



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

*Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física*

**Alexandre Ciuffi Correa Faustino**

**Padrões de recorrência e desfecho de Glioblastoma Multiforme tratados com Quimiorradioterapia e Tremozolomida adjuvante**

**Ribeirão Preto – SP**

**2022**



**Alexandre Ciuffi Correa Faustino**

**Padrões de recorrência e desfecho de Glioblastoma Multiforme tratados com Quimiorradioterapia e Tremozolomida adjuvante**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título em Mestrado Profissional. Programa de Ciências das Imagens e Física Médica  
Área de concentração: Diagnóstico por Imagem

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Viani Arruda

**Ribeirão Preto – SP**

**2022**



AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.



Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)  
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Faustino , Alexandre Ciuffi Correa  
Padrões de recorrência e desfecho de Glioblastoma  
Multiforme tratados com Quimiorradioterapia e  
Tremozolomida adjuvante / Alexandre Ciuffi Correa  
Faustino ; orientador Prof. Dr. Gustavo Viani Arruda  
Arruda . -- São Paulo, 2022.  
32 p.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Saúde Pública da  
Universidade de São Paulo, 2022.

1. glioblastoma multiforme. 2. radioterapia . 3.  
Quimioterapia . 4. Sobrevida . I. Arruda , Prof. Dr.  
Gustavo Viani Arruda , orient. II. Título.

Nome: Faustino, Alexandre Ciuffi Corrêa

Título: Padrões de recorrência e desfecho de Glioblastoma Multiforme tratados com  
Quimiorradioterapia e Tremozolomida adjuvante



Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título em Mestrado Profissional.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Banca examinadora:

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento \_\_\_\_\_

**DEDICATÓRIA**



Aos meus pais por sempre me incentivarem e darem todo suporte para meu crescimento pessoal e profissional

A minha esposa por acreditar em mim, e por me impulsionar a perseguir meus sonhos

## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor doutor Gustavo Viani Arruda, por todo o conhecimento transmitido e apoio durante toda minha formação



À equipe de funcionários do HCRP, em especial à Luciana Patrício, por toda a ajuda e colaboração.

À amiga Ana Carolina Hamamura, por toda ajuda e companheirismo desde a residência médica

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.



## RESUMO

Faustino, Alexandre Ciuffi Correa. **Padrões de recorrência e desfecho de**

**Glioblastoma Multiforme tratados com Quimiorradioterapia e Temozolomida adjuvante.** 2022. 32p. Dissertação(mestrado profissionalizante) – Faculdade de medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto

**Introdução:** Gliomas de alto grau são relativamente raros em adultos, porém são os tumores primários mais comuns do cérebro, sendo responsáveis por 2% de todas as neoplasias em adultos. Glioblastoma multiforme é um glioma de alto grau com um prognóstico pobre e apesar da combinação de modalidades de tratamento a sobrevida permanece baixa. Evidências demonstram que a utilização de temozolomida melhora sobrevida global, porém maioria dos pacientes do sistema publico não tem acesso a essa droga, e dados brasileiros do prognóstico de pacientes com GBM é escasso em todos os cenários

**Objetivos:** Mostrar os padrões de falha e fatores prognóstico de portadores de Glioblastoma Multiforme (GBM) tratados no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto com radioterapia, quimioterapia concomitante e adjuvante com Temozolomida (TMZ)

**Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo com dados coletado dados de prontuário eletrônico de pacientes tratados no no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - USP entre 2009 e 2017. Incluídos pacientes com diagnóstico pós operatório de GBM e que receberam radioterapia pós operatória. TMZ foi realizada concomitantemente com 75





mg/m<sup>2</sup>/dia por 28 dias consecutivos e adjuvamente com 150-200mg/m<sup>2</sup>/dia por 5 dias a cada 28 dias.

Falha foi definida como radiográfica quando qualquer nova lesão com hipersinal em sequencia T1 de ressonância magnética ou falha confirmada por biópsia. Quando recorrência, se possível pacientes eram resgatados com TMZ metronômica. Diversos Fatores prognósticos foram avaliados para sobrevida global. Análise multi e univariadas foi realizada para definir fatores prognósticos significativos. P valor < 0.05 foi considerado significativo

**Resultados:** 50 pacientes foram incluídos no estudo. O tempo médio de acompanhamento foi de 21 meses. A dose mediana de RT foi de 60 Gy com todos os pacientes recebendo TMZ concomitante. No tempo de acompanhamento, ocorreram 41 falhas (83,6%); 34 (83%) dentro do campo de tratamento, 4 (9,7%) dentro da margem e 3 (7,3%) falhas adistantancia. A TMZ metronômica foi utilizada como tratamento de resgate em 22 (44%) e combinada com o tratamento local em 12 (24%). A SG mediana e o tempo de sobrevida livre de progressão em toda a coorte foram 17 e 9 meses, respectivamente. Na análise univariada, os seguintes fatores foram significativos para melhor SG; ressecção cirúrgica máxima (p = 0,03), KPS > 70 no diagnóstico (p = 0,01), tratamento com TMZ metronômico (p = 0,038), RPA-III (p = 0,03) e tempo de falha > 9 meses (0,0001). Na análise multivariada, os seguintes fatores mantiveram-se significativos para melhor SG; TMZ metronômica (p = 0,01) e tempo de falha > 9 meses (p = 0,0001).



Conclusão: A mediana da SG de pacientes brasileiros com GBM tratados com RT e TMZ é satisfatória. Embora a terapia com TMZ tenha se tornado o padrão de atendimento para pacientes com GBM recém diagnosticados, a recorrência é extremamente alta e a TMZ metronômica de resgate melhorou a sobrevida desses pacientes.

**Palavras-chave: glioblastoma multiforme, radiotherapy, chemotherapy, survival**



## Abstract

Faustino, Alexandre Ciuffi Correa. **Patterns of recurrence and outcomes of glioblastoma multiforme treated with chemoradiation and adjuvant temozolomide.** 2022. 32p. Dissertation(Professional Master's Degree) – Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, 2022

**OBJECTIVES:** To assess the patterns of failure and prognostic factors in Brazilian patients with glioblastoma multiforme (GBM) treated with radiotherapy (RT) and concurrent and adjuvant temozolomide (TMZ).

**METHODS:** Patients with diagnosed GBM post-resection received postoperative RT. TMZ was administered concurrently at 75 mg/m<sup>2</sup>/day for 28 consecutive days and adjuvant therapy at 150—200 mg/m<sup>2</sup>/day for 5 days every 28 days.

Radiographic failure was defined as any new T1-enhancing lesion or biopsy-confirmed progressive enhancement inside of the radiation field. When possible, patients with recurrence were salvaged with metronomic TMZ, either in combination with a local treatment or alone (surgery or re-irradiation). Several prognostic factors were evaluated for overall survival (OS). Univariate and multivariate analyses were performed to identify significant factors. A p-value <0.05 was considered significant.

**RESULTS:** This study included 50 patients. The median follow-up time was 21 months. The median RT dose was 60 Gy and all patients received concomitant



TMZ. During follow-up, 41 (83.6%) failures were observed, including 34 (83%) in-field, 4 (9.7%) marginal, and 3 (7.3%) distant failures. Metronomic TMZ was used as salvage treatment in 22 (44%) cases and in combination with local treatment in 12 (24%) cases. The median OS and progression-free survival times for the entire cohort were 17 and 9 months, respectively. In univariate analysis, the following factors were significant for better OS: maximal surgical resection ( $p=0.03$ ), Karnofsky Performance Score (KPS)  $> 70$  at diagnosis ( $p=0.01$ ), metronomic TMZ treatment ( $p=0.038$ ), recursive partitioning analysis class III ( $p=0.03$ ), and time to failure months ( $p=0.0001$ ). In multivariate analysis, the following factors remained significant for better OS: metronomic TMZ ( $p=0.01$ ) and time to failure  $> 9$  months ( $p=0.0001$ ). CONCLUSION: The median OS of Brazilian patients with GBM treated with RT and TMZ was satisfactory. Although TMZ therapy has become the standard of care for patients with newly diagnosed GBM, the recurrence rate is extremely high. Metronomic TMZ as salvage treatment improved survival in these patients.

