AKT, p-mTOR, p-p70S6K y EGFRvIII. Se definió como resultado positivo si la tinción era superior al 10 % de las células. En el grupo inicial analizado de 268 glioblastomas, 84 (31%) expresaron EGFRvIII. En este grupo de pacientes el panel de marcadores también incluyó panEGFR (57% positivos) y p-EGFR (31% positivos). La edad media fue de 59 años, y la supervivencia media de 50 semanas. El resto de enfermos analizados, 381 del grupo de validación, tenían una media de 56 años y una supervivencia de 56 semanas. La determinación de YKL-40 se realizó en 241 pacientes cuando hubo disponibilidad de tejido. La serie interrelacionó estos valores con la clasificación de RTOG_RPA. Los pacientes con ERGFvIII positivo parecían disminuir validez pronóstica a la clasificación de RTOG-RPA (aunque habían pocos enfermos con RPA III). Así, la clasificación de RTOG-RPA se mostró altamente predictiva en los pacientes con ERGFvIII negativo ($p < 0.001$). Se analizó la presencia de EGFRvIII en la serie de validación de 381 pacientes, expresándose en el 24% de éstos. El análisis univariante de la serie completa ($n=649$) puso de manifiesto que la clasificación RPA era un estratificador robusto para los 472 pacientes sin EGFRvIII, pero no para los 177 pacientes con EGFR vIII positivo. En contraposición, RTOG-RPA clasificación sí era un factor predictivo de supervivencia en YKL-40 positivo y negativo. El estudio concluye que la negatividad de EGFRvIII y YKL-40 delimita un subgrupo menos agresivo que los tumores que expresan uno o dos de los marcadores mencionados. Estos datos clarifican la relevancia pronóstica de la activación de

la vía Ras/PI3K.YKL-40 y se correlacionan con la vía Ras/PI3F (parece estimular dicha vía).

Kaiming Xue *et al* (193) han señalado en cultivos celulares que EGFR puede regular la expresión de COX-2 en gliomas malignos por múltiples mecanismos. En particular, identificaron la señal a p38-MAPK como un paso nuevo y crítico para activar la expresión de la ciclooxigenasa-2 y de los factores de transcripción Sp1/Sp3. Estos hallazgos abren nuevos interrogantes en cuanto a la asociación a inhibidores de COX-2 en futuros ensayos.

10.2 Experiencia preclínica.

Los inhibidores de la tirosinquinasa pueden ser administrados oralmente. Son compuestos de bajo peso molecular que compiten con la adenosin trifosfato para unirse al bolsillo intracelular, inhibiendo la actividad tirosinquinasa. Este proceso es reversible o irreversible según el fármaco utilizado. La inhibición de la tirosinquinasa previene la fosforilización, lo cual inhibe a su vez la cascada de señales intracelulares. Los dos fármacos más estudiados son erlotinib y gefitinib. Ambos son atractivos para su uso en gliomas dado su bajo peso molecular y su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. En cultivos celulares derivados de glioma, erlotinib frena el crecimiento celular e inhibe su proliferación. El nivel de apoptosis observado con erlotinib es superior en cultivos celulares de glioblastomas secundarios más que en los primarios. Gefitinib también ha demostrado actividad preclínica, aunque parece más efectivo en el caso de mutaciones del dominio del exon 19 y 21. La disregulación de HER 1/EGFR tiene un papel primordial en la resistencia a la radioterapia. La inhibición de EGFR puede hacer que las líneas celulares sean más sensibles a la radioterapia. En cultivos se ha constatado efectividad de erlotinib en las líneas celulares que expresan EGFRvIII, pero no así de forma tan clara con gefitinib. Otros anti-EGFR, como CI-1033, desempeñan un papel de inhibición irreversible de pan HER_TKI e inducen apoptosis y radiosensibilización *in vitro* de líneas celulares de glioblastoma. Otro tirosinquinasa inhibidor (TKI) es AEEE788, activo contra Her1/EGFR y el receptor dos del endotelio vascular. En fase I este compuesto se ha mostrado efectivo y ha sido testado en asociación a rapamicina (inhibidor de mTOR) ,

con la hipótesis de reducir a vía de akt (194).

10.3 Inhibidores orales de EGFR: gefitinib.

Gefitinib (ZD 1839, Iressa) es una molécula oral de bajo peso molecular que inhibe de forma reversible la actividad tirosinquinasa asociada con EGFR. Fue el primer fármaco EGFR-TKI aprobado por la FDA. Está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. El primer fase II del tratamiento con gefitinib fue documentado por Rich *et al.* (195). En su estudio se trataron 57 pacientes para determinar la tolerancia y efectividad en glioblastomas recidivados. Inicialmente, se administró a todos los pacientes dosis de 500 mg cada 24 horas. Los criterios de inclusión fueron pacientes con recidiva de glioblastoma, mayores de edad, $IK > 60\%$ y reserva medular adecuada. Tras el inicio, se constató la metabolización significativa por la vía de CYP3A4 del citocromo P450 hepático. Los pacientes que recibían dexametasona y/o anticonvulsivos inductores enzimáticos escalaban dosis en dos semanas a 750 mg y, si no había acontecimientos adversos, aumentaban a 1000 mg en 15 días. El tratamiento se mantuvo hasta progresión o toxicidad inaceptable. Todos los pacientes fueron operados e irradiados previamente. El tratamiento complementario fue variable (gliadel, nitrosureas, temozolamida, irinotecan, etopósido y ácido retinoico). Un 17% de los pacientes no habían recibido quimioterapia previa. De los 51 pacientes evaluables para respuesta ninguno la tuvo parcial o completa. Un 58% tuvieron progresión radiológica. El tiempo medio de progresión fue de 8,1 semanas. De los 22 pacientes con estabilización radiológica, dos abandonaron el tratamiento por toxicidad grado IV (*rash* y diarrea). En los pacientes con estabilización, el tiempo medio sin progresión fue de 17 semanas. La supervivencia media fue de 39 semanas con una probabilidad de supervivencia al año del 35%.

Como era de esperar, la toxicidad más observada fue la cutánea (en 33 pacientes; grado 1-2 en el 75% de los casos). Por lo general, el *rash* acontecía tempranamente. Además, 22 pacientes tuvieron diarrea, generalmente de grado 1-2. La diarrea fue un factor predictivo para la supervivencia global, pero no así para el tiempo libre de progresión.

El receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) está frecuentemente

amplificado, sobreexpresado o mutado en los glioblastomas, pero clínicamente sólo entre un 10 a un 20% de los pacientes responden a inhibidores de EGFR . El grupo de Mellinghoff secuenció los dominios tirosinquinasa de EGFR y analizó los niveles de expresión de EGFR y la presencia de EGFRvIII y de la proteína PTEN en pacientes con recurrencia de glioblastoma tratados con inhibidores de tirosinquinasa. Desde 2001 se analizaron 49 pacientes con glioblastoma recurrente en la Universidad de UCLA (37 tratados con gefninitinib y 12 con erlotinib). Este estudio se realizó sin el apoyo de la industria. Todos los pacientes tenían enfermedad medible por RNM y habían dejado de recibir cualquier tratamiento cuatro semanas antes de iniciar el inhibidor de tirosinquinasa. La RNM y la valoración clínica se realizó al inicio, dos meses después de haber iniciado el tratamiento y al tiempo de la progresión evaluada por un neuroradiólogo y un neurooncólogo que no conocían los análisis moleculares. La respuesta se definió en términos de un descenso del 25% de los diámetros bidireccionales de la zona de captación de contraste de la RNM en ausencia de administración o aumento de corticoides. Progresión se definió como un aumento del 25% de los diámetros. Además, 33 pacientes dispusieron de suficiente material para realizar un estudio molecular. Uno de los pacientes fue excluido por presentar respuesta durante un aumento de la dosis de corticoide. Se obtuvo una serie de validación de muestras en parafina de 33 glioblastomas tratados con erlotinib en la Universidad de San Francisco. Posteriormente, se realizó evaluación por inmunohistoquímica de EGFRvIII y PTEN, y se realizó una revisión a cargo de dos patólogos de UCLA que desconocían los resultados clínicos. Los resultados globales obtenidos fueron 7 respuestas y 19 progresiones. La mediana de supervivencia tras la iniciación de EGFR inhibidores fue de 21,7 meses vs. 5,8 meses en los que no respondieron ($p= 0,01$). El tiempo medio a la progresión fue de 9,7 vs. 1,7 meses ($p < 0,001$). No hubo correlación significativa entre respuesta y edad, sexo, extensión de resección quirúrgica, índice de Karnofsky y la dosis de EGFR inhibidor. Se secuenció el dominio quinasa de EGFR en los 26 pacientes con glioblastoma. Los niveles de DNA fueron suficientes para secuenciar todos los dominios de quinasa de EGFR (exones 18 hasta 24 en seis de los siete pacientes respondedores, y sólo el exon 21 en el paciente respondedor restante). No se detectaron mutaciones en los siete pacientes con respuesta.

Por tanto, es improbable que las mutaciones en el dominio quinasa de EGFR determinen la sensibilidad de los glioblastomas al tratamiento con inhibidores de EGFR quinasa. Los autores también secuenciaron los dominios Her2/neu y no encontraron mutaciones.

El FISH (confirmado por PCR) puso de manifiesto que el gen de EGFR estaba amplificado en 12 de los 25 glioblastomas analizados (48% de los casos). Siete de los 12 casos mostraron polisomía. Se observó una relación entre amplificación de EGFR y respuesta a los inhibidores de EGFR. Los autores usaron inmunohistoquímica para realizar un *screening* de EGFRvIII y validar los resultados con RT-PCR e *immunoblotting* de 15 muestras de tumor congelado. Se observó una completa concordancia entre los resultados de ambas técnicas y los análisis de inmunohistoquímica ($K = 1,0$, $p < 0,001$). Estos resultados fueron consistentes con los de otros grupos y apoyan el uso del análisis por inmunohistoquímica para determinar EGFRvIII estatus en los 11 pacientes restantes de los que no se disponía de material congelado.

Se detectó EGFRvIII en 12 de las 26 muestras (46% de todos los casos). Sólo se observó en tumores con amplificación de EGFR o ganancias del cromosoma 7. De los 12 pacientes cuyo tumor expresaba EGFRvIII, seis tuvieron respuesta a inhibidores de tirosinquinasa ($p = 0,003$). Estos datos sugieren que la presencia de la expresión de EGFRvIII sensibiliza al tumor a responder a inhibidores de tirosinquinasa, aunque la ausencia de respuesta en el 50% de los pacientes con expresión de EGFRvIII indica que hay otros factores que influyen claramente en el resultado del tratamiento. En el mismo trabajo, los autores analizan la presencia de la proteína de PTEN por inmunohistoquímica o *immunoblotting*. El resultado de ambas técnicas fue concordante ($K = 0,8$; $p = 0,005$). Ningún paciente de los 13 con aquellos tumores que carecían de PTEN respondió al tratamiento, mientras que 7 de los 13 que presentaban PTEN respondieron. Para descartar la posibilidad de que la inmunohistoquímica detectara una proteína mutada, se secuenció PTEN. No se encontró ninguna mutación en el grupo que respondió. La mayor probabilidad de respuesta se halló cuando los tumores coexpresaban EGFRvIII y PTEN (*odds ratio* 51, IC 95%: 4-669, $p < 0,0001$). Diez pacientes fueron excluidos del análisis por no presentar una clara progresión o respuesta. Ninguno de estos pacientes, que tuvieron una mediana de tiempo a la

progresión de 3,7 meses, coexpresaron EGFRvIII o y PTEN.

Por otro lado, se analizó la expresión de EGFRvIII y PTEN en 33 gliomas de otra institución, que fueron tratados todos con erlotinib. De esos 33 pacientes, 8 tuvieron respuesta. La respuesta clínica también se correlacionó con la coexpresión de EGFRvIII y PTEN (*odds ratio* 40 , IC 95%: 3 – 468 , $p=0,0001$).

En este mismo trabajo se analizaron líneas celulares *in vitro*. Ello puso de manifiesto que la coexpresión de EGFRvIII y PTEN hacía las líneas celulares especialmente susceptibles a retardar el crecimiento tras el tratamiento con erlotinib, en comparación con otras líneas celulares de glioblastoma sin estas características (U87MG). Se concluyó que la carencia de PTEN reducía marcadamente la posibilidad de apoptosis inducida por dos inhibidores de tirosinquinasa (erlotinib y PKI-166). Además, se examinó, también *in vitro*, el probable valor de Akt con el fin de predecir la resistencia a inhibidores de EGFRquinasa conferida por la pérdida de PTEN, ya que muchos de los efectos que siguen a la pérdida de PTEN se desencadenan a través de la activación de la quinasa Akt. Erlotinib induce la inhibición de la fosforilización de Akt, que se correlaciona con la inhibición del crecimiento en las células U87MG.

El estudio a que acabamos de referirnos resulta muy relevante, ya que muestra que los pacientes que responden a inhibidores de tirosinquinasa presentan una estrecha correlación con la coexpresión de EGFRvIII y PTEN (196).

Nguyen *et al.* documentan (197) a partir del fundamento racional de que la mayoría de los glioblastomas sobreexpresan EGFR y pérdida de PTEN que conlleva la activación de señal AKT, que mTOR es una diana en la corrientes de señales intracelulares que puede ser bloqueado por RAD-001. Así, la adición del inhibidor de mTOR al bloqueo de EGFR con gefitinib puede aumentar la regulación de AKT. Conforme este planteamiento, analizaron 19 pacientes con glioblastoma en un ensayo fase I/II. Todos recibieron una dosis diaria de 250 mg de gefitinib; dos recibieron RAD-001 a dosis de 30 y 50 mg, y 17 recibieron la dosis máxima de 70 mg semanal. El objetivo primario del estudio fue la respuesta radiográfica y el tiempo libre de progresión. La edad media de la muestra fue de 53 años. El índice de Karnofsky medio fue de 80. El

89% de los pacientes fueron tratados en segunda o tercera línea. La toxicidad documentada de grado 1 y 2 más frecuente fue trombocitopenia, elevación de ALT, rash, anemia, leucopenia y diarrea. La linfopenia grado 3 se dió en el 42% de los casos, y en el 11% (dos pacientes) presentaron convulsiones de grado 4. El 26% de los pacientes (n = 5) presentó respuesta parcial, entre los que se incluyen uno tratado en tercera línea, dos en cuarta y uno tratado previamente con gefitinib. Otros dos pacientes (11%) mantuvieron la estabilización durante más de cuatro meses. Sumando respuestas y estabilizaciones, un 37% de pacientes muy pretratados se benefició de esta combinación. El tiempo medio libre de progresión fue de 2,6 meses. La supervivencia global no fue comunicada.

10.4 Inhibidores orales de EGFR: erlotinib en monoterapia o combinación.

Erlotinib es una pequeña molécula oral que inhibe de forma reversible Her/EGFR fosforilación induciendo apoptosis y bloqueando la progresión celular en líneas celulares y en xenoinjertos, en experimentos con monos. Así mismo, aumentó la apoptosis radioinducida. Erlotinib fue aprobada por la FDA en 2004 para el tratamiento del cáncer de pulmón metastásico. En la actualidad, está bien establecido que la sobreexpresión del EGFR determina un peor pronóstico de la enfermedad independientemente de la histología del tumor (198), así como resistencia del tumor a la quimioterapia y a la radioterapia. La mayoría de los gliomas malignos presentan alteraciones del EGFR (sobreexpresión, mutación y amplificación del gen) (199-202). De hecho, el gen del EGFR se encuentra amplificado en aproximadamente el 40-45% de los gliomas malignos, resultando en una sobreexpresión del EGFR en el 40-63% de los gliomas (203,204,205). Además, el 40-50% de tumores con amplificación del gen EGFR presentan reordenaciones del propio gen que ocasionan variantes mutadas del receptor, siendo la más frecuente el EGFRvIII. A este receptor mutado le faltan 267 aminoácidos del dominio externo, exones 2 a 7, por lo que no es capaz de unirse al ligando dando lugar a un residuo tirosinaquinasa que está activo constitutivamente, por lo que se estimula la proliferación celular de forma independiente a la unión del ligando.

Este tipo de alteración se ha descrito en el 50% de los gliomas de alto y de bajo grado, y en otros tumores. La amplificación del EGFR, ligada a la presencia o no del EGFRvIII, se ha asociado a un mal pronóstico en el glioblastoma multiforme (203-205). Estos hallazgos sugieren la conveniencia de diseñar tratamientos que bloqueen tanto el EGFR como el EGFRvIII. Así, se ha observado una mayor respuesta a erlotinib, un inhibidor de la actividad tirosinaquinasa del EGFR, en aquellos pacientes con glioma maligno que expresan el EGFR o que presentan amplificación del gen EGFR. Erlotinib ha mostrado ser capaz de bloquear la variante EGFRvIII; una exposición prolongada en el tiempo a erlotinib disminuye la expresión de EGFRvIII en células transformadas.

Haas-Kogan *et al.* (2006) han realizado uno de los artículos de mayor impacto sobre el valor de erlotinib para el tratamiento de los gliomas. Este trabajo se centra en analizar la asociación entre marcadores moleculares de tumores individuales y respuesta a erlotinib. Primero se analiza un fase I con erlotinib en gliomas. El estudio inicia el tratamiento con erlotinib a dosis diarias de 100 mg en pacientes con glioma de alto grado y Karnofsky mayor del 60%. Los pacientes se dividieron según recibiesen o no fármacos inductores enzimáticos. Junto a erlotinib, algunos pacientes recibían dosis de 150 mg/m² de temozolamida en cinco de cada 28 días. Se analizaron cuatro grupos estructurados en dos pares: (a) enfermos tratados sólo con erlotinib e inductores enzimáticos o no, y (b) enfermos tratados con erlotinib y temozolamida con o sin fármacos inductores enzimáticos. En todos los grupos, la escalada de erlotinib se hizo a dosis de 50 mg hasta alcanzar el límite administrable. Se incluyeron 66 pacientes, 14 con enfermedad estable al inicio y 52 en progresión. La evaluación se realizó mediante resonancia cada dos meses. Se definió como respuesta la disminución de más del 50% del área lesional en ausencia de aumento de la dosis de corticoides. Se analizaron muestras de 41 de los 52 pacientes en progresión al inicio. De los 41 pacientes, 29 eran glioblastomas. Además, pudo realizarse inmunohistoquímica de EGFR en 41 pacientes, fosforilización PKB/Akt en 40 y EGFR fluorescencia *in situ* a 39. De los 41 pacientes a los que se administró erlotinib con o sin alquilantes (temozolamida), se obtuvieron 8 respuestas parciales. Las respuestas en los cuatro grupos de pacientes fueron

comparadas mediante el test de Cochran-Mantel-Haenzel sin que se observasen diferencias entre los cuatro grupos de tratamiento. Seis de los 8 pacientes que respondieron habían recibido únicamente erlotinib. Se cuantificaron los niveles en sangre de erlotinib con el área bajo la curva de erlotinib en pacientes con respuesta, no siendo significativa esta variable.

Los citados autores investigaron la asociación entre la respuesta y los niveles de amplificación de EGFR y la sobreexpresión de EGFR. Esta última se asoció a la amplificación del gen de EGFR ($p < 0,001$), lo que sugiere que la amplificación es el mecanismo que usan los gliomas para sobreexpresar la proteína EGFR. Entre los diez pacientes con EGFR amplificación, hubo cuatro respuestas (40%). Entre los 29 pacientes sin amplificación, también cuatro respondieron (14%) ($p = 0,08$). Cuando se realizaron subanálisis en el caso de glioblastoma (29 pacientes analizados), hubo cinco respuestas. Entre los seis pacientes con EGFR amplificación, hubo tres respuestas (50% de respuestas en este subgrupo), mientras que en los 22 pacientes con glioblastoma sin amplificación sólo hubo dos respuestas (9%) ($p = 0,02$). Por tanto, los autores concluyen que la amplificación del gen de EGFR se asocia con significación estadística respecto a la respuesta con erlotinib. Los autores también analizaron la presencia de la proteína de EGFR y la respuesta a erlotinib. Así, se centraron en la sobreexpresión de EGFR en 41 pacientes. De ellos, 11 tenían una positividad difusa a la tinción de EGFR y respondieron 4 (36%). De los 14 pacientes con tinción negativa a EGFR sólo uno respondió (7%). En los 16 pacientes con tinción focalmente positiva hubo tres respuestas (19%) ($p = 0,07$). En el caso de los glioblastomas (29 casos), respondieron tres de los siete pacientes con tinción difusa a EGFR (43%). No respondió ninguno de los 10 casos sin tinción a EGFR (0%). Dos de los 12 pacientes con tinción focal respondieron (17%, $p = 0,03$). Por tanto, la sobreexpresión de la proteína de EGFR medida por inmunohistoquímica se asocia a respuestas al tratamiento con erlotinib, de forma especialmente significativa en el caso del glioblastoma. Los autores prosiguen argumentando que, dado que en el pulmón se ha asociado respuesta a mutaciones en exones 18, 19, 20, 21 y 23 del gen de EGFR, ello debería ocurrir también en glioma. Sin embargo, tras secuenciar los seis casos de respuesta no encontraron estas mutaciones en ninguno.

Los resultados obtenidos, pese a que apuntan a que la sobreexpresión

de EGFR y la amplificación de EGFR se relacionan con las respuestas, no concluyen con que aquél sea el único mecanismo implicado en dichas respuestas. En este sentido, los autores analizan otros posibles mecanismos de resistencia. Respecto a EFRvIII, no obtienen una correlación clara para predecir respuesta a erlotinib. En cambio, cuantifican una probable correlación de la respuesta según PKB (Akt como resultado de mutación de PTEN) esté activado o no. Usaron fosforilización de ser-473 determinada por inmunohistoquímica como evidencia de PKB/Akt activación. La fosforilización de PKB/Akt se detectó en cuatro de seis no respondedores que tenían EGFR amplificación. Un 45% de los pacientes (n = 5) con negatividad (11 casos en total) para PKB/akt estatus por inmunohistoquímica respondieron. De 18 glioblastomas con positividad para PKB/Akt, ninguno respondió a erlotinib. Se reportó una relación inversa entre la fosforilización de PKB/Akt y la respuesta a erlotinib tanto en la serie completa de pacientes como específicamente para los glioblastomas. El tiempo a progresión no se asoció con la expresión de EGFR o con la amplificación del gen de EGFR, pero está asociado significativamente a la fosforilización de PKB/Akt ($p < 0,001$). El tiempo medio a la progresión fue de 7,6 semanas (IC 95%: 4.7-8 semanas) para los pacientes con alto nivel de fosforilización PKB/Akt y 20 semanas para los pacientes con niveles bajos de fosforilización. Por ello, los autores sugieren que la fosforilización de PKB/Akt se correlaciona con la respuesta radiológica a erlotinib más claramente que el estatus de EGFR. Este trabajo da pie a un editorial en la misma publicación, en el que se subraya la significación estadística de la expresión de EGFR para predecir respuesta a erlotinib en glioblastomas, pero se subraya que ninguno de los 22 pacientes con fosforilización de KB/Akt respondió a erlotinib, mientras todos los que respondieron no estaban fosforilando Akt. De ahí, se concluyó que debían realizarse estudios prospectivos que tuviesen en cuenta estas consideraciones (206).

Un estudio de la EORTC (207) fase II randomizado analizó erlotinib vs. control (temozolomida o BCNU) como tratamiento en la recurrencia. El objetivo primario fue supervivencia libre de progresión a los 6 meses. Se randomizaron 110 pacientes (54 erlotinib y 56 controles repartidos en 27 con TMZ y 29 BCNU). La edad media fue de 55 años. El número medio de ciclos fue de dos para erlotinib, cuatro para TMZ y uno para BCNU. La toxicidad grado

$\frac{3}{4}$ por erlotinib fue dermatológica en cinco casos y hemorrágica en uno. La toxicidad grado 3/4 en la rama control fue hematológica en tres casos con TMZ y 13 con BCNU. Los datos de supervivencia libre de progresión a los seis meses fueron de 12% para erlotinib y 24% para la rama control, mientras que la supervivencia a seis y doce meses fueron 61% y 24% vs. 63% y 26%. Los pacientes con mutaciones EGFRvIII (13 en la rama erlotinib y 8 en la de control) tuvieron PFS (supervivencia libre de progresión) más corto ($p=0,007$) y peor supervivencia ($p=0,004$). La respuesta a erlotinib no se correlacionó con EGFR expresión, EGFR amplificación o mutación de EGFRvIII.

Young *et al.* trataron a 48 pacientes con erlotinib. Las respuestas obtenidas fueron del 6,3%. La supervivencia global y la PFS fueron de 7 y 3 meses, respectivamente. La amplificación de EGFR no se asoció a un aumento de respuestas (208). Por su parte, Jeffrey *et al.* publicaron resultados similares tras tratar a 53 pacientes con glioblastoma recurrente. La PFS fue de 2 meses (209).

Dados los malos resultados de los inhibidores de EGFR en monoterapia, algunos investigadores han probado combinaciones. Doherty *et al.* (210) han publicado un ensayo en que analizaron 28 pacientes tratados previamente con varias líneas, a los que administraron EGFR inhibidores (erlotinib o gefitinib) en combinación con el inhibidor de mTOR (sirolimus). El argumento que condujo a asociar dos fármacos es que en los glioblastomas el EGFR está amplificado en el 40-50% de los glioblastomas. Aproximadamente un 40% de estos pacientes amplificados tienen la mutación de EGFRvIII, y aproximadamente un 40 o 50% de los glioblastomas también presentan PTEN delecciones o mutaciones. Estas alteraciones moleculares resultan en una sobreactividad proteínica y de la vía PI3K/Akt/mTOR, que provoca proliferación e inhibición de la apoptosis. Parece razonable que los tumores que tienen alterado PTEN no respondan sólo a un inhibidor de EGFR. Por ello, en este ensayo incorporaron un inhibidor de mTOR (sirolimus). Se incluyeron 28 pacientes de forma prospectiva sin limitación de tratamientos previos. Los pacientes no podían recibir fármacos inductores enzimáticos. El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión a seis meses y la toxicidad observada. Los pacientes recibían erlotinib a dosis de 150 mg diario (17 pacientes) o gefitinib (9 pacientes) a dosis de 500mg diario junto con sirolimus a dosis de 6 mg el

primer día, seguido de 4mg diarios desde entonces. Cada ciclo consistía en 28 días de tratamiento. La edad media de los pacientes era de 56 años. El Karnofsky de la serie era bajo (60%). La serie incluía 22 glioblastomas. Los otros seis pacientes con astrocitoma anaplásico habían recibido un promedio de tres líneas de tratamiento. La tolerancia de la combinación fue aceptable. Un 82% de los pacientes presentaron un rash maculopapular, generalmente de grado I - II aunque hubo un caso de grado III. El 61% presentó diarrea grado I o II, y el 29% mucositis. La mayoría de los pacientes referían fatiga moderada. Un 50% de los pacientes presentó estabilizaciones en la evaluación radiológica por resonancia a los dos meses. La supervivencia libre de progresión a los seis meses fue del 25%, y la mediana de tiempo, de 12 semanas. No se publicaron correlaciones con análisis moleculares.

De Groot *et al.* (211) publicaron un estudio fase II para el tratamiento de la recidiva con carboplatino y erlotinib. El tratamiento consistía en carboplatino (6AUC) y erlotinib a dosis de 150 mg/día con progresiva escalada a 200mg. Se analizaron inicialmente 20 pacientes. El tiempo medio a la progresión fue de 15,2 semanas (95%IC:8-28.4). Estos resultados son superiores en comparación con las series históricas (9 semanas de promedio en tiempo a progresión), pero hay que tener en cuenta que se trata de un estudio con pocos enfermos y sobre una muestra no homogénea.

Otra nueva pauta de combinación de erlotinib es la asociación en un ensayo fase I con CCI-779 (temsirolimus) (212). El fundamento de dicha asociación es que los glioblastomas expresan a menudo amplificación/mutación de EGFR e inactivación de PTEN. Aunque de forma individual estos fármacos tienen una actividad moderada, parece razonable explorar la conjunción de ambos. El *North America Brain Tumor Consortium* (NABTC) ha realizado un ensayo fase I/II en gliomas de alto grado en progresión con tratamiento combinado de erlotinib y el inhibidor de mTOR CCI-779. Los criterios de inclusión fueron enfermos con diagnóstico de progresión radiológica de glioblastoma o astrocitoma anaplásico, mayores de 18 años, índice de Karnofsky superior a 60 y reserva medular adecuada. Los pacientes no debían recibir antiepilépticos inductores enzimáticos. La dosis de erlotinib fue fija: 150 mg/día. Los pacientes recibieron primero CCI-779 a dosis de 50 mg endovenosos semanalmente, que fue ajustándose según toxicidad. La

dosis limitante de toxicidad se definió durante las primeras cuatro semanas como cualquier toxicidad hematológica grado IV, excepto grado III de trombocitopenia o cualquier toxicidad grado III no hematológica o de grado II inaceptable. La escalada se realizó en grupos de tres. La dosis máxima tolerada se definió como aquella en que no se observaba más de un evento de dosis limitante en no más de un paciente de cada seis. Hasta la fecha se han documentado 22 pacientes (15 glioblastomas). La edad media era de 54 años y el IK medio de 90. La media de tratamientos previos era de 1. Dos pacientes de tres en la rama de CCI-779 de 50 mg experimentaron DLT (rash grado 2 intolerable, grado 3 hepático y grado 3 rash). Tres de seis pacientes en la rama de 25 mg de CCI experimentaron DLT (G3 rash, G3 mucositis). Dos de los seis pacientes con la dosis semanal de 15 mg presentaron DLT rash grado 3. Seis pacientes adicionales fueron tratados con dosis de 15 mg y experimentaron sólo un rash grado 3. Esta dosis de 15 mg es la aconsejada en asociación a erlotinib a 150 mg (212).

Reardon *et al* analizaron 32 pacientes que recibieron diariamente erlotinib y sirolimus. Ninguno presentó respuestas (213).

Sathornsumetee *et al.* evaluaron la combinación de bevacizumab y erlotinib en un estudio fase 2. Bevacizumab (10 mg/kg) se administró cada 2 semanas. La PFS-6 y la supervivencia global fueron de 28% y 42 semanas, respectivamente (214).

Se ha publicado un estudio farmacocinético de las concentraciones de erlotinib en el líquido cefalorraquídeo en los gliomas (215). Buie *et al.* publicaron un estudio fase I que tenía como objetivo alcanzar la máxima dosis tolerable y la dosis limitante de erlotinib, mediante la evaluación de los niveles en líquido cefalorraquídeo cada 72 horas. Se incluyeron pacientes de más de 18 años que hubiesen recidivado tras una primera línea y tuvieran un Karnofsky de más del 60%. Los pacientes se estratificaron según el uso o no de fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos o no a niveles de 900 mg o 450 cada 72 horas. Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo fueron detectables con un rango del 1 al 3% de los picos en plasma. La supervivencia media de erlotinib es de 31 horas sin fármacos inductores y de 17 horas con fármacos inductores enzimáticos. La supervivencia media de OS-420 (el principal metabolito de erlotinib) es de 26 horas en los pacientes que no

recibieron fármacos inductores y de 14 horas en el caso de los inductores (215).

Se conoce muy poco la farmacocinética de erlotinib (216,217,218). Tras el tratamiento con erlotinib a las dosis habituales de 150 mg, las concentraciones medias en CSF de erlotinib y de OSI-420 fueron de 54 ± 30 ng/ml y $10,8 \pm 8,2$ ng/ml, respectivamente. La media de dosis que alcanza CSF fue de $5,1\% \pm 1,9\%$ para erlotinib, mientras que para OSI-420 fue de $5,8\% \pm 3,6$. Los resultados tan desalentadores quizá explican porque las dosis fuesen insuficientes. Estas consideraciones tienen relevancia práctica a la hora de considerar qué tratamiento antiepiléptico y qué dosis de erlotinib administrar(215-218).

Vivanco *et al.* demostraron que la alteración de EGFR más frecuente en glioblastomas es relativamente insensible al tratamiento con erlotinib y más sensible a otros inhibidores de EGFR (HKI-272 o lapatinib)(219).

La combinación de TMZ con afatinib (40 mg/d), un inhibidor irreversible de receptor de crecimiento epidérmico, ha sido estudiada con resultados modestos: la PFS6 fue sólo del 10% para la combinación, comparado con el 3% para afatinib solo en monoterapia. Las principales toxicidades grado 3 fueron diarrea y toxicidad cutánea(220).

10.5. Anticuerpos anti EGFR: Cetuximab.

Cetuximab, un anticuerpo quimérico de la subclase IgG1, se obtuvo originalmente de una línea celular de mieloma de ratón. El proceso de quimerización resultó en un anticuerpo con una afinidad de unión al EGFR mayor que la del ligando natural EGF (221). Cetuximab bloquea la unión del EGF y del TGF- α al EGFR, inhibiendo de este modo la activación de este receptor tirosina quinasa inducida por la unión del ligando. Cetuximab también estimula la internalización del EGFR, eliminando eficientemente el receptor de la superficie celular e impidiendo de este modo su interacción con el ligando (222).

Cetuximab se creó mediante la quimerización del anticuerpo monoclonal murino (M225) desarrollado en la Universidad de California, San Diego (223). Se construyó genéticamente clonando las cadenas pesadas y ligeras de M225

y adaptándolas para su expresión con las regiones constantes de la cadena ligera κ y la cadena pesada $\gamma 1$ humanas. En un estudio realizado *in vitro* para establecer la actividad biológica de cetuximab y su especificidad hacia el EGFR humano comparada con la de un anticuerpo murino dirigido frente al EGFR (M225), tanto cetuximab como M225 inhibieron el crecimiento de las células A431 en un grado similar, es decir, el 30% del control (221).

10.5.1 Acontecimientos adversos relacionados con cetuximab.

Se han analizado 2127 pacientes tratados con cetuximab en 33 ensayos clínicos hasta el 30 de noviembre de 2003. Se han notificado acontecimientos adversos (AA) en el 90,3% de los pacientes. Un total de 1378 pacientes (64,8%) notificaron al menos un AA de grado 3 ó 4. En 1817 pacientes (85,4%) se observaron AAs relacionados con cetuximab. En el 31,7% de los pacientes se comunicaron AAs de grado 3 o 4 relacionados con cetuximab. El AA más frecuentemente relacionado con cetuximab fue la erupción cutánea en forma de acné o similar.

Las reacciones cutáneas son los efectos adversos más comunes asociados con cetuximab (76,2% grados 1-4, 11,1% grados 3 o 4). Suelen presentarse como una erupción semejante al acné o, con menos frecuencia, como trastornos ungueales. Se cree que la etiología de la erupción cutánea acneiforme es el resultado de la unión de cetuximab al EGFR de las células de la epidermis,

La erupción cutánea acneiforme (72,4% grados 1-4) suele acontecer en las tres primeras semanas de tratamiento en la cara, en la parte superior del tórax y en la espalda, aunque a veces se extiende a las extremidades. Aparece en forma de lesiones pustulosas o foliculares múltiples, caracterizadas histológicamente como perifoliculitis linfocítica o foliculitis superficial supurativa. Tiende a resolverse sin secuelas con el tiempo después de la interrupción del tratamiento. En pacientes que han recibido cetuximab en dosis inferiores a 100 mg/m², apenas se han notificado casos de erupción acneiforme, que en todo caso se han limitado a los grados 1 y 2. Se ha establecido una clara correlación entre la aparición de toxicidad cutánea y la eficacia del tratamiento, tanto en respuesta como en tiempo hasta la progresión y supervivencia. En el

glioblastoma, esta correlación entre rash y respuesta no ha quedado claramente definida como en otras patologías como, por ejemplo, en pulmón y colon (222). Las alteraciones ungueales son otra manifestación dermatológica característica pero menos frecuente (10,8% grados 1-4, 0,3% grados 3 o 4), que se presenta en distintos grados de dolor, sensibilidad y aparición de fisuras en la parte más distal de los dedos. Estos pacientes desarrollaron una inflamación paroniquial asociada con una hinchazón de los pliegues ungueales laterales de los dedos de las manos o de los pies. Los dedos afectados más frecuentemente son los dedos gordos de los pies y los pulgares. En un paciente también se afectó el dedo corazón. En algunos casos la hinchazón de los pliegues ungueales laterales se asoció a cambios de tipo granuloma piogénico friable que sangraba al mínimo traumatismo. El mayor alivio sintomático se consiguió con baños y con el acolchamiento de las áreas afectadas. Por las informaciones proporcionadas por los investigadores, se sabe que los trastornos ungueales pueden persistir hasta dos meses después de la interrupción de cetuximab. Además, se han observado reacciones de hipersensibilidad de grado 3 o 4 (incluyendo reacciones alérgicas y anafilácticas), caracterizadas por el comienzo rápido de la obstrucción de las vías respiratorias (broncospasmo, estridor, ronquera), urticaria y/o hipotensión, en el 2,4% de los pacientes tratados con cetuximab. Aproximadamente el 80% de todas las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad se produjeron durante la primera infusión de cetuximab y se observaron durante la infusión o en la hora siguiente a su finalización.

Antes de la primera administración de cetuximab, hay que pretratar a los pacientes con un antihistamínico. También se recomienda este tratamiento previo antes de todas las infusiones posteriores de cetuximab, ya que algunos pacientes experimentaron su primera reacción alérgica o de hipersensibilidad grave durante infusiones posteriores. En los estudios realizados con cetuximab hasta la fecha, los pacientes que experimentaron reacciones graves recibieron un tratamiento convencional y todos, salvo uno, se recuperaron sin secuelas y fueron retirados de los correspondientes estudios. La aparición de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad no parece estar relacionada con la monoterapia o la terapia de combinación, la enfermedad subyacente ni la exposición previa a los anticuerpos monoclonales murinos. Las reacciones

alérgicas o de hipersensibilidad leves a moderadas pueden controlarse generalmente ralentizando la velocidad de infusión de cetuximab.

10.5.2. Cetuximab en gliomas malignos:

Cetuximab, el primer anticuerpo monoclonal dirigido al EGFR aprobado para el tratamiento del cáncer, se une tanto al EGFR como a la variante mutada EGFRvIII, inhibiendo de este modo la actividad de ambos tipos de receptores. Además, cetuximab estimula la internalización del EGFR, eliminando eficientemente el receptor de la superficie celular e impidiendo de este modo su interacción con el ligando (221). Se ha observado que cetuximab promueve también la internalización de EGFRvIII, logrando que el 50% de los complejos cetuximab-EGFRvIII se internalicen a las tres horas de tratamiento, lo cual disminuye la fosforilación y la actividad del EGFRvIII en un 80% (222). Cetuximab estimula también a las células efectoras inmunitarias citotóxicas contra las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, ADCC) (212).

En estudios preclínicos, cetuximab posee un efecto antitumoral y radiosensibilizador en glioblastomas. Existen estudios *in vitro* que demuestran que cetuximab inhibe el crecimiento de líneas celulares derivadas de varios tumores, entre los que se incluyen los cerebrales (223). Este mismo autor ha demostrado también el efecto antitumoral de cetuximab tanto *in vitro* como *in vivo* (224). En estos estudios *in vitro* con líneas celulares de glioblastoma expuestas a cetuximab, se observó actividad citotóxica y apoptosis en las tres líneas celulares que presentaban amplificación del gen EGFR, y una disminución del VEGF en todas las líneas celulares independientemente de la amplificación del gen EGFR. Además, cetuximab también ha demostrado su eficacia de forma evidente en modelos *in vivo* con glioblastoma humano que presentaban amplificación del gen EGFR implantado en el cerebro de ratones. Después del tratamiento intraperitoneal durante cinco semanas con cetuximab, se observó una importante inhibición del crecimiento del tumor así como un incremento del 200% en la mediana de supervivencia (225). Posteriormente, este mismo autor implantó líneas celulares de glioblastoma que presentaban amplificación del gen EGFR a nivel intracraneal en ratones desnudos, logrando

un aumento significativo de la mediana de supervivencia de más del 900% con la administración sistémica de cetuximab con respecto a los controles. Además, la combinación de cetuximab con radioterapia o quimioterapia logró mejorar la mediana de supervivencia con respecto a cada tratamiento individual tanto *in vivo* como *in vitro* (225).

Sadones *et al.* comunicaron los resultados de un estudio fase II en glioblastoma (226). Estos autores diseñaron un estudio fase II según el modelo de Simon en dos pasos. El primer paso busca una respuesta como mínimo en los trece primeros pacientes incluidos. Cetuximab se administró a dosis de 400 mg/m² en el día 1 (infusión de dos horas) y posteriormente dosis de 250 mg/m² semanal (en infusión de una hora). Entre mayo y diciembre de 2005 se incluyeron 17 pacientes: 10 sin amplificación de EGFR, 4 con amplificación de EGFR y 3 pendientes de investigar. La edad media de la muestra era de 51 años. La toxicidad en los primeros 94 ciclos fue foliculitis grado I/II en todos los pacientes. La toxicidad grado 3 en forma de trombocitopenia se observó en un paciente, disminución de conciencia en un paciente, confusión en un paciente, e infección bacteriana en un paciente. Se evaluaron para respuesta 13 enfermos. Once de ellos presentaron progresión y dos estabilizaciones. El estudio concluyó con que cetuximab se podía administrar con seguridad en estos pacientes.

Así mismo, existen estudios de casos aislados tratados con cetuximab con respuestas espectaculares (227).

Cetuximab presenta un perfil terapéutico y de Seguridad esperanzador para considerar combinarlo con quimioterapia y radioterapia, ya que aumenta la eficacia de estas dos aproximaciones terapéuticas en distintos tumores que expresan el EGFR, y además sin incrementar la toxicidad asociada. Está bien establecido que el EGFR se correlaciona con mal pronóstico y resistencia a la quimioterapia, por lo que la investigación de la combinación de temozolamida y cetuximab como pauta neoadyuvante potencialmente muy activa fue testada. Combs *et al.* publicaron un estudio fase I/II en el que probaban la efectividad de cetuximab, radioterapia y temozolamida en glioblastoma. En un primer paso se escaló la dosis de temozolamida desde 50 hasta 75 mg/m² junto con radioterapia. La combinación resultó segura con las dosis estándar de 75 mg/m² de temozolamida y cetuximab 400mg/m² en la primera semana y 250

mg/m² .Se estudió en 46 pacientes (228).

El grupo de Crombet Ramos *et al.* (229) describe un ensayo en enfermos con glioma recidivado tratado con h-R3, un anticuerpo humanizado que reconoce un epitopo localizado en el dominio extracelular de EGFR. El anticuerpo se obtuvo trasplantando la región determinante de regiones CDR del anticuerpo murino egfr/r3 (IgG2a) a un modelo humano. Nueve pacientes recurrentes al tratamiento convencional fueron tratados en un estudio piloto con cuatro dosis intravenosas del anticuerpo murino de egf/r3. Uno de los pacientes desarrolló una reacción alérgica grado IV. Ocho de los nueve pacientes presentaron estabilización de la enfermedad tras seis meses de tratamiento. El estudio fase I/II se fundamentó en la administración de seis infusiones semanales de h-R3 a dosis de 200mg hasta una dosis total acumulada de 1200 mg. Este anticuerpo se administra intravenoso en una hora. El estudio reclutó 29 pacientes entre febrero de 2002y febrero de 2004. Se incluyeron pacientes recién diagnosticados para ser tratados con radioterapia junto al anticuerpo (la mayoría fueron tratados con resección parcial o biopsia).La edad media era de 45 años y el índice de Karnofsky de 80.No se observaron toxicidades grado 3 o 4. Ocho pacientes desarrollaron toxicidad grado 1-2 consistente en escalofríos, náuseas, fiebre, astenia, anorexia, somnolencia, cefalea, e incremento de fosfatasa y transaminasas. Ningún paciente desarrolló un rash acneiforme o reacción alérgica. La respuesta objetiva fue del 37,9% (17%CR, 20% PR). La enfermedad estable se documentó en el 41% de los casos, y la supervivencia media fue de 17,4 meses. La supervivencia a los 12 y 18 meses fue del 75% y 53%. La combinación de radioterapia y h-R3 se reveló segura y efectiva contra los glioblastomas.

Emrichet *al.* publicaron un estudio fase II (230) en el que se probaba administrar de forma adyuvante e intravenosa un anticuerpo monoclonal con radioiodo 125. El anticuerpo usado fue sintetizado en la Universidad de Hahnemann contra EGFR (anticuerpo 425, alfa-EGF-R Mab 425) unido a iodo 125 y se usó de forma adyuvante a pacientes operados de gliomas de alto grado. Se incluyeron 180 pacientes (118 glioblastomas).La dosis se administraba con una media de tres inyecciones intravenosas. La dosis media fue de 140 mCi (5.2 GBq). La edad media de la serie fue de 54 años en los

casos de glioblastoma. El índice de Karnofsky era del 80%. El seguimiento fue de cinco años. El 75 % de los glioblastomas se trató con cirugía *debulking* y el 25% únicamente con biopsia. Sólo un paciente que recibió una dosis única tuvo una reacción aguda que obligó a parar. La toxicidad documentada fue mínima y, de hecho, ningún paciente requirió hospitalización por este motivo. La supervivencia media para los glioblastomas fue de 13,4 meses. Los autores sugirieron que este tratamiento podía recomendarse asociado a cirugía y radioterapia estándar.

Una nueva molécula con actividad antiEGFR, nimotuzumab, se ha documentado efectiva como tratamiento a la recidiva en un fase II (U.Bode)(231).

El tratamiento consiste en una inducción semanal de 150 mg/m² de nimotuzumab durante seis semanas y, en caso de no progresión, se consolida con cuatro ciclos cada tres semanas. La documentación de la respuesta se realizó por RNM en las semanas 8 y 21. Se analizaron 47 pacientes pediátricos, se objetivaron 14 respuestas con criterios RECIST (cuatro respuestas parciales). La supervivencia media fue de 4,4 meses (10 meses en los que respondieron).

10.6. Administración intracavitaria de radionúclidos antiEGFR.

La administración intracavitaria de terapia con radionúclidos se ha considerado como una probable opción. El grupo de Carlsson *et al.* (232) ha estudiado la posibilidad de administración intralesional. Dichos autores han revisado la bibliografía e informan de una serie con 16 enfermos de su centro en Suecia. La hipótesis para aplicar dicho tratamiento se fundamenta en que las células del glioma migran hacia el cerebro normal. Para el éxito terapéutico las células que migran fuera de la cavidad operada deben ser desactivadas por agentes terapéuticos. Una de las razones del alto número de recidivas son las células de glioma en áreas periféricas del área de resección. Se ha documentado que las células de glioma que han migrado poseen un índice de proliferación bajo y distinto fenotipo que las células originarias del tumor. Se ha documentado que la migración se asocia a malignidad y que la malignización se asocia a altos niveles de expresión de EGFR. Si la expresión de EGFR

parece relevante en las células peritumorales, el matar dichas células con agentes antiEGFR puede ser una opción racional. Zalutsky describió los ensayos clínicos usando fármacos contra la matriz extracelular, especialmente la tenascina como diana a anticuerpos unidos a I131 o Y90. Parecía que dichos ensayos aumentaban marginalmente la supervivencia respecto a las terapias convencionales.

Otras opciones intralesionales en gliomas han sido la inyección de péptidos análogos a la somatostatina, aunque los resultados sólo parecen ser esperanzadores en gliomas de bajo grado. Se conoce muy poco sobre las limitaciones de penetración de los agentes terapéuticos. Un punto crítico para la difusión de los fármacos es la herida de la operación. Hay algún estudio que ha demostrado que la penetración es mayor en la inyección intratumoral respecto a la administración intracavitaria. Una de las dianas para la terapia intracavitaria es el receptor de EGFRvIII expresado en la membrana celular como señal sin un ligando conocido. Existen tres tipos de radionucleótidos que pueden considerarse para el tratamiento intracavitario en glioma: emisores alfa, emisores beta y emisores auger. Generalmente, los emisores alfa son la mejor alternativa para el tratamiento de gliomas. La razón es que los emisores alfa poseen una alta transferencia lineal de energía y una alta efectividad relativa biológica. Su rango es corto, de 50 a 100 micrometros, y los radionúclidos propuestos son At211, Bi213. El problema práctico es su corta vida media, de 7,2 y 1 hora, respectivamente. Los emisores de beta parecen una opción más razonable para los acúmulos grandes de células (>0.5 cm de diámetro). Desafortunadamente, también incrementan la toxicidad para los tejidos normales. Suele usarse Y90 o I131. La penetrancia es de 5mm y 0,9mm, respectivamente. Los emisores auger emiten electrones de baja energía. El más usado es I125. Dichos agentes pueden combinarse con los diferentes inhibidores de EGFR (cetuximab, erlotinib, gefitiib, ...) con el fin de aumentar la eficacia. Los autores revisaron de forma exhaustiva 16 pacientes y sus niveles de EGFR, y si estaba expresado de forma homogénea o no. En la mayoría de casos (doce de dieciséis) la tinción fue homogénea a lo largo de las áreas tumorales.

En las células peritumorales que infiltran el cerebro normal, las células expresan niveles mayores de EGFR en comparación con las células normales.

Los autores sugieren que las moléculas de bajo peso son más prometedoras que los anticuerpos para su uso intravascular por su poder de penetración. El principal problema puede ser la variabilidad de expresión de EGFR y que ello limite la penetración de los agentes antiEGFR. La serie de estos autores, con la mayoría de enfermos expresando de forma homogénea la tinción de EGFR, es similar en las diferentes áreas del tumor. Este hallazgo es curioso, dada la inestabilidad genómica que caracteriza la mayoría de gliomas (232).

Conclusiones.

Diferentes datos apuntan a que la disregulación de HER1/EGFR juega un papel importante en la progresión de los tumores sólidos, especialmente en glioblastoma. EGFR es un importante mediador de la proliferación, invasión y supervivencia de las células mediante la regulación de la cascada de ciertas señales intracelulares, como la vía de ras y PI3K. Por ello, se han diseñado las estrategias expuestas en esta revisión para combatir la enfermedad actuando sobre esta diana. En este sentido, erlotinib, gefitinib y cetuximab han tenido efectividad en modelos preclínicos. De entre los tres, erlotinib parece tener una mayor efectividad sobre EGFRvIII; sin embargo, estas diferencias de efectividad también podrían explicarse por las dosis administradas, ya este respecto conviene señalar que erlotinib ha sido administrado en los ensayos a la dosis máxima tolerada. La respuesta a estos fármacos no se correlaciona con la expresión de EGFR, pero puede estarlo a otras mutaciones en el receptor (distintas a EGFRvIII) todavía no identificadas. Tenemos el ejemplo del cáncer de pulmón, donde ciertas mutaciones permiten prever con una alta probabilidad la respuesta a estos fármacos y, en consecuencia, ayudan a seleccionar el tratamiento antes de cualquier administración. En un futuro los ensayos deberán delimitar en el glioblastoma qué papel juegan los inhibidores de EGFR y qué subgrupo de pacientes se benefician realmente. Parece racional que la preselección del tratamiento según el perfil genético de los enfermos también llegue al tratamiento asistencial de los glioblastomas (en otros tumores como, por ejemplo, el de mama ya es práctica habitual que al 20% de las pacientes que son her2positivas se les administre herceptin tanto en adyuvancia como en enfermedad avanzada). El reto de los próximos años será delimitar qué enfermos podemos beneficiar con los nuevos fármacos, entre ellos los

inhibidores de EGFR. La única forma de poner de manifiesto este beneficio de forma realista exigirá diseñar ensayos prospectivos que puedan responder a si un determinado perfil previo a un tratamiento (que condicione la pauta de tratamiento) puede trasladarse a un beneficio clínico (por ejemplo, si pacientes con glioblastoma que presentan EGFRvIII y PTEN conservados se benefician claramente de administrar un inhibidor de EGFR en solitario o asociado a otros fármacos).

11) TRATAMIENTO DE SOPORTE DE LOS TUMORES CEREBRALES

El abordaje terapéutico de los tumores cerebrales puede dividirse en dos partes entrelazadas, el tratamiento de la lesión en sí misma y el de los síntomas generados por ésta. No obstante, el tratamiento específico de la lesión puede incidir en un control beneficioso de los síntomas y a veces, este tratamiento específico puede generar nuevos síntomas. Debido a la complejidad de las manifestaciones sintomáticas y la variedad de opciones terapéuticas que disponemos en la actualidad, el tratamiento de los tumores cerebrales debe abordarse desde una óptica multidisciplinar, con la intervención y coordinación de los distintos especialistas implicados. Las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la lesión en si misma, son la cirugía, la radioterapia y distintos esquemas de quimioterapia (QMT). Para el tratamiento de los síntomas, disponemos de todo un arsenal terapéutico que iremos describiendo en este capítulo. Un uso correcto de todas las opciones disponibles, permite mejorar no sólo la supervivencia, sino la calidad de vida de estos enfermos (233).

11.1. Tratamiento corticoideo:

Los glucocorticoides se encuentran entre los fármacos más usados en neuro-oncología. Aunque utilizados desde hace décadas, las bases del conocimiento que tenemos sobre sus indicaciones de uso, la magnitud del beneficio aportado, la posología y la duración del tratamiento siguen siendo bastante empíricas. La principal indicación en neurooncología es para el tratamiento de los síntomas generados por el edema vasogénico peritumoral. Esta alteración consiste en un aumento de la permeabilidad capilar debida por una parte, a una pérdida de la continuidad del endotelio no fenestrado cerebral y por otra, a la inmadurez de la neovascularización asociada a las lesiones, junto con alteraciones en la expresión de los canales de agua de las membranas astrocitarias de la barrera hematoencefálica (BHE) o de las células gliales tumorales. Este edema contribuye a aumentar el efecto de masa de la lesión tumoral y consecuentemente incrementa la presión intracraneal y el déficit neurológico asociado. Los corticosteroides actúan estabilizando la BHE y

disminuyendo la formación del edema, por mecanismos aún no completamente dilucidados (234).

