

Temozolamide como adyuvancia en glioblastoma. ¿Por cuánto tiempo?

Experiencia en un centro oncológico de Colombia

Temozolamide as an adjuvant in glioblastoma. How long? The experience of a cancer center in Colombia

CARLOS RAÚL VILLEGAS-MEJÍA, MANUEL VILLEGAS-JARAMILLO, PEDRO VILLEGAS-JARAMILLO
• MANIZALES (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1325>

Resumen

Introducción: el glioblastoma multiforme se considera altamente letal, donde la duración óptima de quimioterapia adyuvante con base en temozolamide no ha sido definida.

Objetivo: evaluar la sobrevida según la duración de quimioterapia adyuvante basada en el esquema estándar de plataforma Stupp.

Material y métodos: análisis de cohorte retrospectiva de 299 tumores del sistema nervioso central de alto grado, valorados en Oncólogos del Occidente enfocado sólo a glioblastoma multiforme según variables clínicas, terapéuticas y de resultados.

Resultados: ciento noventa y tres pacientes con glioblastoma, 84 (44%) recibieron manejo estándar tipo plataforma Stupp; edad media 54 años; hombres 55%; tamaño tumoral medio 28.79 mm²; hemisferio derecho 48%; 21% cruzaban línea media; 33% presentaron convulsiones y 42% déficit neurológico; 55% Karnofsky menor a 70% y 66% clasificación RPA IV; 77% recibieron radioterapia con 60.00 Gys o mayor; 19% presentaron complicaciones; resección parcial 79% y 12% total; 77% recayeron; al cierre 57% se encontraban vivos, sobrevida global de 26% y media de 26 meses con diferencia de 31 meses para adyuvancia en <o> a 6 meses y 30 meses en adyuvancia <o> a 12 meses sin alcanzar mediana en los grupos <o> de 18 y 24 meses favoreciendo en todos al grupo de mayor tiempo.

Conclusión: se demuestra aumento claro en la sobrevida con el empleo de temozolamide adyuvante por periodos mayores a seis meses y una tendencia a mejores resultados mientras mayor sea el tiempo de adyuvancia. (*Acta Med Colomb* 2020; 45. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1325>).

Palabras clave: sistema nervioso central, tumor, glioblastoma, tratamiento, quimioterapia adyuvante, concomitancia, supervivencia.

Abstract

Introduction: glioblastoma multiforme is considered to be highly lethal, for which the optimal duration of adjuvant temozolamide chemotherapy has not been determined.

Objective: to evaluate survival according to the length of adjuvant chemotherapy based on the standard Stupp platform protocol.

Materials and methods: a retrospective cohort analysis of 299 high-grade central nervous system tumors seen at Oncólogos del Occidente, focused solely on glioblastoma multiforme, according to clinical, treatment and outcome variables.

Results: one hundred ninety-three patients with glioblastoma; 84 (44%) received standard Stupp platform treatment; mean age 54 years; 55% males; mean tumor size 28,793 mm²; 48% right hemisphere; 21% crossed the midline; 33% had seizures and 42% neurological deficit; 55% Karnofsky less than 70% and 66% RPA IV classification; 77% received radiation with 60.00 Gy or more; 19% had

Dr. Carlos Raúl Villegas-Mejía: Oncólogo Clínico y Radioterapeuta. Servicio de Oncología y GrupLAC "Oncólogos del Occidente SAS"; Manuel Villegas-Jaramillo y Pedro Villegas-Jaramillo: Estudiantes de Medicina Universidad de Manizales, Facultad de Salud, Escuela de Medicina. Manizales (Colombia).
Correspondencia: Dr. Carlos Raúl Villegas-Mejía. Manizales (Colombia).
E-mail: caravim@hotmail.com
Recibido: 04/VII/2019 Aceptado: 18/V/2020

complications; 79% partial resection and 12% total resection; 77% relapsed; at closure, 57% were alive, global survival of 26% and mean of 26 months, with a difference of 31 months for adjuvance of <or> 6 months and 30 months for adjuvance of <or> 12 months, without reaching a median in the 18 and 24 month groups, all of them favoring the group with the longest time.

Conclusion: a clear increase in survival is shown with adjuvant temozolamide for periods longer than six months, as well as a tendency towards better results with increased duration of adjuvance. (*Acta Med Colomb* 2020; 45. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1325>).

Key words: central nervous system, tumor, glioblastoma, treatment, adjuvant chemotherapy, concomitance, survival.

Introducción

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) constituyen un grupo de lesiones poco frecuentes en aumento. En 2016 fue publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la clasificación actualizada de los tumores del sistema nervioso central (SNC), integrando el fenotipo al genotipo según la mutación del gen IDH y codeleción 1p/19q para definir los tumores malignos en astrocitomas grado III tipo astrocitoma anaplásico (AA) y oligodendrogliomas (OligoDA) u oligoastrocitoma (OligoAA) variedad anaplásico y finalmente el astrocitoma grado IV tipo glioblastoma multiforme o glioblastoma (GBM), siendo éste el más común, rápidamente progresivo y con baja probabilidad de curación con tasas cercanas a 12 meses (1).

Históricamente el tratamiento de los tumores cerebrales se ha basado en la clasificación anterior, y específicamente para el GBM ha consistido en cirugía (Cx) tratando de resear el mayor porcentaje de tumor posible conservando en su intento el mejor estado funcional; posteriormente se iniciaron trabajos de combinaciones de Cx, radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) buscando mejorar resultados; como lo demostró Stewart et al en 2002 con su metaanálisis de 12 estudios randomizados sugiriendo un pequeño beneficio en sobrevida del grupo QT y RT comparado con RT sola (5% de mejoría a dos años) (2).

Posterior a esto y específicamente en los últimos años el tratamiento se ha basado en Cx y quimioterapia/radioterapia concomitante (QT/RT) mediante el empleo de temozolamide, un agente alquilante con actividad antitumoral en el tratamiento de gliomas adecuando finalmente el tratamiento a esquemas basados en adyuvancia con temozolamide (Cx+QT/RT+QT) (3), el cual ha mostrado mejoría en la mediana de sobrevida y en la supervivencia a dos años (4-8) sin poder demostrarse claramente basado en estudios randomizados hasta el momento actual, cuál es el tiempo de tratamiento adyuvante que genera los mejores resultados a largo plazo, tanto en sobrevida global como en sobrevida libre de enfermedad sin detrimento en el estado general, así como también sin presencia de complicaciones secundarias en el tiempo.

En la zona del Eje Cafetero de Colombia (Caldas, Risaralda y Quindío) se ha usado el mismo esquema de tratamiento denominado plataforma Stupp basado en las recomendaciones de la literatura vigente (4), sin haberse establecido el

impacto en términos de eficacia, la mejoría en la sobrevida y periodo libre de recaída del empleo por periodos más prolongados de adyuvancia con temozolamide, frente al tratamiento adyuvante inicial y estándar de seis meses.