**KEYWORDS: Glioblastoma multiforme; Radiotherapy; Chemotherapy; Survival**



## INTRODUÇÃO

Embora os gliomas de alto grau sejam tumores relativamente raros em adultos, eles são os tumores primários mais comuns no cérebro, sendo responsáveis por 2% de todos os casos de câncer em adultos (1). Gliomas de alto grau geralmente são classificados como; astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas anaplásicos e glioblastoma multiforme (GBM) (2). O GBM é o glioma de alto grau mais comum, sendo responsável por aproximadamente 60 a 70% dos gliomas de alto grau, sendo considerado uma doença letal que afeta jovens adultos (1), enquanto astrocitoma anaplásico e oligodendroglioma anaplásico contabilizam respectivamente 15% e 10% de incidência. Atualmente devido a melhora nas técnicas de diagnóstico por imagem está sendo observado um aumento da incidência em especial nos idosos (3).

Maioria dos casos não possui um fator de risco identificável, tentativas de identificar fatores de risco foram refutadas em investigações mais recentes(1-3)

A apresentação clínica do GBM é semelhante aos demais tumores do sistema nervoso central, podendo cursar com cefaléia, crises convulsivas, sintomas de hipertensão intracraniana, déficit de memória e cognição além de alterações comportamentais e neurológicas focais (2,3)

A suspeição e diagnóstico dos tumores de sistema nervoso central se inicia com investigação por imagem através de ressonância magnética, onde geralmente é encontrado tumoração heterogênea com edema importante associado. O GM por sua vez é mais comumente encontrada área central de necrose e edema mais importante ao redor do tumor (1-3)



Os resultados do tratamento de pacientes com GBM são melhores com uma equipe multidisciplinar do que com modalidades isoladas (4). Infelizmente, mesmo combinando todas as modalidades diferentes, como; cirurgia, radioterapia e quimioterapia, a sobrevida desses tumores permanece baixa (4–10). Atualmente, o tratamento padrão envolve ressecção cirúrgica máxima seguida de quimiorradioterapia concomitante (4). O estabelecimento do tratamento multimodalidade como padrão para GBM ocorreu em 2005, após a publicação de um notável ensaio clínico randomizado (4). Neste estudo, 573 pacientes foram randomizados para radioterapia pós-operatória (dose de 60 Gy) combinada com temozolomida (75mg / m<sup>2</sup>) durante a radioterapia, seguida por seis ciclos de temozolomida adjuvante (150 - 200 mg / m<sup>2</sup> por 5 dias a cada 28 dias) versus o mesmo esquema de radioterapia sem quimioterapia. O tratamento combinado alcançou uma diferença significativa na sobrevida (27% versus 11% em 1 ano) (4). No Brasil, até 2011, a maioria das instituições públicas não dispunha de temozolomida para oferecer aos pacientes do sistema de saúde brasileiro. Atualmente, os resultados do tratamento e o padrão de recidiva / progressão da GBM da coorte de pacientes brasileiros são escassos.

O presente estudo tem como objetivo mostrar o padrão de recidiva, fatores prognósticos e resultados de pacientes brasileiros com GBM tratados para radioterapia combinada com temozolomida em uma instituição pública terciária.



## **OBJETIVOS**

### **PRIMÁRIOS**

1. Avaliar os padrões de recorrência de Glioblastomas tratados com tratamento trimodal em uma coorte brasileira

### **SECUNDÁRIOS**

1. Avaliar fatores prognósticos e de melhor sobrevida



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

*Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física*

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **DESENHO DO ESTUDO**

O estudo de coorte retrospectiva de pacientes tratados entre 2009-2017 no departamento de Radioterapia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Comitês de ética locais aprovaram o estudo.

### **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Os pacientes com diagnóstico de GBM por biópsia e ressonância magnética cerebral, tratados com RT e TMZ pós-operatórios foram selecionados para o estudo. Com relação à técnica e dose de RT, foram incluídas radioterapia tridimensional (3D-CRT) ou radioterapia com intensidade modulada (IMRT) com dose total  $\geq 54$  Gy, utilizando técnicas de fusão de imagens (RM com TC). Qualquer grau de ressecção cirúrgica (apenas biópsia, parcial ou completa) foi permitido. O esquema quimioterápico consistia em TMZ combinada com TR, sendo incluídos apenas pacientes que receberam toda a dose planejada de TMZ durante o TR e pelo menos um ciclo de TMZ adjuvante após o TR.





**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

## **FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

*Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física*

### **Critério de exclusão:**

Pacientes sem história ou exame físico, sem estudos de imagem antes da cirurgia, com diagnóstico de glioma de baixo grau ou com tratamento prévio com radioterapia no cérebro foram excluídos desta análise. Além disso, pacientes com doses inadequadas (<54 Gy) sem tratamento adjuvante com TMZ ou com acompanhamento inadequado também foram excluídos.

## **EXPOSIÇÃO/ INTERVENÇÃO**

### **Tratamento**

O 3D-CRT ou IMRT foram realizados com acelerador linear com energia de 6 MV.

Todos os pacientes foram submetidos a uma simulação com tomografia computadorizada (TC) para planejamento do tratamento. Os pacientes foram colocados em decúbito dorsal com máscara termoplástica para garantir imobilização adequada durante o tratamento.

As TCs foram adquiridas do topo do crânio até a laringe com 3 mm de espessura. Nas imagens coletadas, foram delineadas as seguintes estruturas: tronco cerebral, quiasma óptico, nervos ópticos, cristalino, retina, cócleas e lobos temporais. Para desenhar o volume do tumor a ser tratado, uma RM cerebral pós-operatória foi combinada com a TC de planejamento. As diretrizes de RTOG e EORTC (5,6) foram usadas para desenhar o volume alvo clínico (CTV) e o volume de tratamento de planejamento



## **UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

### **FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

#### ***Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física***

(PTV). Segundo o RTOG, dois volumes foram gerados. No primeiro volume de tratamento, utilizando RM do cérebro ponderada em T2, o tumor mais o edema foram delineados e expandidos com 2 cm de margens para todas as direções. Para este volume de tratamento, foi entregue uma dose total de 44 Gy em 22 frações. Depois disso, usando RM ponderada em T1, o tumor foi delineado e expandido em 1 cm para todas as direções. Para este segundo volume, foi entregue uma dose total de 60 Gy em 30 frações. De acordo com o EORTC, usando ressonância magnética ponderada em T1, o tumor ou cavidade tumoral foi delineada e expandida em 1-2 cm para todas as direções. No planejamento da TC, após a criação dos volumes de tratamento, os campos de tratamento foram escolhidos e as doses nos órgãos de risco foram verificadas. O limite da dose para os órgãos de risco (OAR) seguiu as recomendações do QUANTEC, como tronco cerebral - 54 Gy, medula espinhal - 45 Gy, quiasma - 50-54 Gy, retina - 45 Gy e lentes - 10 Gy. A TMZ foi administrada simultaneamente a 75 mg / m<sup>2</sup> / dia por 28 dias consecutivos e adjuvante a 150-200 mg / m<sup>2</sup> / dia por 5 dias a cada 28 dias.

#### **Coleta dos dados**

Foi criada uma tabela estruturada para coletar dados sobre idade, sexo, comorbidades, localização do tumor, sintomas neurológicos, uso de medicamentos, desempenho clínico, dose total de radioterapia, técnica de radioterapia, classe RPA, localização do tumor, extensão da cirurgia e quimioterapia para todos os pacientes. Durante as seções de radioterapia, os pacientes foram verificados quanto à presença de efeitos adversos,



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

## **FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

### ***Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física***

como; dores de cabeça, convulsão, déficits motores, déficits sensíveis, náusea e vômito. Os efeitos adversos foram graduados de acordo com os critérios comuns de toxicidade (CTC), versão 3.0. Dados de toxicidade igual ou superior ao grau II foram coletados. Após o tratamento, os pacientes foram acompanhados entre 3 a 4 meses no primeiro ano e 4 a 6 meses depois.

### **Recorrência / progressão e resgate**

Os pacientes considerados com progressão ou recorrência da doença durante o acompanhamento foram avaliados pela equipe multidisciplinar para discutir as opções de tratamento de resgate. Em geral, as recidivas localizadas em áreas não eloqüentes em pacientes com bom desempenho clínico foram resgatadas com ressecção cirúrgica combinada ou não com quimioterapia. Nos casos em que a ressecção cirúrgica não era possível, foi considerada re-irradiação local. Nos casos recorrentes ou de progressão, sem indicação ou condição clínica para o tratamento local, a TMZ metronômica foi considerada dependendo do desempenho clínico do paciente. Portanto, pacientes sem condição de tratamento local de resgate (cirurgia ou re-irradiação) TMZ metronômica isoladamente foram administrados na dose de 40 a 50 mg / m<sup>2</sup> / dia todos os dias até a progressão da doença.



