



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE
ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



**Resultados Oncológicos del tratamiento con Bevacizumab en pacientes con Glioblastoma
Multiforme recurrente en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre: Ensayo retrospectivo.**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA



DRA. MARIA CRISTINA MARTINEZ PACHECO
Médico residente del servicio de Oncología Médica

DR. EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS
TUTOR DE TESIS: Médico adscrito al servicio de Oncología Médica

19 DE OCTUBRE DE 2021

CIUDAD DE MEXICO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Resultados Oncológicos del tratamiento con Bevacizumab en pacientes con
Glioblastoma Multiforme recurrente en el Centro Médico Nacional 20 de
Noviembre: Ensayo retrospectivo.**

AUTORIZACIONES:

DR. LUIS AMARO HERANADEZ
Jefe de Enseñanza e Investigación

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS
Profesor titular del curso de Posgrado de Oncología Médica

DR. EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS
TUTOR DE TESIS: Médico adscrito al servicio de Oncología Médica

DRA. MARIA CRISTINA MARTINEZ PACHECO
Médico residente del servicio de Oncología Médica

1. INDICE.

•Resumen	4
•Introducción	4
•Marco teórico	5
•Planteamiento del problema.....	10
•Justificación	10
•Hipótesis	10
•Objetivos	11
•Metodología	11
•Consideraciones éticas.....	14
•Conflicto de intereses	15
•Resultados	17
•Discusión	23
•Conclusiones.....	24
•Bibliografía	24

2. ABREVIATURAS.

1. GBM. Glioblastoma Multiforme.
2. SLP. supervivencia libre de progresión.
3. VEGF. factor de crecimiento endotelial vascular.
4. MGMT. metilación del promotor de O6-metilguanina-ADN metiltransferasa.
5. IDH. isocitrato deshidrogenasa.
6. SG. supervivencia global.
7. IRM. resonancia magnética cerebral.
8. KPS. estado funcional de Karnofsky.
9. EIAED. fármacos antiepilépticos inductores de enzimas.
10. SIAH. Sistema Integral de Administración Hospitalaria.
11. CTCAE. Criterios de terminología común para eventos adversos.
12. RTOG. Radiation Therapy Oncology Group.
13. FDA. Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU.
14. CMN. Centro Médico Nacional.

3. RESUMEN.

INTRODUCCIÓN. El glioblastoma es el tumor cerebral primario maligno más común en adultos, incluso con la terapia multidisciplinaria, el glioblastoma tiene una alta tasa de recurrencia y una supervivencia global menor a 18 meses. **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.** Es imprescindible contar con un estudio que nos permita conocer el comportamiento del glioblastoma multiforme en nuestra población, y la mejor respuesta al tratamiento oncológico que hasta hoy en día ha permitido mejor evidencia en resultados oncológicos, sin detrimento por toxicidad grave en el estado funcional tanto en monodroga como en doblete, como lo es el bevacizumab. **JUSTIFICACIÓN.** Por lo cual se realizará este Estudio de cohorte, retrospectivo, retrolectivo, longitudinal y analítico, sobre la efectividad y seguridad del tratamiento con Bevacizumab en los pacientes con glioblastoma multiforme recurrente en el CMN 20 de Noviembre. **OBJETIVO PRIMARIO** es determinar el impacto en la supervivencia global del tratamiento con Bevacizumab en los pacientes con glioblastoma multiforme. **RESULTADOS:** En este ensayo se ocurrieron un total de 39 muertes (65%) en la población estudiada, con una mediana de supervivencia global de 24 meses (IC95% 17-35 meses) un resultado muy superior a lo reportado previamente en enfermedad recurrente o recidivante. Simultáneamente en el ensayo se reporta una mediana de supervivencia libre de progresión que alcanzo 14 meses, (IC 95% 12-20 meses). En cuanto a la seguridad es importante hacer evidente que los eventos adversos reportados por los pacientes analizados son análogos a los reportados en la literatura: eventos tromboembólicos, hipertensión, proteinuria y perforación intestinal. En conclusión, este ensayo se muestra que Bevacizumab en monodroga o en combinación con temozolomida o irinotecan en pacientes con glioblastoma multiforme persistente o recurrente se consigue mejorar la supervivencia general y supervivencia libre de progresión.