Por otro lado, en estos pacientes los corticoides también pueden ser útiles para controlar síntomas como el dolor, las náuseas, los vómitos y para incrementar el apetito. Otra característica de los corticoides es el efecto citolítico sobre los linfomas, provocando incluso una desaparición temporal de la lesión y consecuentemente de los síntomas generados por ésta. Por tanto, ante una sospecha de linfoma cerebral debería retrasarse su uso hasta el momento de la realización de la biopsia.

11.1.1 Corticoide de elección y eficacia del tratamiento:

El corticosteroide más comúnmente usado en neurooncología por su prolongada vida media (36-54h), por su escaso efecto mineralocorticoide y por su potencia antiinflamatoria, es la dexametasona; si bien no se han realizado estudios comparativos de eficacia entre los distintos glucocorticoides. Tampoco se ha comparado formalmente la eficacia de ningún corticoide respecto otra medicación antiinflamatoria.

El efecto clínico de la dexametasona es rápido, observable a las 24-72 horas de iniciar el tratamiento en la mayoría de los pacientes, aunque la mejoría clínica no se traduce en una disminución del edema en la neuroimagen. Las tasas de respuesta al tratamiento en aquellos trabajos en que los criterios de respuesta están detallados, son de entre un 15-30%. El beneficio de los corticoides es mayor sobre los síntomas secundarios a la hipertensión endocraneal y sobre el déficit neurológico de reciente instauración, más que sobre el déficit neurológico focal por compresión directa del tumor o el déficit de mayor duración. Además, los corticoides no aportan prácticamente ningún beneficio en el control de las crisis comiciales o en la mejora de la disfunción cognitiva en el contexto de una presión intracraneal normal.

11.1.2 Indicaciones de tratamiento corticoideo:

En base a la evidencia del análisis de distintos estudios sobre la relación

entre beneficio y toxicidad de la terapia corticoidea, el tratamiento estaría indicado únicamente en dos situaciones. La primera, para el edema sintomático, no recomendándose en aquellos pacientes asintomáticos, ni de modo profiláctico aunque vayan a recibir radioterapia (grado evidencia B). Una posible excepción sería en pacientes con lesiones en fosa posterior que serán tratados mediante radiocirugía. La segunda indicación del tratamiento corticoideo sería durante y los días posteriores a la cirugía, procediéndose a una reducción paulatina después del proceso quirúrgico.

Al estar indicado el tratamiento únicamente en situaciones donde el edema sea sintomático, sería aconsejable un control cercano de los pacientes, sobre todo cuando reciben tratamientos que puedan incrementar el edema, cualquier modalidad de radioterapia o cuando la cirugía realizada no haya consistido en una amplia resección (235).

11.1.3 Esquemas de tratamiento corticoideo:

No ha sido establecida una clara asociación dosis-efecto en la mejora de los síntomas neurológicos con los esteroides. En el único estudio aleatorizado existente, donde se comparó la eficacia sobre los síntomas de distintas dosis de dexametasona, no se observaron diferencias entre dosis de 4, 8 y 16 mg. En cambio, sí se produjo una mayor incidencia de efectos secundarios a los 28 días en los pacientes que recibían 16 mg. Además, dada la vida media de la dexametasona, una dosis repartida en una o dos tomas al día es suficiente. Así pues, la pauta de administración recomendada (figura 2), sería iniciar el tratamiento cuando existan síntomas o déficits neurológicos con dexametasona oral en dosis de 4 a 8 mg cada 24 horas, repartidas en una o dos tomas. La situación se reevalúa cada 48-72 horas y, si existe empeoramiento o aparición de nueva clínica, se incrementa la dosis 4 mg cada 48-72 horas. Si persiste o progresa el deterioro clínico, puede aumentarse la dosis hasta un máximo de 24 mg cada 24 horas. No se ha demostrado que dosis superiores sean más eficaces y sí se asocian a una mayor incidencia de efectos secundarios. La excepción a esta pauta se da cuando existen síntomas y signos de hipertensión intracraneal grave, donde debemos iniciar la administración de dexametasona a 24 mg cada 24 horas y valorar añadir manitol intravenoso

(dosis de 1 mg/kg cada 6-8 h) durante 48 horas. Si los síntomas se estabilizan o mejoran pasadas 48-72 horas, se iniciará un descenso paulatino de 4 mg cada 48-72 horas hasta intentar suprimir el tratamiento. Si durante la pauta descendente reaparece o empeora la clínica, se debe retomar la dosis inmediatamente anterior.

11.1.4 Efectos adversos:

Aunque sus efectos beneficiosos son importantes y de instauración rápida, su administración prolongada se acompaña de múltiples efectos secundarios que pueden disminuir la calidad de vida de los pacientes (Tabla 6). La mitad de los pacientes en tratamiento esteroideo desarrollarán toxicidad y hasta un 20 % de éstos requerirán hospitalización por este motivo.

Entre los distintos efectos secundarios, los más frecuentes son la hiperglicemia y la miopatía. Entre un 10-60 % de pacientes con tumores cerebrales primarios o metastáticos que tomen esteroides desarrollarán miopatía corticoidea. La toma prolongada por más de dos semanas conducirá indefectiblemente al desarrollo de la miopatía. La dexametasona es el glucocorticoide que presenta mayor incidencia de miopatía. Además, si es administrada a altas dosis (≥ 16 mg), la miopatía afecta a la mayoría de pacientes (60%), aparece rápidamente y repercute sobre la función respiratoria, incluso en ausencia de debilidad en extremidades.

Otros efectos secundarios muchas veces infravalorados, pero que influyen directamente en la calidad de vida del paciente, son el insomnio, el temblor, cambios de carácter, visión borrosa y el fenotipo cushingoide.

11.1.5 Profilaxis y tratamiento de los efectos secundarios:

En la prevención de la miopatía es recomendable la realización de actividad física. Una vez instaurada la miopatía, no hay otro tratamiento que la reducción y suspensión del corticoide. Una vez interrumpidos, la mayoría de los pacientes se acabarán recuperando.

Aunque está muy implementada la administración conjunta de dexametasona y protectores gástricos, la asociación entre riesgo de

hemorragia digestiva y esteroides no se sustenta en ninguna evidencia firme. Por este motivo, se aconseja administrar medicación gastroprotectora únicamente en aquellos pacientes con antecedentes de úlcus, anticoagulados o que reciban altas dosis de corticosteroides.

En cuanto a las complicaciones infecciosas, la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol para el pneumocystis carinii o de antifúngicos tópicos para la candidiasis orofaríngea, sólo estarían recomendadas en aquellos pacientes que van a recibir tratamiento corticoideo por más de 8 semanas.

Respecto a los trastornos del comportamiento, los cuadros graves son raros y el tratamiento de estos es la retirada del corticoide, si es posible, y/o la administración concomitante de un antipsicótico. La psicosis que pueda ocurrir durante el curso de un tratamiento corticoideo, no predispone a su recurrencia durante otro curso de tratamiento.

La osteoporosis producida por los esteroides debería ser tratada mediante la administración de suplementos de calcio, vitamina D y bifosfonatos en los pacientes que reciban tratamiento durante al menos 12 semanas. Ha de considerarse como un riesgo añadido la administración concomitante de anticomiciales, ya que también producen osteopenia. Una vez la osteoporosis ha producido fracturas, su tratamiento es el convencional. Especial mención merecen los procedimientos de vertebroplastia que mediante técnicas poco invasivas, son eficaces para aliviar el dolor de forma inmediata y evitan largos periodos de encamamiento (236).

11.1.6 Interacciones con otros fármacos:

La fenitoína y otros fármacos inductores del metabolismo hepático, reducen las concentraciones plasmáticas de dexametasona (hasta un 50%), disminuyendo por tanto la posibilidad de aparición de efectos adversos, pero al mismo tiempo reducen el potencial beneficio que aporta la terapia corticoidea. Paralelamente, se ha descrito que la dexametasona también puede actuar como inductor del citocromo CYP3A4, alterando el metabolismo de algunos fármacos citotóxicos.

Otras teóricas interacciones, aunque no demostradas a nivel clínico, son la disminución de la difusión de los fármacos citotóxicos al restablecerse la

impermeabilidad de la BHE y la sobreexpresión en ésta, de las proteínas transportadores de fármacos P-glicoproteínas (P-gp), interactuando de este modo con la eficacia de los citotóxicos y antiepilépticos (233).

11.2 Tratamiento anticomicial:

Las crisis epilépticas son un problema frecuente en el paciente oncológico, su mal control tiene un importante impacto en la calidad de vida, junto con un aumento prematuro de la morbi-mortalidad. Entre un 20-40% de los pacientes con tumores cerebrales experimentarán crisis comiciales como síntoma inicial de su enfermedad, y hasta un 20-45% las acabará desarrollando. No hay que olvidar que existen otras potenciales causas de crisis, como las expuestas en la tabla 7.

11.2.1 Epidemiología y evolución de las crisis en los tumores cerebrales:

La incidencia de crisis epilépticas varía en función de la edad del paciente, el tipo y grado histológico del tumor (Tabla 8) y de su localización. Las crisis son más frecuentes en los tumores de localización supratentorial, con afectación cortical, incrementándose la probabilidad de padecer crisis a medida que su localización se aproxima al surco central de Rolando.

En cuanto a la evolución de la epilepsia tumoral, las crisis que aparecen durante el curso de la enfermedad responden mejor al tratamiento que las de inicio. Asimismo, las crisis que han sido controladas al inicio de la enfermedad pero que reaparecen con la recurrencia del tumor, también son más refractarias al tratamiento. Los tumores de bajo grado suelen ser más refractarios al tratamiento que los de alto grado y el riesgo de aparición de estatus epiléptico en estos pacientes es del 4-12% (237).

11.2.2 Problemas en el manejo con antiepilépticos en pacientes oncológicos:

El paciente oncológico, por las características que le confiere su enfermedad, difiere del enfermo epiléptico habitual. Los principales problemas que presenta el uso de antiepilépticos en estos enfermos son:

1. Interacciones medicamentosas:

La mayor parte de los fármacos son metabolizados por el sistema oxidativo del microsoma hepático citocromo P450 (CYP450) junto con las enzimas de glucorinación. Debido a que los fármacos antiepilépticos (FAE), los quimioterápicos y los corticoesteroides son sustrato del sistema CYP450, estos pueden interactuar competitivamente por sus isoenzimas o alterar la metabolización de uno de los otros fármacos, ya sea por inducción o inhibición del propio sistema enzimático). La mayoría de los FAE clásicos son inductores de las principales isoenzimas del sistema CYP450, excepto el ácido valproico que actúa como inhibidor. Aunque la aparición de nuevos fármacos antiepilépticos (NFAE), con una metabolización independiente o más selectiva del sistema CYP450, los hace fármacos con un mejor perfil de efectos adversos, éstos no han demostrado una mayor eficacia en el control de las crisis que los FAE clásicos.

Las interacciones de los FAE con la metabolización hepática pueden provocar disminuciones de las concentraciones séricas de los citostáticos y a la inversa, aquellos FAE que inhiban el CYP450 pueden aumentar la toxicidad de la QMT administrada. De todos modos, sigue existiendo una evidencia no concluyente, y hasta contradictoria, sobre el potencial efecto negativo en la supervivencia de los FAE inductores. En cuanto a los FAE inhibidores, únicamente en estudios retrospectivos se han reportado incrementos de la toxicidad al combinar valproato con cisplatino, etoposido, fotemustina y nitrosureas.

Asimismo, al interactuar también los citostáticos sobre el CYP P450, sobre la absorción del FAE o sobre su unión a proteínas plasmáticas, éstos pueden producir una reducción de la eficacia de los antiepilépticos o un aumento de su toxicidad. Un ejemplo objetivado sería el incremento de

toxicidad de la fenitoína al combinarse con 5-fluoracilo y tamoxifeno.

Recordar también que la dexametasona es sustrato del CYP450 y actúa generalmente como inductor de éste, pudiendo disminuir la eficacia tanto de los FAE como de los QMT. Así mismo, los FAE inhibidores pueden aumentar potencialmente la toxicidad de los corticoides.

Otras interacciones a considerar son las combinaciones entre los distintos antiepilépticos, situación a veces necesaria para el buen control de las crisis en estos pacientes (Tabla 9,10).

Finalmente, tener en consideración el posible estado de desnutrición o de hipoproteinemia en estos enfermos, por lo que la fracción libre del FAE a las dosis habitualmente prescritas, puede ser mayor, facilitándose así, la intoxicación. Sobre todo en los FAE que presentan una fuerte unión a proteínas, como la fenitoína y el ácido valproico. (238).

2. Toxicidad hematológica:

Un efecto secundario conocido, aunque muy infrecuente de los FAE, son las discrasias sanguíneas severas. Sin embargo, la administración concomitante de QMT junto con FAE, incrementa la proporción de efectos tóxicos hemáticos, probablemente en relación a las interacciones a nivel metabólico que se establecen entre ambos. (237).

3. Toxicidad sobre el sistema nervioso central (SNC):

Los pacientes con tumores cerebrales son más susceptibles que los pacientes epilépticos no neoplásicos a sufrir los efectos secundarios de los anticomociales sobre el sistema nervioso, incluso usando dosis menores. Los principales efectos adversos de los antiepilépticos son la sedación, las alteraciones cognitivas y los cambios caracteriales, siendo los niños y las personas mayores la población más susceptible. A parte, la intoxicación por estos puede provocar encefalopatía o algún déficit focal neurológico, dependiendo del antiepiléptico usado. El fenobarbital tiene el perfil de efectos secundarios cognitivos más desfavorable, las benzodiazepinas alteran los niveles de atención, concentración y la memoria, además pueden provocar inestabilidad en la deambulación. Entre los NFAE, el topiramato puede provocar afasia de expresión y alteraciones mnésicas y el levetiracetam hipersomnia y cambios caracteriales. En general, todos los FAE gabaérgicos (fenobarbital, benzodiazepinas, vigabatrina, tiagabina y topiramato) tienen

efectos sedativos y pueden inducir trastornos depresivos, por el contrario el valproato y la lamotrigina tienen propiedades antidepressivas. No hay que olvidar que los FAE clásicos como la fenitoína pueden provocar nistagmus y ataxia, la carbamacepina o la oxicarbacepina ataxia, sensación de inestabilidad, síndrome vertiginoso y diplopia. Finalmente, el ácido valproico puede causar fatiga, temblor postural, y infrecuentemente parkinsonismo o encefalopatía hiperamonémica. Conocer estos efectos tóxicos es importante, ya que pueden inducir a una falsa valoración de progresión de la enfermedad.(237).

4. Síndrome de hipersensibilidad:

Este consiste en un rash muco-cutáneo, fiebre, adenopatías y eosinofilia que puede evolucionar hacia un síndrome de Stevens-Johnson. Su incidencia es muy baja, aunque se ha especulado sobre un riesgo incrementado de este síndrome cuando los antiepilépticos se administran junto con radioterapia, pero el nivel de evidencia es producto de observaciones aisladas.

11.2.3 Abordaje diagnóstico:

Ante un enfermo con cáncer conocido que ha presentado una crisis comicial, se tiene que valorar en primer lugar, el estado neurológico previo y posterior a la crisis, con especial atención a la aparición de nueva focalidad neurológica y/o presencia de desorientación o confusión que pueda sugerir estado encefalopático. Aunque, no hay que olvidar que los pacientes con lesiones cerebrales pueden presentar parálisis postcríticas prolongadas. En esta situación, puede ser de ayuda la electroencefalografía para realizar el diagnóstico diferencial entre estatus epiléptico, encefalopatía o estado postcrítico prolongado. En segundo lugar, revisar el tratamiento QMT o antibiótico recibido, así como su vía de administración. Algunos de estos fármacos son epileptogénicos (tabla 11). En tercer lugar, comprobar la posible existencia de un síndrome febril previo o en el momento de la valoración, realizar una analítica general que incluya glucosa, ionograma con magnesio, albúmina y niveles plasmáticos del FAE que esté tomando. Si hay sospecha de infección, realizar punción lumbar si no hay signos de hipertensión endocraneal. No olvidar la revisión de medicación concomitante o problemas

de absorción como las diarreas, ya que puedan haber alterado la farmacocinética de los FAE. Posteriormente realizar una prueba de neuroimagen, preferiblemente una RMN cerebral, ya sea para descartar metástasis cerebrales, progresión del tumor primario o bien, complicaciones asociadas a la tumoración o al tratamiento recibido. Finalmente, corregir activamente cualquier alteración detectada en las pruebas anteriores.

Aunque las crisis pueden presentar una historia natural independiente a la del tumor subyacente, la aparición de nuevas crisis cuando estas se habían controlado, el cambio en su frecuencia o en las características fenotípicas de éstas, a menudo son un heraldo indicativo de progresión de la enfermedad. Por tanto, si se da esta circunstancia, aunque se haya hallado alguna causa desencadenante de la crisis, sería recomendable de todos modos, practicar una RMN.

11.2.4 Recomendaciones sobre el tratamiento de las crisis:

El objetivo ideal es mantener al paciente en monoterapia con un buen control de las crisis y el menor número de efectos adversos. Si a pesar de esto, el paciente requiere politerapia, las combinaciones de fármacos que actúan por diferente mecanismo, son probablemente más beneficiosas. Priorizar el uso de fármacos con presentación comercial endovenosa, ya que son pacientes que requerirán cirugía, con riesgo de padecer estatus epilépticos o periodos postcríticos prolongados. Aunque no existe una guía indiscutible, podemos marcar una serie de consejos razonables a la hora de tratar a estos pacientes (Tabla 12).

En primer lugar, no administrar profilaxis antiepiléptica en los pacientes con tumores cerebrales (evidencia grado I). No se ha demostrado que su dispensación reduzca la incidencia de crisis ni el tiempo libre de éstas, y además, se incrementan las posibilidades de sufrir efectos adversos. Únicamente se acepta su uso profiláctico previo a la cirugía, pero éste se debe suspender una semana después del acto quirúrgico. En este punto existe evidencia contradictoria sobre su utilidad y sobre el fármaco de elección. La fenitoína y la carbamazepina han mostrado su eficacia en meta-análisis, estudios menores retrospectivos, señalan también la oxcarbacepina y el

levetiracetam como de utilidad.(239,240).

En segundo lugar, en los pacientes que ya han sufrido una crisis epiléptica, el perfil idóneo del fármaco a usar sería uno sin interacciones con el sistema de isoenzimas CYP450 y que se una débilmente a proteínas. A priori, estas condiciones las presentarían los NFAE, pero la experiencia en su uso en pacientes con tumores es limitada y muchos de ellos no están exentos de problemas. La oxcarbazepina a dosis superiores de 200 mg actúa como inductora enzimática, la lamotrigina presenta frecuentemente toxicidad cutánea y el escalado de dosis es lento; el topiramato puede provocar hasta en un 10% de los pacientes focalidades neurológicas deficitarias, además es un inductor parcial hepático, provoca caquexia y cierto grado de acidosis metabólica; la gabapentina es un anticomitial de débil potencia que requiere dosis altas para ser eficaz, con el riesgo de toxicidad sobre el SNC, al igual que la pregabalina, que además se escala lentamente. La zonisamida presenta el mismo problema de lenta escalada para alcanzar dosis terapéuticas. Existe una amplia experiencia en el uso del ácido valproico, presenta buena eficacia en el control de las crisis secundarias a tumores y una toxicidad hematológica inferior a la esperada por su mecanismo de acción. Además, el parkinsonismo o la encefalopatía hiperamonémica por valproato, sus efectos secundarios más graves, son muy infrecuentes. Otro potencial factor a favor de su uso es que a nivel *in vitro* presenta cierta actividad antineoplásica atribuida a la inhibición de la histona desacetilasa y a la reducción de la activación de la proteína kinasaC. No se recomendaría su uso cuando el paciente recibiese de forma concomitante nitrosureas o irinotecan. El levetiracetam es una alternativa eficaz, tiene un óptimo perfil farmacocinético y existe experiencia sobre su uso en pacientes con tumores. Asimismo, estos dos fármacos presentan un perfil adecuado contra la epilepsia fármaco resistente, el levetiracetam no es sustrato del complejo proteico MDR1 y P-gp y el valproato inhibe la expresión de estas proteínas.

Actualmente el principal citostático usado en tumores cerebrales es la temozolamida, profármaco que se degrada espontáneamente a pH fisiológico, sin ser metabolizado por el sistema enzimático hepático y sin unirse significativamente a proteínas. Por tanto, no tendría que presentar problemas farmacocinéticos con los antiepilépticos, aunque una posible excepción sería el

topiramato por la posibilidad de provocar acidosis metabólica.

No hay que olvidar que el control de las crisis no sólo se logra mediante el uso de anticomiciales, la respuesta del tumor al tratamiento antineoplásico, sobretodo la cirugía pero también la radioterapia y la QMT, redundan en un mejor control de la epilepsia (237).

11.3. Manejo del deterioro cognitivo:

Los tumores cerebrales, por su ubicación y por el tipo de tratamientos que requieren, presentan numerosas alteraciones y efectos secundarios a nivel del SNC. El síntoma neurológico más frecuente que manifiestan estos pacientes y habitualmente infravalorado, es la alteración de las funciones cognitivas. Durante la evolución de la enfermedad hasta un 10% desarrollarán demencia y hasta el 90% mostrarán alteraciones en alguna función cognitiva. La importancia de la valoración cognitiva radica en que este tipo de disfunción, al igual que cualquier otra alteración neurológica, impactará en la calidad de vida de los pacientes y sirve de marcador de progresión, de forma más sensible que la neuroimagen u otra clase de déficit neurológico, al menos en pacientes con gliomas de alto grado. Además, la función cognitiva es un factor pronóstico independiente en la supervivencia de los pacientes con gliomas.

11.3.1 Causas del déficit cognitivo:

El deterioro cognitivo puede ser debido a varios factores: al tumor por sí mismo, al tratamiento oncológico (cirugía, radioterapia o QMT), a una epilepsia mal controlada, a los antiepilépticos administrados y al estrés psicológico que provoca sufrir una enfermedad grave. Habitualmente no existe una causa aislada sino que se combinan varios de los factores anteriormente citados.

Además, la propia progresión del tumor influye también en la aparición o empeoramiento del deterioro cognitivo. Tampoco debemos olvidar que las alteraciones metabólicas, infecciosas o el uso de otra medicación como los ansiolíticos o los analgésicos opioides afectan negativamente a las funciones cognoscitivas de pacientes con lesiones cerebrales.

1 El tumor cerebral:

El tamaño del tumor, el edema perilesional secundario, así como la localización de éste, juegan un papel esencial en los síntomas cognitivos generados. En función del lóbulo afectado, el paciente presentará una constelación de síntomas cognitivos específicos, propios de la disfunción de dicho lóbulo.

En cuanto al grado histológico del tumor y la relación con el deterioro cognitivo, no se ha encontrado ninguna diferencia entre astrocitomas anaplásicos y glioblastomas. En los gliomas de alto grado y las metástasis, el principal factor de riesgo de deterioro cognitivo es la propia progresión del tumor, más que los tratamientos complementarios. Aunque en largos supervivientes, el tratamiento complementario administrado acaba influyendo negativamente sobre las funciones cognoscitivas. En los astrocitomas de bajo grado, pueden existir, infiltradas por el tumor, redes neurales aún funcionales, con lo que la aparición o progresión del déficit cognitivo en éstos pacientes puede que sea más lento o menos patente que en los tumores de alto grado.

2. Cirugía como causa de déficit cognitivo:

En líneas generales, la cirugía es beneficiosa para mantener la función cognitiva. La disminución de la presión intracraneal al reducir el efecto masa del tumor y del edema circundante, así como la erradicación de un potencial foco epileptogénico, puede mejorar la función cognitiva después de una intervención quirúrgica. Sin embargo, ésta también puede causar un déficit neurológico y cognitivo secundario al daño del tejido no tumoral circundante a la lesión, aunque habitualmente estos daños suelen ser transitorios. A priori, la cirugía en los gliomas de alto grado no ejerce efectos negativos sobre la función cognitiva; como se desprende de la revisión de grandes series, pero ésta presenta resultados contradictorios en los gliomas de bajo grado.

Por tanto, ante un potencial tumor de bajo grado, la intervención ha de planificarse cuidadosamente, apoyada en técnicas de neuroimagen funcional y de mapeo, junto a una monitorización electrofisiológica intraoperatoria para

minimizar en lo posible el daño quirúrgico.

3 Radioterapia:

Dado que la dosis de radiación que se necesita para controlar el tumor no sólo está muy cercana, sino que puede incluso ser superior a la dosis tóxica para el tejido neural circundante, el margen terapéutico entre el beneficio del tratamiento y los efectos tóxicos es estrecho. La toxicidad debida a la radioterapia en el SNC la podemos dividir en tres tipos en función de cuando aparece. La encefalopatía aguda postrádica, aparece durante el primer mes del tratamiento, debido a la disrupción de la BHE. Sus síntomas responden a la corticoterapia. La encefalopatía diferida-temprana, aparece entre el primer y sexto mes después de completar el tratamiento, debido tanto a la disrupción de la BHE como a procesos reversibles de desmielinización. No existe un tratamiento específico y habitualmente se resuelve pasados 12 meses del tratamiento. Este trastorno no es heraldo de una demencia postrádica. Por último, la encefalopatía tardía, al contrario que las dos complicaciones anteriores, no es reversible y suele aparecer después de varios meses a pocos años de finalizar el tratamiento. Esta complicación puede tomar forma a nivel radiológico como radionecrosis, leucoencefalopatía difusa o atrofia cerebral. La causa de esta complicación es mixta y parcialmente dilucidada, interviniendo procesos de desmielinización no reversible, vasculopatía y degeneración de *stem cells* neurales. No disponemos de ningún tratamiento para revertir o aminorar su progresión.

No hay que olvidar que la radioterapia puede provocar otras complicaciones que pueden incidir negativamente en la función cognitiva. Entre dichas complicaciones, estaría la hidrocefalia normotensiva, cuyos síntomas pueden mejorar transitoriamente con la colocación de una válvula, aunque al cabo de un tiempo probablemente el cuadro de demencia seguirá progresando. También pueden presentarse alteraciones endocrinas por afectación del eje hipotálamo-hipofisario que requerirán la sustitución hormonal adecuada para corregirlas.

3.1. Factores de riesgo para desarrollar déficit cognitivo inducido por radioterapia:

La dosis total, la fracción de la dosis (>2 Gy), la duración del tratamiento y el volumen total cerebral irradiado, son factores a tener en cuenta para minimizar las posibilidades de desarrollar toxicidad cerebral por radioterapia. Aunque un estudio reciente en pacientes con glioma de bajo grado, seguidos una media de 12 años, ha demostrado que la radioterapia, incluso a dosis consideradas seguras (≤ 2 Gy), provoca alteraciones cognitivas. Una edad superior a 60 años, probablemente factores de riesgo de vasculopatía de pequeño vaso como la diabetes y la hipertensión arterial, enfermedades neurológicas estructurales preexistentes o la coadministración de algunos regímenes de QMT, también son factores de riesgo. Por otra parte, en la concomitancia entre temozolamida y radioterapia no se ha reportado mayor incidencia de complicaciones cognitivas y un estudio realizado en mayores de 70 años con glioblastomas, demuestra que estos se pueden beneficiar de la radioterapia en términos de supervivencia sin reducir su calidad de vida ni sus habilidades cognitivas, a dosis totales de 50Gy(241,242).

4. Tratamiento médico no oncológico como causa de déficit cognitivo:

Un estudio en 195 pacientes con gliomas de bajo grado mostró que la epilepsia y el tratamiento anticonvulsivo estaban asociados independientemente con empeoramientos de memoria, atención y comunicación. El uso de FAE en pacientes con tumores cerebrales presenta un riesgo hasta seis veces superior, respecto a pacientes que no reciben este tipo de medicación, de alteración en las esferas cognitivas. Además, otros fármacos como los ansiolíticos o los mórnicos pueden también impactar negativamente en dichas funciones.

5. Quimioterapia como causa de déficit cognitivo:

La QMT adyuvante presenta un impacto negativo sobre la cognición durante la fase aguda del tratamiento, pero no está claro su papel a largo plazo. La toxicidad a largo término es difícil de evaluar debido a que los pacientes han recibido generalmente también radioterapia craneal. La vía, la concentración y el momento de administración de la QMT influyen en la severidad del impacto de ésta sobre las habilidades cognitivas. Así, administraciones a nivel intra-arterial, intratecal o concomitantemente a la radioterapia presentan más probabilidades de tener efectos secundarios neurotóxicos. De todos modos, no se han descrito efectos secundarios cognitivos, en tratamientos con dosis estándar de temozolamida y en la combinación de procarbazona, lomustina y vincristina, únicamente a altas dosis.

6. Alteraciones del estado de ánimo como causa de déficit cognitivo:

Los pacientes con tumores cerebrales padecen más alteraciones del estado de ánimo que otros pacientes con otro tipo de enfermedad neurológica. No es raro observar en ellos ansiedad o síntomas depresivos. Estos trastornos pueden conducir a un déficit en la atención, de motivación y de otros dominios cognitivos, así como de pseudodemencia depresiva.

11.3.2 Abordaje del deterioro cognitivo:

La exploración del déficit cognoscitivo se ha de entender como un síntoma o signo que nos orientará sobre la respuesta al tratamiento o que nos aportará información sobre la evolución de la enfermedad.

En primer lugar tendremos que evaluar si existe un déficit cognitivo focal sobre alguna función cognoscitiva concreta o si se presenta un déficit más difuso de las funciones superiores. Para esta valoración disponemos no sólo de la anamnesis habitual sino de una amplia batería de tests neuropsicológicos que evalúan desde funciones concretas, hasta tests más genéricos que abarcan la evaluación de diferentes áreas cerebrales a nivel cognitivo. Estas pruebas pero, no están exentas de problemas, ya que la evaluación cognitiva

mediante estos tests puede verse alterada o agravada por diversos factores causados por el tumor (daño en las vías básicas de percepción sensitivas, del lenguaje o motoras), como por las alteraciones emocionales. Además, la administración repetida de los tests en intervalos cortos de tiempo puede causar falsas mejorías en las puntuaciones por aprendizaje o, al ser pruebas que requieren un tiempo de administración prolongado, pueden inducir cansancio y consecuentemente a falsos empeoramientos de las puntuaciones. Por todo ello, es aconsejable contextualizar los resultados en función de la exploración neurológica que presente el paciente, acompañar su administración con evaluaciones del estado emocional y la calidad de vida del paciente y escoger los tests que requieran menor complejidad y menor tiempo de administración. Uno de los tests más usados por la facilidad y rapidez de aplicación es el Mini-Mental. Aunque como aproximación es útil y hasta ha demostrado ser predictivo de supervivencia en gliomas, es poco sensible al cambio y poco útil en la monitorización de un déficit cognitivo concreto. Un test intermedio en cuanto a facilidad, rapidez de aplicación y número de funciones cognitivas evaluadas, sería el Dementia Ratio Score de Mattis, cuyas subescalas se correlacionan bien con otros tests neuropsicológicos más específicos centrados en alteraciones cognitivas focales. Hay que recordar que el diagnóstico de demencia no está marcado por una puntuación en alguno de los test neuropsicológicos, sino que es un diagnóstico clínico y social.

No olvidar, la realización de un correcto diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden manifestarse como deterioro cognitivo de forma independiente al tumor. Básicamente tendremos que descartar que el paciente presente una pseudodemencia depresiva o algún grado de encefalopatía que se manifieste como un síndrome confusional.

La importancia de reconocer estas entidades viene dada porque la verdadera demencia puede ser causa de abstención terapéutica activa o suspensión y abandono del tratamiento oncológico, en cambio, el síndrome confusional muchas veces es un proceso tratable y por tanto reversible, por lo que no nos ha de condicionar de forma definitiva la opción terapéutica que estemos aplicando. Por tanto, habrá de realizarse una RMI cerebral, un screening analítico con determinación de niveles de folatos, vitamina B12, hormonas tiroideas, un electroencefalograma o una punción lumbar si hay

sospecha estatus no convulsivo o infección incluso si los síntomas y la neuroimagen son compatibles, un test de infusión para descartar hidrocefalia normotensiva.

11.3.3 Tratamiento del déficit cognitivo:

1-Terapia farmacológica:

El primer fármaco usado en el tratamiento del déficit cognitivo en pacientes con tumores cerebrales fue el metilfenidato, un agonista mixto dopaminérgico y noradrenérgico con propiedades similares a las anfetaminas. Un ensayo aleatorizado frente a placebo demostró una mejoría transitoria del deterioro cognitivo y otro estudio en que se evaluaban diferentes dosis de metilfenidato (10, 20,30 mg dos veces al día), en función de si se objetivaba respuesta o algún efecto secundario, observó una mejoría subjetiva y objetiva de la función cognitiva y del desarrollo de las funciones de la vida diaria de estos pacientes. Dosis de 10 mg/12h mostraron significativas mejoras en varias funciones cognitivas evaluadas sin efectos adversos serios perdurables. Una limitación importante de este último estudio fue la ausencia de grupo placebo. Es importante conocer que el metilfenidato puede inhibir el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos y de anticomiciales como la fenitoína y el fenobarbital.

El donazepil, un inhibidor de la acetil-colinesterasa empleado para la enfermedad de Alzheimer, también ha sido evaluado. En un estudio fase II en el que se llegaba a administrar una dosis de 10 mg/24h, observó una mejoría significativa en distintas áreas cognoscitivas evaluadas. Además, se observaron también mejorías en las subescalas de estado de ánimo y fatiga en los tests de calidad de vida. La principal limitación de este estudio, fue la ausencia de grupo placebo.

Otras aproximaciones terapéuticas con resultados prometedores en estudios no controlados se han realizado usando el modafinil, oxigenoterapia hiperbárica, ginko biloba, la levotiroxina, indometacina y el bevacizumab.

Actualmente están en fase III ensayos con metifenidato de liberación retardada, modafinil y donazepil.

2- Tratamiento neuropsicológico rehabilitador:

Existen pocos estudios en que se valore el efecto de la terapia rehabilitadora en pacientes con tumores cerebrales. La rehabilitación cognitiva puede basarse en dos métodos: reentrenamiento de las capacidades perdidas y la compensación de éstas.

3- Tratamientos preventivos del déficit cognitivo:

La neuronavegación, el mapping y la monitorización neurofisiológica intraoperatoria, ayudarán a minimizar la presencia de déficit neurológico después de una intervención quirúrgica. En cuanto a la radioterapia, en un ensayo fase III en pacientes con metástasis cerebrales por cáncer de pulmón no célula pequeña, se observó que el motexafin gadolinium, un agente radiosensibilizante, alargaba el tiempo de deterioro cognitivo en estos pacientes. Se están ensayando en la actualidad diversos fármacos con propiedades neuroprotectoras como la memantina, un antagonista de los receptores NMDA, y con el litio (243).

11.4 Tratamiento de otras complicaciones en relación a los tumores cerebrales:

11.4.1 Tromboembolismo venoso:

11.4.1.1 Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa:

Los pacientes con gliomas de alto grado (GAG) tiene mayor riesgo de presentar enfermedad tromboembólica venosa (ETV). La profilaxis mediante presión neumática intermitente durante la craniotomía reduce notablemente la incidencia de ETV. En los pacientes con ETV, el uso de anticoagulantes disminuye el riesgo de tromboembolismo pulmonar sin aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal. Brandes et al, en un estudio prospectivo con 77 pacientes intervenidos de GAG, encontraron una incidencia de ETV del 20,8% y del 31,7% a los 12 y 24 meses, respectivamente, con un riesgo mayor en los primeros 7 meses a partir de la cirugía. En una revisión de la literatura, Marras

LC et al encontraron una incidencia de ETV situada entre 3 y 60% en las seis primeras semanas a partir de la cirugía, variando según el tipo de profilaxis utilizada, el método de diagnóstico y el diseño del estudio. En un amplio estudio retrospectivo de casi 9500 casos, la incidencia de ETV en los pacientes con glioma de alto grado fue del 7,5% en los dos primeros años. Más de la mitad de los casos ocurrieron en los primeros dos meses siguientes a la cirugía. Además, la presencia de ETV aumentó en un 30% el riesgo de muerte en un intervalo de 2 años. Otro estudio analiza 63 pacientes con GAG intervenidos y con una mediana de seguimiento cercana al año, encontrando un 24% de ETV, a pesar de que todos recibieron profilaxis con heparina de bajo peso molecular. En este estudio no se observó correlación entre la aparición de ETV y la supervivencia. Streiff et al. encontraron una incidencia del 21,5% en 130 pacientes con GAG. La mediana del intervalo cirugía- ETV fue de 4,8 m. La edad, el grado tumoral, la comorbilidad y la presencia de paresia, entre otros, son factores asociados al riesgo de ETV (244, 245,246).

Recomendaciones:

Compresión neumática intermitente, con o sin medias de compresión (Recomendación grado 1A).

Alternativas, si no hay patología hemorrágica cerebral o espinal: Heparina no fraccionada (5000 U cada 12 horas) o HBPM* (dosis de alto riesgo; por ejemplo enoxaparina 40 mg sc día) a partir de las 24 horas de la cirugía (Recomendación grado 2A).

Pacientes de alto riesgo de trombosis venosa profunda: Medias de compresión, o compresión neumática intermitente con Heparina no fraccionada (5000 U cada 12 horas) o HBPM* (dosis de alto riesgo; por ejemplo enoxaparina 40 mg sc día) a partir de las 24 horas de la cirugía (Recomendación grado 1B)

*HBPM: heparina de bajo peso molecular

Consideraciones:

- El esquema más común es prolongar la profilaxis durante 7 días después de la cirugía si ya hay deambulación completa, o mantenerla hasta que la haya.

11.4.1.2 Contraindicaciones y precauciones en el uso de la heparina:

Absolutas: Hemorragia activa severa o diátesis hemorrágica grave, hemorragia intracraneal reciente, HTA grave no controlable, aneurisma cerebral o aórtico disecante, alergia o trombopenia inmune por heparina.

Precaución en: insuficiencia hepática o renal graves, traumatismos o cirugía reciente oftalmológica o neurocirugía, traumatismo importante, parto reciente, anemia severa, enfermedad ulcerosa activa, pericarditis, endocarditis o derrame pericárdico, uso concomitante de fármacos ulcerogénicos o antiagregantes plaquetarios, presencia de lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, práctica de punciones lumbares o colocación de catéteres epidurales para anestesia regional o analgesia.

Se recomienda controlar las plaquetas a los 5-7 días del inicio del tratamiento con heparina para detectar el desarrollo de trombopenia inmune por heparina.

MEDIDAS FISICAS PARA LA PREVENCION DE LA ETV

- Posición de Trendelenburg con elevación de 10-15 cm las patas caudales de la cama
- Elevar las piernas cuando el paciente esté sentado
- Inicio de la deambulación lo antes posible
- Compresión elástica externa.
 - Medias de compresión decreciente de compresión normal (18 mmHg) para pacientes encamados o de compresión fuerte (20-30 mmHg) para pacientes encamados de alto riesgo y para los pacientes que pueden deambular.
 - Contraindicaciones: Isquemia arterial, edema por insuficiencia cardiaca, celulitis, trombosis venosa en fase aguda
- Presoterapia con aparatos de compresión neumática.
 - Aportan una presión secuencial sobre los miembros inferiores; son incómodos para el paciente y de elevado coste por lo que se reservan para circunstancias especiales.

- Contraindicaciones: Isquemia arterial, edema por insuficiencia cardiaca, celulitis, trombosis venosa en fase aguda.

Los tumores cerebrales primarios presentan una elevada incidencia de enfermedad tromboembólica (trombosis venosas profundas o embolismo pulmonar), semejante o superior a la de las neoplasias de páncreas o ginecológicas. Entre un 20-30% de los pacientes con gliomas de alto grado, fuera del periodo perioperatorio, presentarán esta complicación. En pacientes con tumores cerebrales se han identificado como factores de riesgo para desarrollar trombosis venosas: los tumores de diámetro mayores de 5 cm, glioblastomas respecto otros tumores, edad mayor de 60 años, la presencia de paresia, el grupo sanguíneo A y AB, el uso de QMT y un tiempo de intervención quirúrgica superior a las 4 horas (247,248, 249,250).

A pesar del potencial riesgo de sangrado del lecho tumoral, el uso de anticoagulantes en esta población parece seguro. El manejo de la warfarina o de las heparinas de bajo peso molecular para el tratamiento del tromboembolismo es similar al del resto de población, excepto en que no se aconseja administrar una primera dosis de heparina en bolo intravenoso a no ser que la trombosis sea de riesgo embolígeno elevado o haya evidencia de embolismo pulmonar. En este último caso se administraría un bolo de heparina de 40 UI/Kg. Aunque estos pacientes presentan un riesgo elevado de padecer problemas tromboembólicos, la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular no ha demostrado hasta la fecha un beneficio y seguridad significativos (247-50).

11.4.2 Fatiga:

La fatiga es un síntoma común en los pacientes con tumores cerebrales. En una revisión de casi 500 pacientes con gliomas de alto grado, la fatiga fue el síntoma más frecuentemente reportado, cabe también destacar que se observa de forma más prevalente en tumores de alto grado más que en tumores de bajo grado o tumores benignos, y que el incremento de los niveles de fatiga se correlaciona fuertemente con la disminución de la calidad de vida. Los factores que contribuyen a desencadenar este síntoma son la radioterapia, los FAE, la

QMT, la anemia, las alteraciones metabólicas, la depresión, las disfunciones endocrinas y la ganancia de peso. Sin embargo, en el momento del diagnóstico este síntoma ya lo presentan de forma elevada un porcentaje importante de pacientes por razones desconocidas. El manejo de la fatiga pasa por descartar el hipotiroidismo, reducir, cambiar o incluso suspender si es posible, el FAE que se esté administrando, tratar la anemia o la depresión si las hubiera y corregir las posibles alteraciones metabólicas. A nivel farmacológico, el metilfenidato y el modafinil son útiles para mejorar este síntoma (251).

11.4.3 Depresión y ansiedad

La depresión y la ansiedad son también síntomas muy comunes en los pacientes con tumores cerebrales. La proporción de depresión en estos pacientes varía entre un 15-50% en función del método de evaluación. En el estudio Glioma Outcomes Project se observó una discrepancia entre la ratio de depresión detectada por los médicos y la reflejada por el propio paciente. El médico diagnosticaba síntomas depresivos en un 15% de los pacientes y los pacientes reportaban ellos mismos, síntomas depresivos hasta en un 93% de los casos. Por tanto, habría de mejorarse el diagnóstico y el manejo de los síntomas afectivos que presentan estos pacientes.

Los síntomas psiquiátricos en los pacientes con tumores cerebrales no muestran correlación con respecto a la localización del tumor. El tratamiento ya sea con antidepresivos o ansiolíticos, en función del síntoma presentado, es eficaz y bien tolerado. La administración de neurolepticos en pacientes con crisis comiciales ha de realizarse con precaución, ya que estos pueden disminuir el umbral convulsivo. Entre la amplia gama de fármacos antidepresivos, tendría que tenerse en cuenta a la hora de prescribirse que la venlafaxina, el citalopram, el escitalopram y la sertralina no presentan interacciones con el CYP450, por tanto no presentan riesgo de interacciones perjudiciales con las distintas líneas de QMT o anticomiciales (252,253).

FIGURAS Y TABLAS

Figura 2. Pautas de administración y recomendaciones sobre el uso de dexametasona.

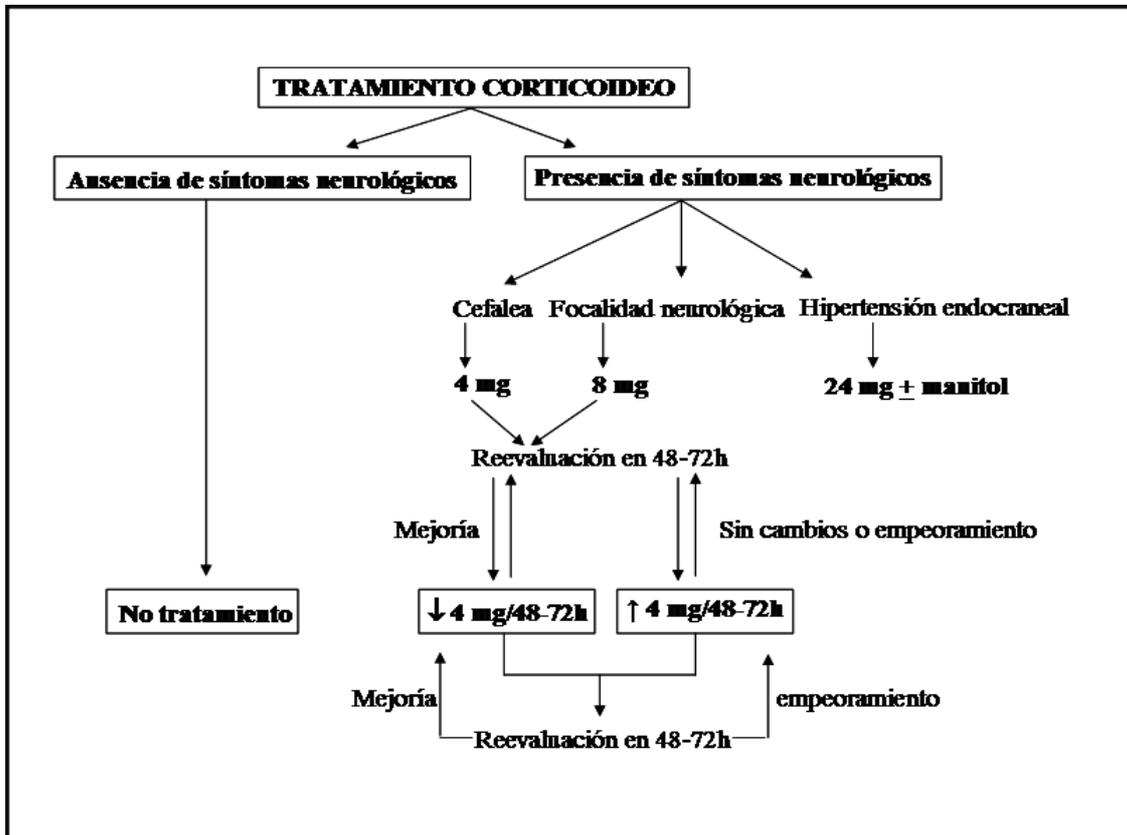


Tabla 6. Efectos adversos de los corticoides.

	Comunes	Raros
Neurológicos	Cambios de carácter Insomnio Temblor Miopatía Pérdida de gusto y olfato Hipo	Psicosis Lipomatosis epidural Déficit mnésico
Dermatológicos	Fragilidad cutánea Acné Púrpura y equimosis Hirsutismo Estrías Dificultades en la cicatrización	Sarcoma de Kaposi
Gastrointestinales	Incremento del apetito Distensión abdominal	Hemorragia digestiva Pancreatitis
Reumatológicos	Osteoporosis Fracturas vertebrales	Necrosis avascular Rupturas tendinosas
Oftalmológicos	Cataratas Visión borrosa	Glaucoma Exoftalmos Uveitis
Endocrino-metabólicos	Hiperglicemia Hipokalemia Hipernatremia Hiperlipidemia Redistribución grasa corporal Amenorrea	
Hematológicos	Linfopenia y neutrofilia	
Cardiovasculares	Hipertensión Edemas	Arritmias
Infeciosos	Candidiasis	Infecciones oportunistas (neumocistis, aspergilosis...)
Urológicas	Poliuria	Escozor genital

Tabla 7. Diagnóstico diferencial en paciente con cáncer y crisis.

CAUSAS	COMPLICACIONES
En relación directa con la neoplasia:	Progresión de la enfermedad neoplásica cerebral Aparición de metástasis cerebrales Carcinomatosis leptomenígea Hemorragia cerebral tumoral Paraneoplásicas (Encefalitis límbica, encefalomiелitis)
En relación directa con el tratamiento:	Radionecrosis Quimioterapia: (tabla 11) Antibióticos: imipenem
Efectos indirectos del tratamiento, del tumor o del síndrome tóxico: Vasculares Infecciosas Metabólicas	Leucoencefalopatía posterior reversible Hemorragia intracraneal por trombopenia Coagulopatía intravascular diseminada aguda o crónica Meningitis Abscesos cerebrales Encefalitis víricas Hipomagnesemia (Cisplatino, desnutrición) Hiponatremia (vincristina, ciclofosfamida, cbz,oxcbz) Hipocalcemia

Cbz: carbamacepina. Oxcbz: oxcarbacepina.

Tabla 8. Incidencia de crisis en función del tipo histológico de tumor.

Tumor	Al inicio de la enfermedad	Incidencia global
Glioblastoma	30-40%	40-60%
Astrocitoma grado III	30-35%	60-70%
Astrocitoma grado II	70-90%	-
Meningioma	20-30%	50-60%
Meduloblastoma	1-2%	2-3%
Metástasis cerebrales	20%	25-40%
Carcinomatosis leptomenígea	15%	19%

Tabla 9. Principales isoenzimas del citocromo P450 y su relación con los antiepilépticos y antineoplásicos. En negrita representados los quimioterápicos y los corticoides.

CYP450	Sustrato	Inductor	Inhibidor
CYP1A2	Carbamacepina Dacarbacina Tamoxifeno	Carbamacepina fenobarbital fenitoína	-
CYP 2B	Diacepam Etosuximida Ciclofosfamida Ifosfamida Tiotepa	Fenitoína Fenobarbital Ciclofosfamida Tamoxifeno Dexametasona	Tiotepa
CYP 2C8	Carbamacepina Fenitoína Paclitaxel	Fenobarbital	Etoposido Teniposido
CYP 2C9	Etosuximida Fenobarbital Fenitoína Valproato	Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital	Valproato Zonisamida 5-fluoruracilo Tenoposido
CYP 2C19	Diacepam Fenitoína Fenobarbital Valproato Nitrosureas Ciclofosfamida Teniposido	Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital Prednisona	Felbamato Midazolam Topiramato Valproato
CYP 2E1	Etosuximida, Fenobarbital Valproato, Felbamato	Dexametasona	Zonisamida

CYP 3A4	Carbamacepina, Clobazam Clonacepam, Diacepam, Etosuximida, Felbamato, Midazolam, Fenobarbital, Tiagabina, Zonisamida, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Docetaxel, Etoposido, Ifosfamida, Irinotecan, Nitrosureas, Metrotexato, Paclitaxel	Carbamacepina Felbamato Oxcarbacepina Fenitoína Fenobarbital Topiramato Ciclofosfamida Docetaxel Paclitaxel Tamoxifeno	Midazolam Valproato Ciclofosfamida Doxorrubicina Docetaxel Etoposido Ifosfamida Paclitaxel Teniposido Vinblastina
	Procarbazina, Tamoxifeno, Teniposido, Tiotepa, Topotecan, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Dexametasona	Teniposido Dexametasona	Vindesina Dexametasona

Tabla 10. Interacciones entre los distintos antiepilépticos y efectos sobre sus concentraciones séricas.

Fármaco	Reducen su concentración	Aumentan su concentración
Ácido valproico	Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital	-
Carbamacepina	Fenitoína Fenobarbital	Ácido valproico
Clonacepam Clobazam	Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital	-
Fenitoína	Carbamacepina Fenobarbital	Ácido valproico Topiramato
Fenobarbital	Fenitoína	Ácido valproico
Gabapentina	-	-
Lamotrigina	Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital	Ácido valproico
Levetiracetam	-	-
Oxcarbacepina	Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital	-
Pregabalina	-	-
Topiramato	Carbamacepina Fenitoína feobarbital	-
Zonisamida	Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital	-

Tabla 11. Quimioterápicos que pueden inducir crisis epilépticas

QUIMIOTERÁPICO	COMENTARIO
Busulfan	A dosis altas.
Ciclofosfamida	Infrecuente, probablemente asociada a la hiponatremia que puede inducir.
Cisplatino	Relacionado por hipomagnesemia que produce, pueden producirse hasta 2 semanas después de finalizar el tratamiento.
Clorambucilo	A dosis altas.
Etoposido	Infrecuente .
5-fluoracilo	Asociado al déficit de dihidropirimidin deshidrogenada
Ifosfamida	Especialmente en pacientes con insuficiencia renal o hipoalbuminemia.
Interferon-α	A dosis altas.
Interleucina-2	A dosis altas.
L-asparaginasa	Crisis secundarias a trombosis venosa central.
Metrotexato	A dosis altas o en administración intratecal.
Vincristina	Infrecuente, probablemente asociada a la hiponatremia que puede inducir.

Tabla 12 Recomendaciones para el tratamiento de las crisis epilépticas secundarias a tumores cerebrales.