Lo anterior nos lleva a plantear el objetivo principal, basado primero en la determinación del resultado terapéutico en el manejo del glioblastoma tratado con el esquema estándar de tratamiento multimodal tipo plataforma Stupp, con base en temozolamide (Cx+QT/RT+QT) en nuestra área de influencia, y una vez conocidos nuestros resultados definir el tiempo de adyuvancia ideal que garantice la mayor supervivencia comparado con el estándar nacional e internacional Stupp de seis meses.

Material y métodos

Mediante el análisis de la base de datos de pacientes atendidos en Oncólogos del Occidente en los departamentos de Caldas, Risaralda, Quindío y Norte del Valle, se encontraron 386 pacientes con diagnóstico de tumores del SNC desde enero/2001 hasta diciembre/2016. Se excluyeron ocho pacientes con diagnóstico histológico realizado antes de 2001; de los 378 pacientes restantes 79 (21%) correspondían a tumores de bajo grado; de los 299 pacientes de alto grado 271 (91%) correspondían a GBM + AA y 9% a OligoAA + OligoDA; de estos 271 pacientes 71% (n=193) correspondía a GBM, de los cuales 44% (84 pacientes) recibieron el tratamiento estándar de Cx+QT/RT+QT adyuvante denominado plataforma Stupp (4), conformando así nuestro grupo de análisis principal; el 56% restante recibió otros tratamientos con base en monoterapia o combinaciones de Cx, QT o RT.

Las variables fueron agrupadas según las características clínicas, epidemiológicas, intervención realizada y resultado obtenido. La edad se agrupó según *The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute (SEER)*, partiendo de grupos menores de 45 años y desde allí por décadas hasta mayores de 85 años. Una segunda categorización se presentó entre los menores y mayores a 65 años y una tercera categorización entre 18 y 44 años, 45 y 59 años, 60 y 74 años, y mayores a 75 años (7).

Se tomaron variables demográficas (edad, género, ocupación, zona geográfica, municipio de procedencia), clínicas (convulsiones al inicio, duración de síntomas, déficit neurológico al ingreso, síntomas previos y estado de Karnofsky),

anatómicas (tamaño tumoral, localización y lado cerebral) y terapéuticas (tipo de tratamiento, tiempo de RT y dosis de RT), además se usó la clasificación “*Recursive Partitioning Analisis del Radiation Therapy Oncology Group*” (RPA), la cual toma parámetros clínicos, anatómicos, demográficos, funcionales tipo *Mini-Mental State Examination (MMSE)* y el estado de metilación del promotor de O6-metilguanina-metiltransferasa (MGMT) (4, 9).

El tratamiento se realizó mediante la plataforma Stupp de Cx+QT/RT+QT adyuvante y con base en éste, se evaluaron todas las variables controladas, el quirúrgico fue descrito por el neurocirujano, y corroborado por estudios postquirúrgicos radiológicos como no intervenido, biopsia, resección parcial o resección completa, y de esta última categoría según fuese definida por el neurocirujano o estudios radiológicos, según clasificación SEER y DeAngelis (7, 10).

La recaída se documentó por datos clínicos, imagenológicos o patológicos y además si se presentó cambio histológico o migración hacia formas más agresivas. La persistencia se definió como recaída ocurrida en los 12 meses posteriores al primer acercamiento terapéutico

El seguimiento se tomó como el periodo en meses transcurridos, entre el tratamiento y el último control definido en la historia clínica del paciente o cierre del estudio y la sobrevida, como el tiempo entre la fecha del diagnóstico y el último control, terminando la recolección de la información y cierre el 31 de diciembre de 2016.

Las variables cualitativas se analizaron mediante proporciones y las cuantitativas con promedios y desviaciones estándar. Para supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y test de log-Rank. Se utilizaron los programas EpiInfo™ y SPSS versión 14.5.

Aspectos éticos

El proyecto fue aprobado por la dirección médica y el departamento de Investigaciones de Oncólogos del Occidente y se permitió la aparición de su razón social en la publicación de resultados. Debido a que no hay intervención terapéutica diferente a la aceptada para el manejo de estos pacientes, ni información externa particular de los mismos, se considera una investigación sin riesgo según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, además de adherirnos a la Guía ICH (*Internacional Conference of Harmonization*) tripartita y armonización para la buena práctica clínica (BPC), a la Declaración de Helsinki (Versión 64a asamblea General, fortaleza Brasil, octubre 2013) y a la normatividad vigente en temas relacionados con investigación en salud (Resolución 8430 de 1993).

Resultados

Ochenta y cuatro pacientes fueron tratados con el esquema multimodal estándar de Cx+QT/RT+QT adyuvante (Plataforma Stupp), edad media 54.8 años; 83% menor a 65 años; masculino 55%, 41% amas de casa; 93% área urbana; tamaño tumoral medio de 28.79 mm²; localización en lóbulo

parietal 23 y 36% de combinaciones anatómicas y de éstas 36% temporoparietal; 48% lado derecho; 21% cruzaba la línea media; 33% presentaron convulsiones previamente con duración media de síntomas de 3.45 meses; 45% con Karnofsky mayor a 80%; 42% presentaban déficit neurológico previo; 79% recibieron resección parcial, control radiológico postquirúrgico 45%; 76% presentaron recaída tumoral, y de ellos 65% tipo persistencia con 35%, siendo tratados con QT con base en temozolamida en 36%; 27% con RPA tipo V-VI; 24% se presentaron en Manizales y 23% en Pereira y en general una media de uso de temozolamida de 10.643 meses (Tabla 1).

El tratamiento estándar (Cx+QT/RT+QT) se realizó desde el punto de vista quirúrgico en resección parcial (ResP) y biopsia (Bx) en 88%. La radioterapia se dio en 55% antes de ocho semanas, con dosis total media de 59.22 Gys, con una media de 29.2, sesiones con 94% recibiendo 2.00 Gys/día/5 veces por semana; media de campos 3.23 con 23% recibiendo una dosis menor de 60.00 Gys.

El 19% presentaron complicaciones principalmente de tipo digestivo seguido por la infecciosa, hematológica y en menor término la cutánea, todas en general grado I-II. En los pacientes con recaída la sobrevida a cinco años fue 17%, con una diferencia de 55% y una mediana de 21 meses frente a los que no presentaron recaída (p=0.0185) (Tabla 2).

Discusión

A pesar de los resultados terapéuticos en los últimos tiempos, el resultado global de pacientes con tumores del sistema nervioso central de alto grado, especialmente en AA con sobrevidas medias de 24-36 meses y GBM sigue siendo insatisfactorio con sobrevidas medias globales de 12-15 meses (Figura 1). En general el pronóstico es muy variable dependiendo de diferentes factores adversos pronósticos como la edad, el estado funcional inicial y el grado de la resección quirúrgica que ayudan a explicar la variabilidad de resultados, otros estudios consideran la clasificación del RTOG (*The Radiation Therapy Oncology Group*) como factor pronóstico que engloba otras subcategorías denominado RPA (*Recursive Partitioning Analysis*) (11).

El análisis por décadas muestra mejores resultados para los grupos menores de 45 años y 45-55 años, quienes fueron los únicos en alcanzar sobrevidas a cinco años de 61% y 22% respectivamente, sin diferencia estadística (p=0.1924).