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

## **FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

*Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física*

### **DESFECHO**

#### **Análise estatística**

Para variáveis contínuas, foram calculados a média e o desvio padrão. As variáveis dicotômicas foram tratadas como proporções e porcentagens. O tempo até a morte e o tempo de recorrência foram contados em meses a partir do diagnóstico por biópsia. Recorrência radiográfica foi definida como qualquer nova lesão com realce em T1 ou realce progressivo confirmado por biópsia no local primário. As ressonâncias magnéticas obtidas no momento da recorrência foram fundidas aos planos originais de RT. As falhas no campo, marginal e distante foram designadas como recorrência dentro da isodose de 95%, recorrência entre 95% -20% e isodose externa de 20% da dose prescrita, respectivamente. Vários fatores prognósticos foram avaliados para a sobrevida global. A análise univariada e multivariada foi realizada para encontrar fatores significativos. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo e as variáveis significativas nas análises univariadas foram ( $p < 0,05$ ) incluídas na análise multivariada pelo método de regressão de Cox. A análise estatística foi realizada com o SPSS versão 20.0.

#### **Resultados**

Durante o período do estudo, 50 pacientes preencheram os critérios de inclusão para fazer parte desta coorte. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (60%), com idade média de 54 (+ -11,5 anos). A ressecção cirúrgica máxima foi realizada em 30



## **UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

### **FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

#### ***Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física***

(60%) pacientes. A dose mediana de TR foi de 60 Gy (variando de 54 a 60 Gy), com todos os pacientes recebendo TMZ concomitante. IMRT e 3DRT foram a técnica de radiação empregada em 28 (57%) e 22 (43%) dos pacientes, respectivamente. De acordo com a classificação prognóstica da RPA, a classe IV da RPA foi os 80% mais comuns, conforme descrito na tabela 1. O RT + TMZ planejado foi administrado em 88% dos pacientes, sendo que 60% dos pacientes receberam 6 ciclos adjuvantes. As causas para interromper o tratamento adjuvante foram progressão da doença em 24%, toxicidade no tratamento em 6% e outras causas em 10%.

Em toda a coorte, o tempo médio de acompanhamento foi de 22 meses. No tempo de acompanhamento, ocorreu um total de 41 (82%) falhas; 34 (83%) em campo, 4 (9,7%) marginal e 3 (7,3%) falhas cerebrais distantes. A TMZ metronômica foi utilizada como tratamento de resgate em 22 (44%) e combinada com o tratamento local (cirurgia ou re-irradiação) em 12 (24%) pacientes. A ressecção cirúrgica como tratamento local para recuperação foi possível em 8 (66%) pacientes e a re-irradiação foi empregada em 4 (34%) pacientes. A sobrevida global média e o tempo de sobrevida livre de falhas de toda a coorte foram 17 e 9 meses, respectivamente.

Durante o acompanhamento, 38 (76%) pacientes morreram da doença, com apenas 12 pacientes vivos. Após a recorrência / progressão, a OS independentemente do tratamento de resgate foi de 10 meses (IC95% 7-13 meses). A OS mediana após a recorrência / progressão foi significativamente diferente entre o paciente com



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

## **FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

### ***Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física***

tratamento recuperado por 16 meses (IC95% 11-20 meses) versus o não recuperado por 4 meses (IC95% 2-6 meses,  $p = 0,0001$ ).

Na análise univariada, os seguintes fatores foram significativos para melhor SG; ressecção cirúrgica máxima ( $p = 0,03$ ), KPS > 70 até o diagnóstico ( $p = 0,01$ ), tratamento de salvamento da TMZ ( $p = 0,038$ ), RPA-III ( $p = 0,03$ ) e tempo de falha > 9 meses (0,001), tabela -2. Na análise multivariada, os seguintes fatores mantiveram-se significativos para melhor SG; TMZ metronômica ( $p = 0,04$ ) e tempo de falha > 9 meses ( $p = 0,002$ ), tabela 3. Em relação à toxicidade do tratamento, de acordo com a versão 3.0 do CTC, os efeitos colaterais mais comuns foram trombocitopenia grau 2, 12%, anemia 6% e neutropenia 5%. Três pacientes desenvolveram neutropenia grau 3 (6%).

### **Discussão**

O GBM é responsável por aproximadamente 60% de todos os tumores malignos primários do cérebro (1). Os resultados terapêuticos com qualquer modalidade de tratamento (cirurgia, radioterapia ou quimioterapia) são sombrios. Nos últimos anos, muitos esforços foram feitos para melhorar a sobrevivência dessa doença agressiva e fatal. Em 2005, um ensaio clínico randomizado mostrou sobrevida significativamente melhor em 2 e 5 anos para pacientes que receberam quimiorradiação combinada (4). Infelizmente, no Brasil, esse tratamento passou a ser coberto pelo sistema público de saúde brasileiro no final de 2011.



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

## **FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

### ***Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física***

Até onde sabemos, o presente estudo é o primeiro a relatar os resultados de pacientes brasileiros com GBM tratados com quimiorradiação. Nossos dados confirmam a alta taxa de adesão ao tratamento (88%) com uma baixa taxa de toxicidade hematológica grave, uma taxa reduzida de interrupção do tratamento, o que contribuiu para uma taxa satisfatória de ciclos concluídos usando o tratamento combinado nessa população. Esses dados reforçam a aplicabilidade clínica em pacientes brasileiros do tratamento combinado proposto por Stupp et al. , e também mostra que é possível obter resultados semelhantes mesmo tratando essa doença agressiva fora de um estudo clínico.

O GBM é reconhecido como um tumor resistente, com alta incidência de recorrência cerebral ou progressão da doença, mesmo após o tratamento com multimodalidade (3).

A política de tratamento de acompanhar os pacientes GBM com ressonância magnética cerebral para detectar falha cerebral precoce e selecionar pacientes na recorrência ou progressão cerebral para resgatar o tratamento com TMZ metronômica combinada ou não com tratamento local produz uma sobrevida global média de 17 meses. Em geral, o tratamento local de resgate foi possível em 12 pacientes, sendo que apenas 8 pacientes com condições clínicas ou tumores localizados em uma área não eloqüente foram submetidos à ressecção cirúrgica. Vinte e oito pacientes tiveram uma condição clínica ruim (KPS <70) na recorrência / progressão para usar TMZ metronômica.



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

## **FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

### ***Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física***

Esses dados chamaram nossa atenção para possíveis fatores prognósticos significativos relacionados à sobrevida. Em nossa análise, vários fatores prognósticos foram encontrados significativos. Entre eles, a TMZ metronômica ( $p = 0,04$ ) e o tempo até a falha > 9 meses ( $p = 0,002$ ) mantiveram-se significativamente na análise multivariada.

Embora não tenhamos encontrado uma correlação significativa entre o tempo até a falha e a ressecção cirúrgica máxima, a maioria dos pacientes com muito tempo até a falha foi submetida à ressecção cirúrgica máxima. Murakami et al. avaliaram a significância da extensão da ressecção cirúrgica e do intervalo livre de progressão (11). Eles descobriram que tumores biopsiados, tumores com ressecção parcial e ressecção máxima tiveram 3, 4 e 8 meses do intervalo livre de progressão, respectivamente ( $p < 0,05$ ). A metilação do promotor da O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) é um fator prognóstico significativo relacionado à melhor sobrevida global e pode prever o benefício da quimioterapia (7). Por exemplo, em uma publicação posterior do estudo randomizado conduzido pelo NCI / EORTC, Stupp e colegas identificaram que pacientes com metilação de MGMT tiveram taxas de sobrevida global em dois anos de 49% com terapia combinada e 24% apenas com radioterapia sozinha, enquanto para aqueles sem metilação do MGMT, as taxas gerais de sobrevida em dois anos foram de 15 e 2%, respectivamente (7). Infelizmente, em nossa análise, não conseguimos avaliar o status do MGMT de nossos pacientes;





**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

## **FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

### ***Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física***

assim, alguns pacientes com maior tempo de falha e melhor sobrevida geral podem ter metilação no MGMT.

Após o tratamento com radioterapia, até 80% dos pacientes apresentam recorrência dentro do campo da radioterapia (12) e atualmente, nesse cenário, não há consenso sobre a melhor opção para o tratamento de resgate (13).