- .NO ADMINISTRAR PROFILAXIS ANTICOMICIAL EN PACIENTES SIN CRISIS
- PROFILAXIS POST CRANEOTOMIA: fenitoina (alternativa: levetiracetam) (1 semana)
- PACIENTE CON CRISIS:
 - Monoterapia:
 - Paciente candidato únicamente a tratamiento sintomático:*
Cualquier anticomicial eficaz en crisis parciales, recomendables los de rápida titulación y presentación endovenosa (ev).
 - Paciente candidato únicamente a tratamiento radioterápico:*
 - Tumor cerebral primario de alto grado:* cualquier anticomicial eficaz en las crisis parciales, recomendables los de rápida titulación y presentación ev.
 - Tumor cerebral primario de bajo grado:* ácido valproico (pueden ser candidatos a quimioterapia cuando progresen a alto grado)
 - Metástasis cerebrales:* ácido valproico ya que pueden ser candidatos a esquemas de quimioterapia. Si estos potenciales esquemas son con cisplatino, etoposido, fotemustina, nitrosureas o irinotecan: levetiracetam.
 - Paciente candidato a quimioterapia:*
 - Nitrosureas o irinotecan: levetiracetam
 - Temozolamida: ácido valproico (1000-2000 mg)
 - Politerapia:
 - Añadir levetiracetam si lleva valproato
 - Añadir zonisamida o gabapentina si tomase levetiracetam y hubiese contraindicación de valproato

Conclusiones del tratamiento de soporte:

1) El tratamiento corticoideo estará indicado únicamente en dos situaciones: 1) para el edema que provoca síntomas neurológicos. 2) Durante y los días posteriores a la cirugía, procediéndose a una reducción paulatina posteriormente. Siempre debe intentarse la retirada total si no existe beneficio sintomático, dada la toxicidad secundaria a su uso prolongado.

2) No administrar profilaxis antiepiléptica en pacientes con tumores cerebrales. No ha demostrado una reducción de la incidencia ni el tiempo libre de crisis, además incrementa las posibilidades de sufrir efectos adversos. Únicamente se acepta su uso profiláctico previo a la cirugía, pero éste se debe ser suspendido posteriormente.

3) En los pacientes que ya han sufrido una crisis epiléptica, el perfil idóneo del fármaco a usar sería uno con presentación endovenosa, rápida titulación, con experiencia comprobada en las crisis por tumores y ajustado a las peculiaridades del esquema terapéutico oncológico que han de recibir (Tabla 7).

4) La exploración del déficit cognoscitivo se ha de entender como una herramienta que nos orientará sobre la evolución de la enfermedad. El deterioro puede ser debido al propio tumor, al tratamiento oncológico (cirugía, radioterapia o QMT), a una epilepsia mal controlada, a los antiepilépticos administrados y al estrés psicológico que provoca la enfermedad.

5) Los tumores cerebrales primarios presentan una elevada incidencia de enfermedad tromboembólica. Entre un 20-30% de los pacientes con gliomas de alto grado, fuera del periodo perioperatorio, pueden presentar esta complicación.

C) JUSTIFICACION

La terapia del glioblastoma combinando tres tratamientos, cirugía, radioterapia y quimioterapia, han logrado encontrar un beneficio aunque limitado en la supervivencia de pacientes con glioblastoma multiforme, alcanzando una mediana de supervivencia de alrededor de 12 a 14 meses. Estos resultados con este tratamiento combinado se obtienen en los pacientes en que puede aplicarse (máxima resección seguida de radioterapia y quimioterapia concomitante y adyuvante). El beneficio en la supervivencia a 2 años entre los pacientes que recibieron radioterapia sola fue de 10.4% vs 26.5% para el grupo combinado. La realidad asistencial es que en los hospitales atendemos todo tipo de pacientes (la tendencia es ver pacientes más mayores y con mayor número de comorbilidades). Conocer la realidad asistencial es el primer paso para conocer posibles áreas de mejora. Con ese fin se justifica este estudio.

Otro tema muy importante en oncología es conocer la eficacia de los tratamientos de segunda línea. Se aplican diferentes tipos de fármacos asistencialmente a los pacientes afectados de glioblastoma recidivado sin que haya claros estudios que delimiten un tratamiento claramente estándar (como si lo hay para los pacientes en primera línea). Los tratamientos cuando el glioblastoma recurre aportan un beneficio clínico modesto (aumento de pocos meses de supervivencia) a costa de una posible afectación de la calidad de vida secundaria a la toxicidad. Es considerable el gasto secundario (especialmente con ciertos fármacos) por lo que consideramos relevante el delimitar este aspecto en función de los fármacos aplicados.

Los estudios realizados en pacientes recidivados son la mayoría estudios fase II por lo cual su nivel de evidencia no es nivel I. Este estudio a pesar de ser una serie retrospectiva de 10 años tiene la fortaleza que la mayoría (con un mínimo estado general) han sido tratados en primera línea con el mismo esquema de tratamiento (protocolo Stupp). Por lo tanto las segundas

y siguientes líneas aplicadas en estos pacientes pueden (a pesar de no ser un ensayo) ser evaluadas.

Conocer la eficacia en segunda línea de un fármaco inhibidor de EGFR que había generado muchas esperanzas es uno de los tres objetivos de esta tesis. En un escenario donde se descubren posibles dianas efectivas en pacientes seleccionados con resultados clínicos relevantes el constatar estas hipótesis de forma prospectiva en ensayos bien diseñados es necesario antes de considerar de aplicación estándar fármacos novedosos que suelen tener un alto coste.

D) HIPÓTESIS

Con la presente tesis pretendemos responder a la hipótesis (pregunta) si los tratamientos con inhibidores de EGFR en pacientes afectados de glioblastoma recidivado benefician al subgrupo de pacientes que expresan EGFRvIII y PTEN conservado por inmunohistoquímica. Con el fin de testar esta hipótesis hemos diseñado un estudio fase II realizado de forma prospectiva para responder a la pregunta si los GBM recidivados que expresan EGFRvIII con PTEN conservado determinado por inmunohistoquímica responden a tratamiento con inhibidores de EGFR tal como se postulaba en importantes publicaciones de hace una década.

La segunda hipótesis a demostrar en el presente trabajo es si los resultados clínicos alcanzados con el tratamiento de todos los pacientes afectados de glioblastoma tratados en una década son comparables a lo que actualmente se espera de estos tratamientos. A su vez comparamos nuestros datos actuales con dos series retrospectivas de nuestro Hospital.

Con el fin de delimitar esta situación en nuestro medio se plantea este estudio. La hipótesis que pretendemos demostrar es que las segundas líneas de tratamiento aportan un beneficio clínico con un coste razonable. Presentamos una revisión retrospectiva de los tratamientos de segunda línea aplicados en el Hospital de Sant Pau desde el año 2005 hasta el 2014 en todos los pacientes tratados en nuestro Hospital afectados de glioblastomas.

En esta serie retrospectiva analizamos los resultados de 139 enfermos tratados en una década, estudiando los resultados de supervivencia y toxicidad. A su vez paralelamente se plantea un estudio de farmacoeconomía para delimitar el coste directo de los diferentes tratamientos aplicados en cada paciente de forma individual tanto de forma global deslindando costes de los tratamientos de primera y segunda línea. Se pretende demostrar que los resultados alcanzados demuestran una eficiencia de los tratamientos del glioblastoma en nuestro centro. Para confirmar esta hipótesis será fundamental balancear los resultados de eficacia y toxicidad respecto a costes directos.

OBJETIVOS

1. Evaluar en un ensayo fase II la efectividad del tratamiento con inhibidores de EGFR (erlotinib) en pacientes con glioblastomas recidivados que presentan EGFRvIII y PTEN conservado.
2. Evaluar los resultados del tratamiento de los pacientes afectos de glioblastoma multiforme en el Hospital de Sant Pau entre 2005 y 2014. Obtener datos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y toxicidad.
3. Evaluar el coste directo de los tratamientos del glioblastoma tanto en primera como segunda línea durante el período del 2005 al 2014.

E) MATERIAL Y MÉTODOS OBJETIVO 1

OBJETIVO1:

Evaluar en un ensayo fase II la efectividad del tratamiento con inhibidores de EGFR (erlotinib) en pacientes con glioblastomas recidivados que presentan EGFRvIII y PTEN conservado.

E-1 Tipo de proyecto:

Estudio prospectivo fase II para evaluar la efectividad del tratamiento con erlotinib en pacientes con glioblastomas recidivados que presentan EGFRvIII y PTEN conservado.

E-2: Diseño del estudio:

Estudio fase II.

E-3: Período y lugar donde se desarrollo:

Entre los meses de febrero del 2008 y febrero del 2010 se incluyeron los 13 pacientes que se reclutaron en el estudio todos en el Hospital de Sant Pau, excepto dos. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado previo al tratamiento con erlotinib.

E-4: Criterios de evaluación durante el estudio:

Criterios de inclusión:

- 1- Edad mayor de 18 años.
- 2- Esperanza de la vida mayor de 8 semanas.
- 3- Estado de funcionamiento Karnofsky (KPS) mayor o igual de 60 con la enfermedad histológicamente confirmada. Todos los pacientes tenían GBM recurrente confirmado.
- 4- Requisió que todos los pacientes tuvieran RNM del cerebro pretratamiento dentro de los 14 días previos al inicio de la terapia , y hubieran estado recibiendo una dosificación de esteroide estable durante al menos 5

días. Como erlotinib es metabolizado por el citocromo P450 isoenzima 3A4 (el 70 %) y CYP 1A2 (el 30 %), los pacientes que toman medicinas antiepilépticas que inducen estas enzimas (EIAEDs) no fueron incluibles.

5- No había ningunas limitaciones en cuanto a recaídas previas y tratamientos previos.

6-Se requirió que todos los pacientes tuvieran la función de médula ósea adecuada, la función de hígado adecuada (SGOT y bilirubina <1.5 veces de veces el nivel normal límite superior , y función adecuada renal (creatinine <1.5 mg/dL) dentro de 14 días precedentes antes de registro.

7- Las mujeres de potencial de maternidad y sus parejas tuvieron que usar la contracepción adecuada a lo largo del período de estudio y durante 12 semanas después de su terminación.

Criterios de exclusión :

1-Tratamiento anterior para el glioblastoma con farmacos anti EGFR .

2-Cualquier neoplasia anteriormente diagnosticada los 5 años antes. La hemorragia severa cerebral después de la biopsia.

3-Uso de fármacos anticonvulsivos inductores /inhibidores de las enzimas CYP3A4 o el tratamiento con otras medicinas que actúan recíprocamente con el metabolismo de la medicina de estudio y que no fuera apropiada ser substituido por otra medicina sin interacciones posibles.

4- Mujeres embarazadas o lactantes.

5- La enfermedad activa cardiovascular, la hipertensión no controlada, la angina inestable, el problema cardíaco congestivo (NYHA clasifican 3-4), arritmia cardíaca o previo infarto de miocardio en un año antes de la inclusión.

Previo al inicio del tratamiento (en los catorce días previos) se realizó una historia clínica, examen físico, analítica completa y RNM basal. La determinación analítica se realizó cada 4 semanas durante el tratamiento. Se evaluó cada 4 semanas la situación clínica. La RNM fue realizado cada 8 semanas, hasta que la progresión de enfermedad ocurriera .La evaluación de

la respuesta se realizó siguiendo los criterios de MacDonald. La evaluación durante el estudio de las toxicidades fueron clasificadas según el Instituto de Cáncer Nacional la Versión 3.0 de Criterios de Terminología Común. La evaluación de la toxicidad, el estado neurológico, y KPS fue realizada mensualmente.

E.5 Inmunohistoquímica EGFRvIII y PTEN:

Los especímenes de tumor fueron recogidos de los pacientes que se operaron en antes de cualquier terapia. Las muestras fueron fijadas e incluidas en parafina según protocolos estándar para el diagnóstico rutinario. Todos los tumores fueron diagnosticados como glioblastoma. Se obtuvieron mediante microtomía varias secciones sucesivas de 4µm de grosor del tejido de cada paciente para la posterior realización de los ensayos de IHQ, FISH y obtención de RNA para análisis moleculares. Antes del análisis, se realizó una tinción de hematoxilina-eosina y sobre esta se seleccionaron las áreas tumorales de interés. Esta selección fue realizada por un patólogo.

Las secciones en parafina fueron utilizadas para el análisis inmunohistoquímico de PTEN (clon 6H2.1, DAKO) y EGFRvIII (Biosource AHR 5062) con anticuerpos. Los resultados fueron validados por separado por dos patólogos que eran desconocían los resultados del análisis molecular. Valores de 0 y 1, se consideraron como indicadores de la pérdida PTEN. Si la tinción de PTEN fue heterogéneo, se consideró que si más del 25 % era claramente disminuida o ausente se consideraría negativo el PTEN por IHQ. Los tumores mostrando una tinción moderada o fuerte para EGFRvIII fueron considerados positivos. El análisis de imagen cuantitativo para confirmar la impresión de los patólogos también fue realizado usando el Soft Imaging System software.

E.6 Análisis FISH deEGFR y PTEN :

El número de copias del gen EGFR y PTEN fue investigado por FISH usando las pruebas de color dual LSI EGFR/CEP 7 y LSI PTEN (10q23) / CEP 10 para EGFR y PTEN, respectivamente (Vysis, Abbott Laboratories, IL), de acuerdo con los protocolos comerciales estandarizados.

Brevemente, las secciones fueron incubadas a 60°C durante la noche. Posteriormente fueron desparafinizadas e incubadas en 10mmol/L de citrato sódico (pH 6). El desenmascaramiento antigénico se realizó en olla a 120 °C durante 20 minutos. Después se realizó la digestión del tejido con pepsina-HCl durante 8 minutos a 37°C. Las muestras fueron deshidratadas y las sondas fueron aplicadas directamente a las preparaciones. Se utilizó un corte individual de cada muestra para la evaluación del número de copias génicas de EGFR y PTEN. Las muestras fueron desnaturalizadas a 80°C durante 4 minutos usando una cámara de hibridación automatizada, y luego incubadas toda la noche a 37°C. Tras dos lavados con tampón posthibridación (2×SSC-0,3% NP-40, pH 7,2) durante 2 minutos a temperatura ambiente y 2 minutos a 73°C, respectivamente, el núcleo de las muestras fue contrateñido con DAPI I (1000 ng/μL, Vysis). La evaluación de la hibridación fue realizada por el dos observadores experimentados a doble ciego, sin conocer las características de los pacientes y el resto de resultados resultados moleculares.

Para la valoración se utilizó un microscopio de fluorescencia Nikon 80i. Para la clasificación de las anomalías de EGFR seguimos la clasificación de Cappuzzo et al (254). Este esquema incluye 6 categorías: disomía, alta trisomía, baja trisomía, baja polisomía, alta polisomía, y amplificación. En este esquema, tanto la alta polisomía (≥ 4 copias de EGFR y centrómero 7 en $\geq 40\%$ de las células) y amplificación (≥ 15 copias de EGFR por célula en $\geq 10\%$ de las células analizadas) fueron considerados como resultados positivos para amplificación de EGFR.

Los criterios para evaluar las anomalías del gen PTEN se definieron mediante análisis de muestras normales de tejido cerebral. La pérdida del brazo q (largo) del cromosoma 10 se definió como la media del ratio PTEN/centrómero 10 inferior a 0,9. La monosomía se definió como la presencia de una copia individual de ambos PTEN y centrómero 10 en $\geq 10\%$ de las células analizadas. La ganancia simple se definió como un 10% o más de núcleos con tres o más locus con señal específica para PTEN. Como para el gen de EGFR, ambos alta polisomía (≥ 4 copias en $\geq 40\%$ de las células) y amplificación (≥ 15 copias de PTEN por célula en $\geq 10\%$ de las células analizadas) fueron considerados como resultados positivos para alteraciones del locus de PTEN .

E.7 RNA extracción y EGFRvIII detección:

Se extrajo RNA total a partir de tejido parafinado mediante el kit FFPE RNA (Qiagen), utilizando un equipo de extracción automatizada (Qiacube, Qiagen). Para cada muestra se partió de 10 secciones de tejido sin teñir. Se realizó una tinción de HE en una sección adyacente para valorar la cantidad y calidad tumoral de la sección de tejido utilizado.

A partir de la muestra de RNA se realizó transcripción inversa utilizando la transcriptasa MMLV y siguiendo protocolos estandarizados. Para comprobar la calidad del RNA se realizó amplificación del gen ABL mediante PCR a tiempo real. La amplificación de EGFRvIII se realizó utilizando cuatro cebadores específicos para secuencias de los exones 2 y 7 (196).

La presencia de la variante EGFRvIII resultaba en la amplificación de dos fragmentos de 90 bp y 131 bp por RT-PCR convencional. La reacción de PCR se realizó en un volumen de mezcla de 25 μ L que contenía 3 μ L de cDNA, 200 mmol/L de cada uno de los cebadores y 1,05 U de taq ExpandTM (PCR High Fidelity PCR System, Roche Applied Science). La reacción de amplificación se realizó en un equipo GeneAmp 9700 Thermal cycler PCR System (PE Biosystems) bajo las siguientes condiciones:

1-Desnaturalización a 94°C durante 2 minutos, seguido por 42 ciclos consistentes en: 94°C - 30 seg., 56°C - 30 seg. y 72°C - 1 minuto.

En caso de resultado positivo, se realizó análisis por secuenciación directa de los fragmentos amplificados para confirmar la presencia de la delección entre los exones 2 y 7. Como control positivo se utilizó una línea celular portadora de la variante.

El total de RNA se extrajo desde tejido en parafina usando el kit FFPE RNA (Qiagen) y un extractor automatizado (Qiacube extractor) tras realizar una macrodissección en 10 secciones de muestras de tejido ricas en áreas tumorales.

La secuenciación directa se realizó para confirmar los casos positivos. Una línea de célula portadora de EGFRvIII fue usada para estandarizar la determinación y como un control positivo de todas las lecturas.

E.8 Método estadístico:

El objetivo principal del estudio fue determinar la respuesta global. (Se definió usando los criterios de McDonald, ya que cuando se definió el estudio todavía no estaban claramente definidos los criterios RANO). El otro objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión a los 6 meses (PFS 6 m).

Los objetivos secundarios fueron supervivencia global (OS) y toxicidad secundaria. La muestra calculada fue de 40 pacientes (todos con glioblastoma recidivado tras el tratamiento con una más línea de fármacos).

Un diseño tipo Simon two-stage fue aplicado (con la consideración de valor de respuesta $P_0 = 15\%$, $P_1 = 35\%$, $\alpha = 0.10$, $\beta = .10$). Se requerían al menos 2 respuestas en los primeros 13 pacientes tratados para expandir la segunda cohorte de pacientes.

Los índices de respuesta, PFS-6 y de supervivencia global se reportaron en base a la proporción de pacientes conocidos que concluyeron el objetivo según el concepto de intención de tratamiento. La supervivencia media de progresión a 6 meses y la supervivencia global se calculó según curvas de Kaplan–Meier. Los tiempos fueron medidos tras el registro del paciente recidivado y el inicio del tratamiento con erlotinib. Todos los pacientes del ensayo fueron válidos para el análisis de seguridad. La toxicidad fue comunicada según la clasificación de CTC-3.

F) MATERIAL Y MÉTODOS OBJETIVO 2

OBJETVO 2:

Evaluar los resultados del tratamiento de los pacientes afectos de glioblastoma multiforme en el Hospital de Sant Pau entre 2005 y 2014. Obtener datos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y toxicidad.

F.1 Tipo de proyecto:

Proyecto de investigación que pretende evaluar los resultados obtenidos en los pacientes con glioblastoma tratados en el Hospital de Sant Pau i Santa Creu entre 2005-2014.

F.2 Diseño del Estudio:

Estudio retrospectivo, de acuerdo al período y secuencia es de corte transversal, y por el análisis y los resultados es descriptivo y observacional.

F.3 Período y lugar donde se desarrolla el proyecto:

Estudio realizado en el período comprendido entre enero de 2005 a diciembre de 2014, en el Hospital de Sant Pau de forma retrospectiva.

F.4 Universo y Muestra:

Se registraron 139 pacientes con glioblastoma. Se analizó tanto el expediente físico como el expediente electrónico. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de glioblastoma en esta década.

F.5 Criterios de Inclusión:

Pacientes mayores de 18 años de edad cuyo expediente se encontró completo al momento de la realización de la base de datos (Historia clínica completa, reporte quirúrgico) con diagnóstico de glioblastoma.

Se utilizó estadística descriptiva para organizar y clasificar los indicadores cuantitativos obtenidos en esta medición, revelando a través de ellos las propiedades, relaciones y tendencias de los glioblastomas en un grupo de 139 pacientes tratados en el Hospital de Sant Pau durante el período del 2005 al 2014.

Parte de la determinación de la MGG se hizo gracias al proyecto de La Marató. Número 2013/0332.

La información obtenida de ésta tesis se organizó mediante tablas de distribución de frecuencias, gráficos, y medidas de tendencia central como: la mediana, la media entre otros.

F.6 Métodos de procesamiento de la información:

Revisión de expedientes tanto físico como electrónico para almacenar la información obtenida en la base de datos electrónica. Obtener datos descriptivos, supervivencia global , la supervivencia libre de progresión y toxicidad.

Las curvas de supervivencia fueron calculadas mediante el método de Kaplan-Meyer. Los posibles factores de pronóstico fueron evaluados por log-rank test. El Análisis Multivariado se realizó utilizando el modelo de regresión de Cox. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS.

G) MATERIAL Y MÉTODOS OBJETIVO 3

OBJETIVO 3:

Evaluar el coste directo de los tratamientos del glioblastoma tanto en primera como segunda línea durante el período del 2005 al 2014.

Una evaluación económica calculando costes directos de todos los procedimientos terapéuticos realizados (cirugía, radioterapia, ciclos de quimioterapia).

Los precios asignados a la cirugía o radioterapia están baremados según el coste presupuestado por el hospital.

El precio de los quimioterápicos se ha calculado por el número total de ciclos aplicados y calculados según precios del 2015. Se ha calculado el coste individual de cada enfermo (tabla de Excel adjuntada en el addendum).

G.1 COSTES DE LA QUIMIOTERAPIA.

El cálculo del coste directo de los tratamientos sistémicos se ha calculado aplicando los precios del nomenclátor del año 2015 (tabla 13). Ajustado al área corporal del paciente se calculó las dosis administradas según la pauta indicada (tabla14).

Tabla 13:

Pautas de tratamiento	
Temozolamida:	Cápsulas 5mg: 1,86 euros Cápsulas 20mg: 7,46 euros Cápsulas 100mg: 37,27 euros Cápsulas 140mg: 52,19 euros Cápsulas 180mg: 67,09 euros Cápsulas 250mg: 93,18 euros
Fotemustina:	Viales de 200 mg: 471,1 euros
Bevacizumab:	Vialesde 400mg:1447,68 euros
Irinotecan:	Viales de 500mg: 112,06 euros
Lomustina:	6 comprimidos 40 mg: 8,32 euros
Procarbacina:	50 comprimidos 50 mg: 3,3 euros
Vincristina:	Vial de 1 mg: 6,27 euros
Carboplatino	Vial de 450 mg: 53,73 euros
Erlotinib:	1 comprimido de 150 mg: 68,07 euros
Sunitinib	1 comprimido 50 mg: 175,14 euros
Gliadel:	1implante: 1152,44 euros

Tabla 14:

PAUTAS DE QUIMIOTERAPIA APLICADAS	
<u>Temozolamida</u>	<p>Temozolamida concomitante a la radioterapia (días 1-42): Temozolamida 75 mg/m².</p> <p>Temozolamida primer ciclo tras radioterapia:(días 1-5): Temozolamida 150 mg/m².</p> <p>Temozolamida segundo ciclo y sucesivos: (días 1-5 cada 28 días): Temozolamida 200 mg/m².</p> <p>Temozolamida segunda línea. Pauta extendida (días 1-21 cada 28 días): Temozolamida 75/mg/m².</p>
<u>Fotemustina:</u>	<p>Pauta de inducción: 80 mg/m² día 1 cada 2 semanas durante 5 ciclos.</p> <p>Pauta de mantenimiento:100 mg/m² día 1 cada 4 semanas.</p>
<u>Bevacizumab:</u>	-Monoterapia: Dosis 10 mg/kg día 1, cada 14 días .
<u>Combinación con CPT-11</u>	<p>Bevacizumab 10 mg /kg día 1 cada 14 días.</p> <p>CPT11:125 mg/m² día 1 cada 14 días</p>
<u>Esquema PCV:</u>	<p>Lomustina 110 mg/m² día 1 cada 6 semanas.</p> <p>Procarbicina 50 mg/m² día 8-21 cada 6 semanas.</p> <p>Vincristina 2 mg día 8 y 29 cada 6 semanas.</p>
<u>Carboplatino:</u>	Dosis 5AUC cada 21 días.

<u>Erlotinib:</u>	1 comprimido diario de 150 mg en ciclos seguidos de 28 días.
-------------------	--

<u>Sunitinib:</u>	1 comprimido diario de 50 mg durante 4 semanas en ciclos de 6 semanas (2 semanas de descanso).
-------------------	--

<u>Gliadel:</u>	Implantes en la cavidad quirúrgica.El número promedio es 8.
-----------------	---

G.2 COSTES DE LA CIRUGÍA:

1-COSTE DE CIRUGÍA EXÉRESIS DEL GLIOBASTOMA CEREBRAL:

(codi ICD-9 01.59.30) : 7.126 euros

2.COSTE DE CIRUGÍA BIOPSIA CEREBRAL:

(codi IDC-9 01.14 abierta) : 5.337 euros.

(codi IDC-9 01.13 cerrada) : 2.886 euros.

G.3.COSTE DE RADIOTERAPIA DEL GLIOBLASTOMA CEREBRAL.

-Tratamiento radioterapia complejidad1: 861,31 euros

-Tratamiento radioterapia complejidad2: 2.430,2 euros

-Tratamiento radioterapia complejidad3: 3.679,16 euros

-Tratamiento radioterapia complejidad4: 4.988,87 euros

Todos los pacientes han sido catalogados como máxima complejidad.

H) RESULTADOS OBJETIVO 1

OBJETIVO1:

Evaluar en un ensayo fase II la efectividad del tratamiento con inhibidores de EGFR (erlotinib) en pacientes con glioblastomas recidivados que presentan EGFRvIII y PTEN conservado.

H.1 Características de los pacientes:

Se incluyeron 13 pacientes tras cumplir los criterios de inclusion. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.Las características basales de los pacientes incluidos se resumen en la tabla 15.

Tabla 15

Características de los pacientes

(N = 13)	
Hombres / Mujeres	7 / 6
Edad (media)	53
Performance Status	
ECOG 1	5
ECOG 2	5
ECOG 3	3
Tratamiento 1ª línea	
Stupp protocolo	13
Tratamiento 2ª línea	
CPT11 + Temozolomide	3
Temozolomide pauta extendida	5
Bevacizumab + CPT11	1
Carmustine implantes tras 2ªcirugía	2
Procarbazine + CCNU + Vincristine (PCV)	1
Tratamiento de 3ª línea	
Bevacizumab + CPT11	3
Temozolomide pauta extendida	2

H.2 Resultados de IHQ, FISH Y PCR DE EGFR,EGFRvIII y PTEN:

La correlación y resultados entre las determinaciones de EGFRvIII y PTEN considerando la inmunohistoquímica, FISH y PCR se describen en las tablas 16 y 17.

Tabla 16:

	EGFR	EGFR	EGFR	EGFR	EGFR	EGFR	EGFR	EGFR	PTEN	PTEN	PTEN	PTEN
CA SO	INTENSIDAD	%	SCOR	RESULT	INTENSIDAD	%	SCOR	RESULT	INTENSIDAD	%	SCOR	RESULT
1	3	80	240	ALTO	3	95	285	ALTO	3	75	225	ALTO
2	3	70	210	ALTO	3	75	225	ALTO	3	70	210	ALTO
3	3	90	270	ALTO	NA	NA	NA	ALTO	3	80	240	ALTO
4	3	80	240	ALTO	NA	NA	NA	ALTO	3	80	240	ALTO
5	NA	NA	NA	ALTO	3	90	270	ALTO	2	60	120	INTERM
6	NA	NA	NA	ALTO	NA	NA	NA	ALTO	3	90	270	ALTO
7	3	90	270	ALTO	3	90	270	ALTO	3	90	270	ALTO
8	3	80	240	ALTO	3	80	240	ALTO	3	80	240	ALTO
9	3	100	300	ALTO	3	100	300	ALTO	3	100	300	ALTO
10	3	70	210	ALTO	3	60	180	ALTO	3	75	225	ALTO
11	NA	NA	NA	ALTO	3	100	300	ALTO	3	75	225	ALTO
12	NA	NA	NA	ALTO	3	80	240	ALTO	3	90	270	ALTO
13	NA	NA	NA	ALTO	NA	NA	NA	ALTO	NA	NA	NA	ALTO

Tabla 17:

SAMPLE ID			FISH				RNA
			EGFR		PTEN		EGFR VIII
Nº ID	BLOC ID	DIAG	ALTERATION	RESULT	ALTERATION	RESULT	RESULT
1	2006B08002/2	GBM	AMP	POSITIVE	MONOSOMY	POSITIVE	NEGATIVE
2	2007B06096/3	GBM	HP	POSITIVE	HP	NEGATIVE	NEGATIVE
3	2007B10980/3B	GBM	LT-LP	NEGATIVE	WT	NEGATIVE	NEGATIVE
4	2007B06899/2	GBM	AMP	POSITIVE	WT	NEGATIVE	POSITIVE
5	2006B002537-1	GBM	AMP	POSITIVE	MONOSOMY	POSITIVE	NEGATIVE
6	2006B004788-II	GBM	HT-LP	NEGATIVE	WT	NEGATIVE	NEGATIVE
7	2006B09662/2A	GBM	AMP	POSITIVE	LOH	POSITIVE	POSITIVE
8	2008B08673/C	GBM	AMP	POSITIVE	LOH	POSITIVE	NEGATIVE
9	2009B002927-A1	GBM	LT-LP	NEGATIVE	LOH	POSITIVE	NEGATIVE
10	2008B13459/3E	GBM	AMP	POSITIVE	LOH	POSITIVE	POSITIVE
11	10-7434-1PP	GBM	AMP	POSITIVE	MONOSOMY	POSITIVE	NEGATIVE
12	10-7990-2C	GBM	AMP	POSITIVE	WT	NEGATIVE	NEGATIVE
13	B-1173-09 V	GBM	AMP	POSITIVE	MONOSOMY	POSITIVE	POSITIVE

LOH: loss of heterozygosity; LT-LP: low trisomy-low polysomy; HP: high polysomy; WT: wild type

GBM = glioblastoma; AMP = amplification; HT-LP = high trysomy or low polysomy; LOH = loss of heterozygosity; LT-LP = low trisomy - low polysomy; HP = high polysomy; WT = wild type.

H.3 Tratamiento e intensidad de dosis.Toxidad:

13 pacientes (6 hombres y 7 mujeres) afectos de glioblastoma recurrente recibieron 150 mg diariamente. La edad media fue de 53 años. El índice de Karnofsky fue del 80%. El número medio de tratamientos previos recibidos fue de 2.

La reducción de dosis no se tuvo que aplicar a ningún paciente. La principal toxicidad reportada fue dermatitis grado 1 en 8 pacientes y grado 2 en 5 pacientes. No se detectaron toxicidades grado 3. Las principales toxicidades se recogen en la table 18.

Tabla 18

Toxicidades (n. = 13)

Efecto adverso	Incidencia	
	N	Porcentaje
Dermatitis		
Grado 1	8	57%
Grado 2	5	35%
Grado 3	0	0%
Diarrea		
Grado 1	6	42%
Grado 2	1	7%

H.4 Respuestas. Supervivencia libre de progresión. Supervivencia global.

Las respuestas obtenidas fueron: Una respuesta parcial y tres estabilizaciones (una de ellas con una duración de 18 meses) (Table 19).

Tabla 19: Respuestas.

Tipos de respuestas	N	Porcentaje
Respuesta parcial	1	7%
Estabilización	3	21%
Progresión	10	72%

La PFS 6m que se consiguió con este tratamiento fue del 20%. La duración media de libre de progresión fue de 3.9 meses (IC:1,6-6,1). La supervivencia global de los pacientes fue de 7 meses (IC:1,41-4,7). Se muestran las curvas de Kaplan–Meier de PFS6m (Fig.3) y de supervivencia global (Fig.4).

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN:PFS.							
Media ^a				Mediana			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza 95%		Estimación	Error estándar	intervalo de confianza 95%	
		Límite bajo	Límite alto			Límite bajo	Límite alto
3,964	1,158	1,63	6,17	2,1	1,57	0	5,19

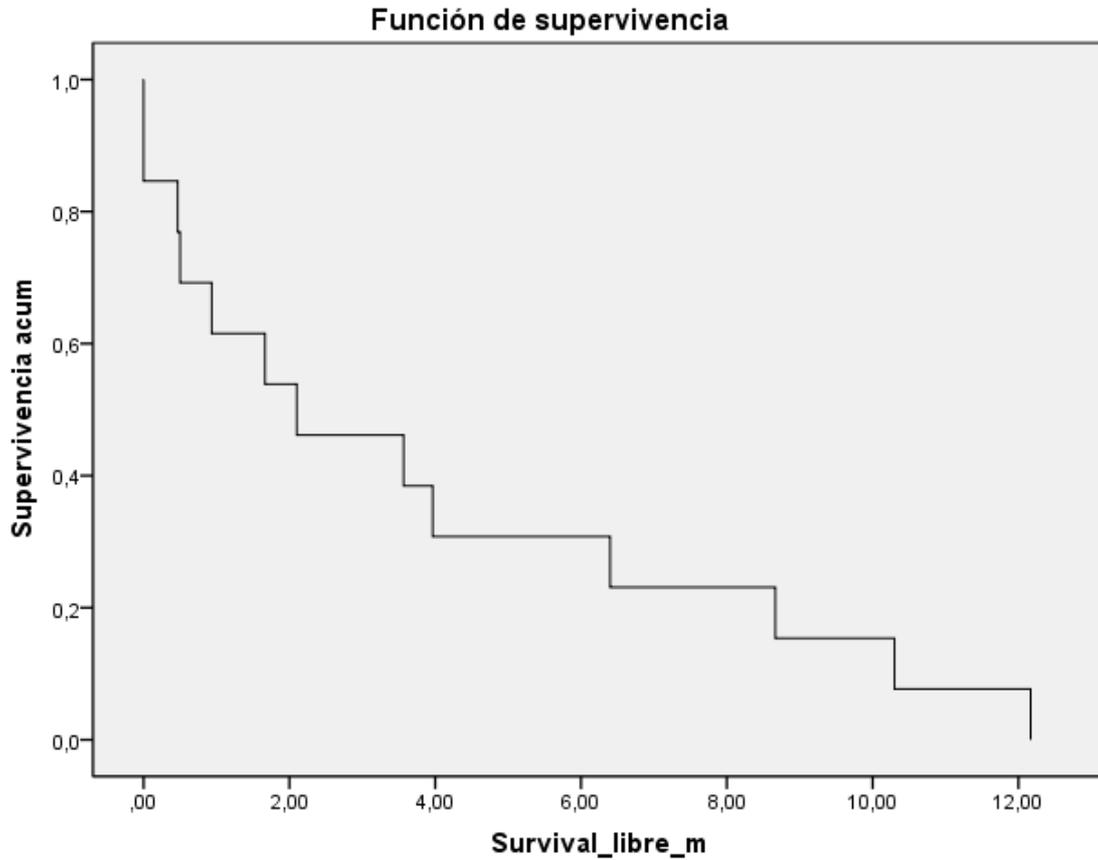


Fig.3 Supervivencia libre de progression de los pacientes tratados con erlotinib afectos de glioblastoma recidivado.

SUPERVIVENCIA GLOBAL:Media y mediana .							
Media ^a				Mediana			
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza 95%		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza 95%	
		Límite bajo	Límite alto			Límite bajo	Límite alto
7,133	1,835	3,5	10,7	5,633	1,937	1,83	9,43

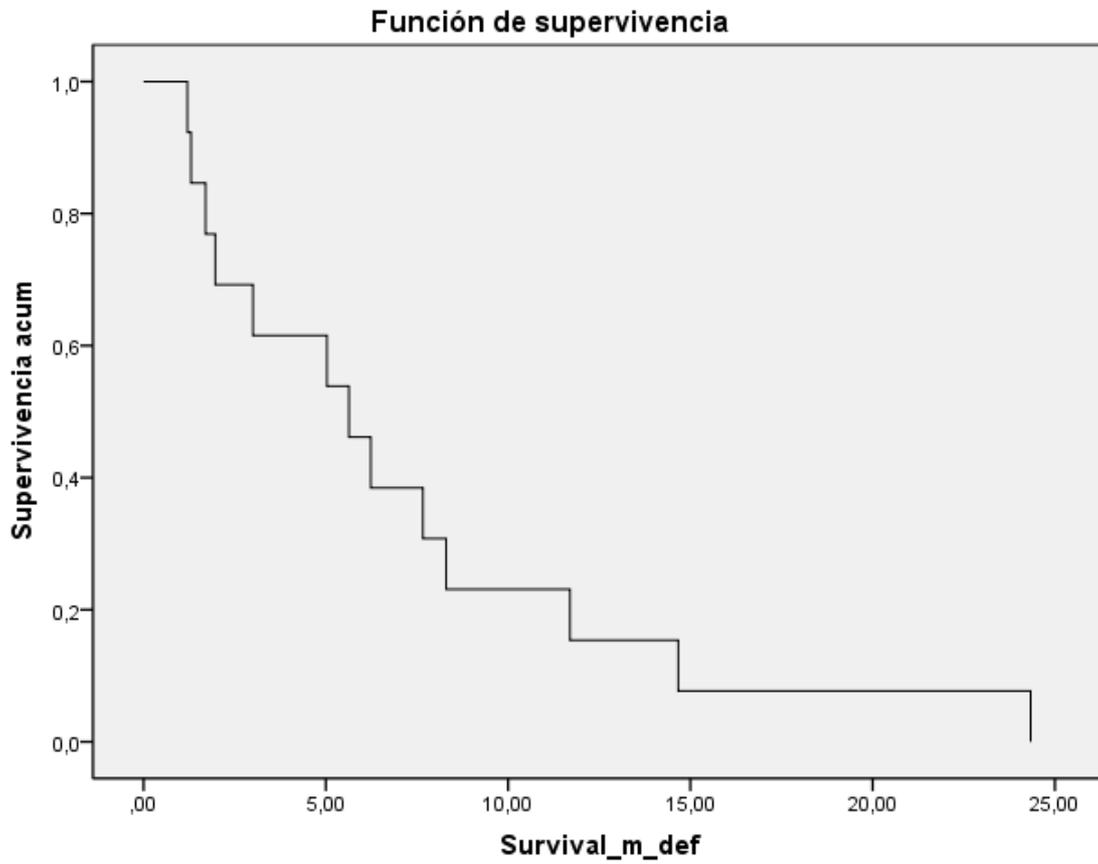


Fig.4 Supervivencia global de los pacientes tratados con erlotinib afectados de glioblastoma recidivado

I) RESULTADOS OBJETIVO 2

OBJETIVO 2:

Evaluar los resultados del tratamiento de los pacientes afectos de glioblastoma multiforme en el Hospital de Sant Pau entre 2005 y 2014. Obtener datos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y toxicidad.

I.1) VARIABLES DESCRIPTIVAS:

I.1.1-EDAD.

Media: 62.49. Mediana: 64.00 (25-80).

Los pacientes menores de 65 años eran 73 (52.5%) y los mayores de 65 eran 66 (47,5%).

I.1.2-SEXO.

La mayoría de los pacientes 78 (56,1%) eran hombres y 61 eran mujeres (43,9%).

I.1.3- MUTACIONES DE IDH1.

Determinación de IDH 1 mutaciones mediante PCR convencional en DNA obtenido de tejido incluido en parafina se ha podido realizar en 40 pacientes (no mutado fueron 29 y 11 fueron mutados).

I.1.4- METILACIÓN DE MGMT.

Determinación de metilación del promotor del gen MGMT mediante PCR convencional en DNA obtenido de tejido incluido en parafina se ha podido realizar en 32 pacientes (18 sin y 14 con metilación).

I.1.5-TAMAÑO DE LA LESIÓN.

Media: 39.73 mm

Mediana: 36.00 mm (12-86).

I.1.6 LUGAR DEL SNC.

Lugar SNC:

1: Lobar

2: Cuerpo caloso

3. Gánglios basales.

4: Cerebelo.

5: Tronco.

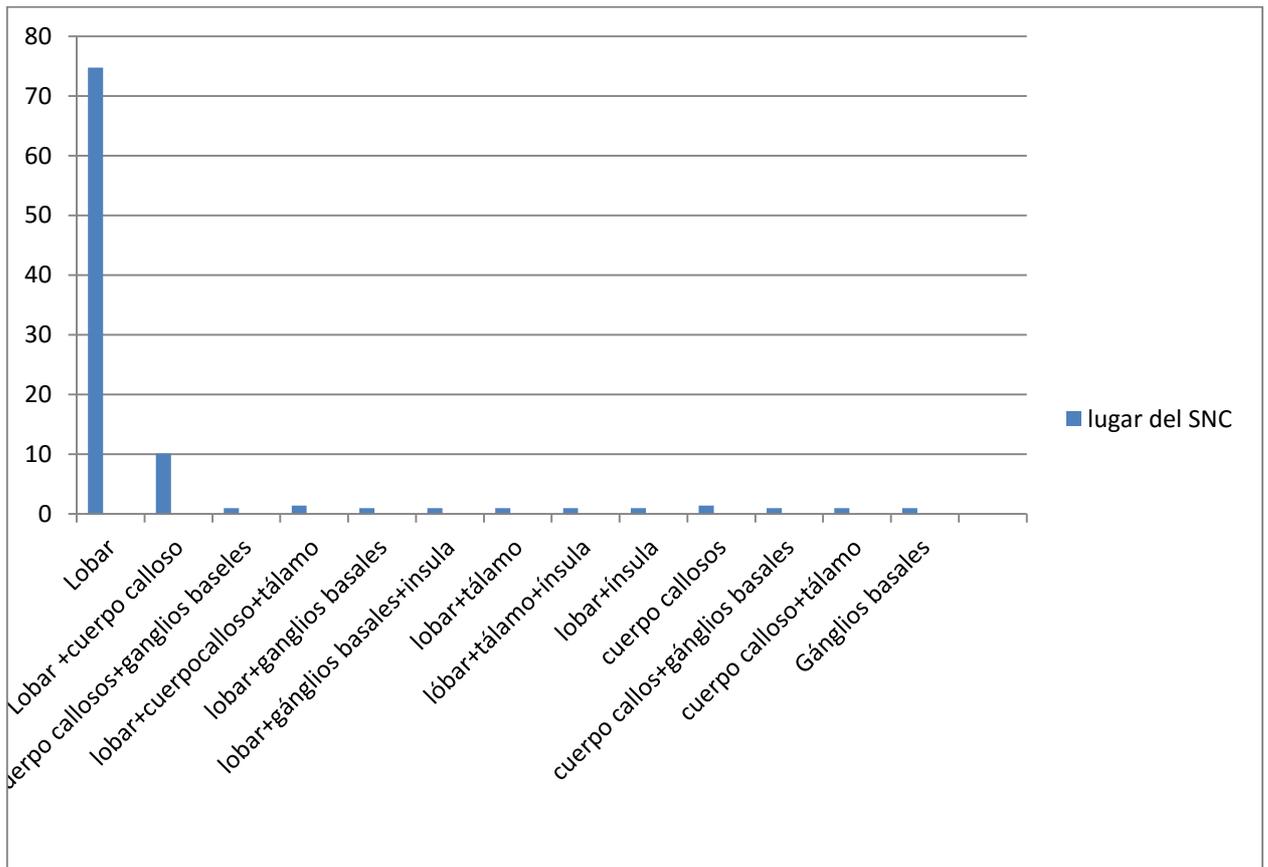
6: Tálamo.

7: Insula

	Frecuencia	Porcentaje
	6	4.3
1	104	74.8
1; 2	14	10.1
1; 2; 3	1	.7
1; 2; 6	2	1.4
1; 3	1	.7
1; 3; 7	1	.7
1; 6	2	1.4
1; 6; 7	1	.7
1; 7	1	.7
2	2	1.4
2; 3	1	.7
2; 6	1	.7
3	1	.7
4	1	.7
Total	139	100.0

La mayoría de tumores (casi el 75 %) asentaban sólo en los lóbulos cerebrales.

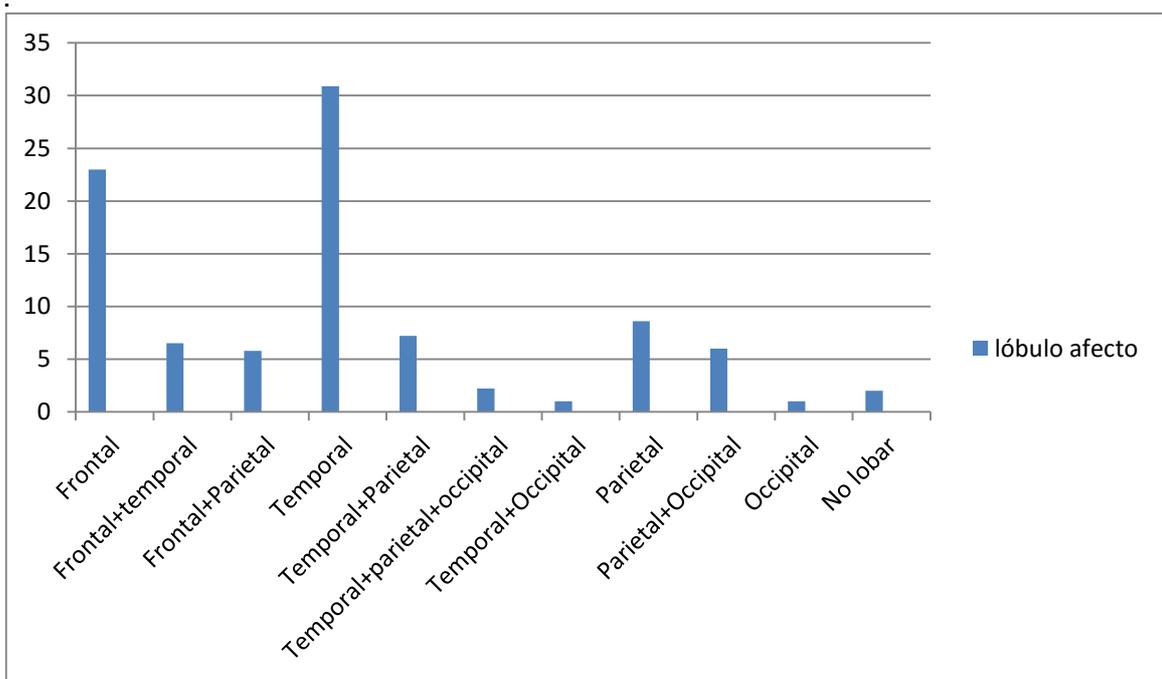
6-LUGAR DEL SNC



1.1.7-UBICACIÓN LOBAR:

- 1:Frontal
- 2:Temporal
- 3:Parietal
- 4:Occipital
- 5:No lobar

	Frecuencia	Porcentaje
	10	7.2
1	32	23.0
1; 2	9	6.5
1; 3	8	5.8
2	43	30.9
2; 3	10	7.2
2; 3; 4	3	2.2
2; 4	1	.7
3	12	8.6
3; 4	8	5.8
4	1	.7
5	2	1.4
Total	139	100.0

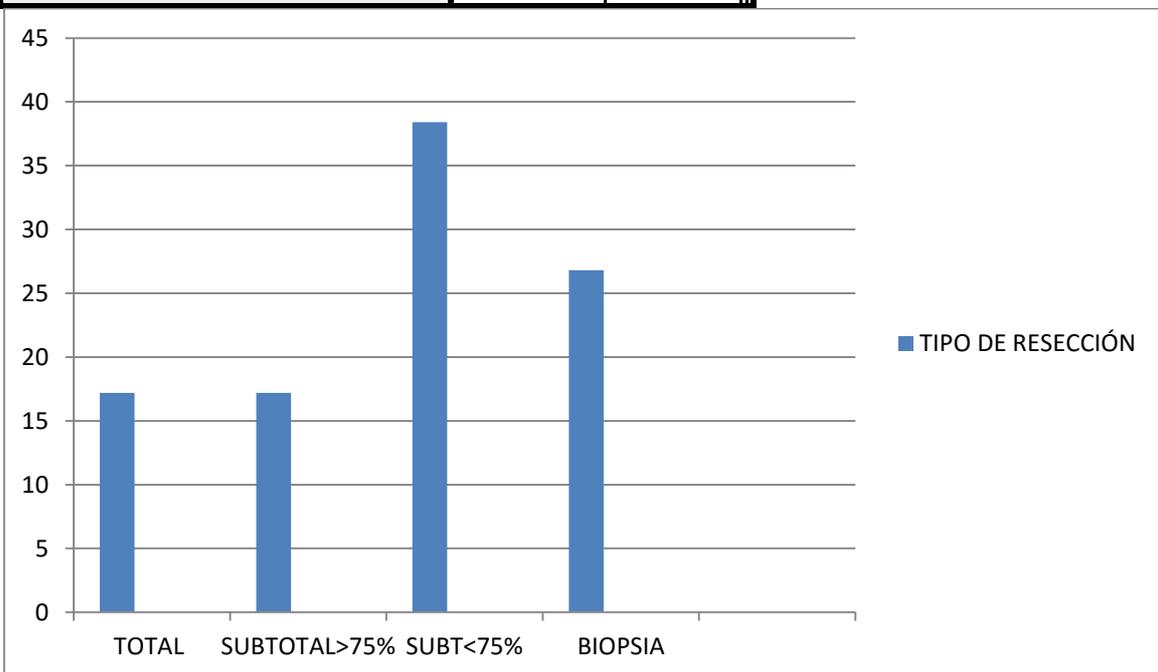


UBICACIÓN LOBAR

I.1.8-TIPO DE RESECCIÓN APLICADA.

Tipo de resección aplicada

		Frecuenc	Porcent .
Valid	Resección completa	24	17.4
	Resección parcial máxima	24	17.4.
	Resección parcial	53	38.4
	Biopsia	37	26.8
	Total	138	
Total		138	100.0

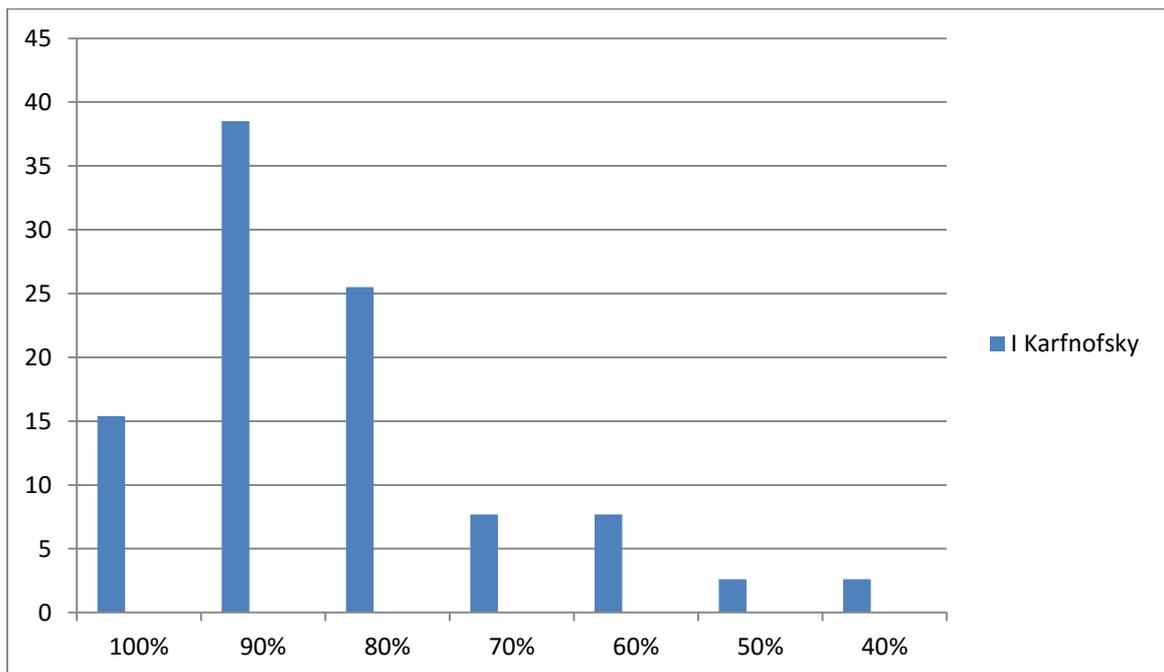


TIPO DE RESECCIÓN

I.1.9 KARNOFSKY EN LA PRIMERA VISITA.