Con respecto a menores o mayores de 65 años se demuestra 66% de diferencia en recibir o no algún tratamiento, lo cual es similar a otros investigadores y otras neoplasias, donde el tratamiento radical se realiza en un menor número de pacientes mientras mayor edad presenten, lo cual no difiere en los gliomas siendo similar a lo reportado por Amsbaugh (12); con diferencias en mediana de sobrevida de cuatro meses, 6% en nuestros resultados a 24 meses y 4% a 36 meses para menores de 65 años, frente a mayores respectivamente al igual que diferencias marcadas a cinco años sin ser estadísticamente significativas (p=0.2063).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas.

Variable	Tipo	Frecuencia	%	p
Edad	Media: 54.810 / Rango (años): 9 - 84 años / DS ¹ : 17.963			
I. Grupos de edad	<45	17	20	0.1924
	45-55	18	21	
	55-65	35	42	
	65-75	11	13	
	75-84	3	4	
II. Grupos de edad	18 - 44	15	18	0.0286
	45 - 59	37	44	
	60 - 74	29	35	
	> 75	3	3	
III. Grupos de edad	< 65	70	83	0.2063
	> 65	14	17	
Género	Masculino	46	55	0.0586
	Femenino	38	45	
Zona	Urbano	78	93	0.9163
	Rural	6	7	
Tamaño tumoral	Media: 28.792 / Rango (mm ²): 7 - 81.2 mm ² / DS ¹ : 17.963			
Localización anatómica	Combinaciones	31	36	0.5398
	Parietal	19	23	
	Frontal	16	19	
	Temporal	10	12	
	Occipital	8	9	
Tipo de combinaciones	Temporoparietal	11	36	0.3221
	Parietooccipital	8	25	
	Frontoparietal	7	23	
	Frontotemporal	4	13	
	Bifrontal	1	3	
Lado anatómico	Derecho	40	48	0.0525
	Izquierdo	36	43	
	Medial	6	7	
	Mixto	2	2	

1- DS: desviación estándar **2- RPA:** Recursive Partitioning Analysis **c- Trab:** trabajador.

La mediana de edad de presentación fue 54 años, similar a los resultados de SEER, pero con diferencias en mayores de 65 años por tener sólo 17% en nuestros resultados frente a SEER Database y resultados similares a estudios con un mayor volumen de pacientes como se demuestra en CBTRUS (6, 7, 13) y que confirma lo sugerido en general donde al

Variable	Tipo	Frecuencia	%	p
Cruce de línea media	No	66	79	0.951
	Si	18	21	
Epilepsia-convulsión	No	56	67	0.8155
	Si	28	33	
Tiempo de síntomas	Media: 3.45 / Rango (meses): 1 - 48 / DS ¹ : 5.163			
Karnofsky	50% - 70%	46	55%	0.8219
	80% o mas	38	45	
Déficit neurológico	No	49	58	0.2318
	Si	35	42	
Clasificación RPA²	III	6	7	0.2981
	IV	55	66	
	V	18	21	
	VI	5	6	
Ocupación	Hogar	34	41	0.0000
	Empleado	11	13	
	Pensionado	7	8	
	Agricultor	6	7	
	Trabajador ³ independiente	3	4	
	Otros	23	27	
Sede	Caldas	24	29	0.9715
	Risaralda	34	41	
	Quindío	22	26	
	Norte de Valle	4	5	
Municipio	Manizales	20	24	0.0000
	Pereira	19	23	
	Armenia	15	18	
	Dosquebradas	11	13	
	Calarcá	5	6	
	Otros	14	16	

1- DS: desviación estándar **2- RPA:** Recursive Partitioning Analysis **c- Trab:** trabajador.

aumentar la edad se incrementa también la presentación de gliomas de alto grado (1) (Figura 2).

Las características demográficas como procedencia, zona de residencia, raza, profesión no presentan diferencias con respecto a otras series, donde se demuestra que la incidencia en países industrializados viene en aumento, lo cual parece estar relacionado con el comportamiento de la pirámide poblacional, sin hacer diferenciación respecto a cada una de estas características al igual que con las manifestaciones

Tabla 2. Características de intervención.

Variable	Tipo	Frecuencia	%	p
Tratamiento quirúrgico	Biopsia	8	9	0.7305
	Resección parcial	66	79	
	Resección total x Md ¹	4	5	
	Resección total x Rx ²	6	7	
Imágenes postquirúrgicas	No	46	55	0.2213
	Si	38	45	
Tiempo de tratamiento de RT ³	Inmediato (< 8 semanas)	46	55	0.6826
	> 2 meses y < 6 meses	38	45	
Dosis total RT ³	< 54.00 Gys	16	18	0.3134
	54.00 - 59.90 Gys	3	4	
	60.00 - 64.00 Gys	55	66	
	> 64.00 Gys	10	12	
Dosis total RT ³	Media: 59.224 Gys / Rango (Gys): 30-82 / DS ⁴ : 6.66 Gys			
Sesiones RT ³	Media: 29.25 / Rango (# sesiones): 10-41 / DS ⁴ : 4.531			
Dosis día RT ³	1.80 Gys	1	1%	0.3145
	2.00 Gys	79	94	
	3.00 Gys	1	1	
	Otra	3	4	
Campos RT ³	Media: 3.23 / Rango (#): 1 - 9 / DS ⁴ : 1.557			
Complicaciones	No	68	81	0.7179
	Si	16	19	
Tipo de Complicaciones	Digestiva	9	45	0.1201
	Infecciosa	7	35	
	Hematológica	3	15	
	Cutánea	1	5	
Recaída	No	20	24	0.009
	Persistencia	55	65	
	Si	9	11	
Tratamiento de la recaída	QT ⁵	29	45	0.2528
	Cx ⁶	10	16	
	Cx ⁶ + QT ⁵	8	13	
	Ninguna	11	17	
	Otras - mixtos	26	9	
QT ⁵ en recaída	Temozolamide	30	36	0.1959
	Temozolamide/avastin	7	8	
	Avastin / irinotecam	3	4	
	Ninguno	44	52	

1- MD: médico 2- Rx: radiológica 3- RT: radioterapia 4- DS: desviación estándar 5- QT: quimioterapia 6- Cx: cirugía

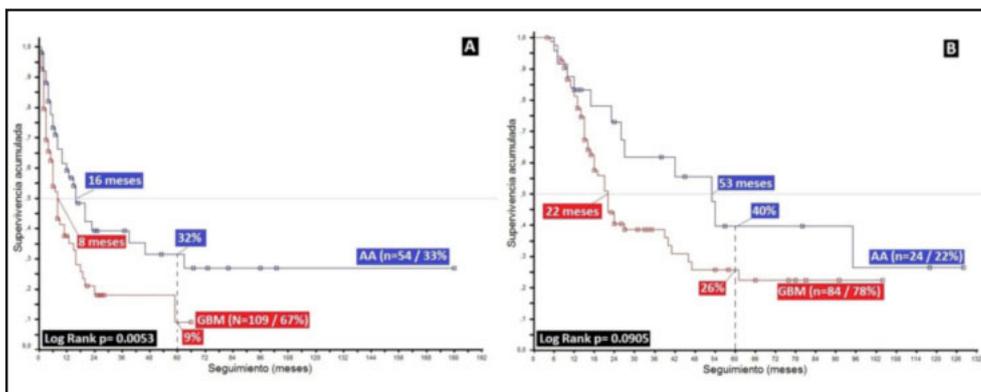


Figura 1. Supervivencia global de tumores de alto grado según la histología (AA y GBM) y el tratamiento recibido. A. Supervivencia por histología de alto grado en pacientes con tratamiento diferente a plataforma Stupp. B. Supervivencia por histología de alto grado en pacientes con tratamiento basado en plataforma Stupp.