Existem vários estudos que descrevem os resultados de diferentes tratamentos de resgate no GBM progressivo ou recorrente (13–16). Um estudo de fase II, incluindo 35 GBM recorrentes, testou a combinação de bevacizumabe e irinotecano. O Sobrevida livre de progressão (SLP) em 6 meses foi de 46%, com resposta parcial de 57% (16). No entanto, no Brasil, o tratamento combinado com bevacizumabe não é coberto pelo sistema público de saúde. A administração contínua de agentes citotóxicos específicos em doses baixas, conhecida como "quimioterapia metronômica", tem sido relatada como sendo mais eficiente no direcionamento do endotélio tumoral GBM. A vantagem teórica da quimioterapia metronômica é que ela não permite a recuperação de células endoteliais associadas ao GBM. O TMZ metronômico foi testado como tratamento de resgate de pacientes com GBM em um estudo de fase II (14). A TMZ metronômica resultou em uma taxa de 6 meses de SLP e SG de 32% e 56%, respectivamente (14). Outro ponto positivo do uso da TMZ metronômica como tratamento de resgate é a eficácia contra GBM independentemente dos tumores MGMT, inibindo a proliferação endotelial do tumor (17–19).



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

## **FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

### ***Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física***

Portanto, em nossa instituição, a TMZ metronômica tem sido empregada como terapia de resgate combinada ou não com tratamento local nesse cenário clínico. O papel da terapia local também não está bem estabelecido, sendo reservado a pacientes com sintomas neurológicos significativos quando a doença e os pacientes são operáveis (13). Na última década, o uso de re-irradiação aumentou significativamente, principalmente devido à melhoria da precisão da radioterapia guiada por imagem e ao conhecimento da tolerância do cérebro à radiação (20). Vários esquemas de radiação foram utilizados com doses totais variando de 24 a 36 Gy em 4-6 frações (17). Em pacientes bem selecionados, a re-irradiação produz SLP comparável e sobrevida global à cirurgia e quimioterapia. Em nossos dados, a maior parte da recorrência cerebral ocorreu dentro e dentro da curva de isodose de 95%. Essa situação clínica limita consideravelmente o tratamento de resgate com um novo curso de radioterapia ou com mais ressecções cirúrgicas. Diante desse padrão de recorrência, apenas 24% dos pacientes de nossa coorte foram submetidos a um tratamento de resgate local combinado à TMZ metronômica.

No entanto, a localização do tumor em relação à curva de isodose não é o único fator a influenciar a decisão sobre o tratamento de resgate (13). Muitas outras variáveis devem ser consideradas na tomada de decisão sobre o tratamento de resgate, como; desempenho clínico, tamanho do tumor, idade, experiência profissional e preferências do paciente (13). O KPS na recorrência é uma variável crucial para decidir se o paciente é capaz ou não de tolerar o tratamento de resgate. Em nossa análise, um KPS



## **UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

### **FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

#### ***Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física***

superior a 60 não foi significativo para a sobrevida global. No entanto, a classificação KPS é subjetiva, variável ao longo do tempo e pode induzir erros.

Consequentemente, usamos o KPS apenas para selecionar pacientes para tratamento mais intensivo. Pacientes com KPS superior (90-100) na recorrência com localização favorável do tumor foram selecionados para terapia local e temozolomida metronômica; por isso, o KPS não foi estatisticamente significativo na análise univariada. Por outro lado, pacientes com KPS mais baixo (60-80) na recorrência foram tratados apenas por temozolomida metronômica, e pacientes com KPS <50 foram considerados para o melhor atendimento de suporte. Em geral, os pacientes submetidos ao tratamento de resgate tiveram sobrevida mediana de 20 meses em comparação aos 13 meses de pacientes sem tratamento de resgate. Em relação ao tipo de tratamento de resgate, não foi observada diferença significativa entre a TMZ com ou sem tratamento local.

#### **Conclusão**

A sobrevida alcançada em uma coorte de pacientes brasileiros com GBM tratados por TR combinados com TMZ foi semelhante à observada no ensaio clínico randomizado. Essa descoberta mostra que é possível obter resultados semelhantes, mesmo tratando uma doença agressiva e fatal fora de um estudo clínico.

O tratamento combinado foi bem tolerado com uma menor taxa de interrupção do tratamento e adesão satisfatória. As recidivas ocorreram predominantemente em campo quando o tratamento local é desafiador, limitando-se a pacientes com



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

## **FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

### ***Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física***

localização favorável do tumor e com excelente desempenho clínico. Nesse cenário clínico, a TMZ metronômica combinada ou não com um tratamento local produziu melhor sobrevida. Devido à acessibilidade ao TMZ, no sistema público de saúde brasileiro, a TMZ metronômica em pacientes com recorrência de GBM é uma opção de tratamento adequada. Os fatores prognósticos críticos para a sobrevivência encontrados aqui podem ser úteis para gerenciar pacientes com GBM na prática clínica.

### **Referencias**

1. Li K, Lu D, Guo Y, Wang C, Liu X, Liu Y et al. Trends and patterns of incidence of diffuse glioma in adults in the United States. *Cancer Med.* 2018;7(10):5281-5290.
2. DeAngelis LM. Brain Tumors. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(2):114–123.
3. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 2008 Jul 31;359(5):492-507. doi: 10.1056/NEJMra0708126. Erratum in: *N Engl J Med.* 2008 Aug 21;359(8):877. PMID: 18669428.



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

*Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física*

4. 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(10):987–996.
5. Colman H, Berkey BA, Maor MH, Groves MD, Schultz CJ, Vermeulen S et al. Phase II Radiation Therapy Oncology Group trial of conventional radiation therapy followed by treatment with recombinant interferon-beta for supratentorial glioblastoma: results of RTOG 9710. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(3):818–824.
6. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987–996.
7. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RB 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.
8. Erpolat OP, Akmansu M, Goksel F, Bora H, Yaman E, Büyükberber S. Outcome of newly diagnosed glioblastoma patients treated by radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide: a long-term analysis. *Tumori.* 2009;95(2):191-197.



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

*Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física*

9. Jeon HJ, Kong DS, Park KB, Lee J, Park K, Kim JH et al. Clinical outcome of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide therapy for glioblastomas: Single-center experience. Clin. Neurol. Neurosurg. 2009;111(8):679-682.

10. Gittleman H, Boscia A, Ostrom QT, Truitt G, Frits Y, Krunchko C et al. Survivorship in Adults with Malignant Brain and other Central Nervous System Tumor from 2000-2014. Neuro Oncol. 2018;20(7):6-16.

11. Murakami R, Hirai T, Nakamura H, Furusawa M, Nakaguchi Y, Uetani H et al. Recurrence patterns of glioblastoma treated with postoperative radiation therapy: relationship between extent of resection and progression-free interval. Jpn. J. Radiol. 2012;30(3):193-197.

12. Gebhardt BJ, Dobelbower MC, Ennis WH, Bag AK, Markert JM, Fiveash JB. Patterns of failure for glioblastoma multiforme following limited-margin radiation and concurrent temozolomide. Radiat. Oncol. 2014;9:130.

13. Archavlis E, Tselis N, Birn G, Ulrich P, Zamboglou N. Combined salvage therapies for recurrent glioblastoma multiforme: evaluation of an interdisciplinary treatment algorithm. J. Neurooncol. 2014;119(2):387-395.



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

*Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física*

14. Kong DS, Lee J, Kim JH, Kim ST, Kim WS, Suh YS et al. Phase II trial of low-dose continuous (metronomic) treatment of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2010;12(3):289-296.

15. Wann A, Tully PA, Barnes EH, Lwin Z, Jeffree R, Drummond KJ et al. Outcomes after second surgery for recurrent glioblastoma: a retrospective case-control study. *J. Neurooncol.* 2018;137(2):409-415.

16. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA et al. Bevacizumab Plus Irinotecan in Recurrent Glioblastoma Multiforme. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(30):4722-4729.

17. Wick W, Platten M, Weller M. New (alternative) temozolomide regimens for the treatment of glioma. *Neuro Oncol.* 2009;11(1):69-79.

18. Jaeckle KA, Hess KR, Yung WKA, Greenberg H, Fine H, Shiff D et al. Phase II Evaluation of Temozolomide and 13-cis-Retinoic Acid for the Treatment of Recurrent and Progressive Malignant Glioma: A North American Brain Tumor Consortium Study. *J. Clin. Oncol.* 2003;21(12):2305-2311.



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

*Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física*

19. Perry JR, Rizek P, Cashman R, Morrison M, Morrison T. Temozolomide rechallenge in recurrent malignant glioma by using a continuous temozolomide schedule: The “rescue” approach. *Cancer*. 2008;113(8):2152-2157.

20. Scoccianti S, Francolini G; Carta GA, Greto D, Detti B, Simontacchi G et al. Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: A comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2018;126(8):80-91.

**Lendas de figuras e tabelas**

Tabela 1 Características demográficas dos pacientes com glioblastoma multiforme

Tabela-2 Análise univariada para sobrevida global em pacientes com glioblastoma multiforme

Tabela-3 Análise multivariada para sobrevida global em pacientes com glioblastoma multiforme

Figura-1 Sobrevida global para GBM tratada por quimiorradiação adjuvante.