Karnofsky primera visita Oncología:

		Frecuen	Porcent.
Valid	100%	12	15.4
	90%	30	38.5
	80%	20	25.6
	70%	6	7.7
	60%	6	7.7
	50%	2	2.6
	40%	2	2.6
	Total	78	100.0



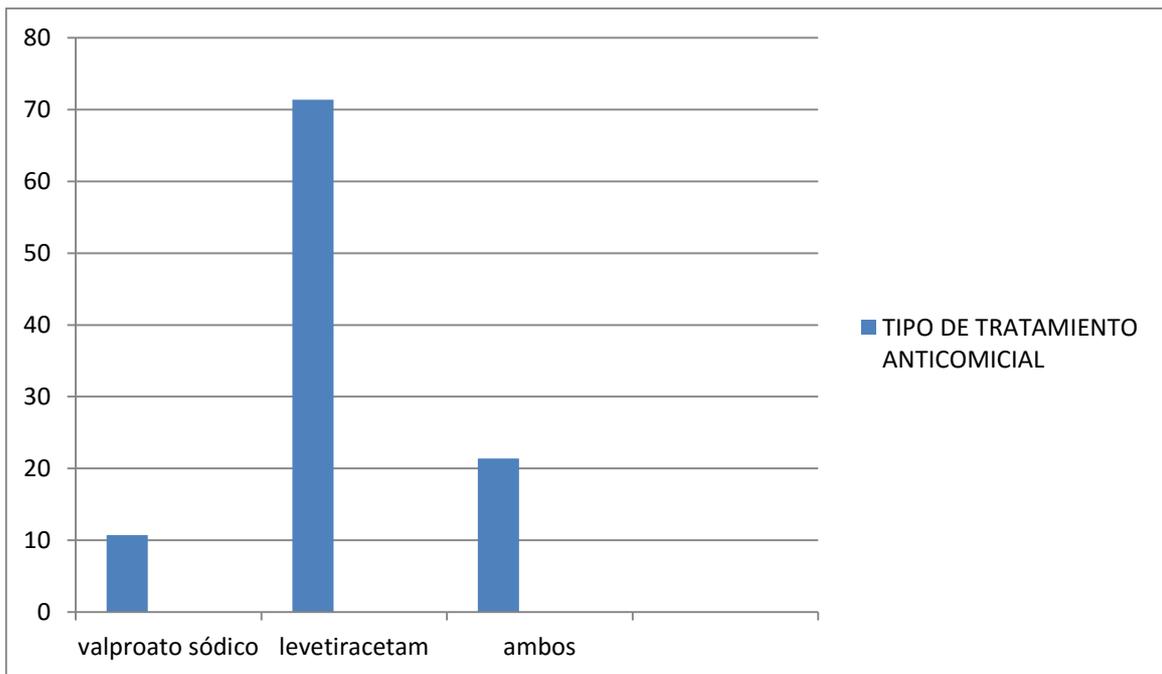
KARNOFSKY PRIMERA VISITA

I.1.10-TRATAMIENTO ANTICOMICIAL.

De los 139 pacientes 28 si precisaron tratamiento anticomicial permanente.

I.1.11-TIPO DE TRATAMIENTO ANTICOMICIAL.

La mayoría de los pacientes, 20 se trataron con levetiracetam ,3 con valproato sódico y 5 con combinación de ambos.



TIPO DE TRATAMIENTO ANTICOMICIAL.

I.1.12 COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS:

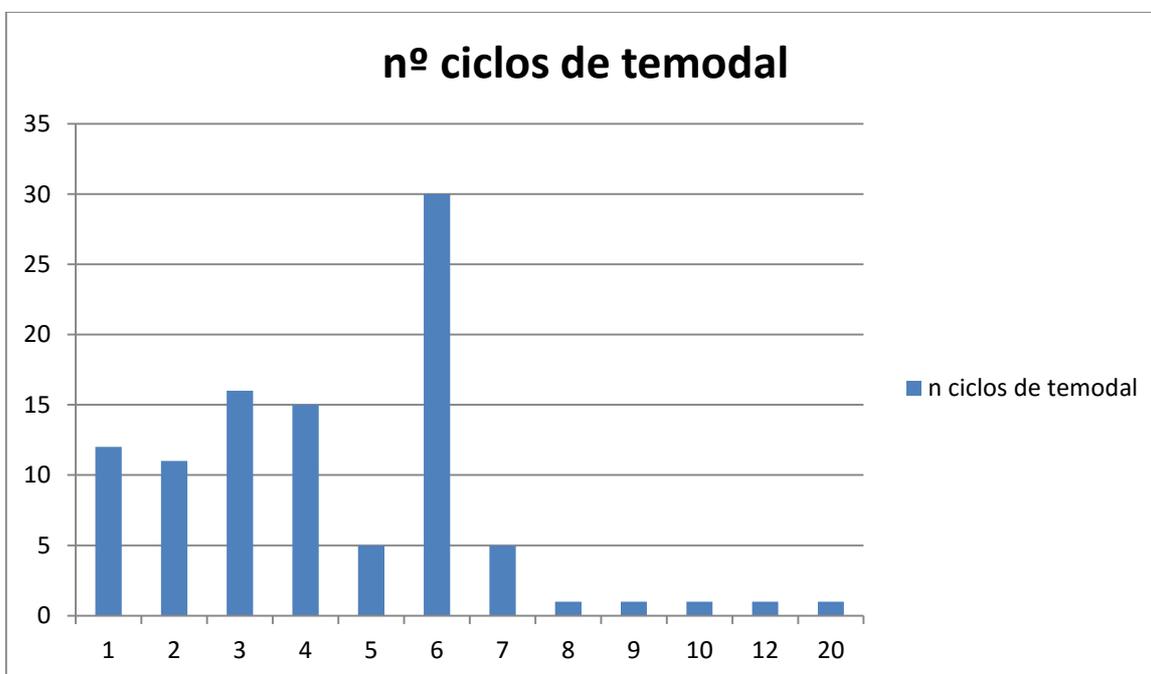
Las complicación postquirúrgica (infección, defecto de cicatrización,...) fueron reportadas en 14 casos. Un caso de infección postquirúrgico fue exitus.

I.1.13 PSEUDOPROGRESIÓN.

La pseudoprogresión fue reportada en 19 casos (un 13,8% del total de casos).

TRATAMIENTO CON TEMOZOLAMIDA:

I.1.14 NÚMERO DE CICLOS DE TEMOZOLAMIDA.



I.1.15. NÚMERO DE PACIENTES CON REDUCCIÓN DE DOSIS POR TOXICIDAD.

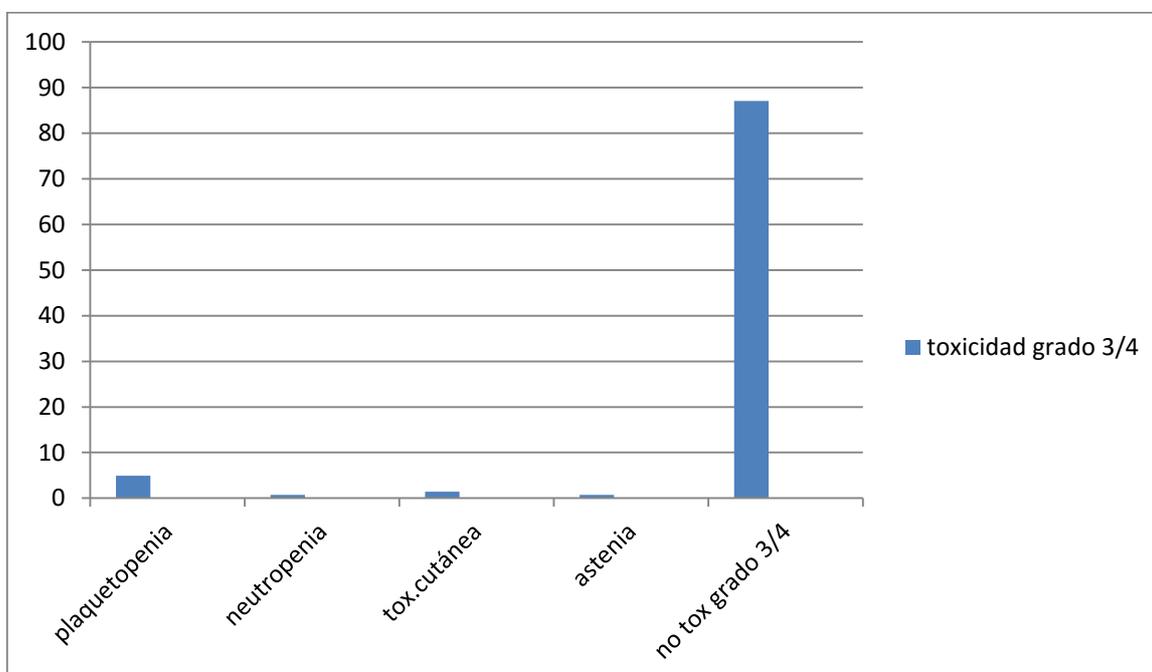
En 17 pacientes (12,3% del total) hubo que reducir la dosis de temozolamida por toxicidades.

I.1.16 CAUSAS DE NO COMPLETAR LOS 6 CICLOS DE TEMOZOLAMIDA.

Las causas de no finalización de la temozolamida fue sobre todo la progresión en el 93% de los casos. Sólo 4 pacientes debieron suspender la temozolamida por toxicidad secundaria al fármaco.

I.1.17-TOXICIDAD DE LA TEMOZOLAMIDA.

1) TOXICIDAD TIPO GRADO 3 Ó 4.



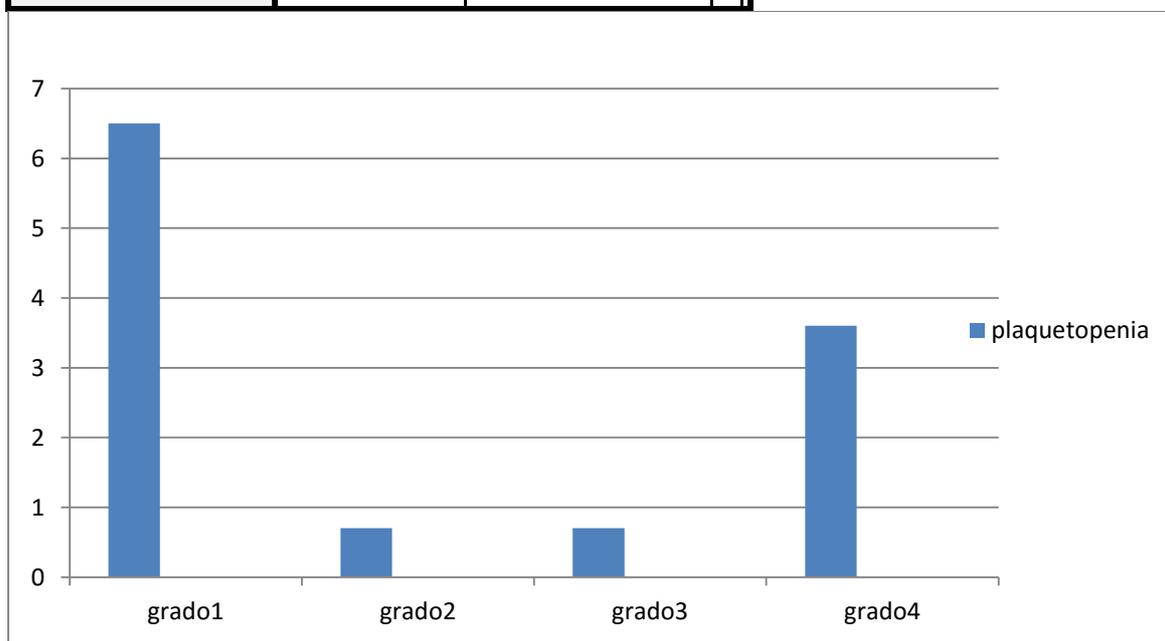
La mayoría de los pacientes no presentaron toxicidad grado 3-4.

La plaquetopenia grado 3-4 se detectó en 6 casos, la neutropenia grado 3-4 en 1, la toxicidad cutánea grado 3-4 en 2 y la astenia grado 3-4 en 1.

2) TOXICIDAD HEMATOLÓGICA: PLAQUETAS.

Toxicidad hematológica:Plaquetopenia

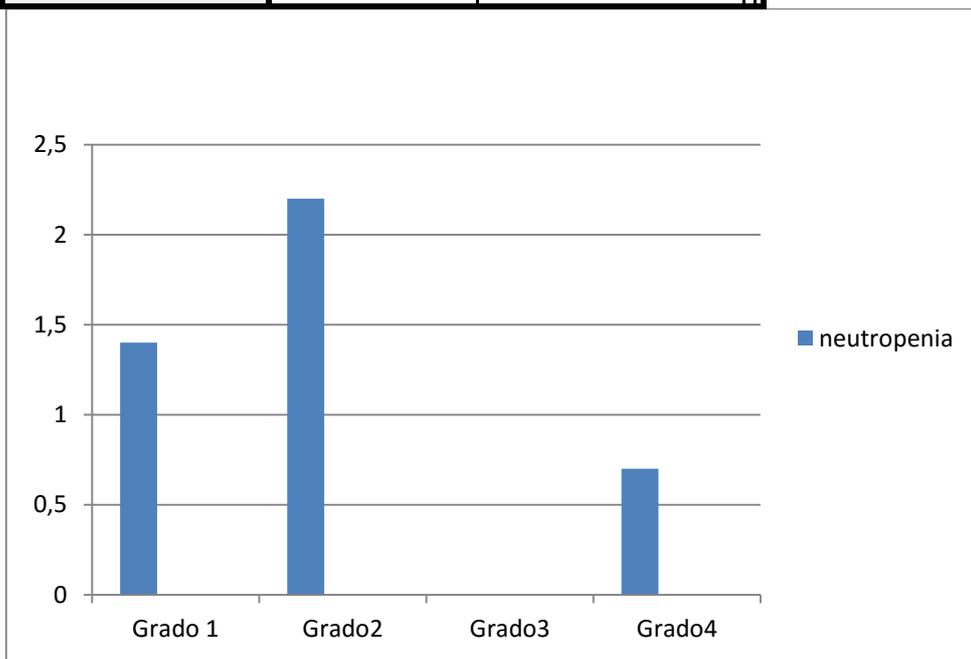
	Frecuencia	Porcentaje
G I	9	6.5
G II	1	.7
G III	1	.7
G IV	5	3.6
Total	16	11.5

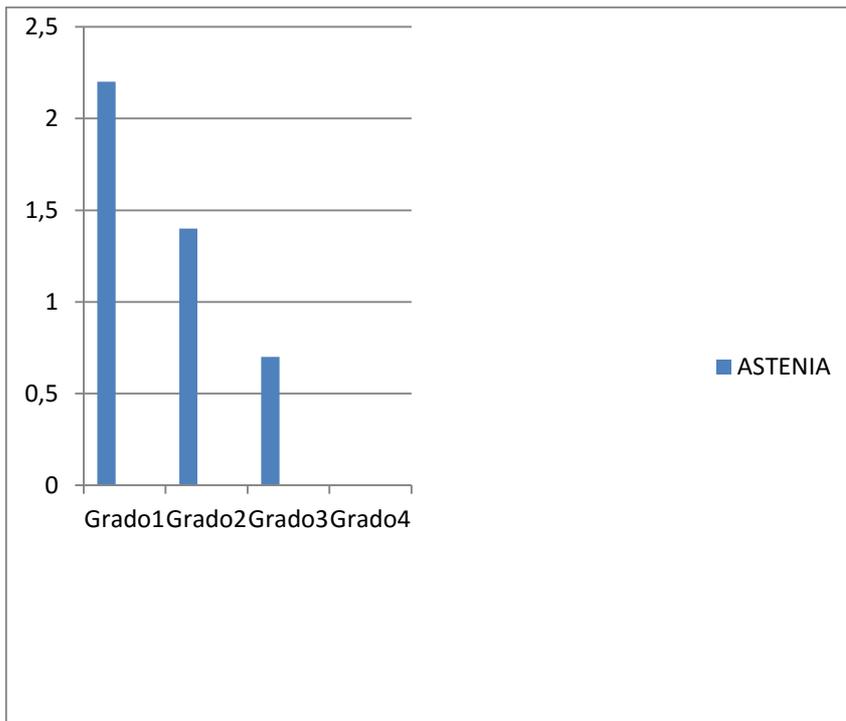


3) TOXICIDAD HEMATOLÓGICA: NEUTROPENIA.

Toxicidad hematológica:Neutropenia

	Frecuencia	Porcentaje
G I	2	1.4
G II	3	2.2
G IV	1	0,7
Total	6	4.3





4) TOXICIDAD: ASTENIA.

Astения

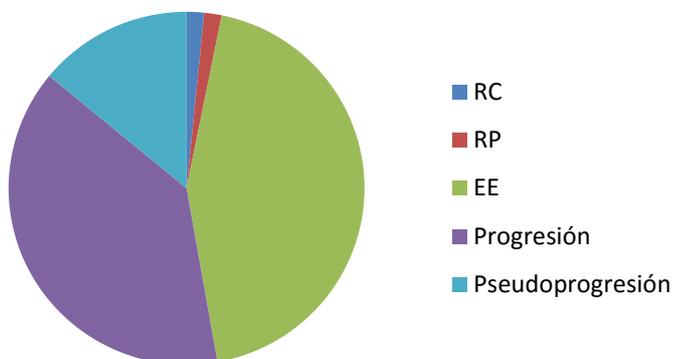
	Frecuencia	Porcentaje
G I	3	2.2
G II	2	1.4
G III	1	.7
Total	6	4.3

I.1.18-RESPUESTA TRAS TRES CICLOS DE TEMOZOLAMIDA.

Respuesta a los 3 ciclos de Temozolamida

	Frecuen	Valid Percent
Valid RC	1	1.6
RP	1	1.6
EE	27	44.3
Progresión	32	52.5
Total	61	100.0

Respuesta a tres ciclos de temozolamida

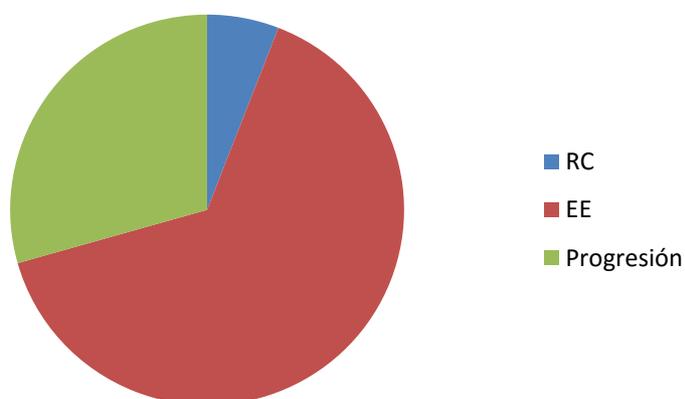


I.1.19- RESPUESTA TRAS SEIS CICLOS DE TEMOZOLAMIDA.

Respuesta a los 6 ciclos de Temozolamida

	Frecuenc.	Valido Porcent
RC	2	5.9
EE	22	64.7
Progresión	10	29.4
Total	34	100.0

Respuesta a 6 ciclos de temozolamida



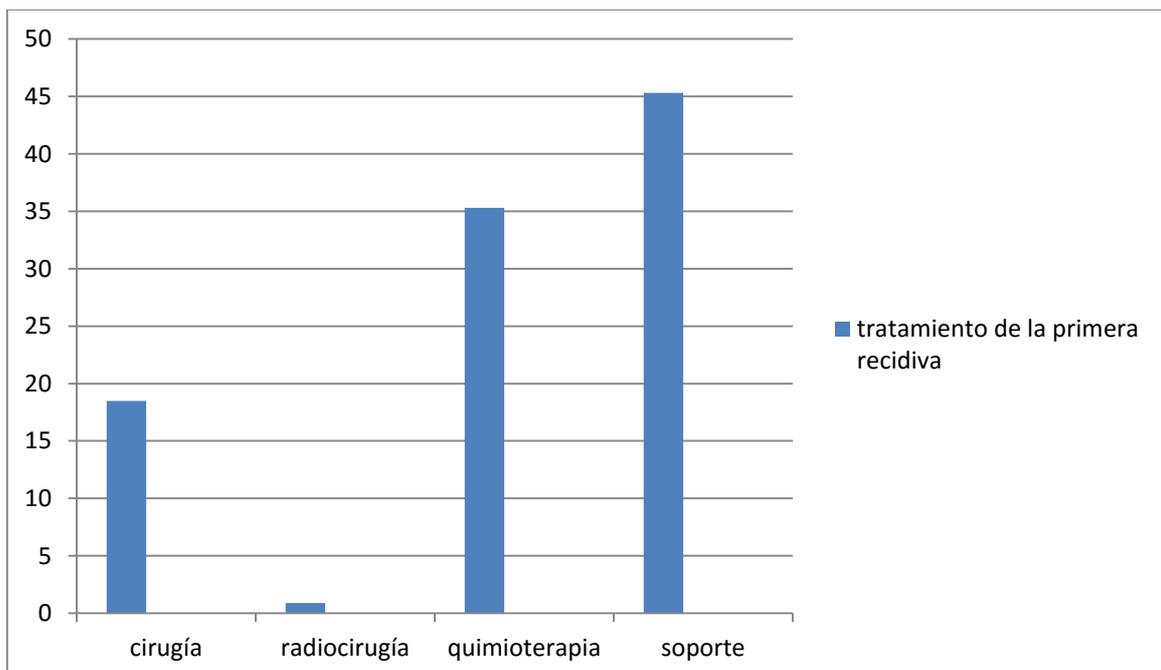
I.1.20- PRIMERA PROGRESIÓN: TIPO DE RECAÍDA EN LA PRIMERA PROGRESIÓN.

De los 139 pacientes en 119 se ha documentado la progresión .El diagnóstico de la progresión se realizó sólo por el seguimiento radiológico en el 14,4% de los casos, por hallazgos clínicos (empeoramiento neurológico) en el 25,2%y por ambos (progresión clínico-radiológico) en el 59,5% de casos.

I.1.21-TRATAMIENTO DE LA PRIMERA PROGRESIÓN:

Tratamiento en laprimera recidiva

	Frecue.	Porcent.	
Cirugía	22	18.5	
Radiocirugía	1	0.8	
Sistémico	42	35.3	
Soporte	54	45.3	
Total	119	100	

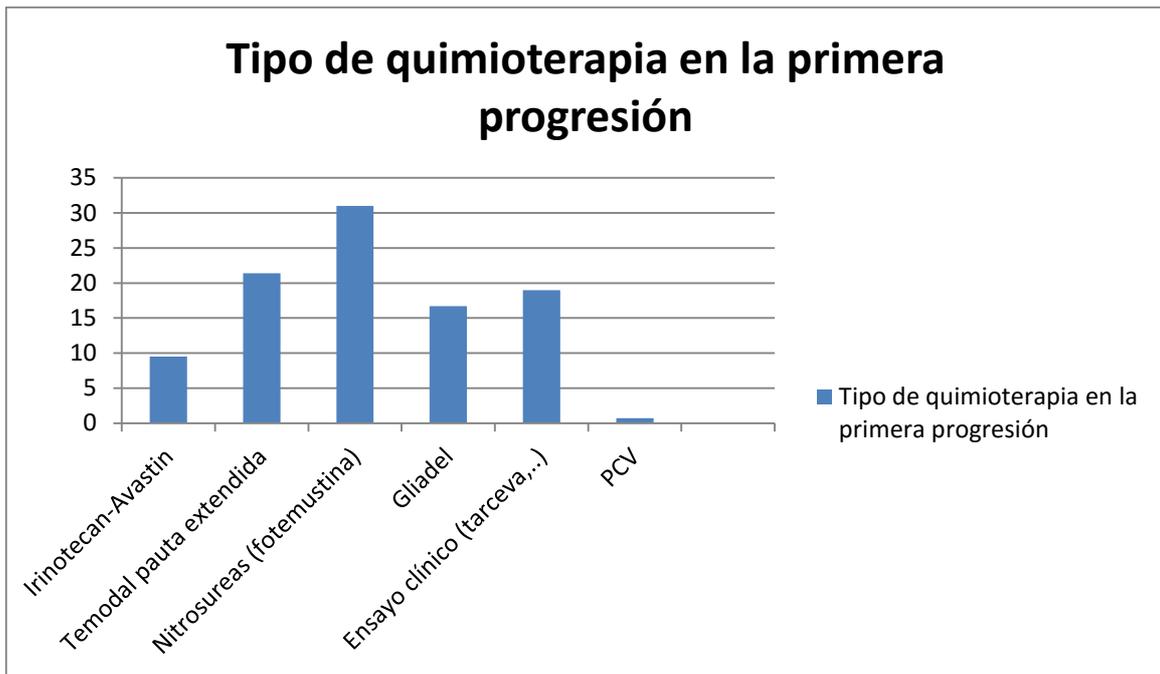


Aproximadamente más de un tercio de los pacientes son candidatos a tratamiento de segunda línea con quimioterapia en glioblastoma recidivado en nuestra serie.

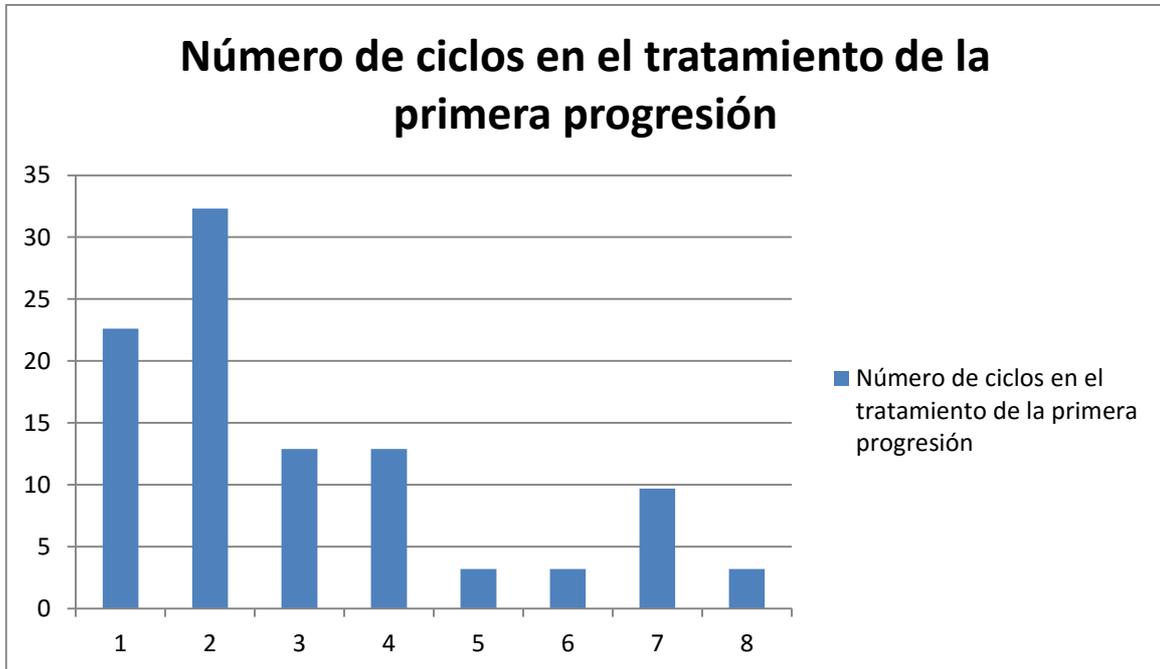
I.1.22 QUIMIOTERAPIA DE LA PRIMERA PROGRESIÓN.

Primera línea de quimioterapia en la 1ª progresión

	Frecuenc	Porcent	Validp Porcent.	
Irino-Beva	4	2.9	9.5	
TMZ	9	6.5	21.4	
Nitrosureas	13	9.4	31.0	
EC	7	5.0	16.7	
Gliadel	8	5.8	19.0	
Procarbazin (PCV)	1	.7	2.4	
Total	42	30.2	100.0	

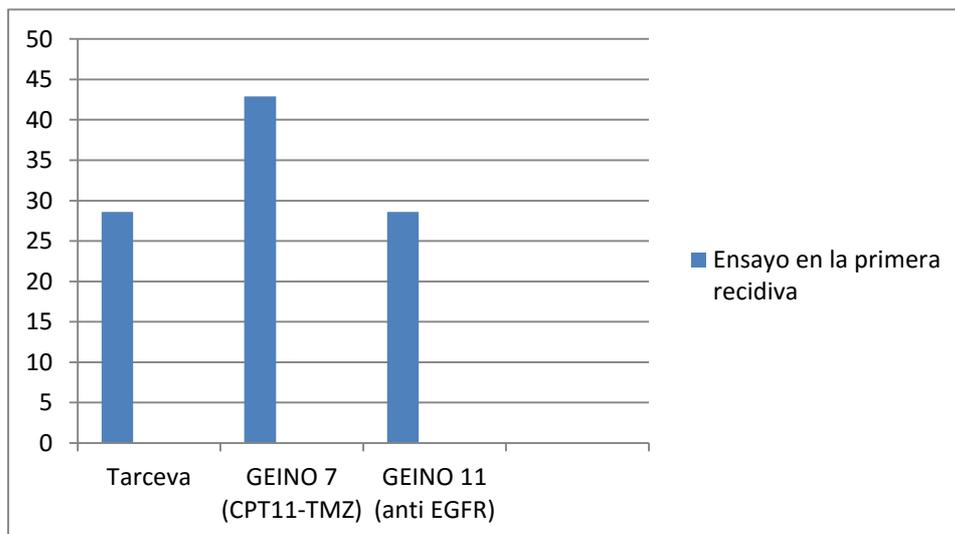


I.1.23 NÚMERO DE CICLOS EN EL TRATAMIENTO DE LA PRIMERA PROGRESIÓN:



I.1.24- NÚMERO DE PACIENTES EN ENSAYO EN LA PRIMERA PROGRESIÓN.

	Frecuenc	Porcent.	Valido Porcent.
Erlotinib	2	1.4	28.6
GEINO 007	3	2.2	42.9
GEINO 11	2	1.4	28.6
Total	7	5.0	100.0

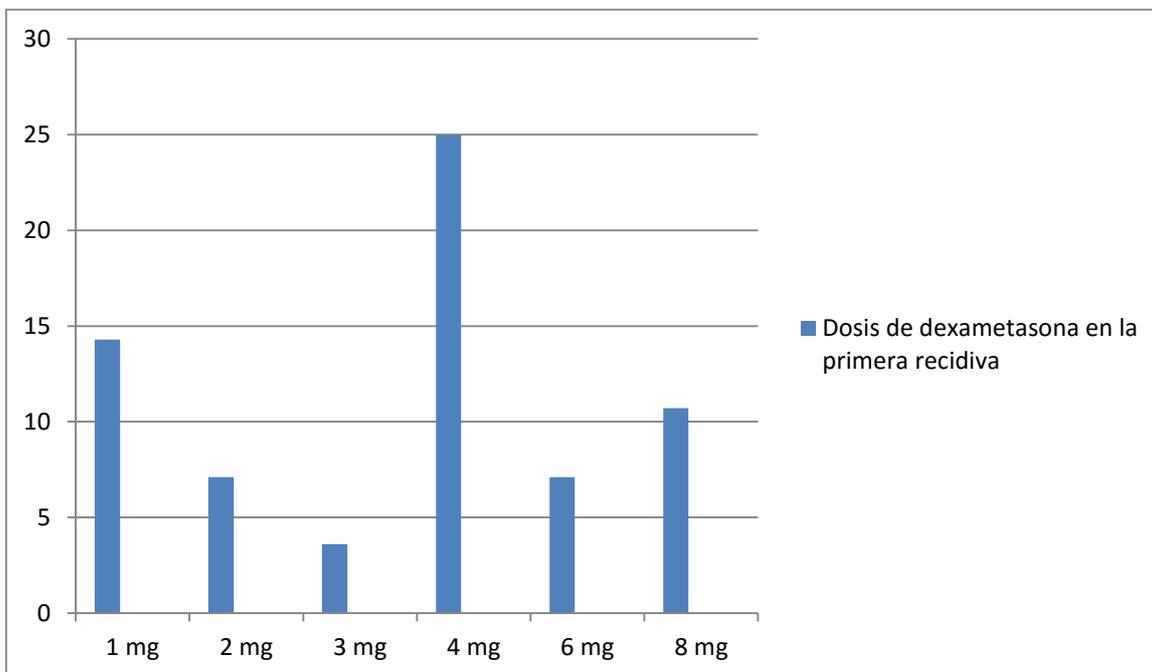


GEINO 7:CPT11+temodal pauta extendida en primera recidiva.

GEINO 11: Dacomitinib en pacientes con EGFR + detectado por PCR.

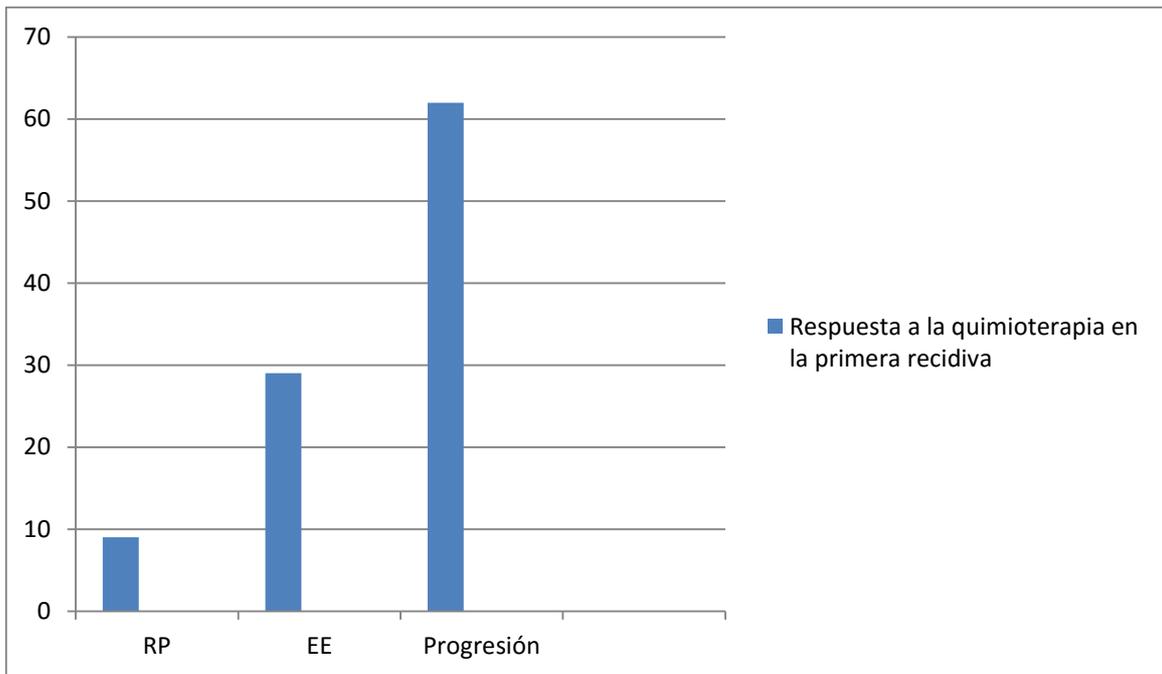
GEINO:Tarceva. Erlotinib en EGFRvIII+y PTEN+ por inmunohistoquímica.

I.1.25-DOSIS DE DEXAMETASONA EN LA PRIMERA PROGRESIÓN.



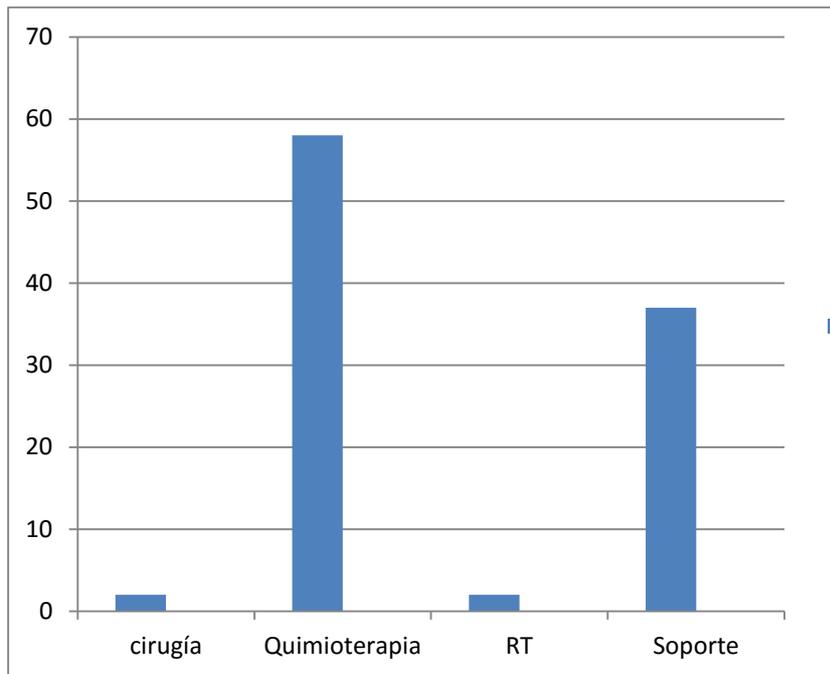
I.1.26 RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA TRAS TRATAMIENTO DE LA PRIMERA PROGRESIÓN.

Tras el tratamiento quimioterápico en la primera recidiva se obtuvieron 2 respuestas y 8 estabilizaciones .

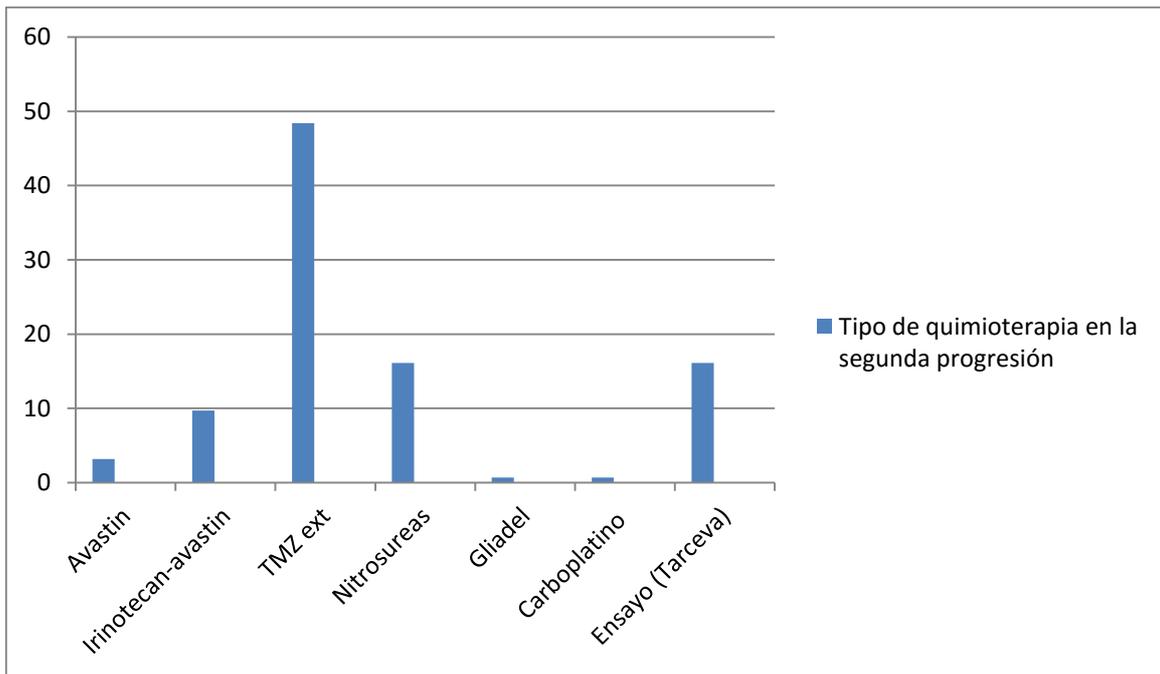


I.1.27:QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA PROGRESIÓN

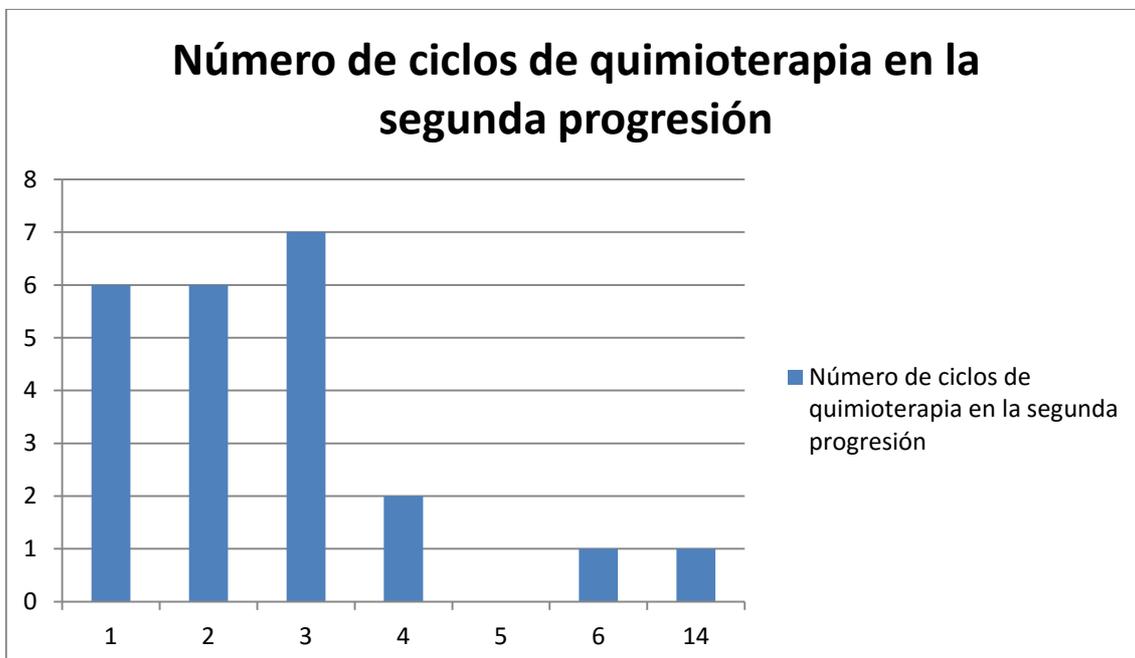
	Frecuenc	Porcent	Valido Porcent.
Cirugía	1	.7	2.0
Sistémico	30	21.6	58.8
Soporte	19	13.7	37.3
RT	1	.7	2.0
Total	51	36.7	100.0



	Frecuen.	Porce.	Valido Porcent.
Beva	1	.7	3.2
Irino-Beva	3	2.2	9.7
TMZ ext.	15	10.8	48.4
Nitrosureas	5	3.6	16.1
EC	5	3.6	16.1
Gliadel	1	.7	3.2
Carbo	1	.7	3.2
Total	31	22.3	100.0



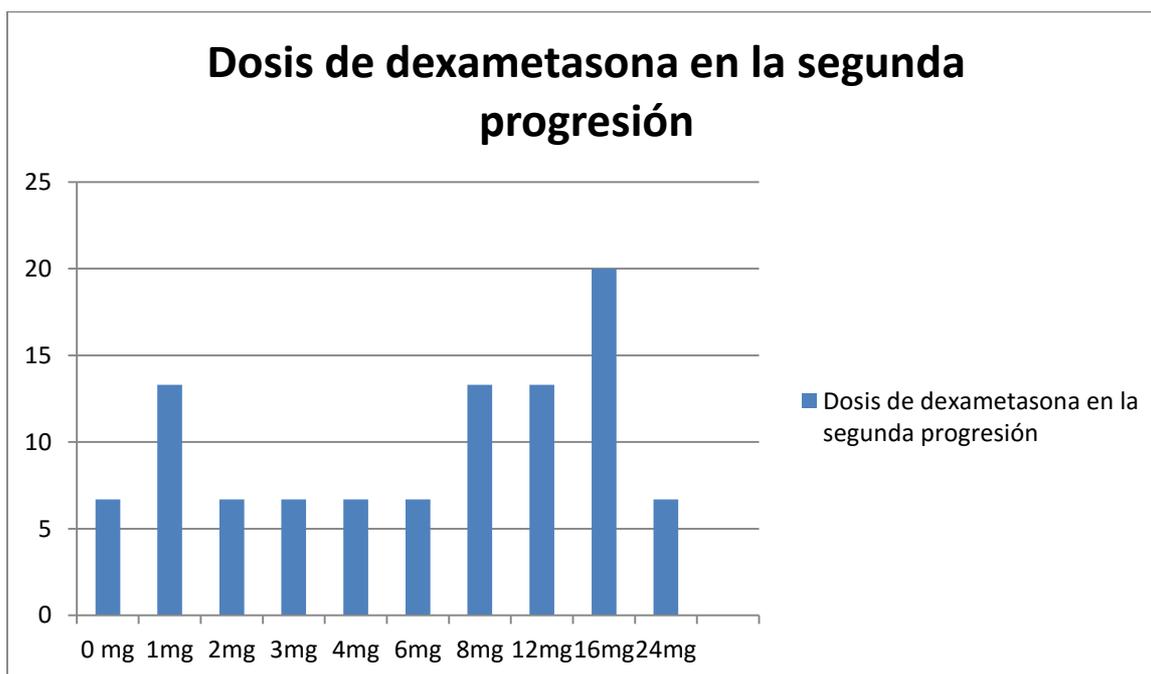
I.1.28 NÚMERO DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA EN LA SEGUNDA PROGRESIÓN:



I.1.29 NÚMERO DE PACIENTES EN ENSAYO EN LA SEGUNDA PROGRESIÓN :

En la segunda progresión fueron incluidos en ensayo 5 pacientes. Los 5 en el estudio de erlotinib (el estudio fase II del objetivo 1).

I.1.30 DOSIS DE DEXAMETASONA EN LA SEGUNDA PROGRESIÓN.



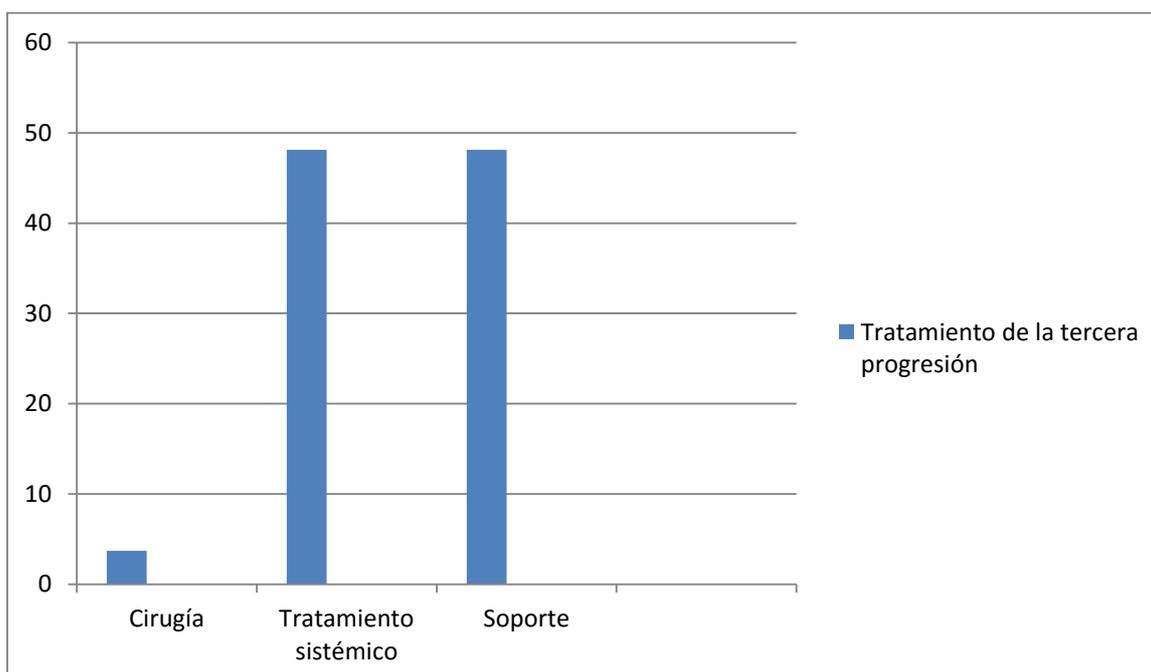
I.1.31 RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA TRAS EL TRATAMIENTO DE LA SEGUNDA PROGRESIÓN.

En los pacientes tratados con tratamiento sistémico en la segunda recidiva (31 pacientes) se obtuvieron 2 respuestas y 5 estabilizaciones.

I.1.32-TERCERA PROGRESIÓN.TIPO DE RECAÍDA EN LA TERCERA PROGRESIÓN.

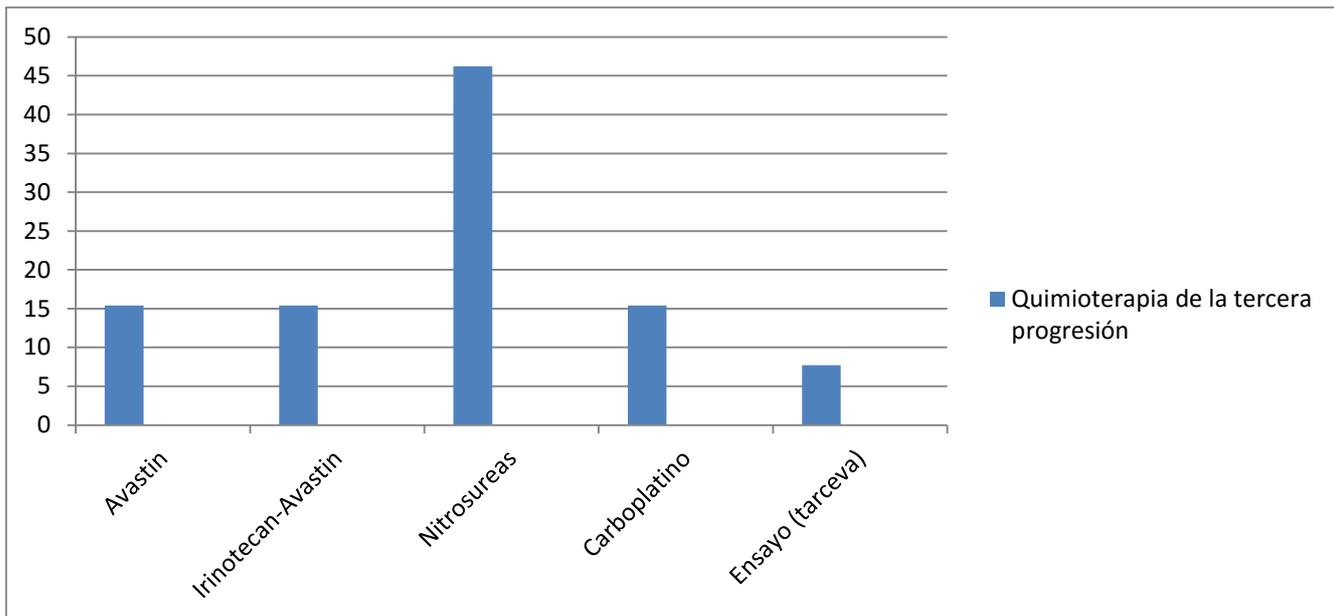
27 pacientes fueron diagnosticados de tercera recaída. El diagnóstico fue por radiología en el 19% de estos casos (5) , por clínica en 22% (6 casos) y por progresión clínico-radiológica en el 59% (16 casos).

I.1.33-TRATAMIENTO DE LA TERCERA PROGRESIÓN.

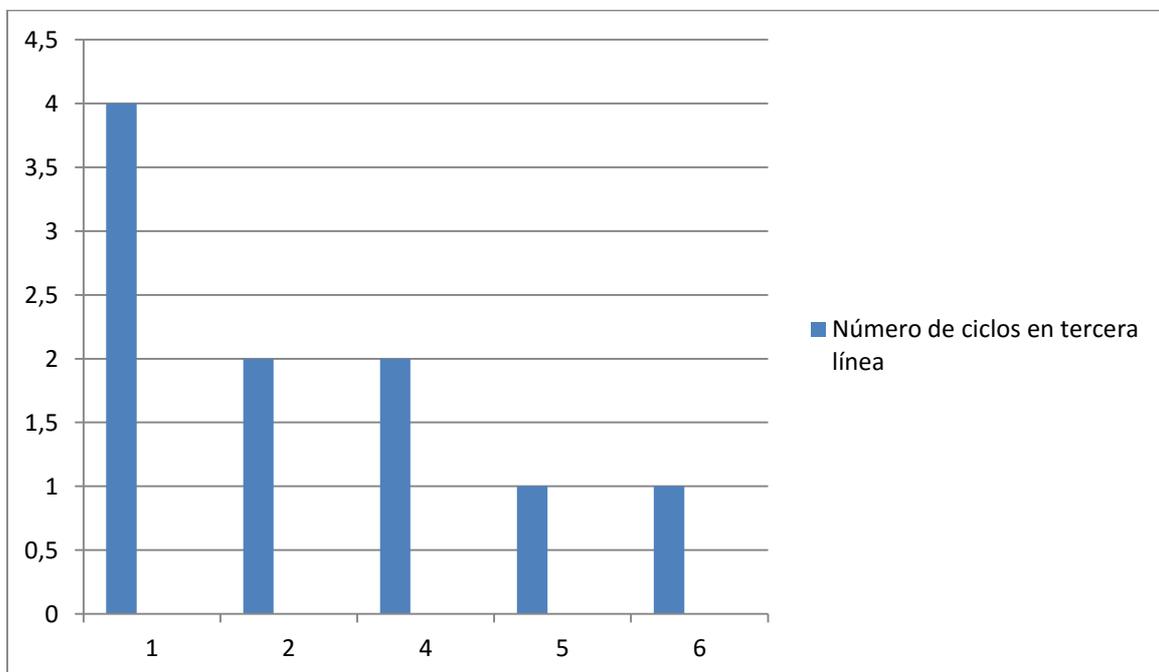


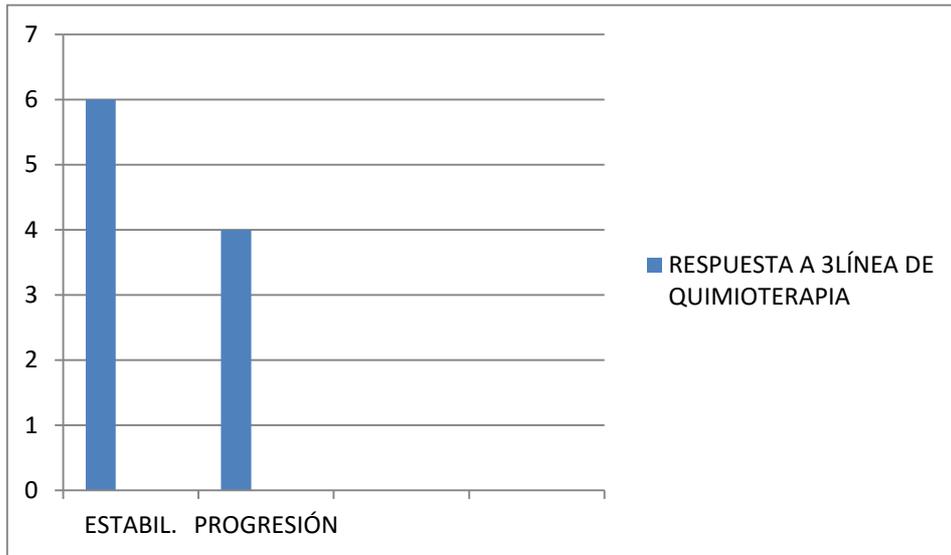
I.1.34-QUIMIOTERAPIA DE LA TERCERA PROGRESIÓN.