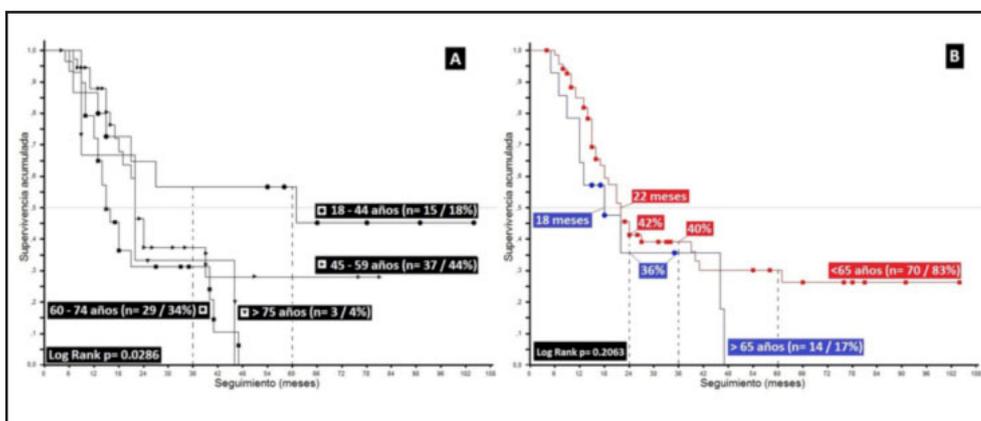


Figura 2. Supervivencia global de GBM según edad. A. Supervivencia por diferentes grupos de edad. B. Supervivencia en menores y mayores a 65 años.

clínicas las cuales tienen una presentación muy variable como lo describen la mayoría de los estudios que dependen principalmente de la histología, del estado funcional y la localización topográfica como mayor factor definidor de síntomas con una media de tiempo de síntomas previo a la consulta de 3.45 meses (14, 15). Con respecto a resultados en sobrevividas en general, en referencia al género, la población femenina dobló en resultados tanto en mediana (40 vs. 21 meses), como a cinco años (36 vs. 18%); la procedencia fue 13% superior para el área urbana (38 vs. 25%); relacionado con la localización, el hemisferio izquierdo fue superior al derecho en 25% (37 vs. 12%), por área anatómica, la mayor sobrevivida se dio en la localización temporal (50%) seguida por occipital (31%) y frontal (30%) y la presencia de combinaciones se comportó como la de resultados más pobres en sobrevivida con 20% a cinco años posiblemente explicado con relación al tamaño tumoral sin alcanzar ninguna de estas comparaciones diferencias estadísticamente significativas.

Según la clasificación RPA, se demuestra una relación inversa entre sobrevivida y RPA con diferencias a cinco años entre el grupo de buen pronóstico (III-IV) y los grupos de factores adversos mayores (V-VI) del 14% ($p=0.6827$) si-

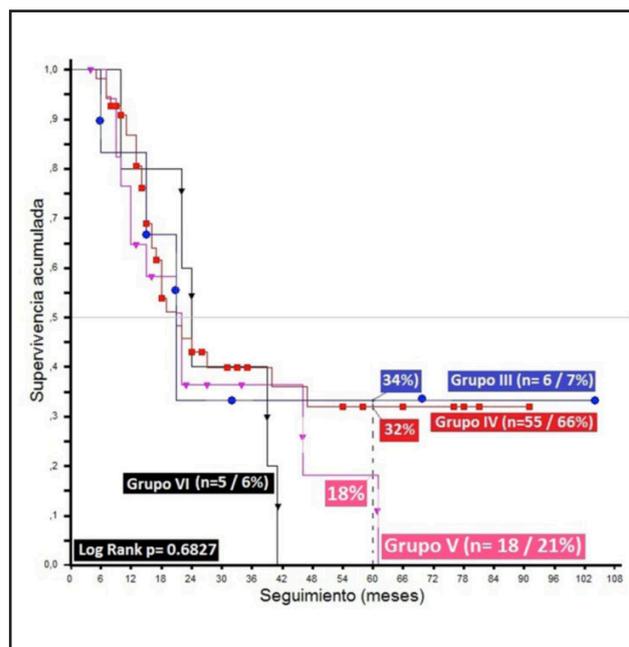


Figura 3. Supervivencia global de GBM según la clasificación RPA (Recursive Partitioning Analysis of Radiation Therapy Oncology Group).

milar a lo reportado por otros investigadores demostrando la importancia de esta clasificación para futuros trabajos de investigación (4, 9, 16) con sobrevividas mejoradas al trabajo de Wang li J (2011), quien reporta a 12 meses, 70, 46 y 28% frente a 84, 80 y 65% en el trabajo actual, en el mismo periodo analizado para el Grupo III, IV y V respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas (Figura 3).

En el manejo quirúrgico en general se reconocen tres objetivos: tomar una muestra para el diagnóstico histológico, disminuir o aliviar la sintomatología y mejorar la sobrevivida. Nuestros resultados tienen interpretación dudosa, ya que 79% fueron sometidos a resección parcial (ResP), y a 9% se les realizó biopsia (Bx) con resultados terapéuticos sin significancia estadística ($p=0.2902$), pero con diferencias en mediana de sobrevivida de 7 y 32 meses al comparar la Bx frente a resecciones mayores (17) (Figura 4).

Finalmente al hacer el análisis sólo de ResP frente a ResT, se encuentra una diferencia de 25 meses en mediana de sobrevivida a favor de ResT, pero sólo 1% de diferencia a cinco años sin alcanzar significancia estadística ($p=0.2902$) posiblemente generado por la distribución de los grupos en cuanto a los tipos de resección por lo que apoya resultados donde se define que el manejo inicial en localizaciones accesibles es la resección máxima siempre considerando la magnitud de la extensión quirúrgica frente a la preservación funcional neurológica (18-20).

Sin embargo, como en muchos tópicos, otros estudios no presentan un consenso sobre la eficacia de la extensión de la resección especialmente al comparar Bx frente a ResP, similar a nuestros hallazgos, lo que genera dificultad en el análisis; por el contrario, diversos grupos sugieren que una resección quirúrgica más extensa está asociada a una mayor sobrevivida para gliomas lo cual ha evolucionado actualmente mediante la ayuda de la RMN, ultrasonografía intraoperatoria y técnicas modernas quirúrgicas que permiten resecciones más amplias aun en tumores cercanos o en áreas elocuentes que puedan ser radicalmente resecados en cirugías con el paciente despierto y la estimulación cortical intraoperatoria (21-24).