**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

*Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física*

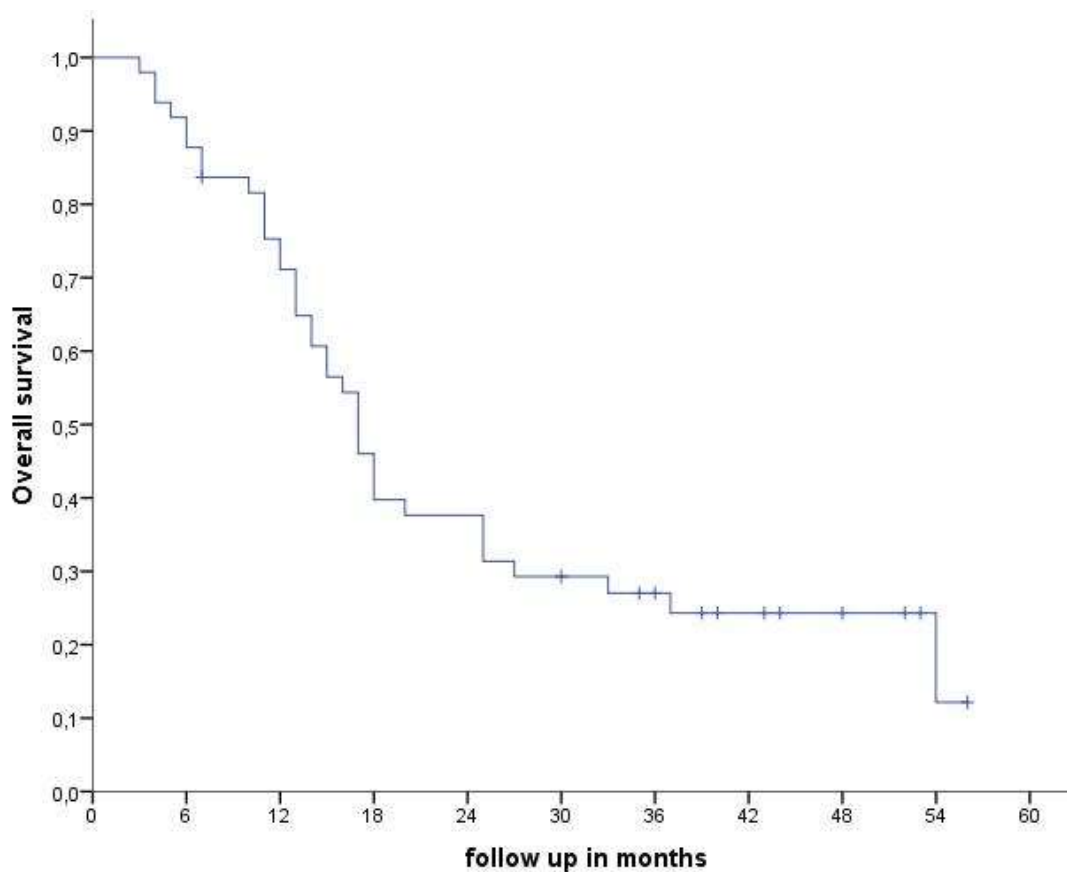


Tabela 1

Variables	Number (%)
<b>Genero</b>	
Masculino	30 (60)
Feminino	20 (40)
<b>Idade</b>	54 (range 36 - 78)



## UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

### FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

#### *Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física*

<b>Kps</b>	80 (range 50-100)
<b>Histologia</b>	
Glioblastoma multiforme	50 (100)
<b>Sintomas</b>	
Cefaléia	26 (74)
Convulsão	14 (40)
Nausea / Vômitos	22 (63)
Déficit Motor	11 (31)
Déficit Neurológico	8 (23)
<b>Comorbidades</b>	
Hipertensão	12 (25)
Diabetes	3 (6)
Tabagismo	9 (17)
<b>Cirurgia</b>	
Total	30 (60)
Parcial	16 (32)
Biopsia	4 (8)
<b>Medicação</b>	
Dexametasona	36 (72)
Anticonvulsivante	28 (55)
<b>Radioterapia</b>	
Dose total	60 Gy/ 30 fractions (ranging 54 -60)
<b>Volume Flair</b>	



## UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

### FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

#### *Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física*

<b>RPA</b>	
<b>III</b>	8 (15)
<b>IV</b>	39 (80)
<b>V</b>	3 (5)
<b>TMZ + RT</b>	50 (100)
<b>TMZ + RT Completo</b>	44 (88)
<b>TMZ + RT Interrompido/reduzido</b>	6 (12)
<b>Median cycles of adjuvant TMZ</b>	5 (1-7)
<b>Follow-up</b>	22 months (6 - 50)

Tabela 2

<b>Variáveis</b>	<b>SG em 2 anos (%)</b>	<b>P valor</b>
<b>Idade</b>		
>= 65 anos	23	0.920
< 65 anos	30	
<b>Ressecção máxima</b>		0.037
Sim	34	
Não	15	
<b>KPS diagnóstico</b>		0.014
KPS >= 70	26	
KPS < 70	14	



## UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

### FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

#### *Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física*

<b>RPA class</b> III IV-V	57 19	0.039
<b>Intervalo para falha</b> >=9 months < 9 months	45 8	0.0001
<b>KPS recorrência</b> >=60 <60	25 20	0.300
<b>Resgate com TMZ metronomica</b> Yes No	33 17	0.009

Tabela 3

Variáveis	Hazard Risk	CI95%	P value
<b>Ressecção máxima</b> No Yes	1 1.64	0.8 – 3.2	0.158
<b>KPS diagnóstico</b> KPS <= 70 KPS > 70	1 1.86	0.6 – 5	0.269



## UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

### FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

#### *Programa de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens e Física*

<b>Metronomic TMZ</b> No Yes	1 4.5	2.1-10.8	0.001
<b>Tempo para falha</b> <9 months ≥9 months	1 4.6	2 - 10	0.0001
<b>RPA class</b> IV/V III	1 2.9	0.9-10	0.102

### CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi submetido para análise no Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP.

# Patterns of recurrence and outcomes of glioblastoma multiforme treated with chemoradiation and adjuvant temozolomide

**Alexandre Ciuffi Faustino<sup>O,\*</sup>, Gustavo Arruda Viani<sup>O</sup>, Ana Carolina Hamamura**

Faculdade de Medicina de Ribeirao Preto (FMRP), Universidade de Sao Paulo, Ribeirao preto, SR BR.

Faustino AC, Viani GA, Hamamura AC. Patterns of recurrence and outcomes of glioblastoma multiforme treated with chemoradiation and adjuvant temozolomide. Clinics. 553

\*Corresponding author. E-mail: faustinoac@gmail.com

**OBJECTIVES:** To assess the patterns of failure and prognostic factors in Brazilian patients with glioblastoma multiforme (GBM) treated with radiotherapy (RT) and concurrent and adjuvant temozolomide (TMZ).

**METHODS:** Patients with diagnosed GBM post-resection received postoperative RT. TMZ was administered concurrently at 75 mg/m<sup>2</sup>/day for 28 consecutive days and adjuvant therapy at 150—200 mg/m<sup>2</sup>/day for 5 days every 28 days. Radiographic failure was defined as any new T1-enhancing lesion or biopsy-confirmed progressive enhancement inside of the radiation field. When possible, patients with recurrence were salvaged with metronomic TMZ, either in combination with a local treatment or alone (surgery or re-irradiation). Several prognostic factors were evaluated for overall survival (OS). Univariate and multivariate analyses were performed to identify significant factors. A p-value <0.05 was considered significant.

**RESULTS:** This study included 50 patients. The median follow-up time was 21 months. The median RT dose was 60 Gy and all patients received concomitant TMZ. During follow-up, 41 (83.6%) failures were observed, including 34 (83%) in-field, 4 (9.7%) marginal, and 3 (7.3%) distant failures. Metronomic TMZ was used as salvage treatment in 22 (44%) cases and in combination with local treatment in 12 (24%) cases. The median OS and progression-free survival times for the entire cohort were 17 and 9 months, respectively. In univariate analysis, the following factors were significant for better OS: maximal surgical resection (p=0.03), Karnofsky Performance Score (KPS) > 70 at diagnosis (p=0.01), metronomic TMZ treatment (p=0.038), recursive partitioning analysis class III (p=0.03), and time to failure months (p=0.0001). In multivariate analysis, the following factors remained significant for better OS: metronomic TMZ (p=0.01) and time to failure > 9 months (p=0.0001). **CONCLUSION:** The median OS of Brazilian patients with GBM treated with RT and TMZ was satisfactory. Although TMZ therapy has become the standard of care for patients with newly diagnosed GBM, the recurrence rate is extremely high. Metronomic TMZ as salvage treatment improved survival in these patients.