	Frecue.	Porcent	Valido Porcent.
Beva	2	1.4	15.4
Irino-Beva	2	1.4	15.4
Nitrosureas	6	4.3	46.2
EC	2	1.4	15.4
Carbo	1	.7	7.7
Total	13	9.4	100.0



I.1.35 NÚMERO DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA DE LA TERCERA PROGRESIÓN. RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA DE LA TERCERA PROGRESIÓN. NÚMERO DE PACIENTES EN ENSAYO.

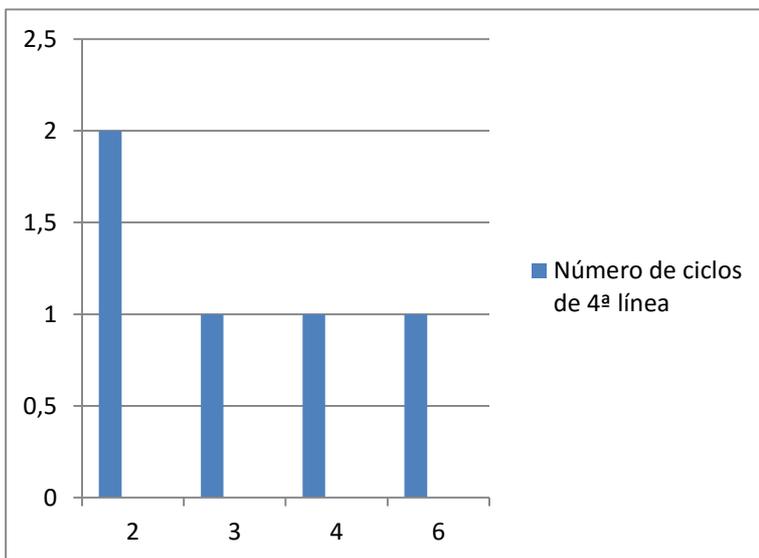
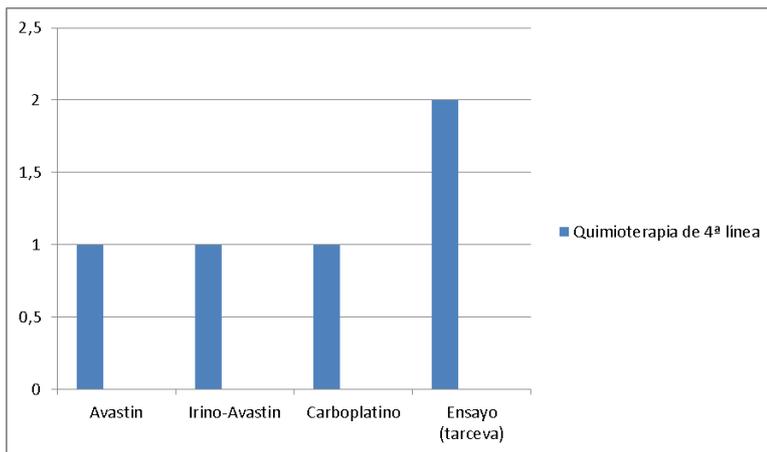




En tercera línea se incluyeron dos pacientes en el ensayo de erlotinib.

I.1.36 -CUARTA PROGRESIÓN.TIPO DE RECAÍDA DE LA CUARTA PROGRESIÓN. QUIMIOTERAPIA.Nº CICLOS.

Los 12 pacientes reportados se diagnosticaron por progresión clínico-radiológica.



De los 5 pacientes sólo se obtuvo 1 estabilización y 4 progresiones. Dos pacientes fueron incluidos en el ensayo fase II con erlotinib.

I.1.40 – QUINTA PROGRESIÓN. TIPO DE RECAÍDA. TRATAMIENTO.

5 pacientes fueron diagnosticados de una quinta recaída (2 por radiología y 3 por clínica y radiología).

Sólo se trataron 2 pacientes uno con carboplatino y el otro con erlotinib sin obtener respuestas.

I.2.1 SUPERVIVENCIA GLOBAL (OS).

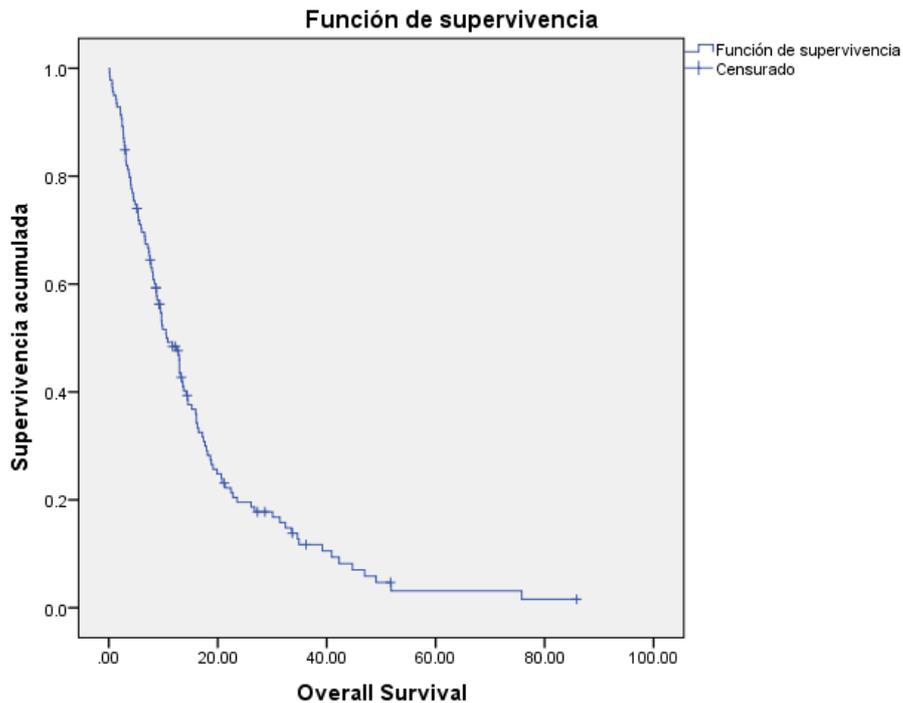
Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana	
Estimación n	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar
		Límite inferior	Límite superior		
16.579	1.593	13.456	19.701	10.787	1.326

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Mediana ^a	
Intervalo de confianza de 95 %	
Límite inferior	Límite superior
8.188	13.385

La mediana de supervivenciaglobal de los pacientes incluidos es de 10,78 meses (IC 95:8,1-13,8).



CURVA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL DE TODOS LOS PACIENTES

I.2.2 SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN TIPO DE CIRUGÍA.

Se ha subdividido el tipo de cirugía en cuatro tipos:

- Tipo1: Resección macroscópica total.
- Tipo2: Resección subtotal máxima >75%.
- Tipo3: Resección subtotal <75%.
- Tipo4: Biopsia.

CIRUGIA	N :total
TOTAL	24
SUBT>75	24
SUB<75	53
BIOPSIA	37
Global	138

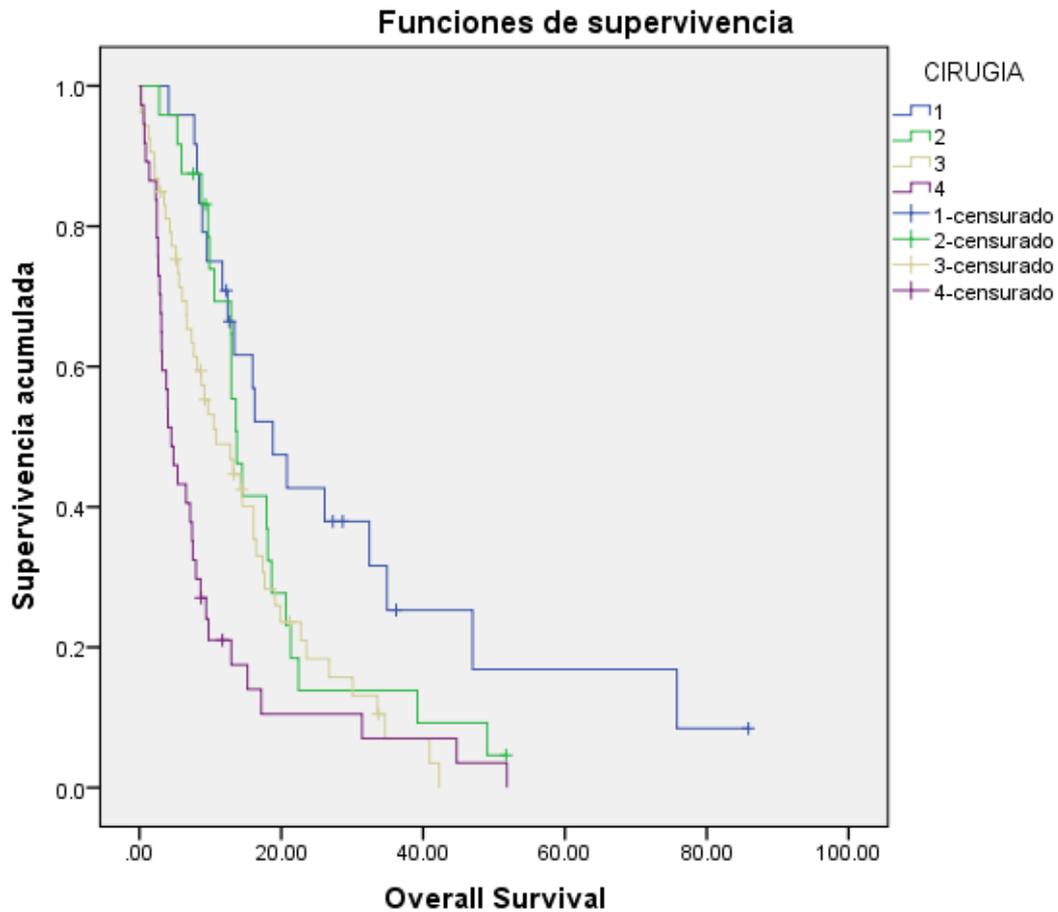
CIRUGIA	Media ^a				Mediana
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación
			Límite inferior	Límite superior	
1	30.117	5.859	18.633	41.601	18.820
2	18.048	2.697	12.762	23.334	13.738
3	14.497	1.736	11.094	17.901	10.787
4	9.438	2.176	5.173	13.703	4.492
Global	16.579	1.593	13.456	19.701	10.787

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

CIRUGIA	Mediana ^a		
	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
1	3.589	11.786	25.853
2	1.183	11.419	16.056
3	2.657	5.579	15.995
4	.977	2.577	6.406
Global	1.326	8.188	13.385

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	22.534	3	.000



Las supervivencias medianas según el tipo de cirugía son diferentes con clara significación estadística:

- Tipo1: Resección macroscópica total: 18,8m IC 95 (11,7-25,8).
- Tipo2: Resección subtotal máxima >75%.: 13,7m IC 95 (11,4-16,0).
- Tipo3: Resección subtotal <75%.: 10,7m IC 95 (5,5-15,9).
- Tipo4: Biopsia. 4,4m IC 95 (2,5-6,4).

I.2.3 SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN CUMPLIMENTACIÓN DEL PROTOCOLO STUPP.

	Frecuencia	Porcenta	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido No	34	24.5	24.5	24.5
Sí	67	48.2	48.2	72.7
Sí Complert	38	27.3	27.3	100.0
Total	139	100.0	100.0	

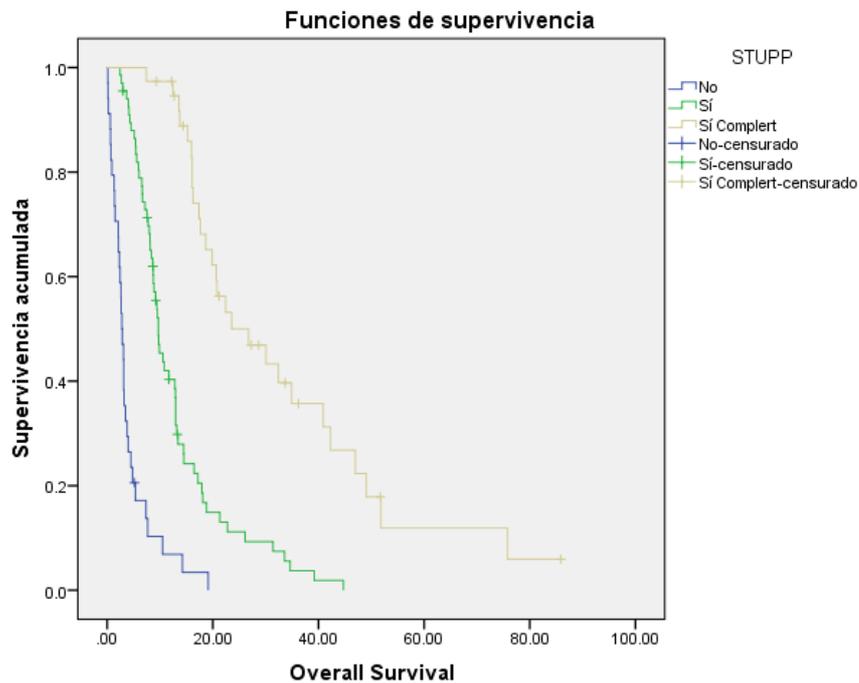
STUPP	Media ^a				Mediana
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación
			Límite inferior	Límite superior	
No	3.984	.746	2.521	5.447	2.787
Sí	12.860	1.214	10.480	15.239	9.672
Sí Complert	33.710	4.006	25.857	41.562	26.754
Global	16.481	1.585	13.375	19.587	10.557

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

STUPP	Mediana ^a		
	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
No	.335	2.131	3.443
Sí	.736	8.230	11.115
Sí Complert	6.171	14.660	38.849
Global	1.278	8.052	13.062

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	121.031	2	.000



La supervivencia mediana es claramente significativa entre aquellos pacientes que realizaron la pauta de STUPP completa (6 ciclos) respecto a los que la realizaron incompleta o no se les pudo aplicar.

- Pacientes sin tratamiento STUPP: 2,7m IC95 (2,1-3,4).
- Pacientes con STUPP incompleto: 9,6m IC95 (8,2-11,1).
- Pacientes con STUPP completo: 26,7m IC95 (14,6-38,8).

I.2.4- SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN SEXO:

Hombre	78
Mujer	61
Global	139

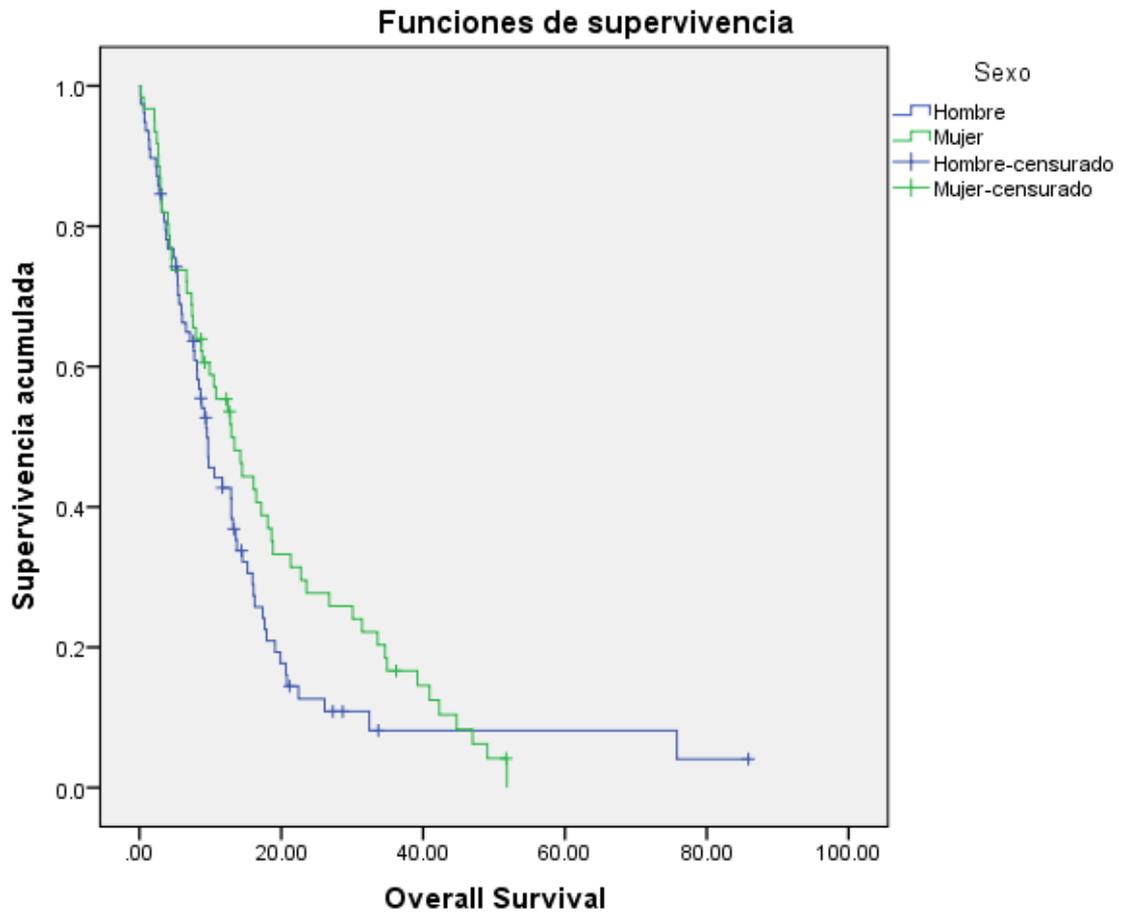
Sexo	Media ^a				Mediana
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación
			Límite inferior	Límite superior	
Hombre	16.083	2.659	10.872	21.294	9.508
Mujer	18.145	2.041	14.144	22.145	12.951
Global	16.481	1.585	13.375	19.587	10.557

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Sexo	Mediana ^a		
	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
Hombre	.988	7.572	11.444
Mujer	2.187	8.664	17.237
Global	1.278	8.052	13.062

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2.105	1	.147



La diferencia de mediana de supervivencia según sexos no fue significativa:

- Mujeres: 9,5m IC (7,5-11,4).
- Hombres:12,9 m IC (8,6-17,2).

I.2.5- SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN EDAD.

Resumen de procesamiento de casos

EDAD6 5	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
< 65	73	63	10	13.7%
=> 65	66	57	9	13.6%
Global	139	120	19	13.7%

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

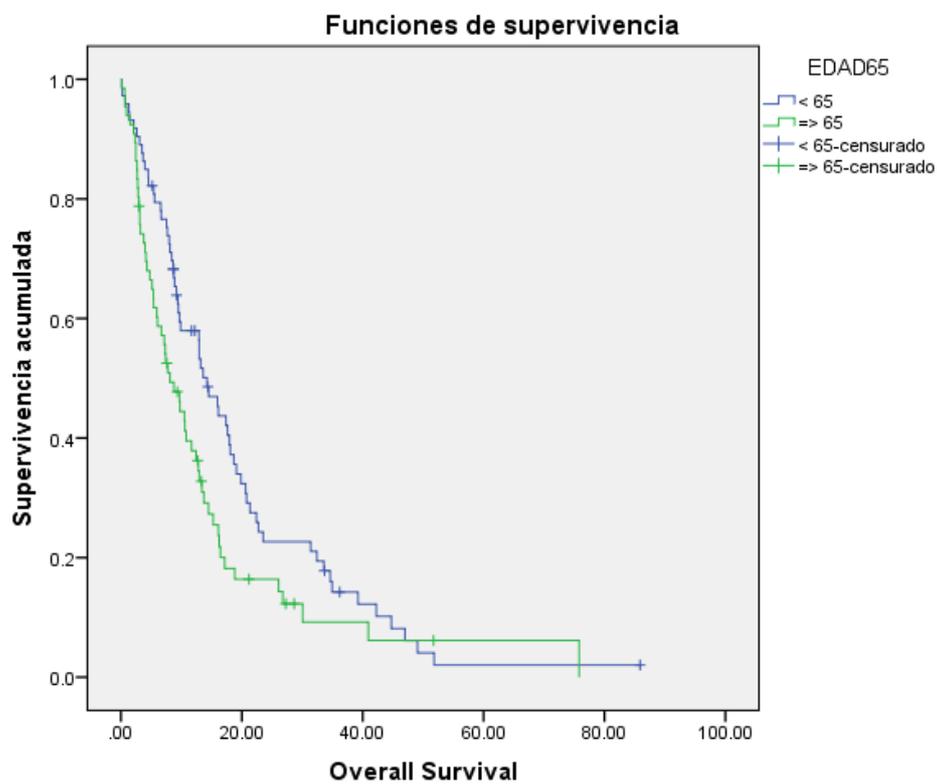
EDAD6 5	Media ^a				Mediana
	Estimació n	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación
			Límite inferior	Límite superior	
< 65	18.761	2.096	14.654	22.869	14.230
=> 65	14.331	2.526	9.380	19.283	8.131
Global	16.481	1.585	13.375	19.587	10.557

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

EDAD65	Mediana ^a		
	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
< 65	1.515	11.260	17.199
=> 65	1.442	5.306	10.956
Global	1.278	8.052	13.062

Comparaciones globales

	Chi- cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	4.722	1	.030



La diferencia de mediana de supervivencia según edad fue estadísticamente significativa:

-Edad <65 años:12,9m IC95 (8,6-17,2).

-Edad >65 años:9,5m IC95 (7,5-11,4).

I.2.6- SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN MGMT.

Resumen de procesamiento de casos

MGMT	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Normal	18	14	4	22.2%
Metilado	17	11	6	35.3%
Global	35	25	10	28.6%

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

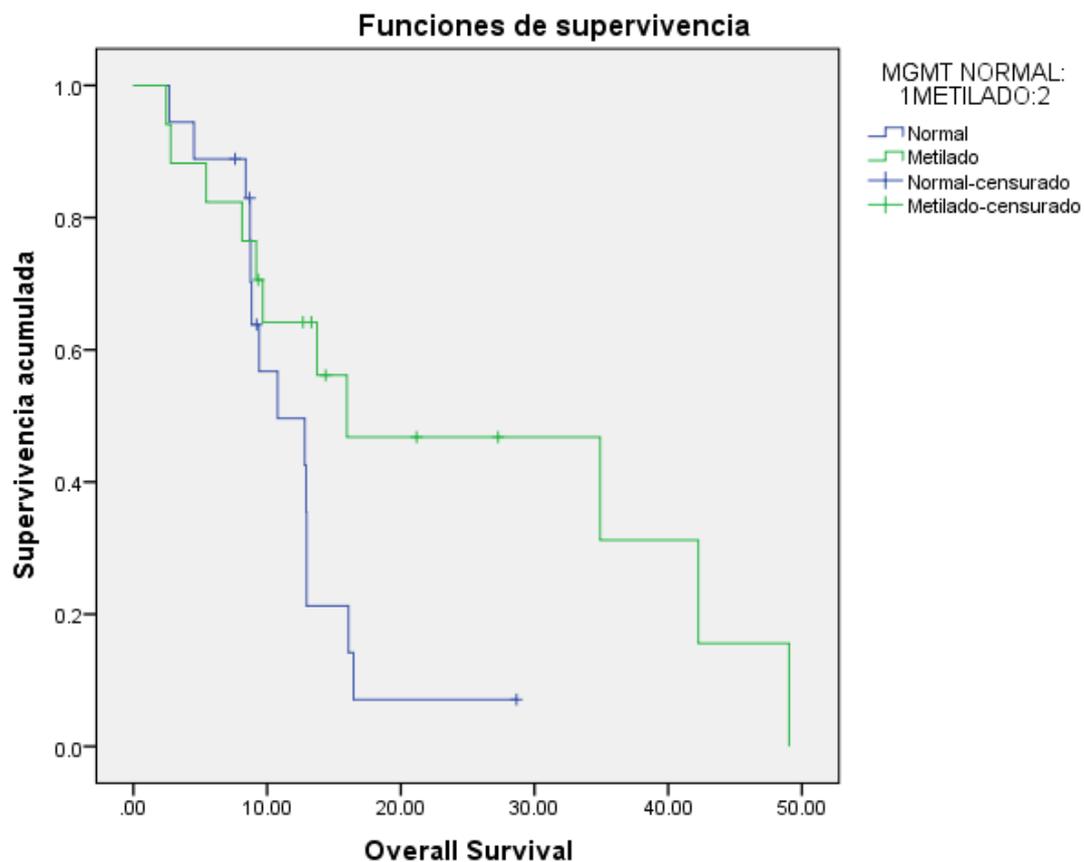
MGMT NORMAL:1 METILADO:2	Media ^a			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Normal	12.013	1.484	9.103	14.922
Metilado	24.552	4.911	14.926	34.178
Global	18.576	2.920	12.852	24.299

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

MGMT NORMAL:1 METILADO:2	Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Normal	10.787	3.078	4.753	16.820
Metilado	15.967	11.564	.000	38.633
Global	12.951	1.361	10.283	15.619

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.580	1	.058



La diferencia de mediana de la supervivencia según el estado de MGMT (metilado o no) apunta a la significación estadística. El número de pacientes es n=35).

No metilado: 10,7m IC95 (4,7-16,8).

Metilado: 15,9 m IC95 (0-38,6).

I.2.7- SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN IDH1:

IDH NORMAL=1 MUTADO=2	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Normal	29	26	3	10.3%
Mutado	11	11	0	0.0%
Global	40	37	3	7.5%

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

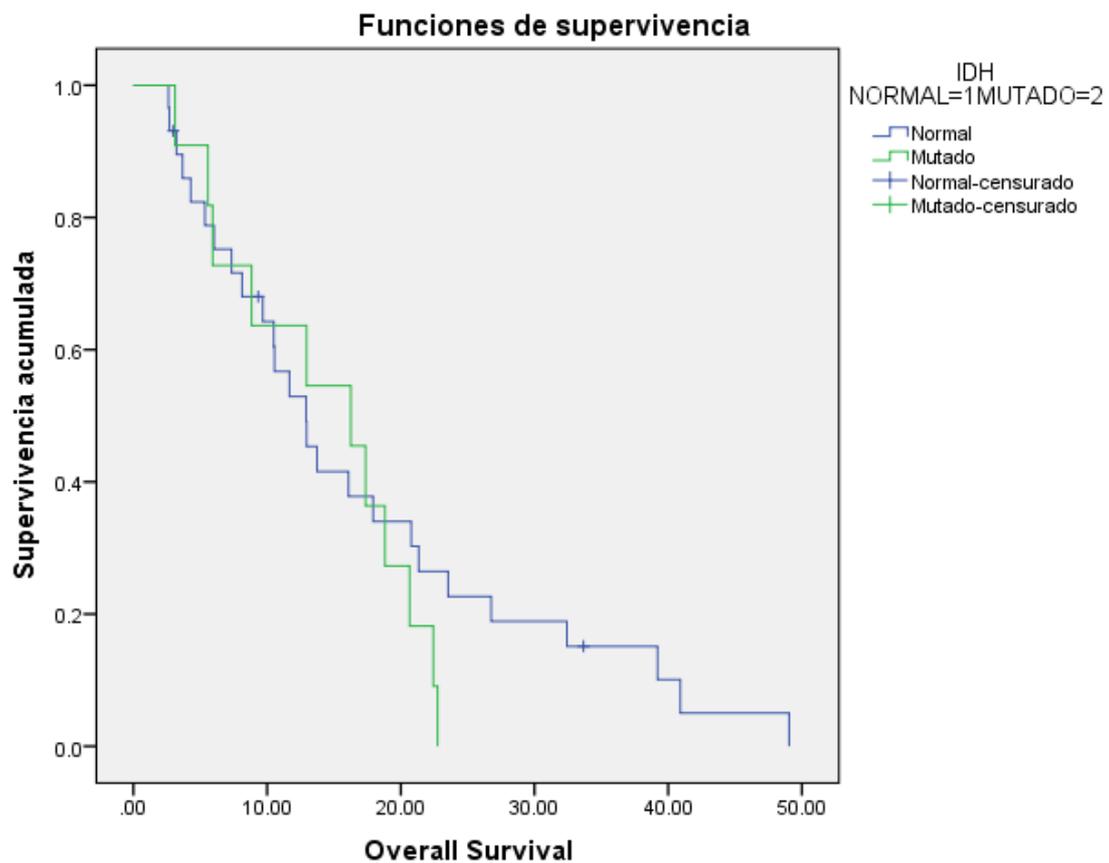
IDH NORMAL=1 MUTADO=2	Media ^a			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Normal	17.161	2.615	12.036	22.285
Mutado	14.066	2.161	9.830	18.302
Global	16.248	1.954	12.419	20.078

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

IDH NORMAL=1 MUTADO=2	Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Normal	12.918	2.017	8.964	16.872
Mutado	16.262	4.693	7.065	25.460
Global	12.951	2.681	7.696	18.205

Comparaciones globales

	Chi- cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	.680	1	.409



La mediana de supervivencia de los pacientes en que se ha determinado las mutaciones de IDH1 (n=40) no se han encontrado diferencias significativas.

-IDH1 mutado: 12,9m IC95 (8,6-17,2).

-IDH1 no mutado: 9,5m IC95 (7,5-11,4).

I.2.8- SUPERVIVENCIA GLOBAL SEGÚN ÍNDICE DE KARNOFSKY:

Resumen de procesamiento de casos

KARNOFSKY	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
= 100	12	10	2	16.7%
80-90	50	39	11	22.0%
< 80	16	14	2	12.5%
Global	78	63	15	19.2%

KAR_A

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

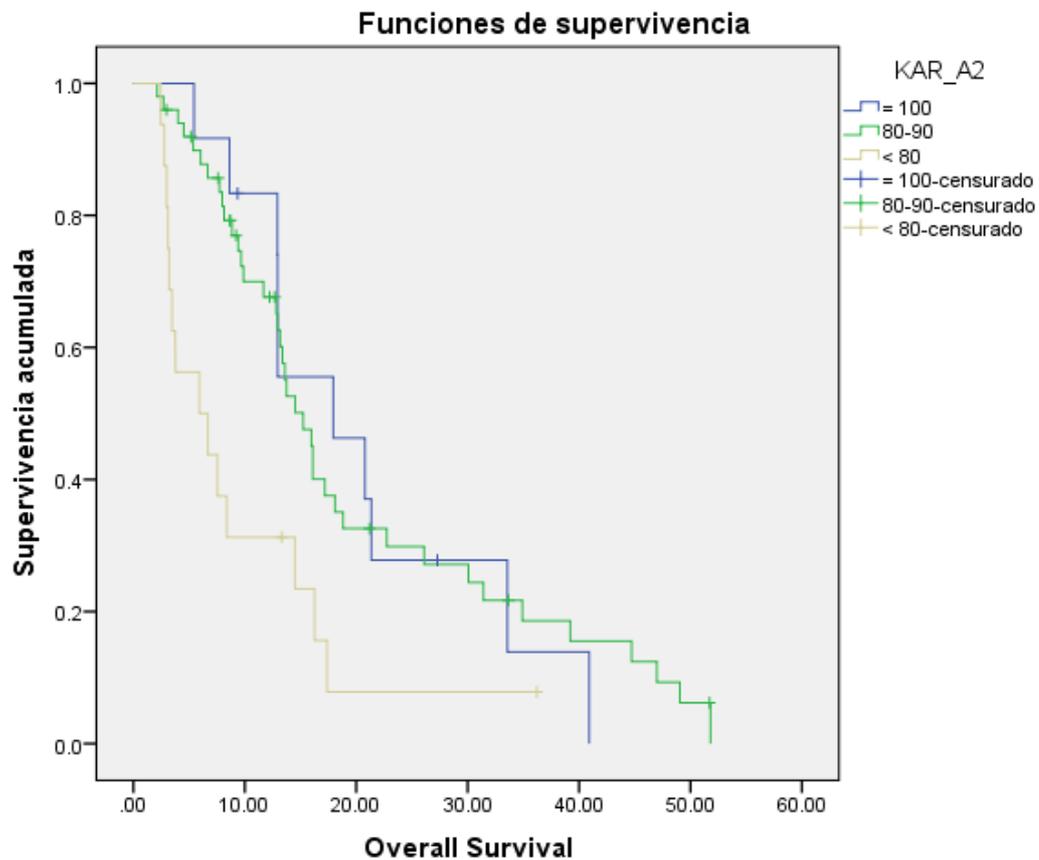
KARNOFSKY	Media ^a				Mediana
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación
			Límite inferior	Límite superior	
= 100	20.674	3.614	13.591	27.757	17.934
80-90	20.480	2.341	15.891	25.069	15.246
< 80	9.736	2.392	5.048	14.424	5.934
Global	18.518	1.776	15.037	22.000	13.738

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

KARNOFSKY	Mediana ^a		
	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
= 100	6.365	5.460	30.409
80-90	1.274	12.748	17.744
< 80	2.918	.215	11.654
Global	.897	11.980	15.496

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8.994	2	.011



La diferencia de mediana de supervivencia según el estado del índice de Karnofsky en la primera visita es claramente significativa (especialmente en los pacientes con IK <80%):

-Índice de Karnofsky 100:17,9m IC95 (5,4-30,4).

-Índice de Karnofsky80-90:15,2m IC95 (12,7-17,7).

-Índice de Karnofsky <80: 5,9 m IC (0,2-11,6).

1.2.9 TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO E INICIO DEL TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO:

La mediana de tiempo transcurrido entre la cirugía y el inicio de la concomitancia en los pacientes tratados con el protocolo STUPP ha sido de 1,2 meses.

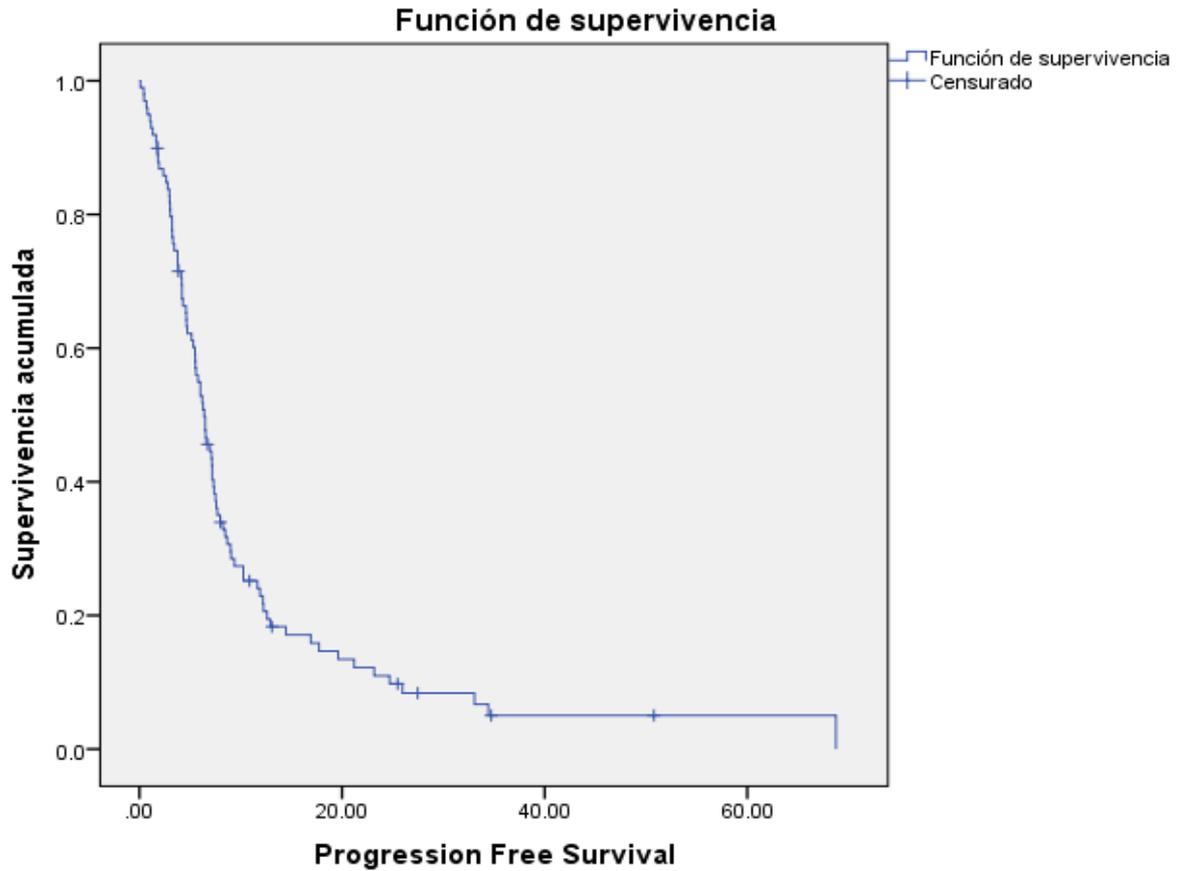
I.2.10 PFS DESDE EL INICIO DE STUPP HASTA LA FECHA DE LA PRIMERA PROGRESIÓN.

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana	
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar
		Límite inferior	Límite superior		
11.165	1.648	7.935	14.394	6.393	.611

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Mediana ^a	
Intervalo de confianza de 95 %	
Límite inferior	Límite superior
5.195	7.592



La mediana del tiempo a la progresión de los pacientes tratados con el protocolo STUPP desde el inicio hasta la constatación de la recaída o progresión es de 6,3 meses (IC95:5,1-7,5).

I.2.11 PFS DESDE INICIO DE STUPP HASTA FECHA DE PRIMERA
PROGRESIÓN SEGÚN EL SEXO.

Sexo	Media ^a				Mediana
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación
			Límite inferior	Límite superior	
Hombre	11.203	2.481	6.340	16.067	6.197
Mujer	11.420	1.898	7.700	15.139	6.951
Global	11.165	1.648	7.935	14.394	6.393

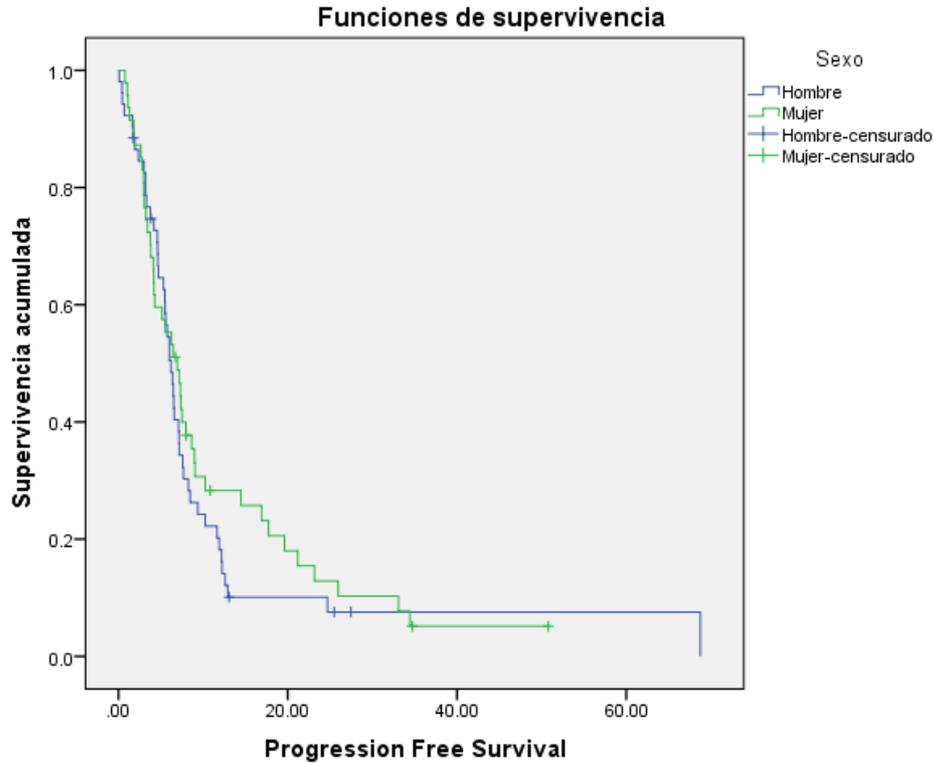
Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Sexo	Mediana ^a		
	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
Hombre	.535	5.148	7.246
Mujer	1.185	4.629	9.273
Global	.611	5.195	7.592

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.632	1	.426



No hay diferencia significativa respecto a la PFS según sexo en los pacientes tratados con protocolo STUPP.

-PFS hombres: 6,1 m IC95 (5,1-7,2).

-PFS:Mujeres: 6,9m IC95(4,6-9,2).

I.2.12 PFS DESDE INICIO DE STUPP HASTA FECHA DE PRIMERA PROGRESIÓN SEGÚN EDAD:

PFS según edad:

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

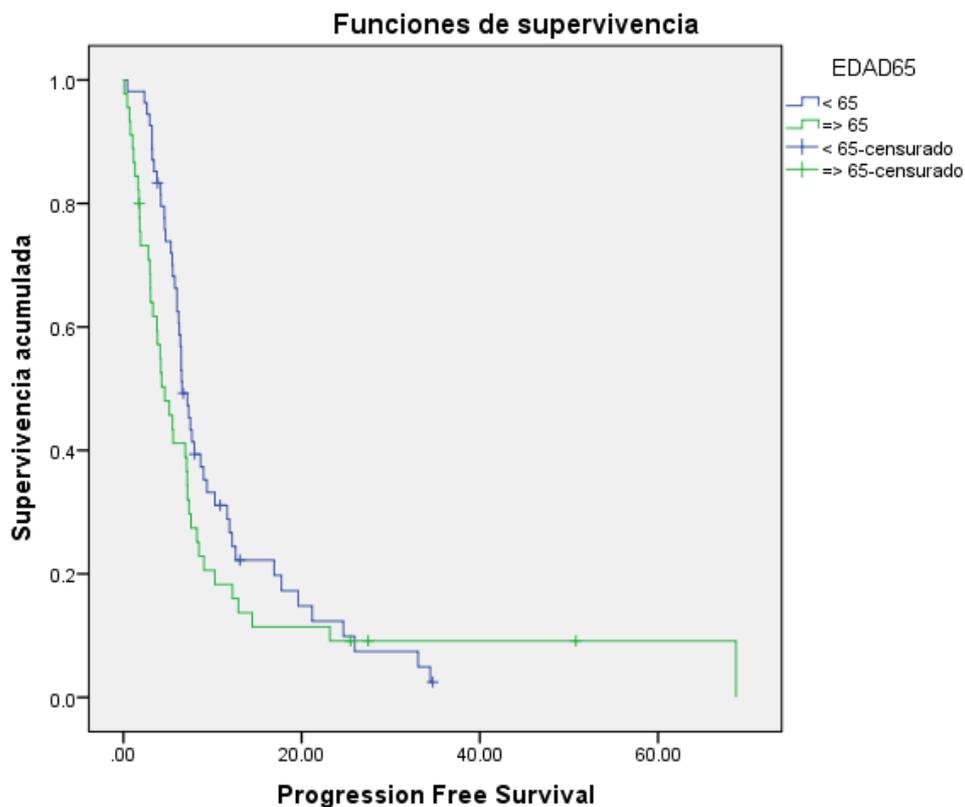
EDAD	Media ^a				Mediana
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación
			Límite inferior	Límite superior	
< 65	10.612	1.268	8.127	13.097	6.590
=> 65	11.146	2.872	5.516	16.775	4.656
Global	11.165	1.648	7.935	14.394	6.393

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

EDAD65	Mediana ^a		
	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
< 65	.568	5.478	7.703
=> 65	.936	2.821	6.490
Global	.611	5.195	7.592

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.932	1	.165



La mediana de PFS en los pacientes tratados con el protocolo STUPP según edad no presenta diferencias estadísticamente significativas.

PFS>65 años: 4,6 m IC95 (2,8-6,4).

PFS<65 años: 6,5mIC95 (5,4-7,7).

I.2.13 SUPERVIVENCIA GLOBAL PACIENTES TRATADOS CON MÁS DE UNA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA :

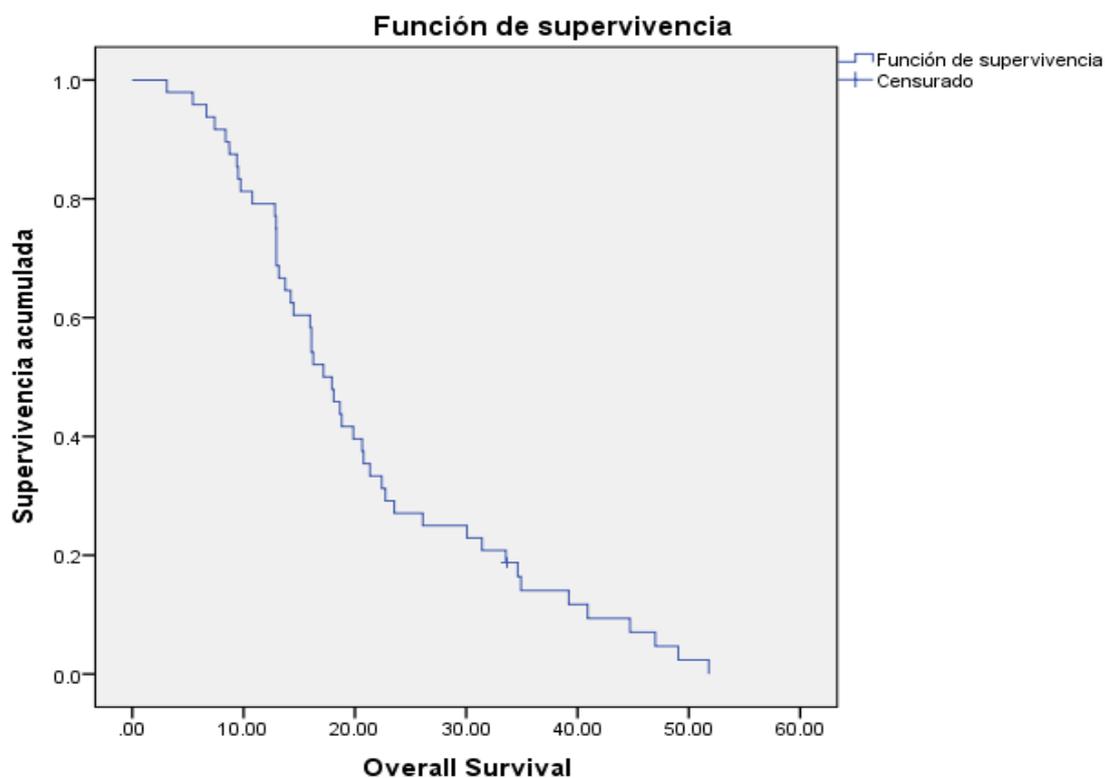
Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana	
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar
		Límite inferior	Límite superior		
21.085	1.817	17.523	24.646	17.180	1.330

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Mediana ^a	
Intervalo de confianza de 95 %	
Límite inferior	Límite superior
14.573	19.788

La supervivencia de los pacientes tratados con más de una línea de tratamiento (N=55) tuvieron una supervivencia mediana de 17,1 meses (IC95:14,5-19,7).



I.2.14 TIEMPO ENTRE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA:

La mediana de tiempo que transcurrió entre el tratamiento de la primera recaída y el diagnóstico y tratamiento de la segunda recaída fue de 2,8 meses.

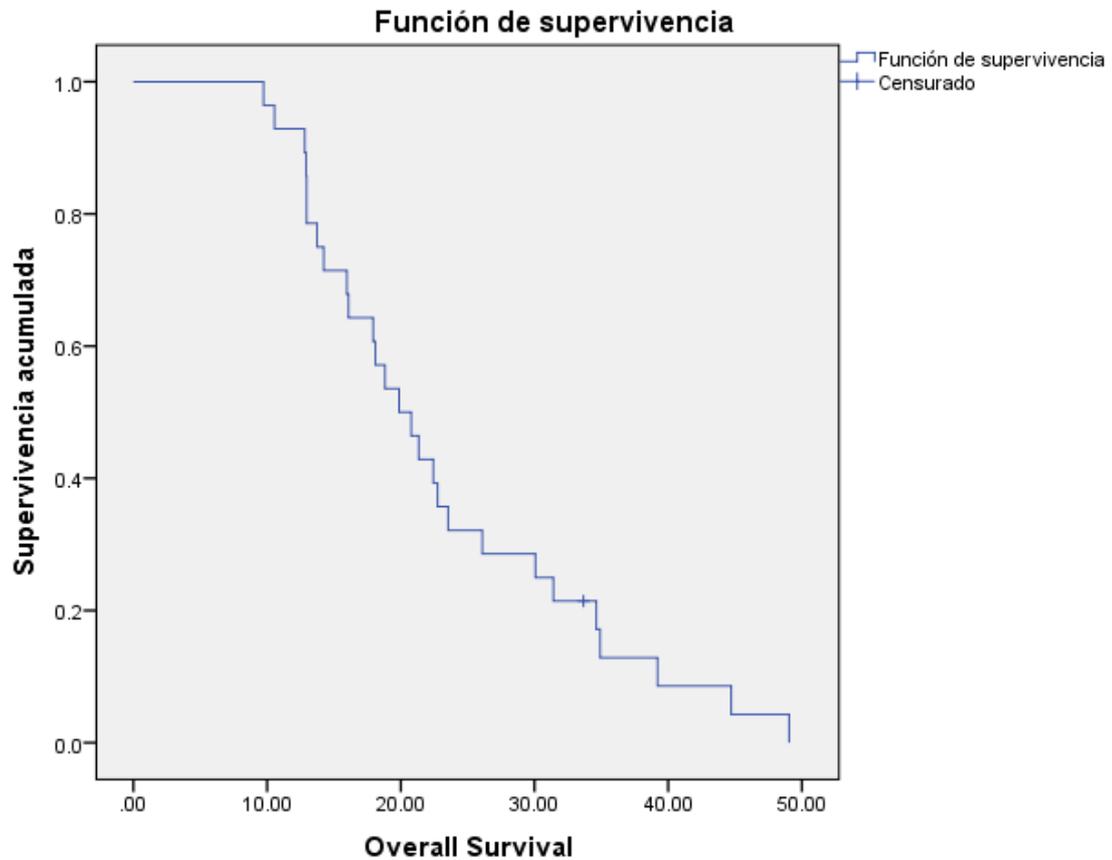
I.2.15 SUPERVIVENCIA GLOBAL PACIENTES TRATADOS CON MÁS DE DOS LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIA :

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana	
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar
		Límite inferior	Límite superior		
23.148	2.084	19.063	27.233	19.869	2.147

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Mediana ^a	
Intervalo de confianza de 95 %	
Límite inferior	Límite superior
15.661	24.077



27 pacientes fueron tratados con tratamiento sistémico con más de dos líneas con una mediana de supervivencia de 19,8m (IC95:15,6-24,0).

I.2.16-TIEMPO ENTRE SEGUNDA Y TERCERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA:

La mediana de tiempo que transcurrió entre el tratamiento de la segunda recaída y el diagnóstico y tratamiento de la tercera recaída fue de 2,5 meses.