Como se ha definido, el tratamiento estándar del GBM está basado en Cx+QT/RT+QT adyuvante con base en temozolamide definido como plataforma Stupp en el momento actual demostrando diferencias en sobrevivida de 14 meses en mediana y 17% a cinco años al compararse a otros tratamientos sin consideraciones específicas terapéuticas y similar a la mayoría de las series publicadas (25, 26), dando como resultado diferencias en sobrevividas de 45, 23, 21, 9 y 17% , desde el primero hasta el quinto año respectivamente a favor del grupo Stupp y sugiriendo mejoría en los resultados frente a diferentes tiempos de adyuvancia en el estudio, lo cual refuerza la hipótesis inicial planteada de encontrar diferencias en sobrevivida y fortaleciendo las bases para continuar con el análisis por diferentes periodos de tiempo de uso del medicamento, buscando el mejor enfoque tanto en concomitancia como adyuvancia basado en mecanismos de radiosensibilización, colaboración espacial y arresto celular

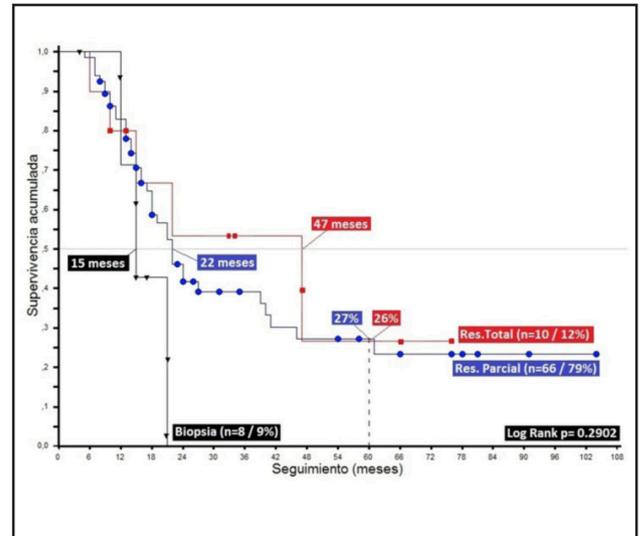


Figura 4. Supervivencia global de GBM según la magnitud y tipo de tratamiento quirúrgico.

en fases sensibles a la RT; es por esto que desde el 2005, se ha aplicado la plataforma Stupp (3) y con base en este desarrollo terapéutico, la unidades oncológicas ajustaron sus protocolos generando diferencias estadísticamente significativas, tanto en mediana de sobrevivida como a cinco años entre los diferentes métodos de tratamiento de 14 meses, y 17% a favor del grupo de plataforma Stupp ($p=0.0000$) similar al nuestro (Figura 5).

Con respecto al tratamiento con RT se debe considerar que el empleo de esta modalidad ha aportado mucho a los resultados finales de los pacientes con aumento en la mediana de sobrevivida de 2, 9 y 6 meses para pacientes tratados comparativamente entre Cx, Cx+RT, Cx+QT/RT y Stupp respectivamente ($p=0.0000$), similar a otras series (4, 17), además de demostrarse mejora de cuatro meses en mediana

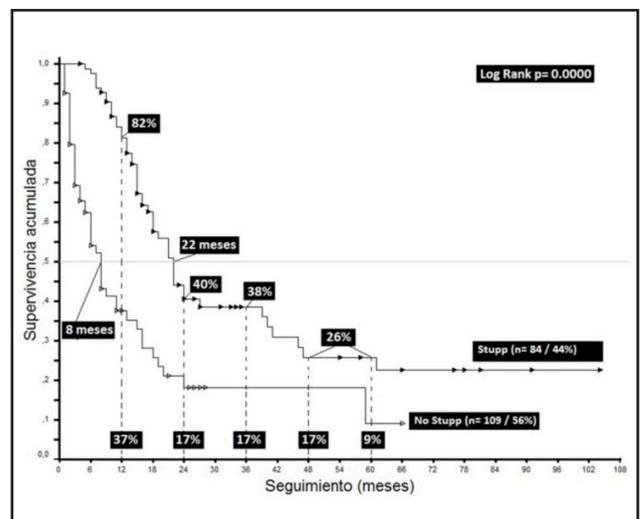


Figura 5. Supervivencia global de GBM según el tipo de tratamiento empleado. A. GBM con tratamiento diferente a la plataforma Stupp (n=109). B. GBM con tratamiento basado en plataforma Stupp (n=84).

(18 vs. 22 meses) y 16% (14 vs. 30%) de supervivencia a cinco años a favor de dosis mayores a 60.00 Gys ($p=0.0712$), y aún mayores diferencias al analizarse por dosis total menor a 54.00 / 54.00-59.00 / 60.00-64.00 y mayores a 64.00 Gys estableciéndose 60.0 Gys, como la dosis mínima estándar para esta patología con resultados similar a otros y diferencias en supervivencia las cuales van en aumento mientras mayor sea la dosis empleada ($p=0.3134$) (27, 28) (Figura 6).

Similar a este análisis de RT en cuanto a la dosis y basado en los pocos y diferentes informes sobre el efecto del tiempo entre la Cx y la iniciación de QT/RT en la supervivencia de los pacientes con GBM, y a pesar de ser el tiempo óptimo pobremente definido en la literatura por falta de consenso. Es así como algunos grupos de investigadores muestran una relación en supervivencia a favor del empleo de RT con intervalo entre la Cx y el inicio de RT menor a 30 días o hasta seis semanas, aún considerada como variable independiente (29-31) frente a otros grupos donde el resultado está dado por otros aspectos generales y no sólo por este intervalo de tiempo, por lo que la consideran sin efecto activo en supervivencia; en nuestra serie no se presentaron diferencias estadísticas entre los diferentes intervalos ya sea en número de días (menores a 30, 30-45, 45-60, 60-90 o >90 días, (Media:66.7 - Rango:15-283 y $p=0.0467$) o en semanas (<4, 4-6, 6-8, 8-12 o >12 semanas (Media:9.58 - Rango:2-40 y $p=0.0682$) con mediana de supervivencia agrupada entre 15-20 semanas sin diferencia entre ellos (32, 33).

Como consecuencia del tratamiento estándar, el 19% presentó algún tipo de complicación siendo 45% de tipo digestivo (grado I-II) y hematológica en 18% principalmente trombocitopenia y leucopenia, estas complicaciones se dieron con cifras similares a lo descrito en la literatura (10-20%) con trombocitopenia grado I-II como mayor presentación (34).

Con respecto a la recaída, se presentó en forma de persistencia en 66% y como recaída en 11% presentando una diferencia en supervivencia a cinco años de 55% a favor de los que no la presentaron y sin alcanzar la mediana en este grupo ($p=0.0185$), recibiendo tratamiento de rescate con QT en 45% y de éstos el 71% basado en temozolamida y 29% en combinaciones de bevacizumab y otros (temozolamida, irinotecan, carmustina) siendo similar a otras series (35, 36).