**KEYWORDS:** Glioblastoma multiforme; Radiotherapy; Chemotherapy; Survival.

## • INTRODUCTION

Although high-grade gliomas are relatively rare tumors in adults, they are the most common primary tumors from the brain, accounting for 2% of all cancer cases in adults (1). High-grade gliomas are generally classified as

anaplastic astrocytomas, anaplastic oligodendrogliomas, and glioblastoma multiforme (GBM) (2). GBM is the most common high-grade glioma and is considered a lethal disease affecting young adults (1). The treatment outcomes of patients with

GBM are better with multidisciplinary team approaches than with isolated modalities (3). Unfortunately, despite the combination of modalities including surgery, radiotherapy (RT), and chemotherapy, the survival of these tumors remains poor (3–9). Currently, the standard treatment involves maximal surgical resection followed by concomitant chemoradiation (3). Multimodal treatment was established as the standard for GBM in 2005, after the publication of a remarkable randomized clinical trial (3). In this trial, 573 patients were randomized to postoperative RT (60 Gy) combined with temozolomide (TMZ, 75 mg/m<sup>2</sup>) during RT, followed by six cycles of adjuvant TMZ (150–200 mg/m<sup>2</sup> for 5 days each 28 days) versus the same RT schedule without chemotherapy. The combined treatment achieved a significant difference in 1-year survival (27% versus 11%) (3). In Brazil, until 2011, most public institutions did not administer TMZ to patients in the Brazilian health care system. Thus, data on the treatment outcomes and patterns of relapse/ progression of GBM in Brazilian patient cohorts are scarce.

This study aimed to show the pattern of relapse, prognostic

factors, and outcomes of Brazilian patients with GBM treated with RT in combination with TMZ in a tertiary public institution.

## • MATERIALS AND METHODS

This retrospective cohort study was performed between 2009 and 2017 at the Radiation Oncology Department of a tertiary public center. The local ethics committees approved the study.

### **Inclusion criteria**

Patients with a diagnosis of GBM by biopsy and brain magnetic resonance imaging (MRI) treated with postoperative RT and TMZ were selected for the study. Regarding RT techniques and doses, three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) or intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with a total dose Gy, using merge image techniques (MRI with computerized tomography [CT]), were included. Any degree of surgical resection (only biopsy, partial, or complete) was permitted. The chemotherapy schedule consisted of TMZ combined with RT and included only patients who received all the planned doses of TMZ during RT and at least one cycle of adjuvant TMZ after RT.

### **Exclusion criteria**

Patients without a history of physical examination, without imaging studies before surgery, with a diagnosis of low-grade glioma, or with previous radiotherapy treatment in the brain were excluded from this analysis. Patients with inadequate doses (< 54 Gy) without adjuvant treatment with TMZ or with an inadequate follow-up were also excluded.

### **Treatment**

3D-CRT or IMRT were performed with a linear accelerator with an energy of 6 MV. All patients underwent CT scan simulation for treatment planning. The patients were placed in dorsal decubitus with a thermoplastic mask to guarantee adequate immobilization during treatment.

Three-millimeter-thick CT slices were acquired from the top of the skull to the larynx. The following structures were delineated from the collected images: brain stem, optic chiasm, optic nerves, lenses, retinae, cochleae, and temporal lobes. To determine the tumor volume to be treated, postoperative brain MRI was merged with the planning CT. The guidelines from the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (4,5) were used to draw the clinical target volume and planning treatment volume. According to the RTOG, two volumes were generated. In the first treatment volume, using T2-weighted brain MRI, the tumor plus edema were delineated and expanded with 2 cm margins in all directions. For this treatment volume, a total dose of 44 Gy in 22 fractions was delivered. After that, using T1-weighted MRI, the tumor was delineated and expanded by 1 cm in all directions. For this second volume, a total dose of 60 Gy in 30 fractions was delivered. Consistent with EORTC, using T1-weighted MRI, the tumor or tumor cavity was delineated and expanded by 1–2 cm in all directions. In CT planning, after determining the treatment volumes, the treatment fields were chosen and the doses to the organs at risk (OAR) were checked. The dose limitations to the OAR

followed the Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic recommendations as follows: brainstem, 54 Gy; spinal cord, 45 Gy; chiasm, 50–54 Gy; retinae, 45 Gy; and lenses, 10 Gy. TMZ was

0:75:

administered concurrently at 75 mg/m<sup>2</sup>/day for 28 consecutive days and adjuvant at 150–200 mg/m<sup>2</sup>/day for 5 days every 28 days.

### **Data collection**

A structured table was created to collect data about age, sex, comorbidities, tumor location, neurological symptoms, medication use, clinical performance, total RT dose, RT, recursive partitioning analysis (RPA) class, tumor location, surgery extension, and chemotherapy for all patients. During RT, patients were checked for the presence of adverse effects such as headaches, convulsion, motor deficits, sensitive deficits, nausea, and vomiting. The adverse effects were graduated according to the Common Toxicity Criteria (CTC), version 3.0. Data on toxicity equal to or higher than grade II were collected. After treatment, patients were followed up every month in the first year and 4–6 months thereafter.

### **Recurrence/progression and salvage treatment**

Patients with disease progression or recurrence during follow-up were evaluated by the multidisciplinary team to discuss the salvage treatment options. In general, recurrences located in non-eloquent areas in patients with good clinical performance were salvaged either by surgical resection alone or in combination with chemotherapy. In cases where a surgical resection was not possible, local re-



irradiation was considered. For recurrence or progressive cases with no indication or clinical condition to the local treatment, metronomic TMZ was considered depending on the patients clinical performance. Patients unable to receive local salvage treatment (surgery or re-irradiation) were administered metronomic TMZ alone at a 40–50 mg/m<sup>2</sup>/day daily until disease progression.

## Statistical analyses

For continuous variables, means and standard deviation were calculated. Dichotomous variables were treated as proportions and percentages. Time to death and time to recurrence were counted in months from diagnosis by biopsy. Radiographic failure was defined as any new T1-enhancing lesion or biopsy-confirmed progressive enhancement at the primary site. MRIs obtained at the time of failure were fused to the original RT plans. In-field, marginal, and distant failures were designated as recurrence inside the 95% isodose, recurrence between 95% and 20%, and recurrence outside the 20% isodose Of the prescribed dose, respectively. Several prognostic factors were evaluated for overall survival (OS). Univariate and multivariate analyses were performed to identify significant factors. p-values <0.05 were considered significant and variables significant in univariate analyses (p <0.05) were included in the multivariate analysis by the Cox regression method. Statistical analysis was conducted using SPSS version 20.0.

## • RESULTS

During the study period, 50 patients fulfilled the inclusion criteria and were included in the cohort. Most Of the patients were male (60%), with a mean age of 54 (± 11.5y) years of age. Maximal surgical resection was performed in 30 (60%) patients. The median RT dose was 60 Gy (range 54–60 Gy), with all patients receiving concomitant TMZ. IMRT and 3DCRT were the radiation techniques employed in 28 (57%) and 22 (43%) Of patients, respectively. According to RPA

CLINICS2020:75:

prognostic classification, RPA class IV was the most common (80%, Table 1). The planned RT+TMZ was administered in 88% of patients, with 60% of patients receiving six adjuvant cycles. The causes for interruption of adjuvant treatment were disease progression (24% of cases), treatment toxicity (6%), and Other (10%) (Table 4).

In the entire cohort, the median follow-up time was 22 months. During follow-up, a total of 41 (82%) failures were detected, including 34 (83%) in-field, 4 (9.7%) marginal, and 3 (7.3%) brain distant failures. Metronomic TMZ was used as salvage treatment in 22 (44%) patients and was combined with local treatment (surgery or re-irradiation) in 12 (24%) patients. Surgical resection as a local treatment for salvage was possible in eight (66%) patients and re-irradiation was administered to four (34%) patients. The median OS and failure-free survival times of the entire cohort were 17 and 9 months, respectively. During the follow-up, 38 (76%) patients died from the disease, with only 12 patients alive (Figure 1). After recurrence/progression, the OS independent of the salvage treatment was 10 months (95% confidence

interval [CI 7–13 months) (Figure 2A). The median OS after recurrence /progression differed significantly between patients with (16 months, 95<sup>o</sup>/OCI 11–20 months) and without salvage treatment (4 months, 95<sup>o</sup>/OCI 2–6 months) (p=0.0001, Figure 2B).