4. INTRODUCCION.

El glioblastoma es el tumor cerebral primario maligno más común en adultos, con una mediana de edad de aparición de aproximadamente 55 a 60 años. La mayoría de los pacientes se tratan con un enfoque de modalidad combinada, que incorpora radioterapia posoperatoria adyuvante y quimioterapia adyuvante después de la cirugía inicial; incluso con esta terapia, el glioblastoma tiene una alta tasa de recurrencia (50-70%) y una supervivencia global deficiente que varía entre 10 a 12 meses.

Las decisiones de tratamiento para los pacientes con glioma de alto grado recurrente o progresivo deben individualizarse, ya que la terapia no es curativa y no hay ensayos aleatorizados que comparen directamente la intervención activa con la atención de apoyo. El beneficio de una reintervención debe equilibrarse con el riesgo de neurotoxicidad iatrogénica y su impacto en la calidad de vida.

Para la mayoría de los pacientes con glioma de alto grado recurrente o progresivo que se seleccionan para la terapia sistémica, se ha establecido una terapia de agente único con Nitrosoureas (Iomustina, procarbazona) o reinducción con temozolomida (Grado 2C) falta referencia. En ausencia de una diferencia importante en la eficacia, la elección entre las terapias se basa en la consideración del historial de tratamiento, los perfiles de efectos secundarios, el tamaño del tumor y la extensión del edema circundante, los requisitos de esteroides y las preferencias del paciente.

Desde el 2009, Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), se ha convertido en el tratamiento estándar para el glioblastoma recurrente, ya que ha demostrado tasas de respuesta radiográfica de aproximadamente 30 a 40% como agente único o en combinación con agentes de quimioterapia como irinotecán o lomustina para pacientes con gliomas de alto grado recurrentes [63-67]. En la mayoría de los estudios, aunque no en todos, también ha mostrado importantes efectos ahorradores de esteroides en muchos pacientes que pueden tener un impacto positivo en la calidad de vida. Sin embargo, a pesar de estos efectos, no se ha demostrado que bevacizumab mejore la supervivencia global en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado o recidivante [62,68,69].

Ante dicho precedente en este estudio buscamos conocer el comportamiento del glioblastoma multiforme en nuestra población, y la respuesta a Bevacizumab, así como su perfil de seguridad.

5. MARCO TEORICO.

Los gliomas de alto grado recurrentes se asocian con una mediana de supervivencia general de menos de un año, y muchos pacientes tienen síntomas y morbilidad significativos relacionados con el tumor. Si bien las intervenciones como la terapia sistémica, la reintervención y la reirradiación pueden beneficiar a pacientes seleccionados, todos los tratamientos son paliativos y están asociados con riesgos y efectos secundarios. El beneficio de una reintervención debe equilibrarse con el riesgo de neurotoxicidad iatrogénica y su impacto en la calidad de vida [13].

A menudo, no hay mejor tratamiento que la participación en un ensayo clínico. Para los pacientes que no desean o no pueden participar en un ensayo clínico, las decisiones de tratamiento en esta etapa deben individualizarse, teniendo en cuenta las preferencias del paciente, las terapias anteriores recibidas, el estado funcional, la calidad de vida y los objetivos generales de la atención. [23-26].

Pacientes con buen estado funcional: los pacientes que mantienen un buen estado funcional en el momento de la recurrencia o la progresión son candidatos para una terapia adicional que debe adaptarse al patrón de recurrencia, la histología subyacente y los tratamientos previos recibidos.