Como se describió previamente la supervivencia global para GBM mejoró en 14 meses en mediana y 17% a cinco años, con el empleo de plataforma Stupp con cifras muy similares a lo reportado por otros (37), además, estas diferencias se ven en función del tiempo de empleo del medicamento en adyuvancia demostrado al comparar los grupos de menos y más de seis meses con mejoría de 31 meses y 42% en la supervivencia en mediana y a cinco años a favor del empleo por un mayor tiempo ($p=0.0000$); luego de obtener este resultado se hace el análisis en grupos de menos o más de 12 meses de uso del medicamento, encontrándose diferencias en 30 meses y 29% en supervivencia a cinco años favoreciendo el mayor tiempo ($p=0.0006$). Similar resultado se presentaron en menores o mayores a 18 meses con 62% a favor del mayor tiempo y sin alcanzar la mediana ($p=0.0011$) en el grupo mayor, y finalmente al analizarlo para 24 meses la misma tendencia a favor de más de 24 meses de 53% sin alcanzar la mediana ($p=0.0328$) con resultados generales globales, favoreciendo el grupo de mayor periodo de adyuvancia frente al menor periodo, siendo nuestros resultados similares a otros que ya se aventuran en dar una extensión en el manejo adyuvante al estándar hasta el momento actual (38, 39) (Figura 7).

Al analizar los datos de menos de seis meses, 6-12, 12-18 y 18-24 meses, y más de 24 meses, se encuentra la misma tendencia favoreciendo en cada uno de los periodos al grupo

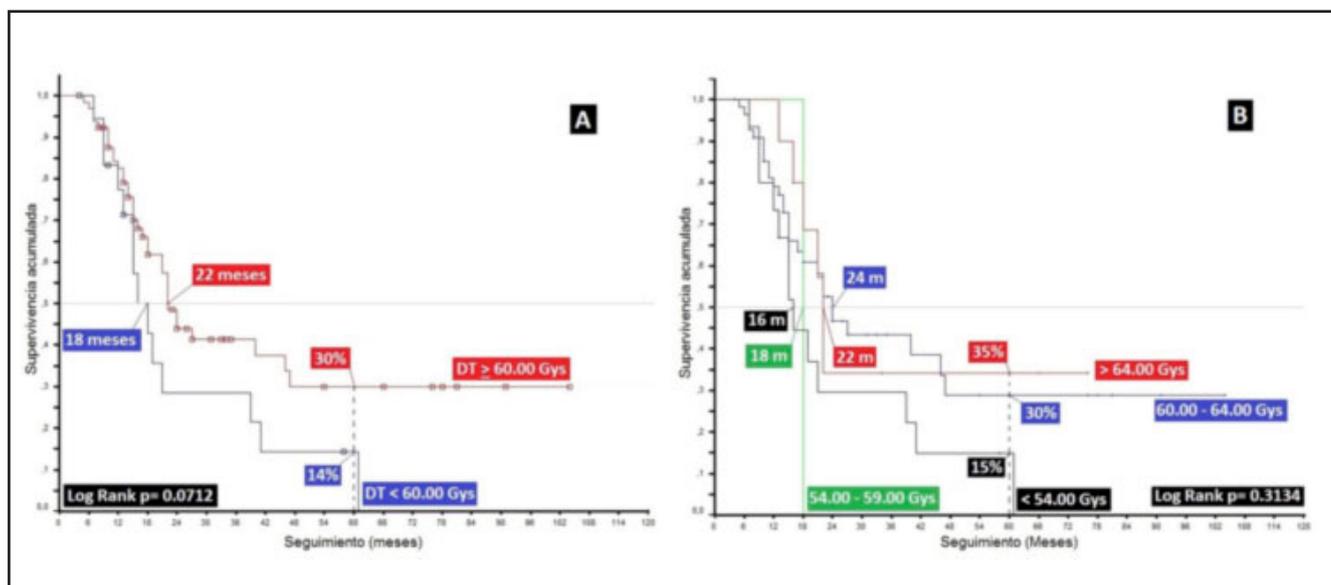


Figura 6. Supervivencia global de GBM según la dosis total de radioterapia. A. Con dosis total de RT menor o mayor a 60.00 Gys. B. Según diferentes dosis de RT desde menos de 54.00 Gys hasta mayores a 64.00 Gys.