The univariate analysis revealed the following factors to be significantly associated with better OS: maximal surgical resection (p=0.03), Karnofsky Performance Score (KPS) > 70

Variables	Number (%)
Sex	
Male	30 (60)
Female	20 (40)
Age (years)	54 (range 36-78)
KPS	80 (range 50-100)
Histology	
Glioblastoma multiforme	50 (100)
Symptoms	
Headache	26 (74)
Convulsion	14 (40)
Nausea/vomiting	22 (63)
Motor deficit	11 (31)
Sensitive deficit	8 (23)
Comorbidity	
Hypertension	12 (25)
Strokes	
Sinking	9 (17)



e  
r  
y

Total	30 (60)
Partial Biopsy Medication	16 (32)
Dexamethasone	36 (72)
Anticonvulsant Radiotherapy	28 (55)
Total dose	60 Gy/30 fractions

Table 1 - Demographic characteristics of patients with

Variables	Number (%)
glioblastoma.	(range 54—60)
FLAIR volume (cm <sup>3</sup> )	8 (15)
RPA classification	39 (80)
	(5)
TMZ+RT	50 (100)
TMZ+ RT as planned TMZ+ RT interrupted/reduced	44 (88) 6 (12)
Median cycles Of adjuvant TMZ (months)	5 (range 1—7) Follow-up 22 (range 6-50)



GBM recurrence & outcomes after chemo-RT Faustino AC et al.

for diagnosis ( $p=0.01$ ), metronomic TMZ salvage treatment ( $p=0.038$ ), RPA-III ( $p=0.03$ ), and time to failure >9 months (0.001) (Table 2). In the multivariate analysis, the following factors remained significantly associated with better OS: metronomic TMZ ( $p=0.04$ ) and time to failure > 9 months ( $p=0.002$ ) (Table 3). Regarding treatment toxicity, according to the CTC version 3.0, the most common side effects were grade 2 thrombocytopenia (12% of patients), anemia (6%), and neutropenia (5%). Three patients (6%) developed grade 3 neutropenia.

## • DISCUSSION

(ABM accounts for approximately 60% Of all primary malignant tumors Of the brain (1). The therapeutic results for any treatment modality (surgery, RT, or chemotherapy) are dismal. Over the last few years, many efforts have been made to improve the survival of this aggressive and fatal disease. In 2005, a randomized clinical trial showed significantly better 2- and 5-year survival for patients administered combined chemoradiation (3). However, in Brazil, this treatment was not covered by the Brazilian public health system until the end of 2011.

To our knowledge, this study is the first to report the outcomes of Brazilian patients with GBM treated with chemoradiation. Our data confirm the high rate of treatment

compliance (88%) with a low rate of severe hematological toxicity and a reduced rate Of treatment interruption, which contributed to a satisfactory rate of cycles completed using combined treatment in this population. This data reinforces the clinical applicability of the combined treatment proposed by Stupp et al. in Brazilian patients, and shows that it is possible to achieve similar outcomes in treating this aggressive disease outside of a clinical trial.

GBM is a resistant tumor with a high incidence Of brain recurrence or disease progression even after multimodality treatment (2).

The treatment policy of following-up patients with GBM with brain MRI to detect early brain failure and selecting patients at brain recurrence or progression to receive salvage treatment with metronomic TMZ, whether or not in combination with a local treatment, yielded a median OS Of 17 months. In general, local treatment for salvage was possible in 12 patients, with only eight patients with clinical conditions or tumors located in non-eloquent areas able to undergo surgical resection. Twenty-eight patients had a poor clinical condition (KPS <70) at the recurrence/progression and were administered metronomic TMZ.

These data called our attention to possible Significant prognostic factors related to survival. In our analysis, several prognostic factors were significant. Among them, metronomic TMZ ( $p=0.04$ ) and time to failure > 9 months ( $p=0.002$ ) remained significant in multivariate analysis.

Although we did not find a significant correlation between the time to failure and maximal surgical resection, most patients with a long time to failure received maximal surgical resection. Murakami et al. evaluated the significance Of the extent Of surgical resection and the progression-free interval (10). They observed 3, 4, and 8 months of progression-free survival, respectively, for biopsied tumors, tumors with partial resection, and maximal resection ( $p < 0.05$ ). Methylation of the promoter for 06-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) is a significant prognostic factor related to better OS and can predict the benefit from chemotherapy (6).

of different salvage treatments in progressive or recurrent (ABM (12–15). A phase II study including 35 cases with recurrent GBM tested the combination Of bevacizumab and irinotecan. The 6-month PFS was 46%, with a partial response

es after chemo-RT

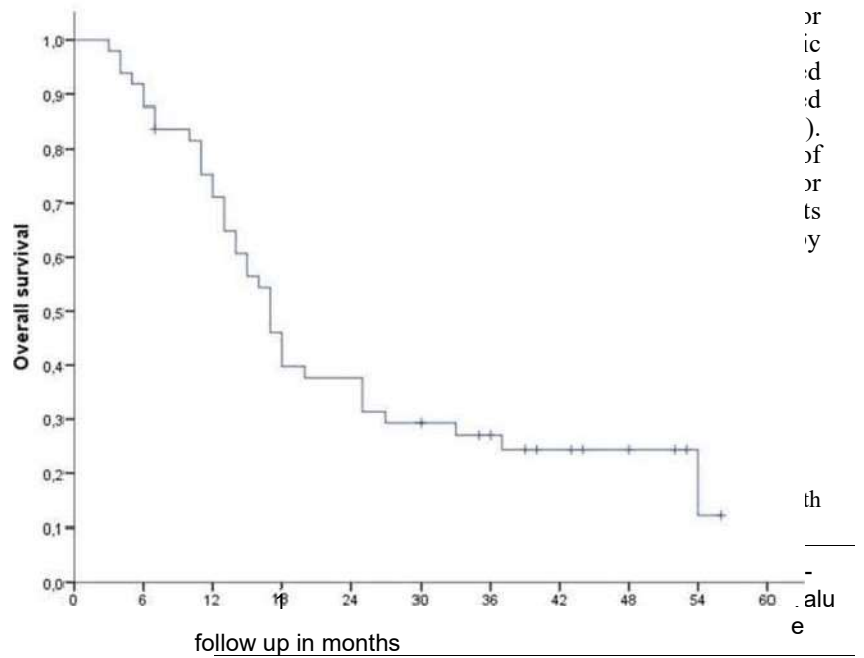


Figure 1 • Overall survival for glioblastoma multiforme treated with adjuvant chemoradiation.

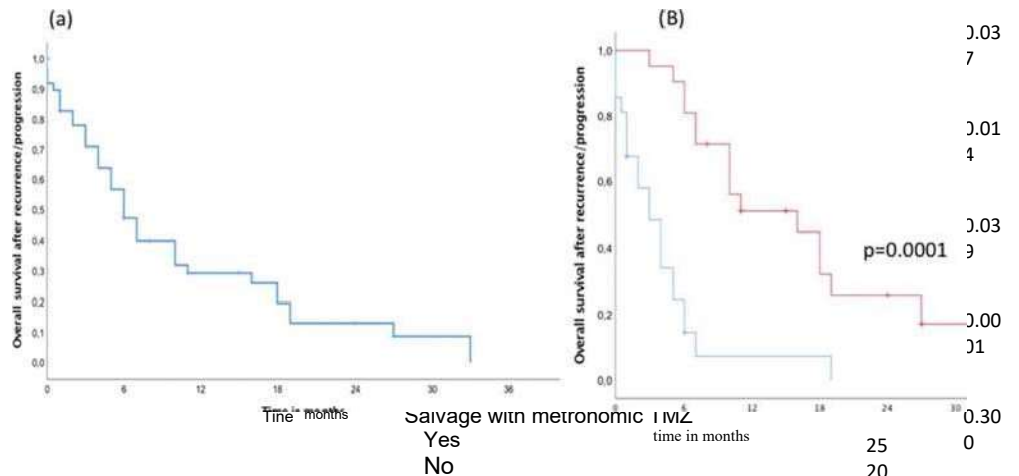


Figure 2 • (A) Overall survival post recurrence/progression independent Of salvage treatment and (B) Overall survival post recurrence/

progression in patients with and without salvage treatment.

For instance, in a later publication Of the randomized trial conducted by the NCI/EORTC, Stupp et al. identified that patients with GBM and MGMT methylation had 2-year OS rates of 49% and 24% with combination therapy and RT alone, respectively, compared to 15% and 2%, respectively, for those without MGMT methylation (6). Unfortunately, in our analysis, we could not evaluate the MGMT status of our patients; thus, some patients with a longer time to failure and better OS may have MGMT methylation.