QUIRURGICO. Los mejores candidatos para la reoperación son los pacientes con tumores sintomáticos grandes, pero bien circunscritos que son susceptibles de resección completa o casi completa, en particular si el tumor recidivó o progresó después de un intervalo prolongado. La resección quirúrgica no logra un control tumoral duradero y, por lo general, va seguida de una terapia sistémica adicional, a menos que se coloquen obleas de carmustina en el momento de la cirugía. Sólo aproximadamente del 20 al 30% de los pacientes con glioblastoma recidivante son candidatos para una segunda cirugía [24]. Se requiere especial precaución en pacientes que han sido tratados con bevacizumab antes de la operación debido al riesgo de complicaciones en la cicatrización de heridas.

RADIOTERAPIA. El valor de la reirradiación de los gliomas de alto grado es incierto, pero puede beneficiar a pacientes seleccionados, especialmente a aquellos con antecedentes de un tumor de bajo grado que recidivó como un tumor

de alto grado después de un intervalo prolongado. La reirradiación se usa ocasionalmente en pacientes con una recurrencia de glioblastoma localizada o fuera de campo, particularmente si existe una contraindicación para una terapia sistémica adicional como la mielosupresión. Sobre la base de series en su mayoría retrospectivas, los pacientes seleccionados con tumores pequeños recurrentes y un buen estado funcional pueden beneficiarse de la repetición de la radiación utilizando técnicas modernas de alta precisión para administrar dosis totales de 30 a 35 Gy en 5 a 15 fracciones [23,38-40]. La reirradiación se puede administrar con y sin la administración simultánea de bevacizumab [38-48]. Los datos disponibles en pacientes con glioblastoma recurrente generalmente sugieren que la reirradiación mejora modestamente la supervivencia libre de progresión en comparación con la terapia sistémica sola, pero la supervivencia general es similar con varios enfoques [25].

En un estudio de fase II aleatorizado en curso patrocinado por Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), los pacientes con glioblastoma recurrente se tratan con irradiación de haz externo repetida (35 Gy en 10 fracciones) con o sin bevacizumab (RTOG 1205, NCT01730950). Los resultados preliminares encontraron que la reirradiación hipofraccionada mejora la supervivencia libre de progresión (7,1 frente a 3,8 meses) pero no la supervivencia global en comparación con bevacizumab solo [49].

Un ensayo más pequeño de un solo centro comparó la quimioterapia basada en bevacizumab con o sin radiocirugía fraccionada (32 Gy en 4 fracciones) en 35 pacientes con glioma de alto grado recidivante [50]. Los pacientes asignados al azar a la reirradiación habían mejorado la supervivencia libre de progresión (5,1 frente a 1,8 meses) y una tendencia no significativa hacia el beneficio en la supervivencia global (7,2 frente a 4,8 meses, $p = 0,11$). Los efectos adversos fueron similares entre los grupos y no hubo casos de necrosis por radiación.

TERAPIA SISTÉMICA. Las opciones sistémicas para pacientes con gliomas de alto grado recurrentes incluyen bevacizumab (en algunos países), quimioterapia de segunda línea (p. Ej., Nitrosoureas, reexposición a temozolomida) y terapias experimentales en ensayos clínicos. Para la mayoría de los pacientes con glioblastoma recurrente que no eligen participar en un ensayo clínico, se sugiere la terapia de agente único con uno de estos agentes como terapia de segunda línea. La quimioterapia puede ser una mejor opción de segunda línea para pacientes con gliomas anaplásicos recurrentes con codeleción de los cromosomas 1p y 19q, ya que se espera que estos tumores sean más quimiosensibles. Los campos eléctricos alternos están disponibles como terapia de rescate para los pacientes interesados con glioblastoma recurrente.

Pacientes con un estado funcional deficiente: Los pacientes con un estado funcional deficiente tienen una probabilidad baja de respuesta a la terapia de rescate y un mayor riesgo de toxicidad. En muchos casos, los riesgos de seguir un tratamiento posterior superan los beneficios. Una advertencia es que los pacientes cuyo declive ha sido impulsado principalmente por edema peritumoral o toxicidad por esteroides pueden beneficiarse de un ensayo de bevacizumab, que puede mejorar los síntomas en virtud de sus efectos antiedema y ahorradores de esteroides.