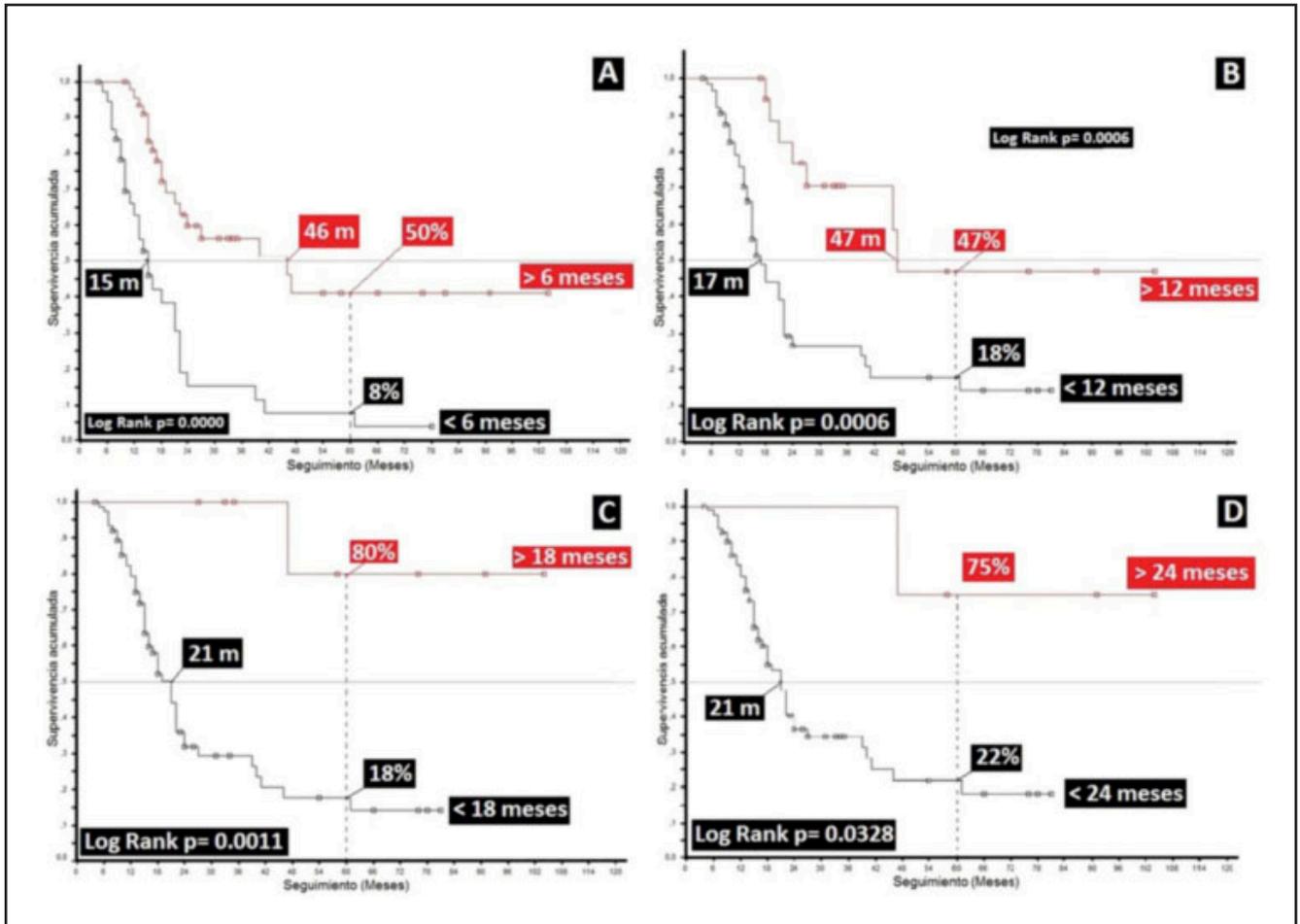


Figura 7. Supervivencia global de GBM, según tiempo de uso de temozolamida como adyuvancia por semestres. A. Supervivencia en </> a seis meses. B. Supervivencia en </> a 12 meses. C. Supervivencia en </> a 18 meses. D. Supervivencia en </> a 24 meses.

de mayor tiempo de adyuvancia con diferencias, partiendo desde menor o igual a seis meses de 27% frente a 6-12 meses, 92% con 18-24 meses y 67% frente a más de 24 meses al igual que los datos de medianas de sobrevida en el mismo análisis, partiendo de diferencias entre el grupo de menor periodo y su siguiente análisis de siete meses (≤ 6 vs 6-12 meses) y cinco meses (12 vs. 18 meses) y sin poder definir la diferencia frente a 18 meses en adelante por no alcanzar aún la mediana de sobrevida con datos todos estadísticamente significativos ($p=0.0000$) (Figura 8).

Al analizar el grupo de menos o más de 24 meses se encuentra una diferencia de 67% en sobrevida a cinco años con medianas no evaluables por no alcanzarla aún, pero con sólo 5% del total de pacientes localizados en este grupo, lo cual sólo manifiesta una tendencia positiva a favor del empleo de la adyuvancia por un periodo mayor a 24 meses, pero sin obtener a pesar de la significancia estadística un poder suficiente por la poca representatividad numérica de este grupo pero abriendo un gran interrogante acerca de un periodo mayor de adyuvancia con base en temozolamida como lo han venido insinuando otros autores (38, 39), y localmente en nuestro grupo una vez se continúe teniendo un volumen

mayor de pacientes con un mayor tiempo de seguimiento se podrían corroborar y reforzar los resultados ya vistos en un análisis previo con sólo 24 pacientes y coincidiendo ahora con un grupo casi cuatro veces mayor y con mayor seguimiento una similar tendencia positiva en favor del mayor tiempo de empleo de la adyuvancia. Lo anterior solo se podría corroborar con más estudios, mas seguimiento y especialmente con otros grupos de trabajo ya que hasta la fecha no han sido realizados estudios randomizados analizando este aspecto y la mayor parte de las series sólo ofrecen terapia adyuvante hasta un máximo de 12 meses para determinar si el empleo de temozolamida luego de seis ciclos, es beneficioso o riesgoso para los pacientes puesto que los pocos estudios existentes muestran resultados contradictorios (40, 41) (Figura 8).

En conclusión, estos resultados apoyan la importancia de un mayor tiempo de uso en adyuvancia de temozolamida diferente a seis meses, como fue inicialmente propuesto en el esquema original de tratamiento de la plataforma Stupp y reportado por Stuart A (42) y demostrado con los resultados obtenidos que el empleo de quimioterapia adyuvante basada en temozolamida con tiempos mayores a seis meses genera mejoría significativa e impacto en la sobrevida global, sin

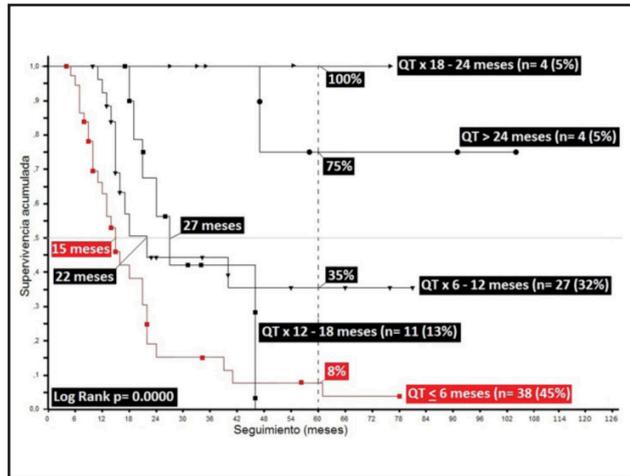


Figura 8. Supervivencia de GBM según el Tiempo de empleo de temozolamida como adyuvancia en esquemas basados en la plataforma Stupp.

detrimento en el estado funcional general y con reacciones adversas mínimas de fácil manejo que no impactan en la calidad de vida de los pacientes; aun así, sin desconocer que se trata de un trabajo retrospectivo con un número significativo de pacientes para una sola institución especialmente para Colombia pero comparativamente bajo si se compara con otros grupos externos (Tabla 3).

Agradecimientos

A nuestros pacientes, a todos los colaboradores y empleados de Oncólogos del Occidente por su paciencia y ayuda para llevar a cabo este trabajo.

Referencias

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica* 2016; 131 (6):803-820
2. Stewart LA, Áfra D, Baron B, Bonadonna G, Burdett S, Parmar MKB, et al. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and metaanalysis

Tabla 3. Resultados de la intervención.

Variable	Tipo meses	Frecuencia	%	SV ¹ 5a ² %	Mediana meses	P
Tiempo de QT ³ adyuvante	< 6	38	45	8	15	0.0000
	> 6	46	55	50	46	
	< 12	65	77	18	17	0.0006
	> 12	19	23	47	47	
	< 18	76	90	18	21	0.0011
	> 18	8	10	80	NA	
	< 24	80	95	22	21	0.0328
	> 24	4	5	75	NA	
	< 6	38	45	8	15	0.0000
	6 - 12	27	32	35	22	
	12 - 18	11	13	(-)	27	
	18 - 24	4	5	100	NA ⁴	
	> 24	4	5	75	NA ⁴	
Tiempo de uso de temozolamida: media: 10.64 meses /rango (meses): 0 - 99 /DS ⁵ : 14.32						
Tiempo de seguimiento: media: 24.42 meses / rango (meses): 4 - 104 / DS ⁵ : 21.20						
	Período años	SV ¹ general No Stupp %		SV ¹ Stupp %	Mediana	
Sobrevida global	1°		37	82	General:	
	2°		17	40	8 meses	
	3°		17	38		
	4°		17	26	Stupp:	
	5°		9	26	22 meses	
1- SV: supervida 2- 5a: 5 años 3- QT: quimioterapia (-): sin datos 4- NA: no alcanzada 5- DS: desviación estándar						