After RT treatment, up to 80% of patients experience recurrence inside of the RT field (11); in this setting, there is currently no consensus regarding the best option for salvage treatment (12). Several studies have described the outcomes

Table 3 - Multivariate analysis for overall survival in patients with glioblastoma multiforme.

Variables	Hazard
-----------	--------

Maximal surgical resection  
 NO  
 Yes  
 KPS at diagnosis  
 KPS  
 KPS > 70  
 Metronomic TMZ  
 No  
 Yes  
 Time to failure (months)  
  
 RPA class

disease and patients are operable (12). In the last decade, the use of re-irradiation has significantly increased mainly because of improvements in the accuracy of image-guided radiotherapy and knowledge regarding radiation tolerance by the brain (19). Several radiation schedules have been used with total doses ranging from 24–36 Gy in 4–6 fractions (16). In well-selected patients, re-irradiation produces progression-free OS rates comparable to surgery and chemotherapy. In our data, most of the brain recurrence was in-field and inside of the 95% isodose curve. This clinical situation considerably limits salvage treatment with a new course of radiotherapy or further surgical resection. Based on this pattern of recurrence, only 24% of patients from our cohort received local salvage treatment combined with metronomic TMZ.

Nevertheless, the tumor location concerning the isodose curve is not the only factor influencing the decision regarding salvage treatment (12). Many other variables must be considered in the decision making for salvage treatment, such as clinical performance, tumor size, age, professional experience, and patient preference (12). The KPS at recurrence is a crucial variable to determine if the patient is capable of tolerating salvage treatment. In our analysis, a KPS above 60 was not significantly associated with OS. However, KPS classification is subjective, variable over time, and can induce errors.

Consequently, we have used the KPS only to select patients for more intensive treatment. Patients with higher KPS (90–100) at recurrence with favorable tumor locations were selected for local therapy and metronomic TMZ; thus, the KPS was not statistically significant in univariate analysis. In contrast, patients with lower KPS (60–80) at recurrence received only metronomic TMZ treatment and patients with KPS < 50 were considered for best supportive care. In general, patients undergoing salvage treatment had a median survival of 20 months compared to 13 months in patients without salvage treatment. Regarding the type of salvage treatment, no significant difference was observed between TMZ with or without local treatment.



## • CONCLUSION

The survival achieved in a cohort of Brazilian GBM patients treated by RT combined with TMZ was similar to that observed in a randomized clinical trial. This finding shows that it is possible to achieve similar outcomes, even in the treatment of an aggressive and fatal disease, outside of a clinical trial.

The combined treatment was well-tolerated, with a lower rate of treatment interruption and satisfactory adherence. The recurrences were preponderantly in-field when local treatment was challenging, and limited to patients with a favorable tumor location and excellent clinical performance. In this clinical scenario, metronomic TMZ, whether or not in combination with a local treatment, produced better survival. The accessibility of TTVZ in the Brazilian public health system makes metronomic TMZ in patients with GBM recurrence an adequate treatment choice. The critical prognostic factors for survival found here might be useful for the management of patients with GBM in clinical practice.

## • AUTHOR CONTRIBUTIONS

Faustino AC was responsible for the data collection, file review and manuscript writing. Viani GA responsible for the statistical analyses,

Table 4 Characteristics- of this cohort and a randomized clinical trial with glioblastoma multiforme treated with concomitant temozolomide and radiotherapy followed by adjuvant temozolomide.

Variables	Nac EORTC	Current study
Age (years)	56	54
Range	19–70	36-78
KPS		80
Rang e		50-100
Sex		
Male	185 (64%)	30 (60%)
Female	102 (36%)	20 (40%)
Surgery	113	30 (60%)
Maximal	(39%)	16 (32%)
Partial	126 (44%)	
Biopsy	49 (175)	17
Median survival	14.6	9
Median progression-free survival	6.9	37.7%
2-year overall survival	26.5%	

GBM recurrence & outcomes after chemo-RT Faustino AC et al.

local therapy is also not well established, being reserved for patients with significant neurological symptoms when the



manuscript review and supervision. Hamamura AC was responsible for the data collection.

## REFERENCES

1 Li K, Lu D, Cuo Y, Wang C, Liu X, Liu Y, et al. Trends and patterns of incidence of diffuse glioma in adults in the United States. *Cancer Med.*

2018;7(10) 5281-90 <https://doi.org/10.1002/cam4.1757>

2 DeAngelis LM. Brain Tumors. *N Engl J Med.* 2001;344(2):114-23. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101113440207>

3 stupp R, Mason wp, van den Bent M], Weller M, Fisher B, Taphoorn ML

et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>

10.1056/NEJMoa043330

4 Colman H, Berkey BA, Maor MH, Groves MD, Schultz CJ, Vermeulen S,

et al. Phase II Radiation Therapy Oncology Group trial of conventional radiation therapy followed by treatment with recombinant interferon-beta

for supratentorial glioblastoma: results of RIOG 9710. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(3):818-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.05.021>

5 Niyazi M, Brada M, Chalmers AL Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, et al. ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas"

1 Murakami R, Hirai T, Nakamura H, Furusawa M, Nakaguchi Y, Uetani H,

et al. Recurrence patterns of glioblastoma treated with postoperative radiation therapy: relationship between extent Of resection and progression-free interval. *Jpn J Radiol.* 2012;30(3):193-7. <https://doi.org/10.1007/s11604-011-0031-x>

s11604-011-0031-x

1 Gebhardt BJ, Dobelbower MC, Ennis WH, Bag AK, Markert JM, Fiveash

JB. Patterns of failure for glioblastoma multiforme following limited-margin radiation and concurrent temozolomide. *Radiat Oncol.*

20 14:91

<https://doi.org/10.1186/1748-717X-9-130>

1 Archavlis E, Tselis N, Birn G, Ulrich P, Zamboglou N. Combined salvage

therapies for recurrent glioblastoma multiforme: evaluation of an interdisciplinary treatment algorithm. *J Neurooncol.* 20 14:11

9(2):387-95.

<https://doi.org/10.1007/s11060-014-1500-8>

1 Kong DS, Lee 11, Kim JH, Kim ST, Kim WS, Suh YL, et al. Phase 11 trial of

low-dose continuous (metronomic) treatment of temozolomide for

recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2010;12(3):289-96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop030>

10.1093 /neuonc /nop030

1 Wann A, Tully PA, Barnes EH, I-win Z, Jeffree R, Drummond KJ, et al.

Outcomes after second surgery for recurrent glioblastoma: a retrospective

case—control study. *J Neurooncol.* 2018;137(2):409-15. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2731-2>

10.1007/s11060-017-2731-2

1 Vredenburg J], Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA,

Radiother Oncol. 2016;118(1):35-42. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.12.003>

6 Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)

7 Erpolat OP, Akmansu M, Goksel F, Bora H, Yaman E, Büyükberber S. Outcome of newly diagnosed glioblastoma patients treated by radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide: a long-term analysis. *Tumori.* 2009;95(2):191-7. <https://doi.org/10.1177/0300S9160909500210>

8 Jeon HJ, Kong DS, park KB, Lee JI, park K, Kim JH, et al. Clinical outcome of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide therapy for glioblastomas: single-center experience. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(8):679-82. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.06.013>

9 Gittleman H, Boscia A, Ostrom QT, Truitt G, Frits Y, Krunchko C, et al. Survivorship in adults with malignant brain and other central nervous system tumor from 2000-2014. *Neuro Oncol.* 2018;20(suppl\_7):vii6-vii16. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy090>

Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2007;25(30):4722-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.2440>

1 Wick W, Platten M, Weller M. New (alternative) temozolomide regimens for the treatment of glioma. *Neuro Oncol.* 2009;11(1):69-79. <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-078>

17 Jaeckle KA, Hess KR, Yung WK, Greenberg H, Fine H, Schiff D, et al. Phase I evaluation of temozolomide and 13-cis-retinoic acid for the treatment of recurrent and progressive malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol.* 2003;21(11):2097-104. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.12.097>

18 Perry JR, Rizek P, Cashman R, Morrison M, Morrison T. Temozolomide rechallenge in recurrent malignant glioma by using a continuous temozolomide schedule: The "rescue" approach. *Cancer.* 2008;113(8):2152-7. <https://doi.org/10.1002/cncr.23813>

19 Scoccianti S, Francolini G, Carta GA, Greto D, Detti B, Simontacchi G, et al. Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: A comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;128:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.024>