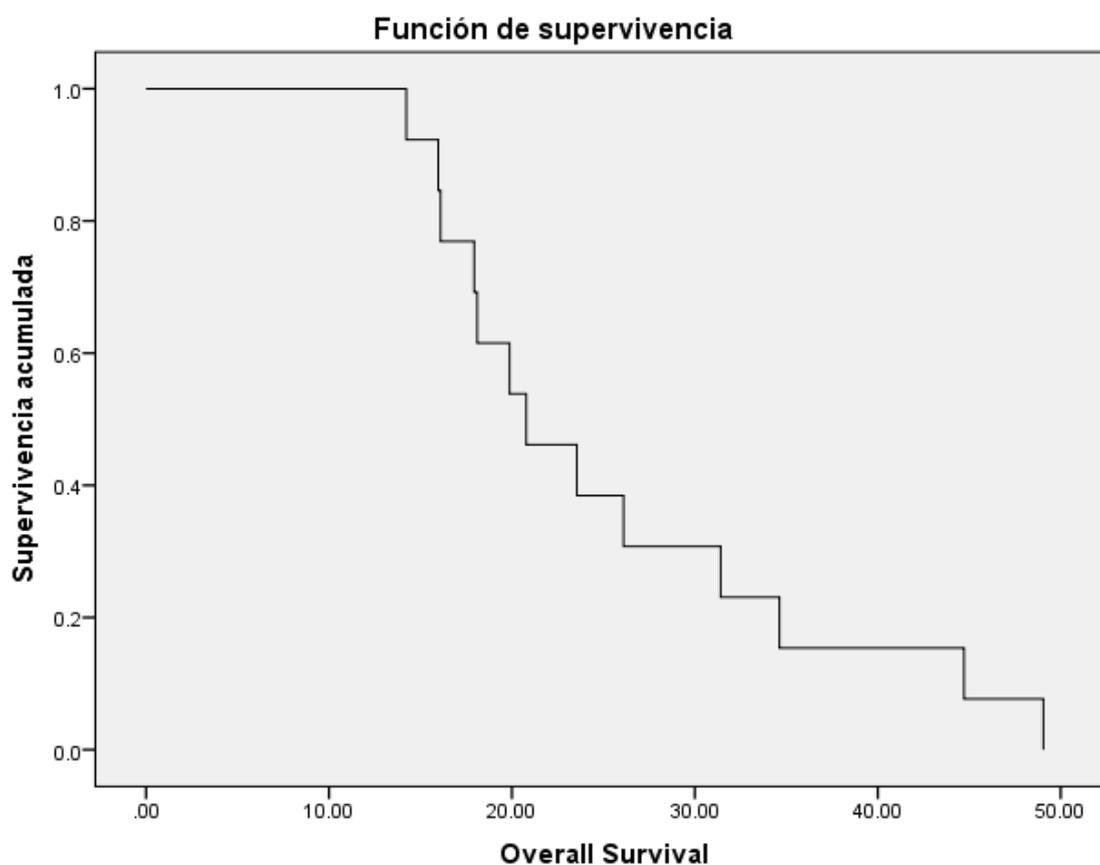
I.2.17 SUPERVIVENCIA GLOBAL PACIENTES TRATADOS CON MÁS DE TRES LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIA:

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana	
Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar
		Límite inferior	Límite superior		
25.571	3.120	19.456	31.686	20.787	3.261

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Mediana ^a	
Intervalo de confianza de 95 %	
Límite inferior	Límite superior
14.395	27.178



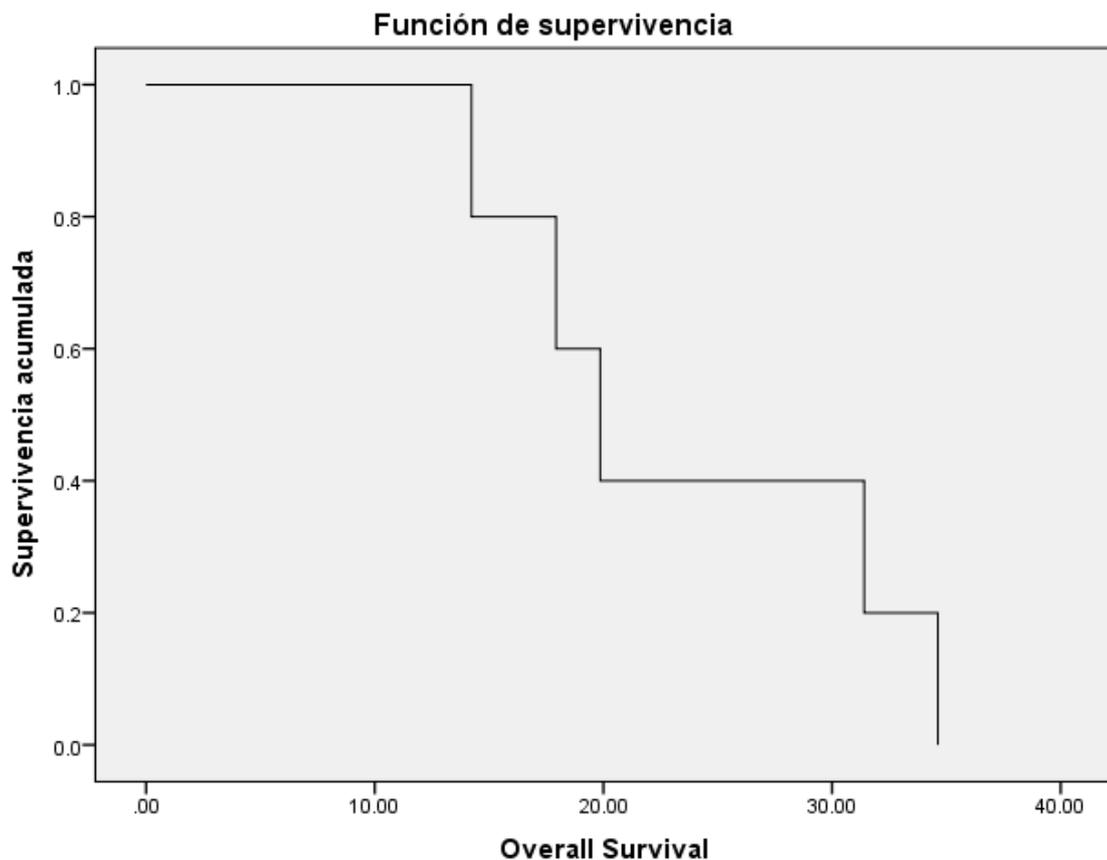
La mediana de supervivencia de los pacientes tratados con más de tres líneas de quimioterapia fue de 20,7 meses (IC95:14,3-27,1).(n=13).

I.2.18 TIEMPO ENTRE TERCERA Y CUARTA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA:

La mediana de tiempo que transcurrió entre el tratamiento de la tercera recaída y el diagnóstico y tratamiento de la cuarta recaída fue de 1,5 meses.

I.2.19 SUPERVIVENCIA GLOBAL PACIENTES TRATADOS CON MÁS DE CUATRO LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIA :

La mediana de supervivencia de los pacientes tratados con más de cuatro líneas de quimioterapia fue de 19,8 meses (IC95:15,7-24).(n=5). La mediana de tiempo de progresión de estos pacientes fue de 2 meses.



11.2.20 ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX:

El análisis multivariante se ha realizado analizando las siguientes variables tanto para la supervivencia global como la libre de progresión: Edad, sexo, tipo de resección, completar o no el protocolo STUPP y el haber recibido una o más líneas de quimioterapia vs no haber recibido.

Regresión de Cox

ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL:

Resumen de procesamiento de casos		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento^a	120	85.7%
	Censurado	19	13.6%
	Total	139	99.3%
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	1	0.7%
	Casos con tiempo negativo	0	0.0%
	Casos censurados antes del evento más cercano en un estrato	0	0.0%
	Total	1	0.7%
Total		140	100.0%

a. Variable dependiente: Overall Survival

Iconos de variable categórica ^{a,c}	Frecuencia	(1)	(2)
STUPP ^b 0=No	34	1	0
1=Sí	67	0	1
2=Sí Complert	38	0	0
QT .00	29	1	0
número de líneas 1.00	62	0	1
>1.00	48	0	0

a. Variable de categoría: STUPP

b. Codificación de parámetro de indicador

c. Variable de categoría: QT

Bloque 0: Bloque de inicio

Pruebas

ómnibus de

coeficientes

de modelo

Logaritmo de la verosimilitud -2
966.786

Bloque 1: Método = Entrar

Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo^a

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
868.125	127.157	4	.000	98.660	4	.000

Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo^a

Cambio respecto a bloque anterior		
Chi-cuadrado	gl	Sig.
98.660	4	.000

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Variables en la ecuación

	B	SE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95.0% CI para Exp(B)
							Inferior
STUPP			49.872	2	.000		
STUPP(1)	2.817	.424	44.182	1	.000	16.731	7.290
STUPP(2)	1.553	.273	32.303	1	.000	4.723	2.765
QT			7.696	2	.021		
QT(1)	.641	.379	2.855	1	.091	1.898	.903
QT(2)	.607	.232	6.847	1	.009	1.834	1.164

Variables en la ecuación

	95.0% CI para Exp(B)
	Superior
STUPP	
STUPP(1)	38.398
STUPP(2)	8.068
QT	
QT(1)	3.993
QT(2)	2.890

Medias de
covariables

	Media
STUPP(1)	.245
STUPP(2)	.482
QT(1)	.209
QT(2)	.446

CONCLUSIÓN: En el análisis multivariante las variables más significativas respecto a la supervivencia global son el completar el protocolo de STUPP y el haber recibido más de dos líneas de tratamiento .

ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN:

Resumen de procesamiento de casos		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento ^a	89	63.6%
	Censurado	10	7.1%
	Total	99	70.7%
Casos eliminados	Casos con valores perdidos	41	29.3%
	Casos con tiempo negativo	0	0.0%
	Casos censurados antes del evento más cercando en un estrato	0	0.0%
	Total	41	29.3%
Total		140	100.0%

Variable dependiente: Progression Free Survival

Iconos de variable categórica^a

	Frecuencia	(1)	(2)
STUPP 0=No	6	1	0
^b 1=Sí	59	0	1
2=Sí	34	0	0
Complert			

a. Variable de categoría: STUPP

b. Codificación de parámetro de indicador

Bloque 0: Bloque de inicio

Pruebas ómnibus

de coeficientes de

modelo

Logaritmo de la verosimilitud -2
663.448

Bloque 1: Método = Entrar

Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo^a

Logaritmo de la verosimilitud -2	Global (puntuación)			Cambio respecto a paso anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
596.659	83.184	3	.000	66.789	3	.000

Pruebas ómnibus de coeficientes de modelo^a

Cambio respecto a bloque anterior		
Chi-cuadrado	gl	Sig.
66.789	3	.000

a. Número de bloque de inicio 1. Método = Entrar

Variables en la ecuación

	B	SE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95.0% CI para Exp(B)
							Inferior
Edadaldiagnóstico	.032	.012	7.341	1	.007	1.032	1.009
STUPP			60.320	2	.000		
STUPP(1)	3.801	.571	44.284	1	.000	44.727	14.603
STUPP(2)	1.851	.282	43.024	1	.000	6.368	3.662

Variables en la ecuación

	95.0% CI para Exp(B)
	Superior
Edadaldiagnóstico	1.056
STUPP	
STUPP(1)	136.996
STUPP(2)	11.072

Medias de covariables

	Media
Edadaldiagnóstico	62.768
STUPP(1)	.061
STUPP(2)	.596

CONCLUSIÓN: En el análisis multivariante las variables más significativas respecto a la supervivencia libre de progresión son el completar el protocolo de STUPP y la edad.

J) RESULTADOS OBJETIVO 3

OBJETVO 3:

Evaluar el coste directo de los tratamientos del glioblastoma tanto en primera como segunda línea durante el período del 2005 al 2014.

I.3 RESULTADOS DE COSTES DIRECTOS DE LOS TRATAMIENTOS.

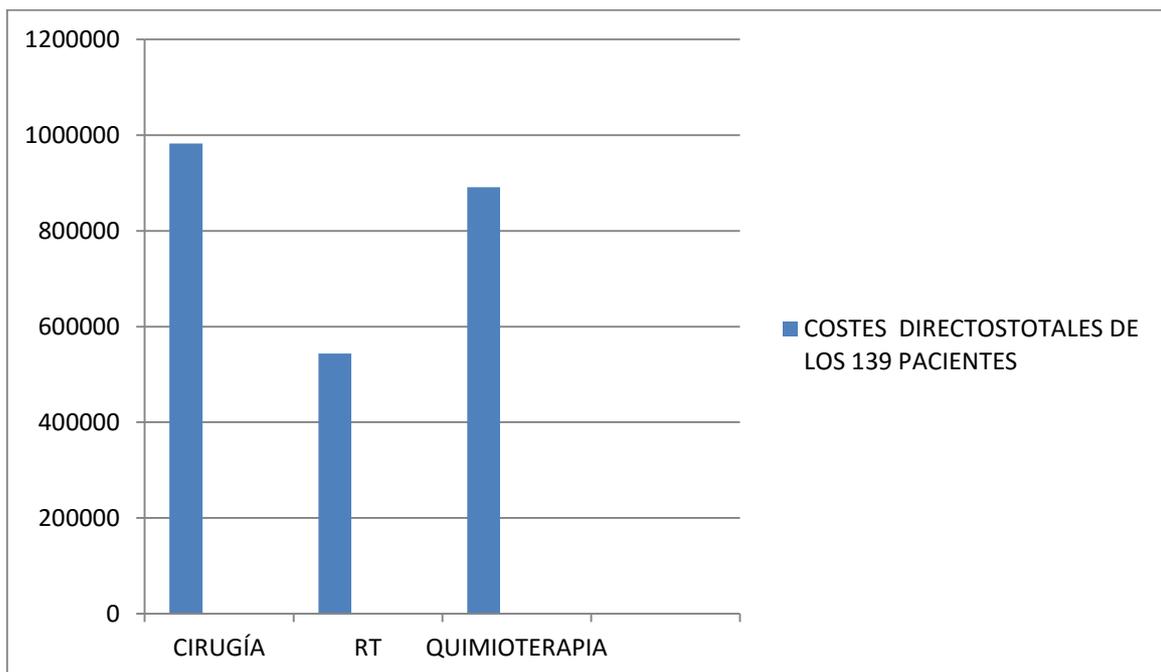
J.3.1 COSTE TOTAL DE LOS 139 PACIENTES EN EUROS

GLOBALES

1-CIRUGÍA 982.924 EUROS.

2-RADIOTERAPIA:543.801 EUROS.

3-QUIMIOTERAPIA:891.152 EUROS.



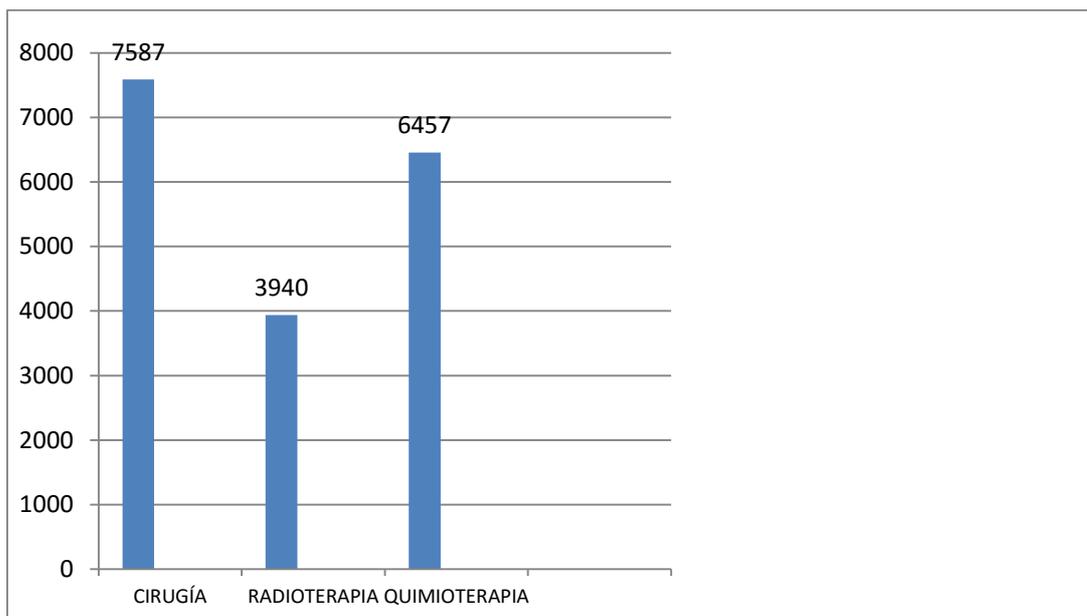
J.3.2 COSTE MEDIO POR ENFERMO

1-CIRUGÍA: 7587 Euros.

2-RADIOTERAPIA: 3940 Euros.

3-QUIMIOTERAPIA: 6457 Euros.

Coste total por enfermo promedio: 17985 Euros.



J.3.3 COSTES DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA.

-Se han tratado con quimioterapia 113 de los 139 pacientes.

-El coste promedio de quimioterapia de los 113 tratados en primera línea es de 7942 euros por paciente.

-De este coste promedio el coste de la quimioterapia de primera línea (generalmente temozolamida) ha sido:4332 por paciente.

J.3.4 COSTE PROMEDIO DE QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA POR PACIENTE.

De los 113 pacientes 56 han recibido más de una línea de tratamiento. El coste de las segundas líneas ha sido de 401.618 (incluyendo los 8 pacientes tratados con gliadel) y de 309.697 (sin incluir los tratados con gliadel que son 57 pacientes).

Si no contabilizamos el Gliadel (que se puede considerar una terapia local) el coste por enfermo tratado en segunda línea o líneas posteriores es de 5630. Si consideramos el gliadel (8 pacientes) el coste medio por paciente de las segunda y siguientes líneas asciende a 7171 (n= 56 pacientes tratados).

K) DISCUSIÓN OBJETIVO 1

OBJETIVO 1:

Evaluar en un ensayo fase II la efectividad del tratamiento con inhibidores de EGFR (erlotinib) en pacientes con glioblastomas recidivados que presentan EGFRvIII y PTEN conservado.

A pesar de los avances en los tratamientos la supervivencia de los pacientes afectos de glioblastoma recidivados es muy mala. Para aumentar la supervivencia la inhibición de la vía de EGFR es una diana atractiva terapéutica. La activación de EGFR aumenta la proliferación celular, la migración, la invasividad y decrece la apoptosis (especialmente vía Ras). Entre un 40 y 50 % de los glioblastomas presentan alteraciones de EGFR. Aproximadamente la mitad de ellos coexpresan la variante mutada de EGFRvIII. La variante EGFRvIII posee una delección de los exones 2–7 que generan un receptor que se activa de forma constitutiva incluso en ausencia de la unión al ligando.

El primer estudio que buscó testar la efectividad de los inhibidores de EGFR fue realizado usando gefitinib sin obtener respuestas. La eficacia de los tratamientos antiEGFR se ha asociado a los pacientes que presentan la delección mutante de la variante III (EGFRvIII) y la coexpresión de PTEN según Mellinghoff et al. Este autor identificó dos eventos moleculares en pacientes que mostraron alguna respuesta a erlotinib o irressa. Encontraron que la coexpresión de EGFRvIII y PTEN detectados por inmunohistoquímica se correlacionaba fuertemente con respuestas clínicas a los inhibidores EGFR quinasa. La supervivencia obtenida en estos pacientes con la doble coexpresión fue (tras el tratamiento con inhibidores de EGFR) de 21.7 meses en los respondedores vs 5.8 meses en los no respondedores ($p = 0.01$). La media de tiempo a la progresión fue de 9.7 vs 1.7 meses ($p < 0.001$). No se detectaron mutaciones de EGFR en 7 pacientes que respondieron. EGFRvIII

se detectó en 46 % de los pacientes. 6 de 12 pacientes que expresaban EGFRvIII respondieron al inhibidor de EGFR ($p = 0.003$).

Ninguno de los 13 pacientes cuyos tumores carecían de PTEN respondieron al tratamiento. Concluyeron que la probabilidad de respuesta fue mucho más alta en los pacientes que coexpresaron EGFRvIII y PTEN (OR: 51; IC 95 %: 4-669; $p < 0.0001$) (196).

Otro estudio positivo del tratamiento con erlotinib en glioblastomas recidivados es el de Haas-Kogan et al. Ellos obtuvieron 8 respuestas tras tratar 41 pacientes con erlotinib. Concluyeron que los pacientes que poseían mayor posibilidad de beneficio clínico fueron los que expresaban altos niveles de EGFR y bajos de Akt fosforilando (206).

Otros estudios dieron resultados negativos al tratar los pacientes recidivados con erlotinib. Esta falta de evidencia clara es la que generó el diseño de este estudio. Respecto a los estudios con resultados negativos son de reseñar el estudio de la EORTC que se trató de un estudio fase II randomizado en pacientes con glioblastomas recidivado. Este estudio incluyó 110 pacientes, 54 tratados con erlotinib y 56 con TMZ o BCNU. Los datos de PFS6 meses fueron del 12 % para erlotinib y 24 % para la rama control. La supervivencia fue similar en ambas opciones. Respecto al estudio de Mellingof, los pacientes con mutaciones de EGFRvIII (13 tratados con erlotinib y 8 tratados en la rama de control) tuvieron peor PFS 6m y supervivencia . Estos autores concluyeron (como nuestro estudio) que la respuesta a erlotinib no se correlaciona con la expresión de EGFR o EGFR vIII (207).

Otro estudio que concluye con mínima efectividad de tratamiento con erlotinib es el de Young et al. que trataron a 48 pacientes con erlotinib en la recidiva. Sólo describieron un 6% de respuestas. La amplificación de EGFR no se asoció a la actividad de erlotinib. Como en nuestro estudio el ensayo se cerró prematuramente debido al bajo índice de respuestas, PFS6 y supervivencias reportados (208).

Jeffrey J. et al tuvieron resultados similares negativos. Trataron a 53 pacientes con erlotinib y sólo obtuvieron una PFS de 2 meses. Ellos concluyeron también que erlotinib tenía mínima efectividad en los glioblastomas recidivados (209) .

Para intentar mejorar los resultados varios algunos autores han combinado fármacos con el inhibidor de EGFR con resultados desalentadores. Nguyen et al. reportaron los resultados de 19 pacientes tratados con RAD-001 y gefitinib en un estudio fase I/II. Constataron un beneficio clínico en el 37 % de los casos. La media del tiempo a la progresión fue de 2.6 meses. Resultados similares reportaron Doherty et al (210) en 28 pacientes tratados con inhibidor de EGFR (erlotinib o gefitinib) en combinación con un inhibidor de mTOR, sirolimus. La PFS6 fue del 25%. De Groot et al. (211) realizó un estudio fase II en pacientes con glioblastoma recidivado asociando carboplatino. Los resultados fueron ligeramente mejor a lo publicado pero se trataba de pocos pacientes y una muestra no homogénea. David A. Reardon et al. (213) analizaron 32 pacientes que recibieron erlotinib y sirolimus. Ningún paciente consiguió una RP o RC. Sathornsumete et al. (214) asociaron bevacizumab combinación con erlotinib en un estudio fase 2. Bevacizumab (10 mg/kg) se administró cada 2 semanas. PFS-6 y OS fueron del 28% y 42 semanas respectivamente. No parece que los pacientes fueran mejor que con avastin en monoterapia.

La controversia sobre la efectividad de tratar estos pacientes con una terapia diana sobre EGFR no ha sido dilucidada. He realizado este estudio prospectivo para confirmar (como fue publicado en el NEJM) la eficacia de erlotinib en pacientes que han recidivado que coexpresan EGFRvIII y PTEN. Todos los pacientes incluidos en el ensayo requirieron presentar PTEN (+++), EGFR (+++) y EGFRvIII (+++) positivos por inmunohistoquímica. Este estudio fase II se ha realizado con la idea previa de incluir 40 pacientes planificando un análisis interino tras 13 pacientes siendo parado el estudio si no se obtenían más de 2 respuestas. Todos los pacientes cumplieron los criterios de inclusión planificados. El número de líneas de tratamientos previos administradas fueron 2 (lo que sugiere que la población incluida poseía especial mal pronóstico). Sólo se obtuvo una respuesta y tres casos de estabilizaciones (una de 18 meses). La PFS 6m fue del 20%. La supervivencia global fue de 7 meses. La principal toxicidad fue dermatitis grado 1 en 8 pacientes y grado 2 en 5 pacientes. Estos resultados son similares a las múltiples opciones disponibles en pacientes con glioblastoma recidivados.

Una explicación de los resultados negativos podría ser la plétora de

alteraciones genéticas que presentan los glioblastomas (especialmente en la recidiva). Estas anomalías incluyen: amplificación del gen EGFR; múltiples tipos de mutaciones de EGFR (la más frecuente EGFR variante III (EGFRvIII); pérdida de la proteína PTEN; sobreexpresión del factor PDGFR; mutaciones del gen que codifica la proteína p53. Otra explicación es el posible papel de las stem cells en los casos recidivados de glioblastoma.

En cuanto los análisis de biomarcadores, cuando se analizan la relación entre los diferentes marcadores se encontró una débil tendencia de asociación significativa entre los resultados de IHQ EGFRvIII (siendo alto, medio, bajo o negativo) y EGFR FISH (positivo vs. negativo), $p=0.035$.

La principal limitación de nuestro estudio es la pobre correlación entre inmunohistoquímica, FISH y PCR. Consecuentemente, hemos postulado que la inmunohistoquímica no es suficientemente sensible como acercamiento para seleccionar que pacientes que potencialmente se beneficiarían de un tratamiento con inhibidores de EGFR.

Nuestros resultados sugieren el uso de FISH y PCR en los futuros ensayos que sean diseñados para administrar inhibidores de EGFR. Otra limitación es el bajo número de enfermos incluidos y evaluados, pero se consideró necesario cerrar el estudio prematuramente dado el diseño del ensayo y los resultados negativos.

Recientemente he colaborado con el estudio del grupo español (ensayo GEINO 11) en que se testaba el tratamiento de pacientes afectos con glioblastoma recidivado administrando un inhibidor irreversible de EGFR, Dacomitinib, a dosis de 45mg. Se realizó un estudio fase II en dos poblaciones de pacientes con EGFR amplificado con o sin mutación de EGFRvIII para testar de forma prospectiva la eficacia del inhibidor de EGFR. En la cohorte con amplificación de EGFR sin mutación de EGFRvIII se testaron 30 pacientes con una PFS a 6 m del 13% (2,3 meses) y una supervivencia global de 7,8 meses. Se incluyó en la segunda cohorte de pacientes con mutaciones de EGFRvIII 17 pacientes con una PFS a 6m del 6,3% (1,8 meses) y una supervivencia global de 6 meses. El estudio se cerró prematuramente también por no alcanzar los resultados esperados previos en el diseño del estudio. La toxicidad apreciada

fue la esperada (sobre todo rash y diarrea grado 3 en 34% de pacientes) (255).

Este estudio respecto al que yo he realizado preseleccionaba los pacientes por presencia de EGFR amplificado y/o mutado detectado por PCR y no por inmunohistoquímica. En ambos estudios los resultados son muy similares y escasamente esperanzadores para el uso de estos fármacos que presenta un alto coste. Dada la escasa eficacia y el alto coste creo que dicho tratamiento fuera de un ensayo no debe ser prescrito a nivel asistencial.

L) DISCUSIÓN OBJETIVOS 2

OBJETIVO 2:

Evaluar los resultados del tratamiento de los pacientes afectados de glioblastoma multiforme en el Hospital de Sant Pau entre 2005 y 2014. Obtener datos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y toxicidad.

El presente trabajo pretende reflejar la realidad asistencial de 10 años en el tratamiento del glioblastoma en un Hospital de referencia. Los datos han sido recogidos incluyendo todos los pacientes que en dicho período fueron diagnosticados de glioblastoma. Se trata de un estudio observacional retrospectivo, por lo tanto las conclusiones tienen una validez limitada.

A pesar de ello tiene la fortaleza de ser una fotografía muy precisa de la realidad asistencial en una serie de pacientes tratados en un mismo centro por el mismo equipo asistencial. Estos datos que reportamos son comparables a otras series publicadas.

Respecto a los datos demográficos nuestra serie confirma una edad media habitual en estos tumores de 62 años. Casi la mitad de los pacientes eran mayores de 65 años (47,5%) que como se sabe es una población de mal pronóstico. Respecto a otra serie de Sant Pau de hacía 15 años en que la edad media era de 55 años, podemos afirmar que ha envejecido la edad de la población atendida por esta patología en nuestro hospital.

En relación a los pacientes ancianos, ésta ejerce una fuerte influencia negativa sobre la supervivencia, la cual es realmente pobre. Analizando datos del registro de tumores cerebrales en los estados Unidos (SEER) se revela que las tasas de supervivencia a 1 año están alrededor del 16.9 % en pacientes entre los 65 y 74 años de edad y en 8.2 % en pacientes mayores de 75 años. A los 2 años la tasa de supervivencia disminuye a 2.7 % y 1.3% respectivamente. Respecto

a estos datos nuestra serie refrenda el dato que la mayor edad apunta a peor pronóstico. La supervivencia mediana global alcanzada en el Hospital de Sant Pau de 10,7 meses considero que es aceptable dado que no hay ningún sesgo de selección. Hay que considerar el número de pacientes ancianos de la serie y el número de pacientes que por estado general y otras comorbilidades no fueron candidatos a ningún tratamiento.

La determinación de IDH1 y MGMT se ha realizado en los últimos años de forma asistencial en nuestro Hospital. La IDH1 mutada se ha comunicado especialmente en los glioblastomas secundarios. En nuestra serie (sólo 40 pacientes) no parece que confiera mejor pronóstico. Respecto a la MGMT (32 pacientes) parece que apunta a mejor pronóstico, tal como reporta la literatura, en los pacientes que expresan metilación de MGMT.

El papel de la cirugía es crucial para obtener el diagnóstico histológico y para lograr una descompresión inmediata del cerebro. Su objetivo principal es conseguir la máxima resección del tumor, manteniendo al mismo tiempo la mejor función neurológica posible para preservar la calidad de vida. La posibilidad de resección depende de la 'no localización del tumor en áreas elocuentes'. La exéresis de un área elocuente produciría una pérdida definitiva de la función neurológica correspondiente. En estudios retrospectivos, la radicalidad de la cirugía ha demostrado ser un factor pronóstico en gliomas si la resección es superior al 98% del tumor (256). No es posible realizar estudios aleatorizados sobre el valor de la radicalidad de la cirugía, dado que algunos tumores seguirían siendo irresecables a pesar de una indicación quirúrgica por aleatorización. Estudios más recientes han corroborado estos datos. Aunque los pacientes que sobreviven a largo plazo—aquellos que viven 5 años o más después del diagnóstico de glioblastoma—fueron poco comunes en todos los estudios. Practicamente todos estos pacientes con largas supervivencias cirugías muy agresivas.

En nuestra serie se ha conseguido la radicalidad quirúrgica (resección total o subtotal máxima) en 24 pacientes siendo este subgrupo de pacientes el de mayor supervivencia (unos 18,8 meses). Los pacientes con resección

subtotal máxima obtienen ligera mejoría respecto a los que no se pudo realizar un intento máximo de resección (13,7 meses vs 10,7). Los paciente en que sólo se pudo realizar biopsia (sea por edad, estado general o extensión de la enfermedad) delimitan un subgrupo de pronóstico ominoso .En nuestra serie se biopsiaron 37 pacientes con una supervivencia mediana de 4,4 meses.

Resulta interesante mencionar los paciente que sobreviven a largo plazo, los cuales son infrecuentes. Se han identificado diversas variables pronósticas que son mas frecuentes en este tipo de pacientes (resección completa, edad joven, localización frontal, ompletar el tratamiento Stupp,...). Solo el 5 % de los pacientes logran ser largos supervivientes. En nuestra serie se confirma que hay con las nuevas pautas de tratamiento hay pacientes con supervivencias globales que antes no se reportaban. Es de reseñar en nuestra serie un paciente de 51 años con 8 años de supervivencia sin recidiva ni secuelas.

En el XV Meeting of Spanish Society of Neuroradiology (Barcelona, Dic. 1986), se comunicó una serie de 180 pacientes afectos de glioblastoma (GBM) del Hospital de Sant Pau. La supervivencia media reportada fue de 25 semanas (6 meses) usando las técnicas disponibles en la década de los 80. Unos 20 años después se volvió a reportar una serie de nuestro Hospital con la incorporación de nuevas técnicas como biopsia guiada por C.T, MRI-spectro y funcional, nuevos quimioterápicos como Temozolamida y Gliadel®. La nueva serie incluyó pacientes tratados entre septiembre del 1998 hasta mayo del 2005. Los datos de supervivencia no mejoraron.La media de supervivencia fue de 22,9 semanas (5,3 meses). Los supervivientes a 1 año fueron del 30%. Un 33% vivieron menos de 3 meses.La edad media de los pacientes fue de 55 años y el 84,6% recibieron tratamiento combinado (cirugía+quimioterapia+RT). En la serie previa de hacía 20 años sólo un 20% recibieron cirugía +Rt+QT.Los pacientes que recibieron más de un tratamiento tuvieron un supervivencia mejor que no fue significativa ($p=0.26$), pero si lo fue en el grupo que si recibió cirugía, radioterapia y quimioterapia ($p=0.006$). Las diferencias entre el tipo de quimioterapia aplicada BCNU o Temozolamida no mostró diferencias

significativas ($p=0.36$). Respecto a la serie previa de 1986 no hubo aumento de supervivencia.

Es evidente que respecto a los datos de un mismo hospital el alcanzar un incremento en valor absoluto de casi 5 meses en comparación con los datos de la década previa es un incremento significativo (sobre todo si hablamos de un tumor con una supervivencia general de menos de un año).

El otro punto relevante del estudio observacional es que la toxicidad aportada por los pacientes que recibieron tratamiento con temozolamida (sea en la pauta STUPP u otras en segunda línea) tuvieron una toxicidad muy baja (escasas toxicidades grado 3-4). Otras pautas usadas en segunda línea como erlotinib también añadieron escasa toxicidad (ninguna grado 3-4). La toxicidad en los pacientes tratados con fotemustina reportó la toxicidad esperable medular sin clara afectación de la calidad de vida de los pacientes (toxicidad grado 3/4 plaquetar en el 25%. Neutropenia grado 3/4 en el 15%). Los pacientes tratados con bevacizumab en segunda línea presentaron la toxicidad habitualmente reportada en forma de hipertensión y proteinuria bien toleradas. Globalmente la toxicidad aportada por los tratamientos tras el fallo a la primera línea no afectó la calidad de vida de los pacientes. Los síntomas secundarios a la enfermedad especialmente en los dos últimos meses de vida son la causa de la limitada vida de los pacientes antes de fallecer.

La importancia pronóstica de poder completar el protocolo de STUPP (con los 6 ciclos de temozolamida complementario) queda refrendada en nuestro estudio. La supervivencia de estos pacientes es claramente superior en el análisis de regresión múltiple.

La hipótesis del trabajo en cuanto a saber si las segundas líneas y sucesivas aportaban un beneficio clínico real en cuanto a la supervivencia global de los pacientes se contesta afirmativamente. En el análisis de regresión múltiple se demuestra que los pacientes que reciben más de una línea a lo largo de la enfermedad poseen una mayor supervivencia. Evidentemente

puede considerarse que el valor de los factores pronósticos previos condiciona este beneficio.

Respecto a la supervivencia libre de progresión los dos factores en el análisis de regresión múltiple que mayor peso tuvieron fueron la edad de los pacientes y el completar el protocolo STUPP.

LL) DISCUSIÓN OBJETIVO 3

OBJETVO 3:

Evaluar el coste directo de los tratamientos del glioblastoma tanto en primera como segunda línea durante el período del 2005 al 2014.

El gasto de los tratamientos quimioterápicos en general se ha multiplicado en los últimos años. Los resultados en incremento de supervivencia y mejora de calidad de vida no siempre son relevantes para el precio alto de los nuevos fármacos.

El gasto medio en quimioterapia total de todos los casos fue de 6457 euros por caso. Considerando que hubo 26 casos que no recibieron tratamiento sistémico por diferentes causas, los 112 tratados con quimioterápicos costaron un promedio de 7929 euros. Este gasto es claramente inferior al gasto que actualmente se está aplicando en otros tumores en la asistencia diaria.

El tratamiento quimioterápico de más de una línea costó (en los 56 pacientes tratados incluyendo el Gliadel que se administró en 8 pacientes) una media de 7171 euros por paciente tratado. Si no contabilizamos el Gliadel (que se puede considerar una terapia local) el coste por enfermo tratado en segunda línea o líneas posteriores es de 5630 euros.

El gasto medio por enfermo incluyendo todo el tratamiento (cirugía, radioterapia y quimioterapia) fue de 17985 euros por paciente .Este gasto medio corresponde a 6457 de la quimioterapia, 3 940 de la radioterapia y 7587 de la cirugía (que es la partida de gasto mayor por enfermo) .

Consideramos que el sumatorio de gasto por pacientes es asumible por el sistema público de salud y aporta un incremento de supervivencia respecto a los resultados de hace una década en nuestro medio (incremento de supervivencia global de casi 5 meses). Esta forma de evaluación de costes directos debe contrastarse con la efectividad clínica (medida en supervivencia global y toxicidad). Consideramos que el cálculo de estos gastos es una forma sencilla de evaluar la eficiencia de un equipo multidisciplinar en el tratamiento de cualquier tumor.

M) CONCLUSIONES

CONCLUSIONES DEL OBJETIVO 1:

Evaluar en un ensayo fase II la efectividad del tratamiento con inhibidores de EGFR en pacientes con glioblastomas recidivados que presentan EGFRvIII y PTEN conservado.

- Escasa eficacia de los inhibidores de EGFR en esta población de pacientes seleccionada en función de inmunohistoquímica.
- Tratamiento poco tóxico.
- El alto coste de dicho tratamiento y la escasa efectividad no recomiendan su prescripción fuera de un ensayo.

CONCLUSIONES DEL OBJETIVO 2:

Evaluar los resultados del tratamiento de los pacientes afectos de glioblastoma multiforme en el Hospital de Sant Pau entre 2005 y 2014.

- Nuestra serie de 139 pacientes en 10 años muestra resultados claramente superiores en supervivencia global respecto a una serie previa de nuestro hospital de 5 años (1999-2004).
- Las razones son múltiples: Mejoras de las técnicas de imagen, de las técnicas quirúrgicas, de la planificación de la radioterapia y de las pautas de quimioterapia.
- La quimioterapia de segunda línea es efectiva (análisis multivariante).

CONCLUSIONES OBJETIVO 3:

Evaluar el coste directo de los tratamientos del glioblastoma tanto en primera como segunda línea durante el período del 2005 al 2014.

- El coste por paciente (alrededor de 18000 euros) de gastos directo por paciente es asumible por el sistema sanitario con resultados de efectividad en la supervivencia global.
- Las segundas líneas de tratamiento quimioterápico deben individualizarse en este tipo de pacientes. El coste extra de las segundas líneas es de alrededor de 5630 euros por enfermo tratado.
- La evaluación de costes directos y efectividad clínica (medida en supervivencia global y toxicidad) es una forma sencilla de evaluar la eficiencia de un equipo multidisciplinar en el tratamiento de cualquier tumor.

N) BIBLIOGRAFIA

- 1-Levin VA, Leibel SA, Gutin PH. Neoplasms of the central nervous system. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p .2100-2160.
- 2-Vilà Freixa S. Tumores intracraneales. Epidemiología y clasificación. Rev Cancer 2000;14: 1-9.
- 3-. García-Gómez J, Carrato Mena A, Barberá Juan V, Rodríguez-Lescure A, Gallego j. Biología molecular de los tumores del SNC. Rev Cancer 2000; 14: 10-19.
- 4-Vick N Tumores intracraneales y estados con presión intracraneal alterada. En: Claude Bennett, Fred Plum. Cecil. Tratado de Medicina Interna. 20ed México: Mc GraW - Hill, 1998; Vol III: 2457.
- 5-Tendencia temporal de la mortalidad por tumores cerebrales en España en mujeres entre los años 1975 y 2007, Centro Nacional de Epidemiología ISCIII (<http://193.146.50.130/morta/consulta.php>).
6. Inskip PD, Linet MS, Heineman EF. Etiology of brain tumors in adults. Epidemiol Rev. 1995;17 2:382-414.
7. Wrensch ,M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. Neuro Oncol. 2002 Oct;4 4:278-99.
8. Davis FG, McCarthy BJ MS. Centralized databases available for describing primary brain tumor incidence, survival, and treatment: Central Brain Tumor Registry of the United States; Surveillance Epidemiology, and End Results and National Cancer Data Base. Neuro-Oncology. 1999;1:205.

9. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin.* 2007 Nov;25 4:867–90. vii.
- 10-. WrenschM, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol.* 2002 Oct;4 4:278–99.
- 11-. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2009.
- 12- . Schlehofer B, Blettner M, Wahrendorf J. Association between brain tumors and menopausal status. *J Natl Cancer Inst.* 1992 Sept 2;84 17:1346–9.
- 13- . Inskip PD, Mellekjær L, Gridley G, Olsen JH. Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries (Denmark). *Cancer Causes Control* 1998 Jan;9 1:109–16.
- 14- Ron E, Modan B, Boice JD, et cols. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 1988;319:1033–1039.
- 15- Shintani T, Hayakawa N, Kamada N. High incidence of meningioma in survivors of Hiroshima [letter]. *Lancet* 1997; 349:1369.
- 16- . Preston-Martin S. Epidemiology of primary CNS neoplasms. *Neurol Clin.* 1996;142:273–90.
- 17- . Wrensch M, Miike R, Lee M, Neuhaus J. Are prior head injuries or diagnostic X-rays associated with glioma in adults? The effects of control selection bias. *Neuroepidemiology* 2000 Sep–Oct;19 5:234–44.

18-. Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, et al. Cellulartelephone use and brain tumors. *N Engl J Med.* 2001 Jan 11;344 2:79–86.

19-SchoemakerMJ, Swerdlow AJ, Ahlbom A, Auvinen A, Blaasaas KG, Cardis E, et al. Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the interphone case–control study in five North European countries. *Br J Cancer.* 2005 Oct 3;93 7:842–8.

20- Little MP1, Rajaraman P, Curtis RE, Devesa SS, Inskip PD, Check DP, Linet MS
Little MP1, Rajaraman P, Curtis RE, Devesa SS, Inskip PD, Check DP, Linet MS
Mobile phone use and glioma risk: comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States.*BMJ.* 2012 Mar 8;344:e1147.

21-. Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, Shore RE, Stellman SD, McRee D, et al. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA* 2000 Dec 20;284 23:3001–7.

22-. Brenner AV, Linet MS, Fine HA, Shapiro WR, Selker RG, Black PM, et al. History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults. *Int J Cancer.* 2002May 10;99 2:252–9.

23-. Schwartzbaum J, Ahlbom A, Malmer B, Lonn S, Brookes AJ, Doss H, et al. Polymorphisms associated with asthma are inversely related to glioblastoma multiforme. *Cancer Res.* 2005Jul 15;65 14:6459–65.

24- Schwartzbaum J, Ahlbom A, Malmer B, Lonn S, Brookes AJ, Doss H, et al. Polymorphisms associated with asthma are inversely related to glioblastoma multiforme. *Cancer Res.* 2005Jul 15;65 14:6459–65.

25- Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Oct 17;99 20:1544–50.

- 26-. Machulla HKG, Steinborn F, Schaaf A, Heidecke V, Rainov NG. Brain glioma and human leukocyte antigens (HLA) – is there an association. *J Neuro-Oncol.* 2001;52 3:253–61.
- 27-. Tang J, Shao W, Dorak MT, Li Y, Miike R, Lobashevsky E, et al. Positive and negative associations of human leukocyte antigen variants with the onset and prognosis of adult glioblastoma multiforme. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Aug;14 8:2040–4.
- 28-. Andrews AW, Lijinsky W, Snyder SW. Mutagenicity of amine drugs and their products of nitrosation. *Mutat Res.* 1984 Feb;135 2:105–8.
- 29_ Chen H, Ward MH, Tucker KL, Graubard BI, McComb RD, Potischman NA, et al. Diet and risk of adult glioma in eastern Nebraska, United States. *Cancer Causes Control* 2002 Sep;13 7:647–55.
- 30-. Malmer B, Haraldsson S, Einarsdottir E, Lindgren P, Holmberg D. Homozygosity mapping of familial glioma in Northern Sweden. *Acta Oncol.* 2005;44 2:114–9.
- 31- Andrade Md, Barnholtz JS, Amos CI, Adatto P, Spencer C, Bondy ML. Segregation analysis of cancer in families of glioma patients. *Genetic Epidemiol.* 2001;20 2:258–70.
- 32-. Malmer B, Feychting M, Lonn S, Ahlbom A, Henriksson R. p53 genotypes and risk of glioma and meningioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Sept 2005;14 9:2220–3.
- 33-Wrensch M, Kelsey KT, Liu M, Miike R, Moghadassi M, Sison JD, et al. ERCC1 and ERCC2 polymorphisms and adult glioma. *Neuro Oncol.* 2005 Oct 1;7 4:495–507.

- 34-Wang L-E, Bondy ML, Shen H, El-Zein R, Aldape K, Cao Y, et al. Polymorphisms of DNA repair genes and risk of glioma. *Cancer Res.* 2004 Aug 15;64 16:5560–3.
- 35-Bond GL, Hu W, Bond EE, Robins H, Lutzker SG, Arva NC, et al. A single nucleotide polymorphism in the MDM2 promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans. *Cell* 2004 Nov 24;119 5:591–602.
- 36- Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006 Sep;2 9:494–503.
- 37-.Sandhu HS; Sachdeva S; Gill PK. tuberous sclerosis.*J Assoc Physicians India;* 2014 Jul; 62(7):602-3.
- 38- Reuss D; von Deimling A. Hereditary tumor syndromes and gliomas *Recent Results Cancer Res;* 2009; 171():83-102.
- 39- Murnyák B; Szepesi R; Hortobágyi T Molecular genetics of familial tumour syndromes of the central nervous system.*Orv Hetil;* 2015 Feb; 156(5):171-7.
- 40- Lisa M. DeAngelis, M.D. *Brain Tumors.N Engl J Med* 2001; 344:114-123 January 11, 2001.
- 41-O Fernandez Fernández ,JA Tamayo Toledo.Manifestaciones clínicas. Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia.Nova Sidonia *Oncología* 2003 p 71-83.
- 42-Apuzzo MLJ, Chandrasoma PT, Breeze RE. Application of image-directed stereotactic surgery in the management of intracranial neoplasms. En Heilbrun MP, ed. *Stereotactic Neurosurgery.* Baltimore: Wiliams & Wilkins, 1988.
43. Colman H, Aldape K. Molecular predictors in glioblastoma: toward personalized therapy.*Arch Neurol.* 2008;65 7:877–83.

44. Hegi ME, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N.Engl J Med.* 2005;352 10:997–1003.
- 45-Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J.Pathol.* 2007;170 5:1445–53.
- 46- Ohgaki H, Kleihues P. Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Sci.* 2009;100 12:2235–41.
47. Purow B, Schiff D. Advances in the genetics of glioblastoma: are we reaching critical mass?.*Nat Rev Neurol.* 2009;5 8:419–26.
- 48- Tohma Y, et al. PTEN (MMAC1) mutations are frequent in primary glioblastomas (de novo)but not in secondary glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998;57 7:684–9.
- 49-. Carson DA, Lois A. Cancer progression and p53. *Lancet* 1995;346 8981:1009–11.
- 50-. Reifenberger G, et al. Amplification and overexpression of the MDM2 gene in a subset ofhuman malignant gliomas without p53 mutations. *Cancer Res.* 1993;53 12:2736–9.
51. Nishikawa R, et al. Loss of P16INK4 expression is frequent in high grade gliomas. *CancerRes.* 1995;55 9:1941–5.
52. Henson JW, et al. The retinoblastoma gene is involved in malignant progression ofastrocytomas. *Ann Neurol.* 1994;36 5:714–21.
53. Costello JF, et al. Cyclin-dependent kinase 6 (CDK6) amplification in human gliomas identifiedusing two-dimensional separation of genomic DNA. *Cancer Res.* 1997;57 7:1250–4.

54-. Huse JT, Holland EC. Targeting brain cancer: advances in the molecular pathology of malignant glioma and medulloblastoma. *Nat Rev Cancer*. 2010;10 5:319–31.

55-. Verhaak RG, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *CancerCell* 2010;17 1:98–110.

56. Verhaak RG, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *CancerCell* 2010;17 1:98–110.

57. Chi AS, et al. Angiogenesis as a therapeutic target in malignant gliomas. *Oncologist* 2009;146:621–36.

58. Desjardins A, Reardon DA, Vredenburgh JJ. Current available therapies and future directions in the treatment of malignant gliomas. *Biologics* 2009;3:15–25.

59-Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways *Nature*. 2008 Oct 23;455(7216):1061-8.

60-Verhaak, R.G., Hoadley, K.A., Purdom, E., Wang, V., Qi, Y., Wilkerson, M.D., Miller, C.R., Ding, L., Golub, T., Mesirov, J.P., Alexe, G., et al. (2010) Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. 17(1):98-110.

61-. Colman H, et al. A multigene predictor of outcome in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2010;121:49–57.

- 62-. Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, Dagovic A, Aleksandrovic J. Multivariate analysis of clinical prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme treated with a combined modality approach. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003 Aug;129 8:477–84.
- 63- Lutterbach J, Sauerbrei W, Guttenberger R. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with glioblastoma. *Strahlenther Onkol*. 2003 Jan;179 1:8–15.
- 64-. Colman H, Aldape K. Molecular predictors in glioblastoma: toward personalized therapy. *Arch Neurol*. 2008;65 7:877–83.
- 65-Hegi ME, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N.Engl J Med*. 2005;352 10:997–1003.
- 66- R.N. Al-Okaidi, J. Krejza, S. Wang, J.H. Woo, E.R. Melhem Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics*., 26 (2006), pp. S173–S189
- 67- Byrne TN: Imaging of gliomas. *Sem Oncol* 1994; 2: 162-171.
- 68- Castillo M, Kwock L, Mukherji S. Clinical application of proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 1996; 17:1-15.6.
- 69- Leclerc X, HuismN t, Sorensen G. The potential of proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) in the diagnosis and management of patients with brain tumors. *Cur Op Oncol*. 2002; 14(3):292-8.
- 70-Isobe T, Matsumura A, Anno I, Yoshizawa T, Nagatomo Y, Itai Y, Nose T. “Quantification of cerebral metabolites in glioma patients with proton MR spectroscopy using T2 relaxation time correction”. *Magnetic Resonance Imaging*; 20 (4):343-349. 2002.

71-.Cha S. Perfusion MR imaging: basic principles and clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2003; 11:403-13.

72-.Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *Oncologist.* 2004; 9:528-37.

73-.Hakyemez B, Erdogan C, Bolca N, Yildirim N, Gokalp G, Parlak M. Evaluation of different cerebral mass lesions by perfusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2006; 24:817-24.

74-Meli, F.; Romero, C.; Carpintiero, S.; Salvático, R.; Lambre, H.; Vila, J. Imágenes con tensor de difusión en resonancia magnética. Aplicaciones clínicas. *Rev. Argent. Radiol.* 2005; 69: 69-75.

75- Fraile M. Aplicaciones clínicas del SPECT cerebral. En: Carreras JL, Sopena E, Llamas F, Caballero O, eds. *Patología tumoral.* Barcelona: Masson S.A., 1994; 66.

76-Ertl-Wagner B1, Ingrisch M, Niyazi M, Schnell O, Jansen N, Förster S, la Fougère C. *Radiologe.* PET-MR in patients with glioblastoma multiforme. 2013 Aug; 53(8):682-90.

77-Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-16.

78-Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228-47.

79-. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990; 8:1277-1280.

80-. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 1999;17:2572-2578.

81-. Lamborn KR, Yung WK, Chang SM, et al. Progression-free survival: An important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2008;10:162-170.

82-. Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, et al. Validation of neuroradiologic response assessment in gliomas: Measurement by RECIST, twodimensional,computer-assisted tumor area, and computer-assisted tumorvolume methods. *Neuro Oncol.* 2006;8:156-165.

83-. Sorensen AG, Batchelor TT, Wen PY, et al. Response criteria for glioma. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5:634-644.

84-Rees J. Advances in magnetic resonance imaging in brain tumors. *Curr Opin Neuro.* 2003;16:643-50.

85-. Henson JW, Ulmer S, Harris GJ. Brain tumor imaging in clinical trials. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:419-424.

86-. Shah GD, Kesari S, Xu R, et al. Comparison of linear and volumetric criteria in assessing tumor response in adult high-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2006, 8:38-46.

87- Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer.* 2008;113:405-10.

88- De Wit MC, De Bruin HG, Eijkenboom W, et al. Immediate postradiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology*. 2004;63:535-537.

89- Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol*. 2008;26:2192-2197.

90- Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso TE, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell*. 2007;11:83-95.

91- Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007;25:4722-4729.

92- Smith JS, Cha S, Mayo MC, et al. Serial diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cases of glioma: Distinguishing tumor recurrence from postresection injury. *J Neurosurg*. 2005;103:428-438.

93- Cha S¹, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology*. 2002 Apr;223(1):11-29.

94- P.E. Ricci, J.P. Karis, J.E. Heiserman, E.K. Fram, A.N. Bice, and B.P. Drayer. Differentiating Recurrent Tumor from Radiation Necrosis: Time for Re-Evaluation of Positron Emission Tomography? *AJNR Am J Neuroradiol* 1998 19: 407-413.

95- Chen W, Cloughesy T, Kamdar N, et al. Imaging proliferation in brain tumors with ¹⁸F-FLT PET: *J Nucl Med*. 2005;46:945-952.

96- Chawla S, Poptaine H, Melhem ER. Anatomic, physiologic and metabolic imaging in neuro-oncology. *Cancer Treat Res.* 2008;143:3-42.

97- Ullrich RT, Kracht LW, Jacobs AH. Neuroimaging in patients with glioma. *Semin Neurol.* 2008;28:484-94.

98-Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001;95:190–98.

99-McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg.* 2009;110:156–62.

100-Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002;64:259-73.

101.- Hochberg FH, Pruitt AA. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980;30:907-911.

102-. Blumenthal DT, Won M, Mehta MP et al. Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the Radiation Therapy Oncology Group Database. *J Clin Oncol.* 2009;27:733–39.

103- Lai R, Hershman DL, Doan T, Neugut AI. The timing of cranial radiation in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Neuro-oncol* 2010;12:190–98.

104- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-96.

105. Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol*. 2005;23 34:8863–69.
106. Patel M, Siddiqui F, Jin JY et al. Salvage reirradiation for recurrent glioblastoma with radiosurgery: radiographic response and improved survival. *J Neurooncol*. 2009;92:185–91.
- 107- Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer*, 1993; 71: 2585 – 2597.
- 108- Stewart LA. Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *The Lancet* 2002; 359: 1011-1018.
- 109- Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*. 2000;83(5):588–593.
- 110- Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol*. 2001;12(2):259–266.
- 111- Hegi ME, Liu L, Herman JG et al. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol*. 2008;26:4189-99.
- 112- Hegi M E, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997-1003.

113- Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:459-66.

114- Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 6981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2563-9.

115. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:707.

116. Wick W, et al. MGMT promoter methylation as a predictive biomarker for response to radiotherapy versus chemotherapy in malignant astrocytomas in the elderly: The NOA-08 trial. *J Clin Oncol* 2012.

117-Chinot OL, Wick W, Mason W, et al: Bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370: 709-722,2014.

118-Mark R. Gilbert, James Dignam, Minhee Won, et al RTOG 0825: Phase III double-blind placebo-controlled trial evaluating bevacizumab (Bev) in patients (Pts) with newly diagnosed glioblastoma (GBM). 2013 ASCO Annual Meeting *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 1).

119-Omuro A1, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*. 2013 Nov 6;310(17):1842-50.

120- Malte Mohmea, Marian C. Neidert , Luca Regli , Michael Weller c, Roland Martin. Immunological challenges for peptide-based immunotherapy in glioblastoma. *Cancer Treatment Reviews* 40 (2014).

121.-Young B, Oldfield EH, Markesbery WR, Haack D, Tibbs PA, Mc Combs P, et al. Reoperation for glioblastoma. *J neurosurg* 1981;55: 917-921.

122.-Ammirati M, Galicich JH, Anbit E, Liao Y. Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. *Neurosurg* , 1987; 21: 607-611.

123.-Bhagwati SN. Reoperation for recurrent malignant gliomas: What are your indication?. *Surg Neurol* 1997; 47 (1): 40-41.

124.-Barker FG 2nd, Chang SM, Gutin PH et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastomamultiforme. *Neurosurgery* 1998;42,709-720 .

125-Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-Brain Tumor Treatment Group. *Lancet*. 1995;345(8956):1008-1012

126.-Nieder C, Adam M, Molls M, Grosu AL. Therapeutic options for recurrent high-grade glioma in adult patients: recent advances. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2006;60,181-193.

127-Combs SE, Debus J, Schulz-Ertner D. Radiotherapeutic alternatives for previously irradiated recurrent gliomas. *BMC Cancer*. 2007;7:167.

128-Dhermain F, de Crevoisier R, Parker F, et al. Role of radiotherapy in recurrent gliomas. *Bull Cancer*.04;91(11):883-889.

129-Michael Weller, Timothy Cloughesy, James R. Perry and Wolfgang Wick. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma—are we there yet?. *Neuro Oncol* (2013) 15 (1): 4-27.

130-Wen PY. American Society of Clinical Oncology 2010: report of selected studies from the CNS tumors section. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10(9):1367–1369.

131-Gehring K, Sitskoorn MM, Aaronson NK, Taphoorn MJ. Interventions for cognitive deficits in adults with brain tumours. *Lancet neurol.* 2008;7:548-60.

132-Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumours. *J Clin Oncol.*2006;24:1310-8.

133-Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neurology.*2000;54:1886-93.

134-Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagen N. Quality of life in brain tumor patients:the relative contribution of depression, fatigue, emotional distress,and existential issues. *J Neurooncol.* 2002;57:41-9.

135-J. Bruna Escuer y O.S. Gallego Rubio. Tratamiento de soporte de los tumores cerebrales. *Tratamiento de los tumores cerebrales .Cap 14.Pag 35-67.*

136-Happold C, Roth P, Wick W, et al. ACNU-based chemotherapy for recurrent glioma in the temozolomide era. *J Neurooncol.* 2009;92(1):45–48.

137-Van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC Brain Tumor Group study 26034. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1268–1274.

138. Brandes AA, Tosoni A, Amista P, et al. How effective is BCNU in recurrent glioblastoma in the modern era? A phase II trial. *Neurology.* 2004;63(7):1281–1284.

139- Reithmeier T, Graf E, Piroth T, Trippel M, Pinsker MO, Nikkhah G. BCNU for recurrent glioblastoma multiforme: efficacy, toxicity and prognostic factors. *BMC Cancer*. 2010;10:30.

140- Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, et al: Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 28:1168-1174, 2010.

141- Balana C, Villa S, Teixidor P. Evolution of care for patients with relapsed glioblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(11):1719–1729.

142-Addeo R, Caraglia M, De Santi MS, et al. A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma. *J Neurooncol*. 2011;102(3):417–424.

143- Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, et al. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO) Cancer Chemother Pharmacol. 2009;64(4):769–775.

144- Scoccianti S, Detti B, Sardaro A, et al. Second-line chemotherapy with fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma: a single institution experience. *Anticancer Drugs*. 2008;19(6):613–620.

145- Fabrini MG, Silvano G, Lolli I, et al. A multi-institutional phase II study on second-line fotemustine chemotherapy in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2009;92(1):79–86.

146-Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol*. 2001;12(2):259–266.

147- Brandes AA, Ermani M, Basso U, et al. Temozolomide as a second-line systemic regimen in recurrent high-grade glioma: a phase II study. *Ann Oncol.* 2001;12(2):255–257.

148- Brandes AA, Ermani M, Basso U, et al. Temozolomide in patients with glioblastoma at second relapse after first line nitrosourea-procarbazine failure: a phase II study. *Oncology.* 2002;63(1):38–41.

149_ Chan DT, Poon WS, Chan YL, Ng HK. Temozolomide in the treatment of recurrent malignant glioma in Chinese patients. *Hong Kong Med J.* 2005;11(6):452–456.

150- Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, et al. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO) *Br J Cancer.* 2006;95(9):1155–1160.

151. Kong DS, Lee JI, Kim WS, et al. A pilot study of metronomic temozolomide treatment in patients with recurrent temozolomide-refractory glioblastoma. *Oncol Rep.* 2006;16(5):1117–1121.

152. Berrocal A, Perez Segura P, Gil M, et al. Extended-schedule dose-dense temozolomide in refractory gliomas. *J Neurooncol.* 2010;96(3):417–422.

153. Perry JR, Belanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2051–2057.

154. Kong DS, Lee JI, Kim JH, et al. Phase II trial of low-dose continuous (metronomic) treatment of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2010;12(3):289–296.

155. Hammond A, Norden AD, Lesser GJ, et al. Phase II study of dose-intense temozolomide in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:2038.

156. Wick W, Steinbach JP, Kuker WM, Dichgans J, Bamberg M, Weller M. One week on/one week off: a novel active regimen of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neurology*. 2004;62(11):2113–2115.

157. Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, et al. Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3357–3361.

158- Weller M, Tabatabai G, Reifenberger G, et al. Dose-intensified rechallenge with temozolomide: one week on/one week off versus 3 weeks on/one week off in patients with progressive or recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(Suppl. 15) Abstract TPS154.

159-- Neyns B, Tosoni A, Hwu WJ, Reardon DA. Dose-dense temozolomide regimens: antitumor activity, toxicity, and immunomodulatory effects. *Cancer*. 2010;116(12):2868–2877.

160-. Stockhammer F, Misch M, Koch A, et al. Continuous low-dose temozolomide and celecoxib in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2010;100(3):407–415.

161-Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. O⁶-methylguanine DNA-methyltransferase methylation status can change between first surgery for newly diagnosed glioblastoma and second surgery for recurrence: clinical implications. *Neuro-Oncology*. 2010;12:283–288

162- Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, Dietz K, Dichgans J, Weller M. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology*. 2006;66(4):587–589.

163- Kappelle AC, Postma TJ, Taphoorn MJ, et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Neurology*. 2001;56(1):118–120.

164-Gaspar Reynés · Carmen Balañá · Oscar Gallego et al. A phase I study of irinotecan in combination with metronomic temozolomide in patients with recurrent glioblastoma..Anti-cancer drugs 12/2013:1304-10.

165- Gaviani P, Salmaggi A, Silvani A. Combined chemotherapy with temozolomide and fotemustine in recurrent glioblastoma patients. J Neurooncol. 2011;104(2):617–618.

166-.Zustovich F1, Landi L, Lombardi G et al.Sorafenib plus daily low-dose temozolomide for relapsed glioblastoma: Anticancer Res. a phase II study. 2013 Aug;33(8):3487-94.

167- Quinn JA, Jiang SX, Reardon DA, et al. Phase II trial of temozolomide plus O6-benzylguanine in adults with recurrent, temozolomide-resistant malignant glioma. J Clin Oncol. 2009;27(8):1262–1267.

168 -Martin H. Cohen, Yuan Li Shen,Patricia Keegan,Richard Pazdur.FDA Drug Approval Summary: Bevacizumab (Avastin®) as Treatment of Recurrent Glioblastoma Multiforme The Oncologist14(11)1131-1138,2009.

169- Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009;27(28):4733–4740.

170- Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009;27(5):740–745.

171. Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC, et al. A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. Cancer. 2010;116(22):5297–5305. [PubMed]

172-Chamberlain MC, Johnston SK. Salvage therapy with single agent bevacizumab for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2010;96(2):259–269.

173-Zhang G1, Huang S, Wang ZJ *Clin Neurosci.* A meta-analysis of bevacizumab alone and in combination with irinotecan in the treatment of patients with recurrent glioblastoma multiforme. 2012 Dec;19(12):1636-40.

174-Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd., et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(4):1253–1259.

175- Reardon DA, Desjardins A, Peters KB, et al. Phase 2 study of carboplatin, irinotecan, and bevacizumab for recurrent glioblastoma after progression on bevacizumab therapy. *Cancer.* 2011;117(23):5351–5358.

176-Francesconi AB, Dupre S, Matos M, et al. Carboplatin and etoposide . combined with bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci.* 2010;17(8):970–974.

177-Verhoeff JJ, Lavini C, van Linde ME, et al. Bevacizumab and dose-intense temozolomide in recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol.* 2010;21(8):1723–1727.

178-D A Reardon^{1,2}, J E Herndon II³, K B Peters. Bevacizumab continuation beyond initial bevacizumab progression among recurrent glioblastoma patients. *British Journal of Cancer* (2012) 107, 1481–1487.

179- Hasselbalch B, Lassen U, Hansen S, et al. Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial. *Neuro Oncol.* 2010;12(5):508–516.

180- Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Metronomic chemotherapy with daily, oral etoposide plus bevacizumab for recurrent malignant glioma: a phase II study. *Br J Cancer.* 2009;101(12):1986–1994.

181-Sathornsumetee S, Desjardins A, Vredenburgh JJ, McLendon RE, Marcello J, Herndon JE, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with recurrent malignant glioma. *NeuroOncol.* 2010;12(12):1300-10.

182- de Groot JF, Lamborn KR, Chang SM, et al. Phase II study of aflibercept in recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol.* 2011;29(19):2689–2695.

183- Wen PY, Prados M, Schiff D. Phase II study of XL184 (BMS 907351), an inhibitor of MET, VEGFR2, and RET, in patients (pts) with progressive glioblastoma (GB) *J Clin Oncol.* 2010;28(Suppl. 15) Abstract 2006.

184-Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, et al: Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 31:3212-3218, 2013.

185-J. M. Sepúlveda · C. Belda-Iniesta · M. Gil-Gil · P. Pérez-Segura · A. Berrocal · G. Reynés · O. Gallego .A phase II study of feasibility and toxicity of bevacizumab in combination with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma..*Clinical and Translational Oncology* .September 2015, Volume 17, Issue 9, pp 743-750.

186- Malte Mohme, Marian C. Neidert , Luca Regli et al. Immunological challenges for peptide-based immunotherapy in glioblastoma. *Cancer Treatment Reviews* 40 (2014) 248–258.

187- Amade Bregy a, Theresa M. Wonga, Ashish H. Shah a, John M. Goldberg b, Ricardo J. Komotar a, Active immunotherapy using dendritic cells in the treatment of glioblastoma multiforme . *Cancer Treatment Reviews* 39 (2013) 891–907.

188- Gilbert MR, Kuhn J, Lamborn KR, et al. Cilengitide in patients with recurrent glioblastoma: the results of NABTC 03-02, a phase II trial with measures of treatment delivery. *J Neurooncol.* 2012;106(1):147–153.

189-Fonkem E, Wong ET. NovoTTF-100A: a new treatment modality for recurrent glioblastoma. *Expert Rev Neurother.* 2012 Aug;12(8):895-9.

190-Bigner SH, Humphrey PA, Wong AJ, et al: Characterization of the epidermal growth factor receptor in human glioma cell lines and xenografts. *Cancer Res.* 50:8017-8022, 1990.

191-C E Pelloski, KV Ballman, AF Furrth. Epidermal Growth factor receptor variant III estatus defines clinically distinnct subtypes of glioblastoma. *JCO* vol 25,nº 16 june 1 2007,pag:2288-2295.

192-Yarden Y, Ullrich A. Growth factor receptor tyrosine kinases. *Ann Rev Biochem* 1988; 57: 443-78.

193- Kaiming Xu and Hui-Kou G. Shu. EGFR activation results in enhanced cyclooxygenase-2 expression through p38 Mitogen-Activated protein Kinase-Dependent Activation of the Sp1/Sp3 Transcription Factors in Human Gliomas. *Cancer Research* 2007;67:(13). July 1, 2007; 6121-6129. 15.

194-Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol.* 2001;19(13):3267–79.

195- Rich JN, Reardon DA, Peery T, Dowell JM, Quinn JA, Penne KL, et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:133-42.

196- Ingo K. Mellinghoff, Maria Y. Wang, Igor Vivanco. Molecular determinants of the response of glioblastoma to EGFR kinase inhibitors. *N. England Journal of Medicine* 2005;353:2012-2024.

197- TD Nguyen, AB Lassman, E Lis et al . A pilot study to assess the tolerability and efficacy of RAD-001 (everolimus) with gefitinib in patients with recurrent glioblastoma multiforme (GBM). Procc ASCO 2006 abs 1507.

198-. Humphrey PA, Wong AJ, Vogelstein B, et al: Amplification and expression of the epidermal growth factor receptor gene in human glioma xenografts. Cancer Res 48:2231-2238, 1988.

199-. Agosti RM, Leuthold M, Gullick WJ, et al: Expression of the epidermal growth factor receptor in astrocytic tumours is specifically associated with glioblastoma multiforme. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 420:321-325, 1992

200- Wong, A. J., Bigner, S. H., Bigner, D. D., Kinzler, K. W., Hamilton, S. R., and Vogelstein, B. Increased expression of the epidermal growth factor receptor gene in malignant gliomas is invariably associated with gene amplification. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987; 84: 6899–6903).

201-. Bigner SH, Humphrey PA, Wong AJ, et al: Characterization of the epidermal growth factor receptor in human glioma cell lines and xenografts. Cancer Res. 50:8017-8022, 1990.

202– Yarden Y, Ullrich A. Growth factor receptor tyrosine kinases. Ann Rev Biochem 1988; 57: 443-78.

203-. Humphrey PA, Wong AJ, Vogelstein B, et al: Amplification and expression of the epidermal growth factor receptor gene in human glioma xenografts. Cancer Res 48:2231-2238, 1988.

204-. Agosti RM, Leuthold M, Gullick WJ, et al: Expression of the epidermal growth factor receptor in astrocytic tumours is specifically associated with glioblastoma multiforme. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1992, 420:321-325.

205- Wong, A. J., Bigner, S. H., Bigner, D. D., Kinzler, K. W., Hamilton, S. R., and Vogelstein, B. Increased expression of the epidermal growth factor receptor gene in malignant gliomas is invariably associated with gene amplification. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84: 6899–6903).

206- Haas-Kogan, MD Prados, T Tihan et al. Epidermal growth factor receptor, protein kinase B/akt, and glioma response to erlotinib. *Journal of the National Cancer Institute* Vol.97, n° 12, June 15, 2005 : 880-887.

207- Van den Bent MJ, Brandes A, Rampling R, Kouwenhoven MC, Kros JM, Carpentier AF, et al. Randomized phase II trial of erlotinib (E) vs. temozolomide (TMZ) or BCNU in recurrent glioblastoma multiforme (GBM): EORTC Brain Tumor Group Study 26034. *J Clin Oncol* 2009;10;27(8):1268-74.

208- Yung WK, Vredenburgh JJ, Cloughesy TF, Nghiemphu P, Klencke B, Gilbert MR, et al. Safety and efficacy of erlotinib in first-relapse glioblastoma: a phase II open-label study. *Neuro Oncol.* 2010 Oct;12(10):1061-70.

209- Jeffrey J, Raizer, Lauren E, Andrew B, Chang SM, et al. A phase II trial of erlotinib in patients with recurrent malignant gliomas and non progressive glioblastoma multiforme post radiation therapy. *J Neuro Oncol.* 2010;12:95–103.

210- L. Doherty, DC Gigas, S. Kesari. Pilot study of the combination of EGFR and mTOR inhibitors in recurrent malignant gliomas. *Neurology* 2006;67:156-158.

211- De Groot JF, Gilbert MR, Hess KR, Hanna TA, Ictech S, et al. Phase II study of combination carboplatin and erlotinib in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J. Neurooncol.* 2008; 90(1):89-97.

212- HI Robins, PY Wn, SM Chang. Phase I study of erlotinib and CCI-779 (temsirolimus) for patients with recurrent malignant gliomas (NABTC). *Abs* 2057. *ASCO* 2007.

213- David A. Reardon, Annick Desjardins, James J, Gururangan S, Friedman AH, Herndon JE et al. Phase 2 trial of erlotinib plus sirolimus in adults with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.*2010; 96(2): 219-30.

214- Sathornsumetee S, Desjardins A, Vredenburgh JJ, McLendon RE, Marcello J, Herndon JE, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with recurrent malignant glioma. *NeuroOncol.* 2010;12(12):1300-10.

215- L. W. Buie, C. Lindley, T. Shih, M. Ewend, J. K. Smith, M. Skelton, L. Kwok, D. Morris, C. Tucker and F. Collichio. Plasma pharmacokinetics and cerebrospinal fluid concentrations of erlotinib in high-grade gliomas: A novel, phase I, dose escalation study. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 2054.

216-. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol.* 2001;19(13):3267–79.

217- Schaiquevich P, Panetta JC, Throm S, et al. Pharmacokinetic analysis of erlotinib and OSI-420 in pediatric patients with malignant gliomas. *Abstract. Nature.* 2008;83(1):S51.

218-Togashi Y, Masago K, Masuda S, Mizuno T, Fukudo M, Ikemi Y, Sakamori Y, Nagai H, Kim YH, Katsura T, Mishima M. Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *Chemother Pharmacol.* 2012 Sep;70(3):399-405.

219-Igor Vivanco¹, H. Ian Robins¹¹, Daniel Rohle et al. Differential Sensitivity of Glioma- versus Lung Cancer-Specific EGFR Mutations to EGFR Kinase Inhibitors. *Cancer Discovery* May 2012 2; 458.

220-Eisenstat DD, Nabors LB, Mason W, et al. A phase II study of daily afatinib (BIBW 2992) with or without temozolomide (21/28 days) in the treatment of patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(Suppl. 15) Abstract 2010.

221- Wong AJ, Bigner SH, Bigner DD, Kinzler KW, Hamilton SR, Vogelstein B. Increased expression of the epidermal growth factor receptor gene in malignant gliomas is invariably associated with gene amplification. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:6899-903.

222- Bigner SH, Humphrey PA, Wong AJ, et al. Characterization of the epidermal growth factor receptor in human glioma cell lines and xenografts. *Cancer Res* 1990;50:8017-22.

223-. Bleeker WK, Lammerts van Bueren JJ, Van Ojik HH, et al. Dual mode of action of a human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for cancer therapy. *J Immunol* 2004;173:4699-707.

224-. Eller JL, Longo SL, et al. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab augments radiation effects in glioblastoma multiforme in vitro and in vivo. *Neurosurgery* 2005;56(1):155-62.

225- Eller JL, Longo SL, et al. Activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225 against glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 2002;51(4):1005-13; discussion 1013-4.

226- Sadones J, Chaskis C, Joosens EJ. A stratified phase II study of cetuximab for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme: preliminary results. *Proc ASCO* 2006 [abstract 1.558].

227-. Belda-Iniesta C, De Castro J, Casado E, et al. Long term responses with cetuximab therapy in glioblastoma multiforme. *Cancer Biology-Therapy* 2006;5(5):1-3.

228. Combs SE, Heeger S, Haselmann R. Treatment of primary glioblastoma multiforme with cetuximab, radiotherapy and temozolomide (GERT)-phase I/II trial: study protocol. *BMC Cancer* 2006;6:133.
229. Crombet T, Figueredo J, Català M, et al. Treatment of high grade glioma patients with the humanized anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody h-R3. *Cancer Biology-Therapy* 2006;5(4):375-9.
230. Emrich JG, Brady LW, Quang TS, et al. Radioiodinated (I-125) monoclonal antibody 425 in the treatment of high grade gliomas patients. *Am J Clin Oncol* 2002;25(6):541-6.
231. Bode U, Buchen S, Watmuth-Metz M. Final report of a phase II trial of nimotuzumab in the treatment of refractory and relapsed high-grade gliomas in children and adolescents. *ASCO* 2007 [abstract 2.006].
232. Carlsson J, Ren ZP, Wester K, Sundberg AL. Planning for intracavitary anti-EGFR radionuclide therapy of gliomas. Literature review and data on EGFR expression. *J Neuro-Oncology* 2006;77:33-45.
- 233- Raizer JJ, Dixit KS. Managing Disease and Therapy-Related Complications in Patients with Central Nervous System Tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2015 Aug;16(8):
- 234-- Sarin R, Murthy V. Medical decompressive therapy for primary and metastatic intracranial tumours. *Lancet Neurol* 2003; 2:357-65.
- 235- Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8 and 16 mg per day. *Neurology* 1994;44:675-80.
- 236- Roth P1, Happold C1, Weller M1. Corticosteroid use in neuro-oncology: an update. *Neurooncol Pract*. 2015 Epub 2014 Oct 9 Mar;2(1):6-12.

237-Bruna J1, Miró J, Velasco R. Epilepsy in glioblastoma patients: basic mechanisms and current problems in treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013 May;6(3):333-44.

238- Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2:404-409.

239-Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 2000; 54:1886-1893.

240-Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001; 42:515-524.

241- Armstrong CL, Goldstein B, Shera D, Ledakis GE, Tallent EM. The predictive value of longitudinal neuropsychologic assessment in the early detection of brain tumor recurrence. *Cancer* 2003;97:649-56.

242- Gehring K, Sitskoorn MM, Aaronson NK, Taphoorn MJ. Interventions for cognitive deficits in adults with brain tumours. *Lancet neurol* 2008; 7:548-60.

243- Gehring K, Sitskoorn MM, Aaronson NK, Taphoorn MJ. Interventions for cognitive deficits in adults with brain tumours. *Lancet neurol* 2008; 7:548-60.

244-Auguste KI, Quiñones-Hinojosa A, Berger MS. Efficacy of mechanical prophylaxis for venous thromboembolism in patients with brain tumors. *Neurosurg Focus*. 2004;17(4):E3.

245-Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M, Park JK, Black PM. Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest* 2002;122:1933-7.

246-Kleindienst A, Harvey HB, Mater E et al.. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2003;145:1085-90.

247-Gerber DE, Grossman SA, Streiff MB. Management of venous thromboembolism in patients with primary and metastatic brain tumours. *J Clin Oncol.*2006;24:1310-8.

248-Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer.* 2000;89:640-6.

249-Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 2007;106:601-8.

250-Simanek R, Vormittag R, Hassler M et al. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma. *Neuro-oncol* 2007;9:89-95.

251-Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagen N. Quality of life in brain tumor patients: the relative contribution of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. *J Neurooncol* 2002;57:41-49.

252- Schiff D, Santosh K, Wen Y (edit). *Cancer neurology in clinical practice. Neurologic complications of cancer and its treatment. Second edition.* 2008 Humana Press, Totowa, NJ 07512 USA.

253- Sizoo EM, Braam L, Postma TJ, et al. Symptoms and problems in the end of life phase of high grade glioma patients. *Neuro Oncol.* 2010;12:1162–1166.

254-Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, Bartolini S, Ceresoli GL, Bemis L, et al. Epidermal growthfactor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. J NatlCancer Inst 2005; 97: 643-645.

255-J.M. Sepúlveda¹, M.A. Vaz, M. Gil, G. Reynés, O. Gallego, M.V. Bolós et al. GEINO-11: A prospective multicenter, open label, phase II pilot clinical trial to evaluate safety and efficacy of Dacomitinib, a pan-HER irreversible inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma with EGFR amplification or presence of EGFRvIII mutation Session title: Central Nervous SystemTrack: Central Nervous System. ESMO 2015.Abstract number: 2902.

256- Lacroix M, Abi-Said D, Fourny DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma. J Neurosurg. 2001;95:190-198

Ñ) ADDENDUM

A) Artículos publicados con la mención en ambos del programa de doctorado de la UAB.

1. Oscar Gallego. Nonsurgical treatment of recurrent glioblastoma. CURRENT ONCOLOGY 22(4):E273-81 · AUGUST 2015.

2. Oscar Gallego, M. Cuatrecasas, M. Benavides, P. P. Segura, A. Berrocal, N. Erill, A. Colomer, M. J. Quintana, C. Balaña, M. Gil, A. Gallardo, P. Murata, A. Barnadas. Efficacy of erlotinib in patients with relapsed glioblastoma multiforme who expressed EGFRVIII and PTEN determined by immunohistochemistry. Journal of Neuro-Oncology. January 2014, Volume 116, Issue 2, pp 413-419.

Open Access. Erratum to: Efficacy of erlotinib in patients with relapsed glioblastoma multiforme who expressed EGFRVIII and PTEN determined by immunohistochemistry has now been published in the following paginated issue of Journal of Neuro-Oncology: Volume 120, Issue 3 (2014), Page 667 : acknowledgments: This work was performed within the framework of the Doctorate in Medicine of the Universitat Autònoma of Barcelona.

B) Tabla de excel de los costes por enfermo del tratamiento a lo largo de su enfermedad.

Efficacy of erlotinib in patients with relapsed glioblastoma multiforme who expressed EGFRvIII and PTEN determined by immunohistochemistry

Oscar Gallego · M. Cuatrecasas · M. Benavides · P. P. Segura ·
A. Berrocal · N. Erill · A. Colomer · M. J. Quintana ·
C. Balaña · M. Gil · A. Gallardo · P. Murata · A. Barnadas

Received: 6 March 2013 / Accepted: 17 November 2013 / Published online: 19 December 2013
© The Author(s) 2013. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract Epidermal growth factor receptor gene (*EGFR*) alteration is a common feature in most of glioblastoma multiforme (GBM). Robust response of anti-EGFR treatments has been mostly associated with the *EGFR* deletion mutant variant III (*EGFRvIII*) and expression of PTEN. We have performed a prospective trial in order to confirm the efficacy of erlotinib treatment in patients with relapsed GBM who expressed EGFRvIII and PTEN. All patients included in the trial were required to be PTEN (+++), EGFR (+++) and EGFRvIII (+++) positives by immunohistochemistry. This new phase II trial enrolled 40 patients and was design to be stopped in case of fewer than two responses in the first 13 patients. Patient eligibility included histopathology criteria, radiological progression, more than 18 years old, Karnofsky performed status, KPS > 50, and adequate bone marrow and organ function.

There was no limit to the number of prior treatments for relapses. No enzyme-inducing antiepileptic drugs were allowed. The primary endpoints were response and progression-free survival at 6 months (PFS6). Thirteen patients (6 men, 7 women) with recurrent GBM received erlotinib 150 mg/day. Median age was 53 years, median KPS was 80, and median prior treatments for relapses were 2. There was one partial response and three stable diseases (one at 18 months). PFS at 6 months was 20 %. Dose reduction for toxicity was not needed in any patient. Dermatitis was the main treatment-related toxicity, grade 1 in 8 patients and grade 2 in 5 patients. No grade 3 toxicity was observed. Median survival was 7 months (95 % IC 1.41–4.7). As conclusion, monotherapy with erlotinib in GBM relapses patients with high protein expression for PTEN (+++), EGFR (+++), and EGFRvIII (+++) showed low toxicity but minimal efficacy and the trial stopped.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s11060-013-1316-y) contains supplementary material, which is available to authorized users.

O. Gallego (✉) · M. J. Quintana · P. Murata · A. Barnadas
Medical Oncology Service, Santa Creu i Sant Pau Hospital, Sant Antoni M^o Claret n^o 167, 08025 Barcelona, Spain
e-mail: secretaria@geino.es; ogallego@santpau.cat

M. Cuatrecasas
Pathology Department, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

M. Benavides
Medical Oncology Service, Carlos Haya Hospital, Málaga, Spain

P. P. Segura
Medical Oncology Service, San Carlos University Hospital, Madrid, Spain

A. Berrocal
Medical Oncology Service, Valencia General University Hospital Consortium, Valencia, Spain

N. Erill · A. Colomer
Althia Health, Barcelona, Spain

C. Balaña
Medical Oncology Service, Catalanian Institute of Oncology (ICO), Germans Trias i Pujol Hospital, Badalona, Barcelona, Spain

M. Gil
GEINO (Spanish Neuro-Oncology Research Group, Grupo Español de Investigación en Neuro-oncología), Medical Oncology Service, Catalanian Institute of Oncology (ICO), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

A. Gallardo
Pathology Department, Clinica Girona, Girona, Spain

Keywords Glioblastoma (GBM) · Epidermal growth factor receptor (EGFR) · Progression-free survival (PFS6) · Karnofsky performance status (KPS) · Enzyme-inducing anti-epileptic drugs (EIAEDs) · Low molecular weight heparin (LMWH) · Deep vein thrombosis (DVT)

Introduction

Mutations affecting the epidermal growth factor receptor (*EGFR*) expression or activity could result in cancer. Attempting to improve patient survival, inhibition of the *EGFR* pathway is an attractive therapeutic target [1–4]. *EGFR* activation increases cell proliferation, migration, and invasiveness, and decreases apoptosis by downstream signaling, especially via the *RAS* pathway [1–4]. Between 40 and 50 % of glioblastoma multiforme (GBM) cases carry alterations of the *EGFR*, and approximately half of these co-express the mutated variant *EGFRvIII*, which has a deletion of exons 2–7 that generates a constitutively active receptor, even in the absence of ligand binding [2]. Several small molecules and antibodies directed against *EGFR* has been successfully used as *EGFR* inhibitors and clinically tested. Erlotinib and gefitinib belong to the group of small inhibitory molecules currently use in mono or combined therapy in some cancer diseases models.

Advanced high-grade astrocytomas as GBM has a poor outcome, with a very low survival rate. Temozolomide (TMZ) an oral alkylating agent is the main therapy used for GBM treatment, although only a partial improvement on progression free survival and overall survival has been detected. Few trials have been described to benefited from erlotinib or gefitinib [2, 3] and in these studies no clear correlation has been found between drug response and *EGFR* expression. Mellinshoff et al. [2], however, identified two molecular events in tumor patients who could be related with a positive response to erlotinib or gefitinib: the expression of *EGFRvIII*, and *PTEN*, a tumor-suppressor protein that inhibits the phosphatidylinositol 3' kinase signaling pathway downstream *EGFR*. According with these authors, coexpression of *EGFRvIII* and *PTEN* proteins, as detected by immunohistochemistry (IHC), highly correlated with clinical responses to *EGFR* kinase inhibitors. To test this hypothesis, we performed a phase II study of erlotinib treatment in patients with relapsed GBM.

Materials and methods

Patients and treatment

All patients signed an informed consent form before enrolment. All patients had recurrent GBM. The eligibility criteria were age > 18 years, life expectancy > 8 weeks, and Karnofsky performance status (KPS) \geq 60 with histological

confirmed disease. All patients were required to have pre-treatment brain magnetic resonance images (MRI) within the 14 days before therapeutic treatment, and to have been receiving a stable steroid dosage for \geq 5 days. Because erlotinib is metabolized by the cytochrome P450 isoenzyme 3A4 (70 %) and CYP 1A2 (30 %), patients taking enzyme-inducing anti-epileptic drugs (EIAEDs) were not eligible. There were no limitations regarding prior relapses and prior treatments. Normal bone marrow function, adequate liver function (SGOT and bilirubin < 1.5 times times the upper limit of normality ULN), and adequate renal function (creatinine < 1.5 mg/dL) within 14 days prior to registration, was required for all patients. Women of childbearing potential and their couples had to use adequate contraception throughout the study period and for 12 weeks after its completion. The response was evaluated using the McDonald criteria.

Exclusion criteria were: GBM previously treated with anti *EGFR* drugs, any previous infiltrating neoplasia within the last 5 years, severe cerebral hemorrhage following the biopsy, anticonvulsant inducer/inhibitor treatment of the CYP3A4 enzymes or treatment with other drugs that interact with the metabolism of the study drug and that could not be appropriately replaced with another drug without possible interactions; pregnant or lactating women, active cardiovascular disease, hypertension not controlled by standard anti-hypertensive medications, unstable angina, congestive heart disease (NYHA grade 3–4), cardiac arrhythmia or prior myocardial infarction less than 1 year prior to inclusion. Erlotinib tablets were taken either 1 h before or 2 h after meals, in the morning. The dose was 150 mg/day on a continuous daily basis.

Patients with recurrent disease were treated at four-week (one cycle) intervals. Treatment was continued indefinitely as long as there were no unacceptable toxicities or tumor progression. No other chemotherapy was during treatment with erlotinib.

Pre-treatment and treatment evaluation

Within 14 days prior to treatment, medical history, physical examination, brain MRI and hematology and biochemistry blood analysis were required. A complete blood count with differential and platelet counts and a comprehensive metabolic panel were performed every 4 weeks during treatment. A physical and neurological examination was performed every 4 weeks, and brain imaging every 8 weeks. Clinical response was evaluated according MacDonal Criteria.

Evaluations during the study

Toxicities were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria Version 3.0. Follow-up of toxicity, neurological status, and KPS was

Table 1 Patient demographics and previous chemotherapies

Patient demographics	(<i>N</i> = 14)
Males/females	7/6
Age (median, years)	53
Performance status	
ECOG 1	5
ECOG 2	5
ECOG 3	3
Previous 1st line chemotherapy	
Stupp protocol	13
Previous 2nd line chemotherapy	
CPT11+Temozolomide	3
Extended temozolomide	5
Bevacizumab+CPT11	1
Carmustine implant after 2nd surgery	2
Procarbazine+CCNU+Vincristine (PCV)	1
Previous 3rd line chemotherapy	
Bevacizumab+CPT11	3
Extended temozolomide	2

performed monthly and MRI was performed every 8 weeks, until disease progression occurred.

Statistical methods

Overall response (OR) (defined using by Macdonald Criteria) and progression-free survival at 6 months (PFS 6 m) were considered primary endpoints. Secondary endpoints were OS and toxicity. The planned sample size was 40 (all GBM). A Simon two-stage design (response rate $P_0 = 15\%$, $P_1 = 35\%$, $\alpha = 0.10$, $\beta = 0.10$) required at least two responses in the first 13 patients to expand to a second cohort.

Response rate, PFS-6 (recurrent MG), and OS-12 were based on the proportion of patients known to have achieved that endpoint using, the intention to treat concept. Median PFS and OS were calculated from the Kaplan–Meier curves. Time was measured as from registration date. All patients receiving per protocol treatment were included in the safety assessment. The analysis of toxicity was reported using the CTCAE v3.0.

Results

Between February 2008 and February 2010, 13 patients from the Medical Oncology Department, Hospital Sant Creu i Sant Pau, with relapse GBM met the inclusion criteria and were recruited into the study. The Hospital Clinical Trials Advisor Committee authorized the trial. All patients gave their written informed consent. The baseline

characteristics of the patients are summarized in Table 1. The correlation data between EGFRvIII and PTEN considering the IHC, FISH and RT-PCR results are described in Table 2.

Treatment and dose intensity

Thirteen patients (6 men, 7 women) with recurrent GBM received 150 mg erlotinib daily. Median age was 53 years, median KPS was 80, and media number of patient prior treatments for relapses was two.

Dose reduction for toxicity was not needed in any patient. The main treatment-related toxicity was dermatitis, grade 1 in 8 patients and grade 2 in 5 patients. No grade 3 toxicity was observed. The toxicities are summarized in Table 3.

There was one partial response and three stable diseases (one of them still stable at 18 months). PFS at 6 m was 20 %. Median progression free survival was 3.9 months (IC 1.6–6.1). Median survival was 7 months (IC 1.41–4.7) (Figs. 1, 2). Only one patient evidenced a good response. Considering these poor results, we discarded the initial hypothesis and the study was stopped because of ethical reasons (Table 4).

Biomarker analysis

A weak significant linear trend association between EGFRvIII IHC staining (high, intermediate, or low) or negative, and EGFR FISH (positive vs. negative), $p = 0.035$ has been found. Nevertheless, no association was found when comparing PTEN or EGFR IHC analysis versus FISH analysis.

Discussion

The aim of the present phase II trial, was to investigate whether the coexpression of EGFRvIII and PTEN proteins, as detected by IHC, correlates with a positive clinical outcome to erlotinib, a EGFR kinase inhibitor, as previously reported [2].

The response to EGFR inhibition in relapsed glioblastoma (GBM) has been widely studied in recent years but results are non-conclusive. Different clinical trials have been developed using EGFR inhibitors in monotherapy regime or in combination with other drugs. Although, the first trial using gefitinib give raise noresponse [1], two new studies, offered encouraging results [2, 3].

Mellinghoff et al. [2] showed that coexpression of EGFRvIII and PTEN was associated with the response observed when using EGFR kinase inhibitors, suggesting that EGFRvIII and PTEN expression by IHC was sufficient

Table 2 Immunohistochemistry, FISH and RT-PCR results

Immunohistochemistry results																			
FISH AND RT-PCR RESULTS																			
Sample identification			EGFR			EGFRvIII			PTEN			FISH			RT-PCR				
No.	Block identification	Diagnosis	Intensity	%	Score	Result	Intensity	%	Score	Result	Intensity	%	Score	Result	Alteration	Result	Alteration	Result	
1	2006B08002/2	GBM	3	80	240	High	3	95	285	High	3	75	225	High	AMP	Positive	Monosomy	Positive	Negative
2	2007B06096/3	GBM	3	70	210	High	3	75	225	High	3	70	210	High	HP	Positive	HP	Negative	Negative
3	2007B10980/3B	GBM	3	90	270	High	NA	NA	NA	High	3	80	240	High	LT-LP	Negative	WT	Negative	Negative
4	2007B06899/2	GBM	3	80	240	High	NA	NA	NA	High	3	80	240	High	AMP	Positive	WT	Negative	Positive
5	2006B002537-1	GBM	NA	NA	NA	High	3	90	270	High	2	60	120	Intermediate	AMP	Positive	Monosomy	Positive	Negative
6	2006B004788-II	GBM	NA	NA	NA	High	NA	NA	NA	High	3	90	270	High	HT-LP	Negative	WT	Negative	Negative
7	2006B09662/2 ^a	GBM	3	90	270	High	3	90	270	High	3	90	270	High	AMP	Positive	LOH	Positive	Positive
8	2008B08673/C	GBM	3	80	240	High	3	80	240	High	3	80	240	High	AMP	Positive	LOH	Positive	Negative
9	2009B002927-A1	GBM	3	100	300	High	3	100	300	High	3	100	300	High	LT-LP	Negative	LOH	Positive	Negative
10	2008B13459/3E	GBM	3	70	210	High	3	60	180	High	3	75	225	High	AMP	Positive	LOH	Positive	Positive
11	10-7434-1PP	GBM	NA	NA	NA	High	3	100	300	High	3	75	225	High	AMP	Positive	Monosomy	Positive	Negative
12	10-7990-2C	GBM	NA	NA	NA	High	3	80	240	High	3	90	270	High	AMP	Positive	WT	Negative	Negative
13	B-1173-09 V	GBM	NA	NA	NA	High	NA	NA	NA	High	NA	NA	NA	High	AMP	Positive	Monosomy	Positive	Positive

GBM glioblastoma, NA not available, AMP amplification, HT-LP high trisomy-low polysomy, LOH loss of heterozygosity, LT-LP low trisomy-low polysomy, HP high polysomy, WT wild type

Table 3 Toxicities

Adverse event	Incidence	
	N (14)	Rate (%)
Dermatitis	8	57
Grade 1		
Grade 2	5	35
Grade 3	0	0
Diarrhea		
Grade 1	6	42
Grade 2	1	7

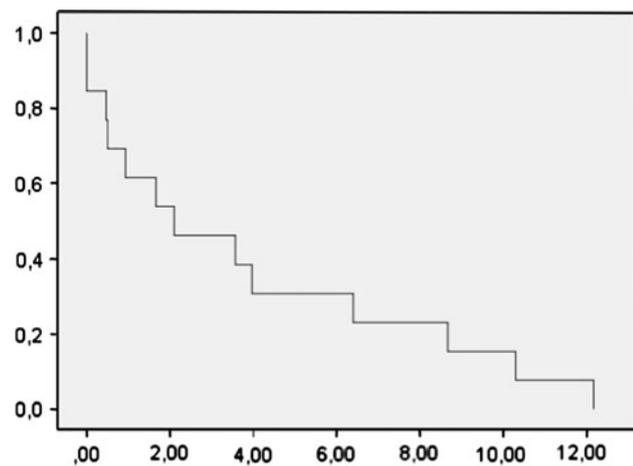


Fig. 1 Kaplan–Meier plots of progression free survival

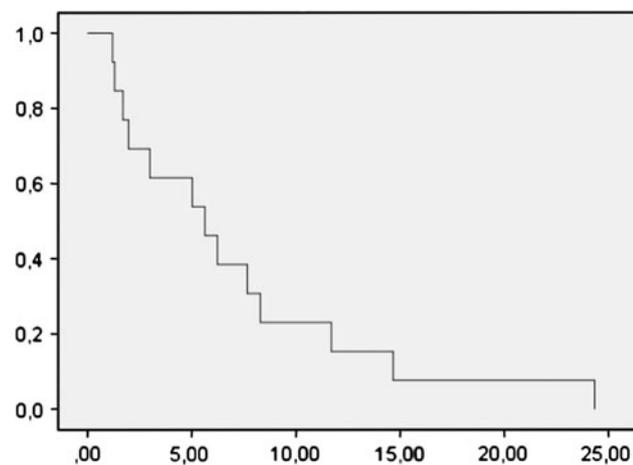


Fig. 2 Kaplan–Meier plots of overall survival

to select the patient responders cohort to EGFR inhibitors. Survival obtained in these patients after the treatment with EGFR inhibitors was 21.7 months in responders versus 5.8 months in non-responders ($p = 0.01$). The average time to progression was 9.7 versus 1.7 months ($p < 0.001$). No mutations of *EGFR* gene were detected in seven

Table 4 Types of Responses

Type of response	N	Rate (%)
Partial response	1	7
Stable disease	3	21
Progression disease	10	72

patients who responded. *EGFRvIII* was detected in 46 % of patients. Six out of the 12 patients whose tumor expressed *EGFRvIII* responded to EGFR inhibitors ($p = 0.003$). None of the 13 patients whose tumors lacked PTEN responded to treatment. The probability of response was highest when the tumors coexpressed *EGFRvIII* and PTEN (OR 51; 95 % IC 4–669; $p < 0.0001$) [2].

An erlotinib therapeutic response on relapse GBM patients has been previously reported [3]. In this trial a partial responses was detected on 8 of 41 treated patients with this agent, concluding that the patients with GBM tumors who have high levels of EGFR expression and low levels of phosphorylated PKB/Akt had better response to erlotinib treatment than those with low levels of EGFR expression and high levels of phosphorylated PKB/Akt [3].

However, EGFR inhibitors response on GBM is still controversial. Despite those two studies with positive results, most studies in patients with relapsed glioblastomas treated with EGFR inhibitors obtained negative findings, such as the EORT randomized phase II trial [5]. This study included 110 patients, 54 treated with erlotinib and 56 with TMZ or BCNU (bis-chloroethylnitrosourea), showing that PFS at 6 months was 12 % for erlotinib and 24 % for the control arm and an similar OS similar in both arms. In contrast with the study of Mellingoff’s study, patients with *EGFRvIII* mutations [13] in the erlotinib arm and eight in the control arm) had shorter PFS and survival. Investigators concluded that response to erlotinib was not correlated with the expression of EGFR or *EGFRvIII* [5]. In our present study patient overall survival was only 7 months, and median progression-free survival was only of 3 months; furthermore, only one patient evidenced a good response. Considering these poor results, we stopped the study for ethical reasons. Similarly, other trials using erlotinib in first-relapse glioblastoma also stopped early on due to the low response rate. In this trial described by Young et al [6] median response, 6-month progression-free survival, and median survival were similar to those described in our study. *EGFR* amplification was never found associated with erlotinib activity. Raizer et al. [7] found similar results on 53 erlotinib treated patients with recurrent glioma with median PFS in 2 months. They concluded that erlotinib gives minimal response for recurrent GBM.

Given the poor results of EGFR inhibitors in monotherapy, several groups have developed combinatory

therapy in an attempt to improve the outcomes. However, results have been discouraging. So, a pilot study to assess the tolerability and efficacy of everolimus with gefitinib in patients with recurrent GBM founding a clinical benefit in 37 % of patients, with a PFS of 2.6 months [8].

Following new combo therapy trials, EGFR inhibitors (erlotinib and/or gefitinib) were used in combination with the inhibitor of mTOR inhibitor sirolimus. In one trial, 19 % of the 28 enrolled GBM patients experienced a partial response and 50 % had stable disease, with a 6-month PFS rate of 25 %. A surprisingly positive result was obtained in a small cohort of patients [9]. Erlotinib was also combined with carboplatin on treatment of recurrent glioblastomas [10]. At this phase II study Groot et al. [10] found an average time to progression of 15.2 weeks, slightly better data than previously published, but using a low number of heterogeneous selected patients. None of the 32 recurrent glioblastoma patients achieved either complete or partial responses when erlotinib was used in combinatory therapy with sirolimus [11].

Furthermore, erlotinib was also used in combo therapy with biological therapeutic compounds as bevacizumab in a phase II study of recurrent malignant glioma tumors. Bevacizumab (10 mg/kg) was given intravenously every 2 weeks. PFS-6 and median OS were 28 % and 42 weeks for GBM patients. Most of the toxicities were mild. Unfortunately, erlotinib did not seem to add any further clinical benefit compared to patients who received bevacizumab alone.

Although the pharmacokinetics of erlotinib in both healthy volunteers and adult patients with cancer has been well characterized [12–14]. Very little is known about the central nervous system penetration and exposure to this drug which is a critical issue in the treatment of patients with primary brain tumors [15]. Vivanco et al. [16] demonstrated that the disappointing clinical activity of first-generation EGFR inhibitors in GBM versus lung cancer might be attributed to the different conformational requirements of mutant EGFR.

Regarding our study, one possible explanation for the negative results could be related with the plethora of genetic alterations found in the glioblastoma tumors [17]. Molecular analysis of these tumors identified gene *EGFR* amplification and multiple types of *EGFR* mutations, the most common being *EGFR* variant III (*EGFRvIII*), loss of the tumor-suppressor protein *PTEN*, overexpression of *PDGFR* (platelet-derived growth factor receptor) and a mutation in gene *TP53* [18].

Amplification of the *EGFRvIII* fragment by RT-PCR was detected in 4/13 cases (30 %), similarly to recent studies [19]. However, no correlation was found between *EGFRvIII* IHC and RT-PCR analysis results. No differences in IHC scoring were detected between cases harboring an *EGFRvIII* RT-PCR positive result versus those cases that did not show the exons 2–7 deletion variants.

Since *PTEN* has been described as required for a response to EGFR inhibitors [20], and previous studies have shown no responses in patients whose tumors lack *PTEN* [2], positive expression of *PTEN* by IHC was considered as inclusion criteria for this study. All samples from the 13 patients were positive for *PTEN* by IHC. Surprisingly, when measured by FISH, using specific probes, *PTEN* gene copy number was altered, both by LOH or monosomy in 8 out of 13 patients (61.5 %). FISH analysis allows a reliable detection of the status of the gene but may not be a definitive reflect of the status of the protein. Moreover, the election of the antibody used for IHC analysis may also be determinant for *PTEN* protein status analysis [21]. In our study, we used the *PTEN* 6H2.1 clone (DAKO), as described in previous studies [2], on which responders almost 50 % of *PTEN* positive patients [2]. Studies in larger cohorts with positive response results are needed to elucidate the correct approach for *PTEN* status.

Moreover, a better probability of a clinical response to EGFR kinase inhibitors was associated with coexpression of *EGFRvIII* and *PTEN* [2]. In our study, a partial response was shown in one out of the three patients showing this pattern of alterations.

We found a weak significant linear trend association between *EGFRvIII* IHC results (being high, medium, low or negative) and *EGFR* FISH (positive vs. negative, $p = 0.035$). Previous studies have shown that there is an association between the presence of *EGFR* gene amplification and the *EGFR* genetic variant III in GBM and other tumor types [22], being patients carrying both *EGFR* amplification and *EGFRvIII* those with a worse survival. In our studies, the four *EGFRvIII* positive patients did also show *EGFR* amplification, being a feasible reason for the poor response obtained.

Since the published data correlating *PTEN* and *EGFRvIII* IHC status to EGFR inhibitor response in glioblastoma patients, there has not been one single study that recapitulated this data. Consequently, our results support that *EGFRvIII* and *PTEN* measurement by IHC is not a solid approach for patient selection for anti-EGFR therapy, being *EGFR* also a marker to be included in the selection. Our results also concluded the relevance of FISH and PCR as detection of *PTEN* and *EGFR* measurement in future trials. In conclusion, we found that erlotinib provided minimal beneficial activity on relapse GBM patients and therefore, we consider that this drug is not cost-effective in the treatment relapsed GBM patients who express *EGFRvIII* and *PTEN* as identified by IHC.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

References

- Rich JN, Reardon DA, Peery T, Dowell JM et al (2004) Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 22:133–142
- Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, Haas-Kogan DA et al (2005) Molecular determinants of the response of glioblastoma to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med* 353:2012–2024
- Haas-Kogan DA, Prados MD, Tihan T, Eberhard DA et al (2005) Epidermal growth factor receptor, protein kinase B/Akt, and glioma response to erlotinib. *J Natl Cancer Inst* 97:880–887
- Pelloski CE, Ballman KV, Furrth AF, Zhang L et al (2007) Epidermal growth factor receptor variant III status defines clinically distinct subtypes of glioblastoma. *J Clin Oncol* 25:2288–2295
- Van den Bent MJ, Brandes A, Rampling R, Kouwenhoven MC et al (2009) Randomized phase II trial of erlotinib (E) vs. temozolomide (TMZ) or BCNU in recurrent glioblastoma multiforme (GBM): EORTC Brain Tumor Group Study 26034. *J Clin Oncol* 10(27):1268–1274
- Yung WK, Vredenburgh JJ, Cloughesy TF, Nghiemphu P et al (2010) Safety and efficacy of erlotinib in first-relapse glioblastoma: a phase II open-label study. *Neuro Oncol* 12:1061–1070
- Jeffrey J, Raizer, Lauren E, Andrew B, Chang SM et al (2010) A phase II trial of erlotinib in patients with recurrent malignant gliomas and non progressive glioblastoma multiforme postradiation therapy. *J Neuro Oncol* 12:95–103
- Nguyen TD, Lassman AB, Lis E, Rosen N et al (2006) A pilot study to assess the tolerability and efficacy of RAD-001 (everolimus) with gefitinib in patients with recurrent glioblastoma multiforme (GBM). *J Clin Oncol* 24(18):1507. 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I
- Doherty L, Gigas DC, Kesari S, Drappatz J et al (2006) Pilot study of the combination of EGFR and mTOR inhibitors in recurrent malignant gliomas. *Neurology* 67:156–158
- De Groot JF, Gilbert MR, Hess KR, Hess KR et al (2008) Phase II study of combination carboplatin and erlotinib in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 90:89–97
- Reardon DA, Desjardins A, James J, Gururangan S et al (2010) Phase 2 trial of erlotinib plus sunitinib in adults with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 96:219–230
- Sathornsumetee S, Desjardins A, Vredenburgh JJ, McLendon RE et al (2010) Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol* 12:1300–1310
- Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J et al (2001) Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 19:3267–3279
- Schaiquevich P, Panetta JC, Throm S et al (2008) Pharmacokinetic analysis of erlotinib and OSI-420 in pediatric patients with malignant gliomas (Abstract). *Nature* 83:S51
- Togashi Y, Masago K, Masuda S, Mizuno T et al (2012) Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 70:399–405
- Vivanco I, Ian Robins H, Rohle D, et al. Differential sensitivity of glioma-versus lung cancer-specific EGFR mutations to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Discov.* 2012;2:458
- Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J et al (2012) Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by high-resolution sequencing. *New Engl J Med* 366:883–892
- Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, TCGA Research Network et al (2013) The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* 155:462–477
- Yoshimoto K, Dang J, Zhu S, Nathanson D et al (2008) Development of a Real-time RT-PCR assay for detecting EGFRvIII in glioblastoma samples. *Clin Cancer Res* 14:488–493
- Bianco R, Shin I, Ritter CA et al (2003) Loss of PTEN/MMAC1/TEP in EGF receptor-expressing tumor cells counteracts the anti tumor action of EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* 22:2812–2822
- Pallares J, Bussaglia E, Martínez-Guitarte JL, Dolcet X, Llobet D, Rue M, Sanchez-Verde L, Palacios J, Prat J, Matias-Guiu X (2005) Immunohistochemical analysis of PTEN in endometrial carcinoma: a tissue microarray study with a comparison of four commercial antibodies in correlation with molecular abnormalities. *Mod Pathol* 18:719–727
- Lv S, Teugels E, Sadones J, De Brakeleer S, Duerinckx J, Du Four S, Michotte A, De Grève J, Neyns B (2012) Correlation of EGFR, IDH1 and PTEN status with the outcome of patients with recurrent glioblastoma treated in a phase II clinical trial with the EGFR-blocking monoclonal antibody cetuximab. *Int J Oncol* 41:1029–1035



Nonsurgical treatment of recurrent glioblastoma

O. Gallego MD

ABSTRACT

Standard treatment for glioblastoma multiforme is surgery followed by radiotherapy and chemotherapy, generally with temozolomide. However, disease recurs in almost all patients. Diagnosis of progression is complex given the possibility of pseudoprogression.