- of individual patient data from 12 randomised trials. The Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. *Lancet* 2002; 359(9311): 1011-1018
3. **Stupp R, Gander M, Leyvraz S, Newlands E.** Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours. *Lancet Oncol* 2001; 2(9): 552-560.
 4. **Stupp R, Hegi MG, Mason WP, Van den Bent M, Taphoorn MJB, Janzer RC.** et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(5):459-466
 5. **Ostrom QT, Haley Gittleman H, Liao P, Rouse Ch, Chen Y, Jacqueline Dowling J,** et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 2014; 16 (4) Suppl iv1-iv63
 6. **CBTRUS 2009 Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2005.** Source: Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL. Disponible en <http://www.cbtrus.org>. Accedido en Septiembre, 2011
 7. **Hornor MJ, Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA,** et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003, *National Cancer Institute, Bethesda, MD* (http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2003/), based on November 2008 SEER data Submission, posted to the SEER web site, 2009).
 8. **Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB** et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
 9. **Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B,** et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2006; 24(16):2563-2569
 10. **DeAngelis LM.** Brain tumors. *N Engl J Med* 2001; 344: 114-123.
 11. **Buckner JC.** Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol.* 2003; 30(6) Suppl 19: 10-14.
 12. **Amsbaugh MJ, Yusuf MB, Gaskins J, Gaskins J, Burton EC, Woo SY.** Patterns of care and predictors of adjuvant therapies in elderly patients with glioblastoma: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2017; 123(17): 3277-3284.
 13. **Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LAG, Ehemann Ch,** et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(9):714-736.
 14. **Chang SM, Parney IF, Huang W, Anderson FA, Asher AL, Bernstein M,** et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. The Glioma Outcomes Project Investigators. *JAMA.* 2005; 293(5):557-615.
 15. **Van Breemen M SM, Wilms EB, Vecht CJ.** Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007; 6(5):421-430.
 16. **Lamborn KR, Chang SM, Prados MD.** Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro Oncol.* 2004; 6(3):227-235.
 17. **Kole AJ, Park HS, Yeboa DN, Rutter CE, Corso CD, Aneja S,** et al. Concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for "biopsy-only" glioblastoma multiforme. *Cancer* 2016; 122(15): 2364-2370
 18. **Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL,** et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2(11):1460-1469.
 19. **Trifiletti DM, Alonso C, Grover S, Fadul CE, Sheehan JP, Showalter TN.** Prognostic Implications of Extent of Resection in Glioblastoma: Analysis from a Large Database. *World Neurosurg.* 2017; 103:330-340
 20. **Noorbakhsh A, Tang JA, Marcus LP, McCutcheon B, Gonda DD, Schallhorn ChS,** et al. Gross-total resection outcomes in an elderly population with glioblastoma: a SEER-based analysis. *J Neurosurg.* 2014; 120(1):31-39
 21. **Sanai N, Berger MS.** Operative Techniques for gliomas and the value of extent of resection. *Neurotherapeutics* 2009; 6(3):478-486.
 22. **Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J.** Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people-A randomised study. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145(1):5-10.
 23. **Quigley MR, Maroon JC.** The relationship between survival and the extent of the resection in patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurosurgery.* 1991; 29(3):385-389
 24. **Almenawer SA, Badhiwala JH, Alhazzani W, Greenspoon J, Farrokhyar F, Yaraschavitch B.** Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2015;17(6):868-881
 25. **Nelson DF, Diener-West M, Horton J, Chang CH, Schoenfeld D, Nelson JS.** Combined modality approach to treatment of malignant gliomas--re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. NCI Monographs: a Publication of the National Cancer Institute 1988(6):279-284
 26. **Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazar O, Perez-Tamayo R, Kramer S** et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 1983; 52(6): 997-1007
 27. **Walker MD, Strike TA, Sheline GE.** The Brain Tumor Study Group. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979; 5(10):1725-1731.
 28. **Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, Shih HA, Koay EJ, Lutz S** et al. Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(4):217-225.
 29. **Lee CY, Wang YP, Wang YJ, Wang CC.** The Time Interval Between Primary Surgery and Adjuvant Radiation Therapy May Not Affect Survival Outcome of Patients With Glioblastoma Multiforme: A Retrospective Analysis From the Taiwan National Health Insurance Research Database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93(3) Supplement, E71-E72
 30. **Han SJ, Rutledge WC, Molinaro AM, Chang SM, Clarke JL, Prados MD** et al. The Effect of Timing of Concurrent Chemoradiation in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *Neurosurgery* 2015; 77(2): 248-253
 31. **Valdivieco I, Verger E, Bruna J, Caral LI, Pujol T, Ribalta T** et al. Impact of radiotherapy delay on survival in Glioblastoma. *Clin Transl Oncol* (2013) 15:278-282
 32. **Spratt DE, Folkert M, Zumsteg ZS, Chan TA, Beal K, Gutin PH** et al. Temporal relationship of post-operative radiotherapy with temozolomide and oncologic outcome for Glioblastoma. *J Neurooncol* (2014) 116:357-363)
 33. **Sun MZ, Oh T, Ivan ME, Clark AJ, Safaee M, Sayegh ET** et al. Survival impact of time to initiation of chemoradiotherapy after resection of newly diagnosed Glioblastoma. *J Neurosurg* 2015; 13: 1-7.
 34. **Gerber DE, Grossman SA, Zeltzman M, Parisi MA, Kleinberg L.** The impact of thrombocytopenia from temozolomide and radiation in newly diagnosed adults with high-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2007; 9(1): 47-52
 35. **Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE,** et al. Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *Clin Oncol* 27:4733-4740
 36. **Yong RL, Wu T, Mihatov N, Shen MJ, Brown MA, Zaghoul KA** et al. Residual tumor volume and patient survival following reoperation for recurrent Glioblastoma. *Neurosurg* 121:802-809, 2014
 37. **Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevaidis M, Verigos C, Misailidou D** et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2005; 23(10):2372-2377.
 38. **Minniti G, Lanzetta G, Scaringi C, Caporello P, Salvati M, Arcella A,** et al. Phase II study of short-course radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83(1):93-99.
 39. **Gloria B, Roldan Urgoiti, Amitabh D. Singh, Jacob C.** Easaw Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Neurooncol* (2012) 108:173-177
 40. **Gramatzki D, Kickingereder P, Hentschel B, Felsberg J, Herrlinger U, Schackert G,** et al. Limited role for extended maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neurology.* 2017; 88(15):1-9
 41. **Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, Kim MM, Nabors LB, Mason WP** et al. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro-Oncology* 2017; 19(8): 1119-1126
 42. **Stuart SA, Ye X, Piantadosi S, Desideri S, Nabors LB, Rosenfeld M** et al. and the NABTT CNS Consortium. Survival of Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma Treated with Radiation and Temozolomide in Research Studies in the United States. *Clin Cancer Res.* 2010; 16 (8): 2443-2449