The Response Assessment in Neuro-Oncology criteria increase the sensitivity for detecting progression. Most patients will not be candidates for new surgery or re-irradiation, and anticancer drugs are the most common approach for second-line treatment, if the patient's condition allows. Antiangiogenics, inhibitors of the epidermal growth factor receptor, nitrosoureas, and re-treatment with temozolomide have been studied in the second line, but a standard therapy has not yet been established. This review considers currently available medical treatment options for patients with glioblastoma recurrence.

Key Words Glioblastoma, chemotherapy, recurrent disease

Curr Oncol. 2015 Aug;22(4):e273-e281

www.current-oncology.com

INTRODUCTION

The annual incidence of glioblastoma multiforme (GBM) is about 3.19 cases per 100,000 population, and average age at diagnosis is 64 years¹. Most patients with GBM survive approximately 1 year, and only 5% live for more than 5 years. Although first-line treatment has been clearly defined since 2005, no standard second-line treatment has yet been determined². No prevention strategy is known, but several possible risk factors have been discussed. The use of cell-phones, for example, has triggered much debate³. Another possible risk factor is prior exposure to radiotherapy for the treatment of disorders such as leukemia. Neurofibromatosis (types 1 and 2), Turcot syndrome, and Li-Fraumeni syndrome are also known to increase the risk of GBM.

Most treatments cannot eradicate all tumour cells, explaining the high rate of progression. Surgery is often insufficient, given the diffuse nature of the disease. Chemotherapy also has major limitations. Because most drugs cannot cross the blood-brain barrier, penetration into brain cells is limited. The great heterogeneity of the cells in brain tumours is another reason that treatments are of limited efficacy⁴.

Survival in newly diagnosed patients has increased slightly, to 9.7 months in 2005–2008 [since the introduction of temozolomide (TMZ)] from 8.1 months in 2000–2003^{1,2}. Standard treatment for GBM consists of maximal

surgical resection followed by 6 weeks of radiotherapy (dose: 60 Gy), together with concomitant chemotherapy with TMZ (75 mg/m² daily). Once chemoradiotherapy is complete, a minimum of 6 months of adjuvant treatment with TMZ is started (dose: 150–200 mg/m² for 5 days every 28 days)⁵.

Prognosis and response rates with TMZ are known to be better in patients presenting with a methylated *MGMT* promoter gene⁵. Survival of patients with methylated *MGMT* is 21.7 months compared with 15.3 months for patients with a non-methylated gene⁶. Recent clinical trials in elderly patients (more than 65 years of age) diagnosed with GBM showed that TMZ is not inferior to radiotherapy. Patients with *MGMT* promoter methylation experienced the best results, facilitating decision-making in this fragile elderly population⁷.

The results of two phase III clinical trials—RTOG and AVAGLIO—were recently reported. Those studies investigated the addition of bevacizumab to standard treatment with TMZ. No increase in overall survival (OS) was observed, but disease-free survival increased. That finding caused considerable debate with respect to whether the combination is cost-effective in first-line treatment^{8,9}.

Several clinical studies have looked at the use of various drugs: for example, integrin inhibitors (cilengitide), other antiangiogenics (cediranib), and vaccines against the epidermal growth factor receptor [EGFR—specifically EGFR

Correspondence to: Oscar Gallego, Medical Oncology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Autonomous University of Barcelona, Mas Casanovas 90, 4a plta., Barcelona 08041 Spain.
E-mail: ogallego@santpau.cat ■ DOI: <http://dx.doi.org/10.3747/co.22.2436>

variant III (EGFRVIII), which is detected in 30% of patients]. Another innovative strategy in research is application of the NovoTTF-110A device (Novocure, St. Helier, Jersey Isle) for several hours daily. The NovoTTF-110A delivers alternating intermediate-frequency electrical fields (100–300 kHz) as an adjunct to standard treatment. Immunotherapy has not demonstrated any conclusive results to date².

RECURRENCE

Diagnosis

Radiologic diagnosis with magnetic resonance imaging is the reference tool for follow-up of GBM. Follow-ups are typically performed every 2–3 months. Criteria to assess progression have been established by the Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group¹⁰ (Tables I–III). Pseudoprogression is not uncommon in the first months after radiotherapy, having an incidence of about 20%–30% in patients who continue treatment with TMZ and radiotherapy. Pseudoprogression phenomena are the result of radionecrosis, which is characterized by disruption of the blood–brain barrier, edema, and mass effect, simulating true progression.

To date, and because of the challenges in assessing response, clinical trials in brain tumours have generally used a primary endpoint of progression-free survival [PFS (median or at 6 months)]. Progression is therefore the main endpoint for evaluating response, and in that respect, the Response Assessment in Neuro-Oncology criteria have established accurate data.

Treatment

After failure of initial treatment, therapeutic options in GBM are limited. There is no standard treatment for recurrent GBM. Progression-free survival after recurrence or progression is approximately 10 weeks, and OS is 30 weeks. Surgery, when feasible, is recommended, but no robust data supporting an increase in survival are available¹¹. Repeat surgery can help to improve symptom control, confirm the diagnosis, and rule out pseudoprogression or radionecrosis. Approximately 25% of patients are considered for surgery after recurrence. A favourable prognosis has been reported in female patients less than 70 years of age with tumours of approximately 50 cm³ and with a good performance status¹².

In certain situations, such as total resection, repeat surgery can allow for intralesional chemotherapy with carmustine wafers (Gliadel: Arbor Pharmaceuticals, Atlanta, GA, U.S.A.), an approach that can increase time to progression⁴. Gliadel wafers are implants for intracranial use that contain carmustine, a nitrosourea alkylating agent, and polyeprosan, a biodegradable copolymer that controls release of the carmustine. The wafers were approved in 2002 by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for newly diagnosed high-grade glioma. In 1995, Gliadel wafers had been approved by the FDA for the treatment of recurrent GBM.

A prospective randomized placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of Gliadel wafers randomly assigned 222 patients with recurrent malignant brain

TABLE I Determining first progression, depending on time from initial chemoradiotherapy¹⁰

Timing of progressive disease from completion of chemoradiotherapy	Definition
<12 Weeks after	Progression can be defined using diagnostic imaging only if new enhancement occurs outside the radiation field (beyond the high-dose region or the 80% isodose line) or if unequivocal evidence of viable tumour is obtained on histopathologic sampling (for example, >70% tumour cell nuclei in solid tumour areas, high or progressive increase in the MIB1 proliferation index compared with prior biopsy, or evidence for histologic progression or increased anaplasia in tumour). Given the difficulty of differentiating true progression from pseudoprogression, clinical decline alone—in the absence of radiographic or histologic confirmation of progression—will not be sufficient for definition of progressive disease in the first 12 weeks after completion of concurrent chemoradiotherapy.
≥12 Weeks after	<ol style="list-style-type: none"> 1. A new contrast-enhancing lesion outside of the radiation field on declining, stable, or increasing doses of corticosteroids. 2. Increase by 25% or more in the sum of the products of the perpendicular diameters from the first post-radiotherapy imaging (or subsequent imaging showing a smaller tumour size) to the imaging at 12 weeks or later on stable or increasing doses of corticosteroids. 3. Clinical deterioration not attributable to concurrent medication or comorbid conditions is sufficient to declare progression on current treatment, but not for entry onto a clinical trial for recurrence. 4. For patients receiving antiangiogenic therapy, a significant increase in a T2 or FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) non-enhancing lesion can also be considered progressive disease. The increased T2 or FLAIR must have occurred compared with baseline imaging or the best response after initiation of therapy, with the patient on stable or increasing doses of corticosteroids, and must not be a result of comorbid events (for example, effects of radiation therapy, demyelination, ischemic injury, infection, seizures, postoperative changes, or other treatment effects).

TABLE II Criteria for response assessment incorporating magnetic resonance imaging and clinical factors¹⁰

Response	Criteria
Complete	<p>Requires all of</p> <ul style="list-style-type: none"> complete disappearance of all enhancing measurable and non-measurable disease sustained for at least 4 weeks. no new lesions. stable or improved non-enhancing [T2 or FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery)] lesions. patient off corticosteroids (or on physiologic replacement doses only). clinical stability or improvement. <p>Patients with non-measurable disease only cannot have a complete response; the best possible response is stable disease.</p>
Partial	<p>Requires all of</p> <ul style="list-style-type: none"> 50% or greater decrease compared with baseline in the sum of the products of the perpendicular diameters of all measurable enhancing lesions sustained for at least 4 weeks. no progression of non-measurable disease. no new lesions. stable or improved non-enhancing (T2 or FLAIR) lesions compared with baseline imaging, with patient on same or lower dose of corticosteroids. a corticosteroid dose at the time of the scan evaluation that is no greater than the dose at time of baseline imaging. clinical stability or improvement. <p>Patients with non-measurable disease only cannot have a partial response; the best possible response is stable disease.</p>
Stable disease	<p>Requires all of</p> <ul style="list-style-type: none"> disqualification of complete response, partial response, or progression. stability of non-enhancing (T2 or FLAIR) lesions compared with baseline imaging, with patient on the same or a lower dose of corticosteroids. <p>In the event that the corticosteroid dose was increased for new symptoms and signs without confirmation of disease progression on neuroimaging, and that subsequent follow-up imaging shows that the increase in corticosteroids was required because of disease progression, the last imaging considered to show stable disease will be the imaging obtained when the corticosteroid dose was equivalent to the baseline dose.</p>
Progression	<p>Any of</p> <ul style="list-style-type: none"> 25% or greater increase in sum of the products of the perpendicular diameters of enhancing lesions compared with the smallest tumour measurement obtained (either at baseline, if no decrease; or at best response) on stable or increasing doses of corticosteroids. significant increase in T2 or FLAIR non-enhancing lesion on stable or increasing doses of corticosteroids compared with baseline scan or best response after initiation of therapy.

^a Not caused by comorbid events (for example, radiation therapy, demyelination, ischemic injury, infection, seizures, postoperative changes, or other treatment effects); any new lesion; clear clinical deterioration not attributable to other causes apart from the tumour (for example, seizures, medication adverse effects, complications of therapy, cerebrovascular events, infection, and so on) or changes in corticosteroid dose; failure to return for evaluation as a result of death or deteriorating condition; or clear progression of non-measurable disease.

TABLE III Summary of the proposed Response Assessment in Neuro-Oncology criteria¹⁰

Criterion	Complete response	Partial response	Stable disease	Progressive disease
T1 Gd-enhancing disease	None	≥50% ↓	<50% ↓ but <25% ↑	≥25% ↑ ^a
T2 or FLAIR	Stable or ↓	Stable or ↓	Stable or ↓	↑ ^a
New lesion	None	None	None	Present ^a
Corticosteroids	None	Stable or ↓	Stable or ↓	Not applicable ^b
Clinical status	Stable or ↑	Stable or ↑	Stable or ↑	↓ ^a
Requirement for response	All	All	All	Any ^a

^a Progression occurs when this criterion is present.

^b In the absence of persistent clinical deterioration, an increase in corticosteroids alone will not be taken into account in determining progression. FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery.

tumours requiring re-operation to receive surgically implanted biodegradable polymer discs with or without carmustine. Median survival was 31 weeks in the 110 patients who received carmustine polymers compared with 23 weeks in the 112 patients who received placebo wafers (hazard ratio: 0.67; $p = 0.006$ after accounting for the effects of prognostic factors). In patients with GBM, 6-month survival was almost 50% greater in those treated with carmustine wafers than in those treated with placebo [mortality: 47 of 73 (64%) vs. 32 of 72 (44%); $p = 0.02$]. No clinically important adverse reactions related to the carmustine wafers were observed, either in the brain or systemically. Interstitial chemotherapy delivered by polymer wafer directly to brain tumours at the time of surgery seems to be a safe and effective treatment for recurrent malignant glioma after repeat intervention¹³.

Re-irradiation is another option to be considered, taking into account recent advances in radiotherapy techniques. The topic of re-irradiation is generally controversial because of the risk of toxicity. In fact, the high radiotherapy dose typically applied in the first line to reduce the risk of in-field relapse (about 60 Gy) generally hampers use of a second full-dose radiotherapy course. However, re-irradiation has been shown to be of value after local relapse. The literature provides consistent data supporting both the feasibility and the survival-lengthening capability of radiation compared with supportive care only. Some studies suggest a benefit for the treatment of recurrence. A published case series reported an increase in os of 79% at 6 months and 30% at 1 year with re-irradiation. Re-irradiation can be considered in selected patients with a Karnofsky performance status above 60%, a major lesion size below 40 mm, and progression more than 6 months after surgery. The dose most frequently reported, with or without modulated intensity, falls in the range of 30–60 Gy¹⁴.

Multiple chemotherapy options are available for second-line treatment, but no standard of care has been established. Results reported so far have been generally discouraging in terms of os; furthermore, the impact of the treatments on quality of life in patients is difficult to evaluate.

The next few sections describe the most relevant trials performed to date with respect to the medical treatment of recurrent GBM. It must be emphasized that certain patients will be candidates only for symptomatic treatment because of poor general condition or comorbidities. Ensuring appropriate management and support for the complications that typically occur during the course of the disease (convulsions, thrombosis, and cognitive deterioration) is essential.

NITROSOUREAS AND ALKYLATING AGENTS IN MONOTHERAPY

Nitrosoureas are alkylating agents characterized by high lipophilicity, allowing them to cross the blood–brain barrier. The first drugs of this type to be used in the treatment of GBM were carmustine, lomustine, and nimustine. Procarbazine has also been used in monotherapy and in combination with lomustine. The main toxicities of these agents are renal, hepatic, and pulmonary (fibrosis).

In 1999, TMZ was described as beneficial for patients with recurrent GBM before treatment with nitrosoureas¹⁵. Because TMZ's tolerability as second-line treatment was good, it was later studied in the first line, with Stupp *et al.*⁵ showing in 2005 that TMZ in combination with radiotherapy was the most effective schedule for GBM treatment to that date. Temozolomide is now the accepted standard for first-line treatment. Nimustine in monotherapy in pre-treated patients or in combination with teniposide or cytarabine has yielded a 6-month PFS (PFS-6) of 20%, with a median os of 6.7 months¹⁶.

Two phase II clinical trials^{17,18} and a retrospective study¹⁹ assessed the efficacy of carmustine monotherapy in recurrent GBM. The reported PFS-6 was in the range 13.0%–17.5%, and median os ranged from 5.1 months to 7.5 months.

A phase III clinical trial²⁰ evaluated enzastaurin using lomustine as a control (92 patients, 70 at first recurrence), finding a PFS-6 of 19% and a global median os of 7.1 months. Grade 3 and 4 hematologic toxicity was frequent (50% of patients), and the efficacy of enzastaurin in recurrent GBM was determined to be negative.

The nitrosourea fotemustine has been investigated mainly in Italy and France. Several phase II studies using various schedules of the drug have been published, showing a PFS-6 in the range of 20.9%–61% and a median os of 6–11 months. The best toxicity profile was found with use of the schedule set out by Addeo *et al.*²¹. Phase III studies are needed to ascertain the value of their encouraging schedule in second-line treatment.

Several studies have assessed TMZ as monotherapy, but few were prospective or randomized. Some studies have evaluated extended-dose TMZ schemes so as to increase depletion of O⁶-alkylguanine DNA alkyltransferase (MGMT). Other studies have compared the TMZ monotherapy schedules with the standard TMZ schedule (150–200 mg/m² for 5 days every 4 weeks)^{22–24}. Results with extended metronomic TMZ schedules of 75–100 mg/m² daily have also been reported^{25–29}. A phase II clinical trial (Wick *et al.*³⁰) assessed a TMZ schedule of 7 days on and 7 days off treatment, resulting in modest efficacy without a relevant increase in toxicity. The authors reported a response rate of 10%, a PFS-6 of 48%, and a median time to progression of 21 weeks. In the foregoing clinical trials, half the patients had received prior chemotherapy, mainly nitrosoureas. A total of 372 patients had not received prior TMZ. Reported values for PFS-6 ranged between 18% and 48%, and median os was in the range 5.4–9.9 months.

In recent years, several clinical trials in patients treated with TMZ in the first and second line have been reported. The second-line schedules ranged from 7 days on and 7 days off to 21 days on and 7 days off, and reported PFS-6 values in the range 26%–58.3% and median os durations of 5.1–13 months, depending on the study^{25–29}. Relevantly, Perry *et al.*²⁸ analyzed the efficiency of TMZ in second-line treatment based on time to first progression. Patients defined as early TMZ (progression while receiving adjuvant TMZ and before completion of 6 cycles) had a PFS-6 of 27% and a median os of 3.6 months. For patients with progression after receiving 6 cycles of adjuvant TMZ, PFS-6 was 7.4%, and median os was 1.8 months. Nevertheless, those who started taking

TMZ again after a treatment-free interval experienced a PFS-6 of 35.7% and a median OS of 3.7 months. The authors pointed to pseudoprogression as a possible explanation for the unbalanced results. The average survival time from completion of radiotherapy was 5.2 months, which indeed minimizes the effect of pseudoprogression.

Other studies have compared TMZ with other drugs. In a comparison with procarbazine³¹, the PFS-6 was 21% for TMZ and 8% for procarbazine, with a median OS in the TMZ arm that was longer by 1.5 months. The DIRECTOR trial evaluated two regimens of dose-dense TMZ (120 mg/m² daily 1 week on and 1 week off vs. 80 mg/m² daily 3 weeks on and 1 week off) in patients after first recurrence and after at least 2 cycles of TMZ³². The main toxicities after the reintroduction of TMZ in second-line treatment were grades 3 and 4 hematologic events. Wick *et al.*³⁰ reported that the safety profile of the various dose-dense TMZ schedules is similar to those of the classic 5-day schedule, the main difference being an increase in lymphopenia. However, no clear evidence of cumulative toxicity has emerged. It can be concluded from all these studies that no clear evidence suggests superiority for the metronomic schedules over the standard TMZ schedule.

Patients with methylated *MGMT* experience better results in terms of PFS and OS after second-line treatment with alkylating drugs. Compared with patients having a non-methylated gene, such patients also have a higher probability of achieving a radiologic response. A patient's *MGMT* methylation status can change with the clinical evolution of GBM; however, a clinical trial in 80 patients with recurrent GBM found that *MGMT* status changed in only 11.2% of patients, indicating that a re-evaluation of *MGMT* status is not necessary when patients progress.

COMBINATIONS WITH ALKYLATING AGENTS

A combination of procarbazine, lomustine, and vincristine resulted in a PFS-6 of 30%–38% and a median OS of 7.6–7.9 months, with grade 3 or 4 hematologic toxicity of 26%³³. In a phase III clinical trial, Bachelor *et al.*³⁴ assessed the value of an angiogenesis inhibitor in 325 patients. The three arms of the trial were allocated 2:2:1 to cediranib 30 mg monotherapy, cediranib 20 mg plus lomustine 110 mg/m², and lomustine 110 mg/m² plus placebo respectively. The primary endpoint was PFS-6, and no significant differences between the arms were observed. In 129 patients, lomustine in combination with cediranib resulted in a PFS-6 of 34.5% and an OS of 9.4 months, similar to results with lomustine monotherapy, but with major hematologic toxicity for the combination. In a study by Gaviani *et al.*³⁵ evaluating the combination of TMZ and fotemustine in 10 patients, major hematologic toxicity invalidated the combination. A combination of daily TMZ (50 mg/m²) and sorafenib showed only modest efficacy (1 response in 32 patients) and a very low PFS-6 of 9.4%³⁶.

A retrospective study in 28 patients tested a combination of TMZ (10 mg/m² twice daily) and celecoxib (200 mg daily), achieving a PFS-6 of 43%³⁷. Of the 28 patients, 68% underwent surgical resection before treatment. The main toxicity in the study was lymphopenia. Temozolomide in combination with O⁶-benzylguanine (an agent that induces

MGMT depletion) was studied in 34 patients³⁸. The PFS-6 achieved in that study was modest (9%), with a median OS of 4.5 months.

Combinations do not appear to add any benefit to TMZ alone.

TREATMENT WITH ANTIANGIOGENICS

Antiangiogenics have been very promising agents for the second-line treatment of recurrent GBM.

Bevacizumab is a monoclonal antibody with activity against the vascular endothelial growth factor (VEGF). It was approved by the FDA in 2009 for the treatment of the GBM on the basis of two phase II clinical trials that, in comparisons with historical controls, showed high response rates and superior duration of response. By contrast, the European Medicines Agency has not approved bevacizumab because of the lack of a comparison against a control drug. Three phase II clinical trials and a retrospective study evaluated bevacizumab monotherapy in patients pretreated with TMZ after progressive disease^{39–42}. Bevacizumab was dosed intravenously at 10 mg/kg every 2 weeks in two of the studies and at 15 mg/kg every 3 weeks in the third⁴¹. In those studies, the PFS-6 ranged from 25% to 42.6%, and the OS, from 6.5 months to 9.2 months. The radiologic response in the studies was very encouraging, with 62 of 183 patients achieving a response (33.9%). The most frequent grades 3 and 4 toxicities were hypertension, thromboembolic events, and fatigue.

Available data have not shown that monotherapy is better than combination treatment. Bevacizumab has been used in combination with irinotecan, carboplatin, etoposide, and TMZ. The best results so far have been achieved in combination with irinotecan. Irinotecan was dosed at 125 mg/m² every 2 weeks or at 340 mg/m² if patients were receiving anti-epileptics. The reported PFS-6 ranged from 30.0% to 50.3%, and the OS, from 6.1 months to 9.7 months⁴³. One of the most controversial issues in the use of bevacizumab is duration of treatment. Most patients are treated until progression—that is, for an average of 4–6 months. Bevacizumab has an anti-edema effect that allows for a decrease in the administration of corticosteroids, with a consistent minimization of the related side effects. However, interruption of bevacizumab is associated with a rebound effect, and some authors consider that extending treatment until progression increases OS.

A phase II trial studied a triple-therapy approach using bevacizumab, irinotecan, and cetuximab⁴⁴. The response rate was 34%, the PFS-6 was 33%, and the OS was 7 months. Another triple combination tested was bevacizumab, carboplatin, and etoposide⁴⁵; results were similar to those in other studies (PFS-6: 22%; OS: 6.9 months). Reardon *et al.*⁴⁶ evaluated the efficacy of bevacizumab and etoposide in 27 patients, reporting a PFS-6 of 44.4% and a median OS of 10.2 months. Patients with high overexpression of VEGF (30% of the cohort) experienced better PFS.

Sathornsumetee *et al.*⁴⁷ evaluated bevacizumab in combination with erlotinib in a phase II trial in 24 patients who had received prior TMZ. Those authors reported a PFS-6 of 29% and an OS of 10.3 months, results that are similar to those achieved with bevacizumab monotherapy.

In BELOB, another recently reported open-label randomized controlled study, 148 eligible patients were randomly assigned to one of three treatment arms: 10 mg/kg bevacizumab every 2 weeks until progression, plus 110 mg/m² lomustine every 6 weeks for 6 cycles (52 patients); 10 mg/kg bevacizumab every 2 weeks until progression (50 patients); or 110 mg/m² lomustine every 6 weeks for 6 cycles (46 patients). At 9 months, the os rates were 59% [95% confidence interval (CI): 43% to 72%] in the combination arm with the lower dose of lomustine; 43% (95% CI: 29% to 57%) in the single-agent lomustine arm; and 38% (95% CI: 25% to 51%) in the single-agent bevacizumab arm. The PFS-6 rate, a secondary endpoint of the trial, also favoured the combination arm at 41%, compared with 13% in the single-agent lomustine arm and 16% in the single-agent bevacizumab arm. Median survival was 11 months in the combination arm compared with 8 months in the other two arms. A phase III trial comparing a combination of bevacizumab and lomustine with single-agent lomustine for the treatment of recurrent GBM is ongoing⁴⁸.

A multicentre open-label randomized (2:1) phase II trial has since been published (AVAREG study). The regimen in that study was bevacizumab 10 mg/kg every 2 weeks, or fotemustine 75 mg/m² on days 1, 8, and 15 followed (after a 34-day interval) by fotemustine 100 mg/m² every 3 weeks. The primary endpoint was os at 6 months. The bevacizumab arm enrolled 59 patients with recurrent GBM; the fotemustine arm enrolled 21. The 6-month os was 62.1% in patients treated with bevacizumab and 73.3% in patients treated with fotemustine. The 9-month os was 37.9% and 46.7% in the bevacizumab and fotemustine arms respectively. Median os was 7.3 months (95% CI: 5.8 to 9.2 months) in the bevacizumab arm and 8.7 months in the fotemustine arm⁴⁹.

Other antiangiogenic drugs have also been tested. As mentioned earlier, results of a phase III clinical trial with cediranib were negative. Another antiangiogenic agent that has been tested is aflibercept⁵⁰. In 42 patients at first recurrence, assessment of single-agent aflibercept showed minor efficacy (PFS-6: 7.7%). The most frequently reported grade 3 toxicities were asthenia and hypertension. Also tested recently was the Met, VEGFR2, and Ret inhibitor called XL184 (cabozantinib). Studied at doses of 125 mg or 175 mg daily in 124 patients with recurrent GBM⁵¹, it resulted in PFS-6 rates of 25% (125 mg dose) and 21% (175 mg dose). Toxicities reported were fatigue (23%), hypophosphatemia (10%), increased lipases (10%), migraine, lymphopenia, and convulsion (9%).

Treatment for GBM, the most common primary malignant brain tumour in adults, remains a significant unmet need in oncology. Historically, cytotoxic treatments provided little durable benefit, and tumours recurred within several months, spurring a substantial research effort to establish more effective therapies for both newly diagnosed and recurrent GBM. In that context, antiangiogenic therapy emerged as a promising treatment strategy because GBM is a highly vascular tumour. In particular, GBM overexpresses VEGF, a pro-angiogenic cytokine. Many studies have demonstrated promising radiographic response rates, delayed tumour progression, and a relatively safe profile for anti-VEGF agents. However, randomized

phase III trials conducted to date have failed to show an os benefit for antiangiogenic agents alone or in combination with chemoradiotherapy. Those results indicate that antiangiogenic agents might not be beneficial in unselected populations of patients with GBM. Unfortunately, biomarker identification has lagged behind the process of drug development, and no validated biomarker for patient stratification exists. However, hypothesis-generating data from phase II trials that reveal an association between increased perfusion or oxygenation (that is, the consequences of vascular normalization) and survival suggest that early-imaging biomarkers could help to identify the subset of patients who will most likely benefit from anti-VEGF agents.

INHIBITORS OF EGFR: MONOTHERAPY OR COMBINATION?

The response to inhibition of EGFR in GBM has been studied with inconclusive results. The first study, by Ritch *et al.*⁵², tested gefitinib, but obtained no responses. Studies by Mellinghoff *et al.*⁵³ and Haas-Kogan *et al.*⁵⁴ reported encouraging results. Mellinghoff *et al.* concluded that co-expression of EGFRVIII with preservation of PTEN determined by immunohistochemistry was associated with a high response rate (about 50%) to EGFR inhibition. In a series of 41 patients, Haas-Kogan *et al.* reported observing 8 responses in individuals who expressed high levels of EGFR and low levels of Akt. A recent prospective study of erlotinib⁵⁵ did not reproduce the latter findings. Conducted in patients with recurrent GBM and with co-expression of EGFRVIII and PTEN determined by immunohistochemistry, that study reported an os of 7 months and a PFS of 3 months.

In most trials in recurrent patients treated with EGFR inhibitors, results were negative. A phase II clinical trial by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized 110 patients to treatment with erlotinib ($n = 54$) or to chemotherapy with TMZ or carmustine ($n = 56$). The PFS-6 was 12% in patients treated with erlotinib and 24% in patients receiving control chemotherapy, with similar survival in both arms. Response was worse in the 13 patients with EGFRVIII mutations. The authors concluded that response to erlotinib does not correlate with EGFR or EGFRVIII¹⁷. Yung *et al.*⁵⁶ treated 48 patients with erlotinib and reported a response rate of 6.3%, an os of 7 months, and a PFS of 3 months. Amplification of EGFR was not related to an increase in response. Raizer *et al.*⁵⁷ published similar results after treating 53 GBM patients with erlotinib. In their study, PFS was 2 months. Those disappointing results moved some investigators to assess different combinations. Nguyen *et al.*⁵⁸ reported on 19 patients treated with everolimus and gefitinib in a phase I/II clinical trial; their PFS was 2.6 months, similar to that achieved with monotherapy. Doherty *et al.*⁵⁹ assessed 28 patients who were treated with EGFR inhibitors (erlotinib, gefitinib) in combination with sirolimus, an inhibitor of mTOR (mammalian target of rapamycin). Those authors found that 19% of patients achieved a partial response and 50% experienced stable disease. The PFS-6 was 25%. A phase II study by De Groot *et al.*⁶⁰ used a combination of carboplatin and erlotinib in patients with recurrence. Of 43 assessable patients, 1 achieved

a partial response; another 20 patients (47%) experienced stable disease for an average of 12 weeks. Median PFS duration was 9 weeks, and the PFS-6 rate was 14%. Median OS was 30 weeks. The carboplatin–erlotinib regimen was well tolerated, with some patients experiencing grade 3 and 4 toxicities of fatigue, leucopenia, thrombocytopenia, and rash that required dose reductions.

The combination of TMZ with afatinib (40 mg daily), an irreversible inhibitor of mutated EGFR, achieved good results. The PFS-6 for combination therapy was 10%; it was 3% for afatinib monotherapy. The main grade 3 toxicities were diarrhea and skin toxicity⁶¹.

Little is known about the pharmacokinetics of erlotinib. After treatment with erlotinib at the usual dose of 150 mg, the average levels of erlotinib and OSI-420 (a metabolite) in cerebrospinal fluid were 54 ± 30 ng/mL and 10.8 ± 8.2 ng/mL respectively. The average percentage of the dose that reached the cerebrospinal fluid was $5.1\% \pm 1.9\%$ for erlotinib and $5.8\% \pm 3.6\%$ for OSI-420. Those discouraging results^{62,63} probably explain why the usual dose is inadequate in the clinical setting. Vivanco *et al.*⁶⁴ showed that the most frequent mutation of EGFR in GBM is relatively insensitive to erlotinib, being more sensitive to other EGFR inhibitors (for example, HKI-272 or lapatinib).

IMMUNOTHERAPY

Phase I and II trials have studied the immunotherapeutic approach in GBM, with encouraging results. Phase III trials with anti-EGFR vaccines are currently underway, but results are not yet available.

An excellent review of all the trials of immunotherapy in GBM suggests that vaccination is safe in terms of side effects and effectivity⁶⁵. Trials of adjuvant therapy using autologous loaded dendritic cells and antigen-presenting cells have reported PFS and OS increases in patients on first-line treatment and with recurrent GBM.

Immunotherapy using dendritic cell vaccination in recurrent GBM has been assessed in twelve studies (including four with a control arm). In seven of the studies, the immunotherapy arm experienced better results in terms of OS. In ten of the studies, median OS ranged from 38 weeks to 138 weeks. As cited in Bregy *et al.*⁶⁶, the best results for median OS were reported by Chang *et al.* (138 weeks), Yu *et al.* (133 weeks), and Yamanaka *et al.* (111 weeks). Those three studies had in common vaccination given immediately after surgery.

OTHER AGENTS

A great number of agents, especially those that act on specific molecular targets, have been evaluated in the treatment of recurrent GBM.

Cilengitide is an inhibitor of integrin $\alpha V\beta 3$ and $\alpha V\beta 5$. In a clinical trial involving 40 patients, cilengitide showed minor toxicity and modest activity in monotherapy, with a PFS-6 of 15% and a global survival of 9.9 months at a dose of 2000 mg twice daily⁶⁷. Another study involving 26 patients found a PFS-6 of 12%.

Inhibitors of EGFR and platelet-derived growth factor receptor have been investigated, as have agents that

modulate transduction routes, directly disabling mTOR, phosphoinositide 3-kinase, histone deacetylase, and farnesyltransferase—although with discouraging results⁴.

A novel approach to the treatment of recurrence has been the use of intermediate-frequency electrical fields (NovoTTF-100A). Results in the treatment of GBM were reported by Stupp *et al.*⁶⁸ in 2012. Those authors reported efficacy similar to the modest results reached with various schedules of second-line chemotherapy. A late-breaking abstract on NovoTTF-100A presented at the 2014 Society for Neuro-Oncology conference showed statistically significant PFS and OS advantages in first-line therapy⁶⁹. Specifically, of 700 patients enrolled in the EF-14 trial, the first 315 were analyzed, with the authors indicating that, compared with TMZ alone, treatment with the NovoTTF-100A plus TMZ was associated with an improvement in PFS (median: 7.1 months vs. 4.0 months; hazard ratio: 0.63; $p = 0.001$). Overall survival was also extended with use of the NovoTTF-100A (median: 19.6 months vs. 16.6 months with TMZ alone, for a gain of 3 months; hazard ratio: 0.75; $p = 0.034$). Those findings could potentially change the first-line therapy standard; however, treatment in the second line will continue to lack a clear option.

SUMMARY

Over recent years, multiple drugs have been assessed for the treatment of recurrent GBM, in monotherapy and in combination. The most recent studies have included mainly patients treated with first-line TMZ. Most trials lack a control arm. The primary endpoints reported are PFS-6 and OS. Response assessment in the trials is a highly controversial issue, because some experts claim that the use of the Response Assessment in Neuro-Oncology criteria are more accurate and convenient than the classical Macdonald criteria. Whichever method of assessment is used, ruling out pseudoprogression is not easy.

Most trials have reported only modest increases in PFS and minimal or even doubtful increases in OS. In the assessment of new drugs, OS is the most relevant endpoint, although results can be influenced by many events, such as repeat surgery.

In conclusion, in present-day practice, treatment of recurrent GBM should be individualized according to performance status, age, tumour histology, biomarkers, the possibility for repeat surgery, time to recurrence, and response to prior treatment. Enrolment of patients into well-designed clinical trials is recommended to advance knowledge of the disease and to maximize clinical benefit for patients.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was performed within the framework of the Doctorate in Medicine of the Universitat Autònoma of Barcelona.

CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURES

I have read and understood *Current Oncology's* policy on disclosing conflicts of interest, and I declare that I have none.

AUTHOR AFFILIATIONS

*Medical Oncology, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain.

REFERENCES

- Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS). *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004–2007*. Hinsdale, IL: CBTRUS; 2011. [Available online at: <http://www.cbtrus.org/2011-NPCR-SEER/WEB-0407-Report-3-3-2011.pdf>; cited 28 June 2012]
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers*. Ver. n.s. Fort Washington, PA: NCCN; 2014. [Current version available online at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf (free registration required); cited 1 June 2015]
- Little MP, Rajaraman P, Curtis RE, *et al*. MS Mobile phone use and glioma risk: comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States. *BMJ* 2012;344:e1147.
- Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma—are we there yet? *Neuro Oncol* 2013;15:4–27.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, *et al*. on behalf of the EORTC Brain Tumor and Radiotherapy Groups, and the NCIC Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987–96.
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, *et al*. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997–1003.
- Wick W, Platten M, Meisner C, *et al*. on behalf of the NOA-08 Study Group of the Neuro-Oncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:707–15.
- Chinot OL, Wick W, Mason W, *et al*. Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370:709–22.
- Gilbert MR, Dignam J, Won M, *et al*. RTOG 0825: phase III double-blind placebo-controlled trial evaluating bevacizumab (Bev) in patients (Pts) with newly diagnosed glioblastoma (GBM) [abstract 01]. *J Clin Oncol* 2013;31:. [Available online at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/111571-132>; cited 18 May 2015]
- Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, *et al*. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28:1963–72.
- Barker FG 2nd, Chang SM, Gutin PH, *et al*. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1998;42:709–20.
- Park JK, Hodges T, Arko L, *et al*. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2010;28:3838–43.
- Brem H, Piantadosi S, Burger PC, *et al*. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer–Brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 1995;345:1008–12.
- Torok JA, Wegner RE, Mintz AH, Heron DE, Burton SA. Re-irradiation with radiosurgery for recurrent glioblastoma multiforme. *Technol Cancer Res Treat* 2011;10:253–8.
- Yung WK, Albright RE, Olson J, *et al*. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000;83:588–93.
- Happold C, Roth P, Wick W, *et al*. ACNU-based chemotherapy for recurrent glioma in the temozolomide era. *J Neurooncol* 2009;92:45–8.
- van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, *et al*. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC Brain Tumor Group Study 26034. *J Clin Oncol* 2009;27:1268–74.
- Brandes AA, Tosoni A, Amistà P, *et al*. How effective is BCNU in recurrent glioblastoma in the modern era? A phase II trial. *Neurology* 2004;63:1281–4.
- Reithmeier T, Graf E, Piroth T, Trippel M, Pinsker MO, Nikkhah G. BCNU for recurrent glioblastoma multiforme: efficacy, toxicity and prognostic factors. *BMC Cancer* 2010;10:30.
- Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, *et al*. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1168–74.
- Addeo R, Caraglia M, De Santi MS, *et al*. A new schedule of fotemustina in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma. *J Neurooncol* 2011;102:417–24. [Erratum in: *J Neurooncol* 2011;102:425]
- Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, *et al*. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 2001;12:259–66.
- Brandes AA, Ermani M, Basso U, *et al*. Temozolomide as a second-line systemic regimen in recurrent high-grade glioma: a phase II study. *Ann Oncol* 2001;12:255–7.
- Brandes AA, Ermani M, Basso U, *et al*. Temozolomide in patients with glioblastoma at second relapse after first line nitrosourea–procarbazine failure: a phase II study. *Oncology* 2002;63:38–41.
- Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, *et al*. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 2006;95:1155–60.
- Balmaceda C, Peereboom D, Pannullo S, *et al*. Multi-institutional phase II study of temozolomide administered twice daily in the treatment of recurrent high-grade gliomas. *Cancer* 2008;112:1139–46.
- Berrolcal A, Perez Segura P, Gil M, *et al*. on behalf of the GENOM Cooperative Group. Extended-schedule dose dense temozolomide in refractory gliomas. *J Neurooncol* 2010;96:417–22.
- Perry JR, Bélanger K, Mason WP, *et al*. Phase II trial of continuous dose intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 2010;28:2051–7.
- Hammond A, Norden AD, Lesser GJ, *et al*. Phase II study of dose intense temozolomide in recurrent glioblastoma [abstract 2038]. *J Clin Oncol* 2011;29:. [Available online at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/73944-102>; cited 18 May 2015]
- Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, *et al*. Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol* 2007;25:3357–61.
- Yung WK, Albright RE, Olson J, *et al*. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000;83:588–93.
- Weller M, Tabatabai G, Reifenberger G, *et al*. Dose-intensified rechallenge with temozolomide: one week on/one week off versus 3 weeks on/one week off in patients with progressive or recurrent glioblastoma [abstract TPS154]. *J Clin Oncol* 2010;28:. [Available online at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/TPS154; cited 18 May 2015]
- Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, Dietz K, Dichgans J, Weller M. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology* 2006;66:587–9.
- Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, *et al*. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2013;31:3212–18.

35. Gaviani P, Salmaggi A, Silvani A. Combined chemotherapy with temozolomide and fotemustine in recurrent glioblastoma patients. *J Neurooncol* 2011;104:617–18.
36. Zustovich F, Landi L, Lombardi G, *et al.* Sorafenib plus daily low-dose temozolomide for relapsed glioblastoma: a phase II study. *Anticancer Res* 2013;33:3487–94.
37. Stockhammer F, Misch M, Koch A, *et al.* Continuous low-dose temozolomide and celecoxib in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2010;100:407–15.
38. Quinn JA, Jiang SX, Reardon DA, *et al.* Phase II trial of temozolomide plus O⁶-benzylguanine in adults with recurrent, temozolomide-resistant malignant glioma. *J Clin Oncol* 2009;27:1262–7.
39. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, *et al.* Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4733–40.
40. Kreisl TN, Kim L, Moore K, *et al.* Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:740–5.
41. Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC, *et al.* A phase 2 trial of single agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. *Cancer* 2010;116:5297–305.
42. Chamberlain MC, Johnston SK. Salvage therapy with single agent bevacizumab for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2010;96:259–69.
43. Zhang G, Huang S, Wang Z. A meta-analysis of bevacizumab alone and in combination with irinotecan in the treatment of patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci* 2012;19:1636–40.
44. Hasselbalch B, Lassen U, Hansen S, *et al.* Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial. *Neuro Oncol* 2010;12:508–16.
45. Francesconi AB, Dupre S, Matos M, *et al.* Carboplatin and etoposide combined with bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci* 2010;17:970–4.
46. Reardon DA, Desjardins A, Peters KB, *et al.* Phase 2 study of carboplatin, irinotecan, and bevacizumab for recurrent glioblastoma after progression on bevacizumab therapy. *Cancer* 2011;117:5351–8.
47. Sathornsumetee S, Desjardins A, Vredenburgh JJ, *et al.* Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol* 2010;12:1300–10.
48. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, *et al.* A randomized phase II study of bevacizumab versus bevacizumab plus lomustine versus lomustine single agent in recurrent glioblastoma: the Dutch BELOB study [abstract 2001]. *J Clin Oncol* 2013;31:. [Available online at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/109069-132>; cited 18 May 2015]
49. Brandes A, Fichocchiaro G, Zagonel V, *et al.* Randomized phase II trial AVAREG (ML25739) with bevacizumab (BEV) or fotemustine (FTM) in recurrent GBM: final results from the randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 4):iv137–45.
50. de Groot JF, Lamborn KR, Chang SM, *et al.* Phase II study of aflibercept in recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol* 2011;29:2689–95.
51. Wen PY, Prados M, Schiff D, *et al.* Phase II study of XL184 (BMS 907351), an inhibitor of MET, VEGFR2, and RET, in patients (pts) with progressive glioblastoma (GB) [abstract 2006]. *J Clin Oncol* 2010;28:. [Available online at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/44555-74>; cited 18 May 2015]
52. Rich JN, Reardon DA, Peery T, *et al.* Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2004;22:133–42.
53. Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, *et al.* Molecular determinants of the response of glioblastoma to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:2012–24.
54. Haas-Kogan DA, Prados MD, Tihan T, *et al.* Epidermal growth factor receptor, protein kinase B/Akt, and glioma response to erlotinib. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:880–7.
55. Gallego O, Cuatrecasas M, Benavides M, *et al.* Efficacy of erlotinib in patients with relapsed glioblastoma multiforme who expressed EGFRVIII and PTEN determined by immunohistochemistry. *J Neurooncol* 2014;116:413–19.
56. Yung WK, Vredenburgh JJ, Cloughesy TF, *et al.* Safety and efficacy of erlotinib in first-relapse glioblastoma: a phase II open-label study. *Neuro Oncol* 2010;12:1061–70.
57. Raizer JJ, Abrey LE, Lassman AB, *et al.* on behalf of the North American Brain Tumor Consortium. A phase II trial of erlotinib in patients with recurrent malignant gliomas and nonprogressive glioblastoma multiforme postradiation therapy. *J Neuro Oncol* 2010;12:95–103.
58. Nguyen TD, Lassman AB, Lis E, *et al.* A pilot study to assess the tolerability and efficacy of RAD-001 (everolimus) with gefitinib in patients with recurrent glioblastoma multiforme (GBM) [abstract 1507]. *J Clin Oncol* 2006;24:. [Available online at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/short/24/18_suppl/1507; cited 19 May 2015]
59. Doherty L, Gigas DC, Kesari S, *et al.* Pilot study of the combination of EGFR and mTOR inhibitors in recurrent malignant gliomas. *Neurology* 2006;67:156–8.
60. de Groot JF, Gilbert MR, Aldape K, *et al.* Phase II study of carboplatin and erlotinib (Tarceva, OSI-774) in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2008;90:89–97.
61. Eisenstat DD, Nabors LB, Mason WP, *et al.* A phase II study of daily afatinib (BIBW 2992) with or without temozolomide (21/28 days) in the treatment of patients with recurrent glioblastoma [abstract 2010]. *J Clin Oncol* 2011;29:. [Available online at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/80065-102>; cited 19 May 2015]
62. Schaiquevich P, Panetta JC, Throm S, *et al.* Pharmacokinetic analysis of erlotinib and OSI-420 in pediatric patients with malignant gliomas [abstract]. *Nature* 2008;83:S51.
63. Togashi Y, Masago K, Masuda S, *et al.* Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70:399–405.
64. Vivanco I, Robins HI, Rohle D, *et al.* Differential sensitivity of glioma- versus lung cancer-specific EGFR mutations to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Discov* 2012;2:458–71.
65. Mohme M, Neidert MC, Regli L, Weller M, Martin R. Immunological challenges for peptide-based immunotherapy in glioblastoma. *Cancer Treat Rev* 2014;40:248–58.
66. Bregy A, Wong TM, Shah AH, Goldberg JM, Komotar RJ. Active immunotherapy using dendritic cells in the treatment of glioblastoma multiforme. *Cancer Treat Rev* 2013;39:891–907.
67. Reardon DA, Fink KL, Mikkelsen T, *et al.* Randomized phase II study of cilengitide, an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2008;26:5610–17.
68. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, *et al.* NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012;48:2192–202.
69. Stupp R, Wong E, Scott C, *et al.* Interim analysis of the EF-14 trial: a prospective, multicenter trial of NovoTTF-100A together with temozolomide compared to temozolomide alone in patients with newly diagnosed GBM. *Neuro Oncol* 2014;16(suppl 5):167.

	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X
1	avastin temodal GEINO 9	sutent geino8	REIRRADI ACIÓN	recirugia	gliadel	Precio QT	Precio RT	Precio CG	Precio total	PRECIO QT 2 LÍNEA	PRECIO QT 2A SIN GLIADEL
2				1	8	15920	4989	14252	35161	11747	2527
3			1			3517	9978	7126	20621	0	0
4						2191	4989	7126	14306	0	0
5						6263	4989	7126	18378	0	0
6						2191	4989	7126	14306	0	0
7						2722	4989	7126	14837	0	0
8				1	8	17710	4989	14252	36951	11413	2194
9						4113	4989	7126	16228	0	0
10						5555	4989	7126	17670	0	0
11				1	8	19561	4989	14252	38802	16804	7585
12						6278	4989	7126	18393	50	50
13						2191	4989	7126	14306	0	0
14						6263	4989	7126	18378	0	0
15				1	8	18943	4989	14252	38184	16470	7251
16						5321	4989	7126	17436	50	50
17						2325	4989	7126	14440	0	0
18						19558	4989	7126	31673	10429	10429
19				1 (2)	8	21350	4989	21378	47717	14451	5232
20						0	0	2886	2886	0	0
21						6278	4989	7126	18393	0	0
22						6263	4989	7126	18378	0	0
23						4064	4989	2886	11939	0	0
24						7896	4989	7126	20011	2894	2894
25						3517	4989	7126	15632	0	0
26						12956	4989	7126	25071	6659	6659
27						39070	4989	7126	51185	35964	35964
28						1878	4989	2886	9753	0	0
29						2355	4989	7126	14470	100	100
30						3741	4989	7126	15856	0	0
31						2325	4989	7126	14440	0	0

	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X
32						2191	4989	2886	10066	0	0
33						4846	4989	7126	16961	0	0
34						0	0	2886	2886	0	0
35						0	4989	7126	12115	0	0
36						12712	4989	7126	24827	8973	8973
37						2191	4989	7126	14306	0	0
38				1	8	13764	4989	14252	33005	10299	1080
39						4138	4989	7126	16253	0	0
40						6751	4989	7126	18866	454	454
41						2325	4989	7126	14440	0	0
42						0	0	2886	2886	0	0
43						10633	4989	7126	22748	4336	4336
44						11880	4989	7126	23995	6247	6247
45				1		8600	4989	14252	27841	2967	2967
46				1	8	19941	4989	14252	39182	13644	4425
47						0	0	2886	2886	0	0
48						10742	4989	7126	22857	5861	5861
49				1	8	21521	4989	14252	40762	15224	6095
50						6263	4989	7126	18378	0	0
51				1		13655	4989	14252	32896	0	0
52				1	8	11094	4989	14252	30335	9129	0
53						2191	4989	7126	14306	0	0
54						1878	4989	7126	13993	0	0
55						19626	4989	7126	31741	15257	15257
56				1	8	28153	4989	14252	47394	28153	19024
57						13679	4989	7126	25794	4254	4254
58						3430	4989	7126	15545	0	0
59						1878	4989	7126	13993	0	0
60						4138	4989	7126	16253	0	0
61						5306	4989	7126	17421	0	0
62						8086	4989	2886	15961	1081	1081
63				1		5306	4989	14252	24547	0	0
64						5306	4989	7126	17421	0	0

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
65	6071	4	1	1									
66	6072	3	1	1	5								
67	6073	3	1	1	5				1 BCNU				
68	6074	1	1	1	6						4		
69	6075	4	1	1	3				2		2		
70	6076	3	1	1	3		4						
71	6077	1	1	1	4	1					3		
72	6078	1	1	1	6			1			1		
73	6079	2	1	1	7						4		
74	6081	3											
75	6082	1	1	1	1								
76	6083	4	1	1	2								
77	6085	4	1	1									
78	6086	1	1	1									
79	6087	1	1	1	6								
80	6090	2	1	1	4								
81	6091	3	1	1	4								
82	6092	3	1	1	2	1							
83	6093	3	1	1	3								
84	6094	2	1	1	3								
85	6095	2											
86	6096	1	1	1	9	2							
87	6097	3	1	1	1	1							
88	6098	3	1	1	1	2							
89	6099	3	1	1	7	4							
90	6100	4	1	1	3	3							
91	6101	3	1	1	1	2							
92	6102	3	1	1	6	4							
93	6103	3	1	1	6	3		3					
94	6104	3	1	1	2	2							
95	6105	1	1	1	6								
96	6106	1	1	1	6	1							
97	6107	3	1	1	4	1							

	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X
65						1878	4989	2886	9753	0	0
66				1		5555	4989	14252	24796	0	0
67						5798	4989	7126	17913	30	30
68				1		9062	4989	14252	28303	3429	3429
69						5425	4989	7126	17540	1686	1686
70						15932	4989	7126	28047	11759	11759
71				1		8554	4989	14252	27795	3673	3673
72				1		10273	4989	14252	29514	3976	3976
73				1		9658	4989	14252	28899	3392	3392
74						0	0	7126	7126	0	0
75						2325	4989	7126	14440	0	0
76						3330	4989	2886	11205	0	0
77						1878	4989	2886	9753	0	0
78						2191	4989	7126	14306	0	0
79						5306	4989	7126	17421	0	0
80						4846	4989	7126	16961	0	0
81				1		4113	4989	14252	23354	0	0
82				1		3226	4989	14252	22467	250	250
83						3617	4989	7126	15732	0	0
84						3617	4989	7126	15732	0	0
85						0	0	7126	7126	0	0
86				1		9140	4989	14252	28381	753	753
87						2630	4989	7126	14745	0	0
88						3447	4989	7126	15562	753	753
89						8421	4989	7126	20536	1506	1506
90						5225	4989	2886	13100	1129	1129
91						2925	4989	7126	15040	640	640
92						7713	4989	7126	19828	1506	1506
93						16032	4989	7126	28147	9735	9735
94						4183	4989	7126	16298	753	753
95						5306	4989	7126	17421	0	0
96						5607	4989	7126	17722	301	301
97						3414	4989	7126	15529	301	301

	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X
98						6620	4989	7126	18735	357	357
99						5906	4989	2886	13781	602	602
100						8672	4989	2886	16547	3791	3791
101						2722	4989	2886	10597	0	0
102						0	0	7126	7126	0	0
103						0	0	7126	7126	0	0
104						1416	0	2886	4302	0	0
105						0	0	7126	7126	0	0
106						0	0	7126	7126	0	0
107						4113	4989	2886	11988	0	0
108						0	0	7126	7126	0	0
109						0	4989	2886	7875	0	0
110						16994	0	7126	24120	16994	16994
111						2947	0	7126	4989	2947	2947
112						0	0	2886		0	0
113						0	0	2886	2886	0	0
114						14771	4989	7126	26886	9138	9138
115						1416	0	7126	8542	0	0
116						5594	4989	2886	13469	0	0
117	2					16625	4989	2886	24500	10992	10992
118						0	4989	2886	7875	0	0
119	2			1		14966	0	10012	24978	9966	9966
120						708	0	2886	3594	0	0
121						0	0	7126	7126	0	0
122						0	0	7126	7126	0	0
123						0	0	7126	7126	0	0
124						708	0	2886	3594	0	0
125				2		17015	4989	17138	39142	10718	10718
126						0	0	7126	7126	0	0
127						5306	4989	7126	17421	0	0
128						6113	4989	7126	18228	2374	2374
129	4					21598	4989	7126	33713	16009	16009
130						0	0	7126	7126	0	0