Elección del tratamiento: los agentes sistémicos más utilizados en los gliomas de alto grado recurrentes o progresivos son bevacizumab, nitrosoureas y reexposición a temozolomida (ya que la mayoría de los pacientes habrán recibido temozolomida como parte del tratamiento inicial). Para los pacientes con un estado funcional adecuado, la participación en un estudio clínico de investigación es el enfoque preferido siempre que sea posible.

Fuera de un ensayo clínico, sugerimos la terapia de agente único con bevacizumab, lomustina o temozolomida en la mayoría de los pacientes que son seleccionados para terapia sistémica. Todas las terapias se consideran paliativas para los pacientes con glioblastoma recurrente y ninguna se ha comparado directamente con la mejor atención de apoyo para determinar si la supervivencia mejora con la terapia activa en este contexto. De manera similar, ningún agente ha demostrado ser claramente superior a otro. En el ensayo aleatorizado más grande para probar si la terapia combinada es superior a la terapia con un solo agente, la adición de bevacizumab a la lomustina mejoró la supervivencia libre de progresión, pero no global, en comparación con la lomustina sola, y la toxicidad fue mayor con la terapia combinada [62]. En los ensayos de diversas terapias sistémicas, la supervivencia media de los pacientes con glioblastoma recurrente es de aproximadamente ocho a nueve meses.

En ausencia de una diferencia importante en la eficacia, la elección entre las terapias se individualiza, por lo tanto, según el historial del tratamiento, el estado funcional, los perfiles de efectos secundarios, el tamaño del tumor y la extensión del edema circundante, los requisitos de esteroides y las preferencias del paciente. El bevacizumab a menudo se prefiere en pacientes con grandes cantidades de edema sintomático o toxicidad por esteroides, mientras que la reposición de temozolomida puede ser más razonable en pacientes que han recurrido después de un período de observación, especialmente si el tumor tiene una O6-metilguanina-ADN metiltransferasa metilada (MGMT). La disponibilidad del tratamiento también influye en la elección en algunas regiones; bevacizumab no ha recibido la aprobación regulatoria en Europa para el glioma de alto grado, por ejemplo, y no está disponible fuera del contexto de un ensayo clínico en algunos países.

Bevacizumab: El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), se ha convertido en el tratamiento estándar para el glioblastoma recurrente. Stark-Vance 4 lo utilizó por primera vez en 2005 para el tratamiento empírico de pacientes con glioblastoma recurrente, lo que resultó en una mejora espectacular de las funciones neurológicas. Esta observación condujo a 2 ensayos clínicos de un solo brazo de fase II de referencia realizados por Vredenburgh et al. 5 y Chen et al. 6 publicaron de forma independiente en 2007, utilizando bevacizumab e irinotecán adoptados de un programa de tratamiento desarrollado para el carcinoma colorrectal. Vredenburgh y col. 5 utilizaron 10 mg / kg de bevacizumab cada 2 semanas o 15 mg / kg cada 3 semanas, en combinación con 340 mg / m² de irinotecan para pacientes que toman fármacos antiepilépticos inductores de enzimas (EIAED) o 125 mg / m² de irinotecan para aquellos que no toman fármacos antiepilépticos o que no toman EIAED. Informaron una tasa de respuesta del 57% y una tasa de supervivencia libre de progresión a los 6 meses del 46%. Chen et al. 6 observaron resultados favorables similares con una tasa de respuesta del 47% y una tasa de supervivencia libre de progresión a los 6 meses del 65%. Posteriormente, en un esfuerzo por obtener la aprobación de la FDA de bevacizumab para el glioblastoma recurrente, 2 estudios aleatorizados de fase II compararon la eficacia de bevacizumab solo versus bevacizumab más irinotecán secuencial (ensayo 06-C-0064E 7) o bevacizumab más irinotecán concurrente (ensayo AVF3708 8). En el ensayo 06-C-0064E, el bevacizumab usado a 10 mg / kg cada 2 semanas mostró una tasa de respuesta del 35% y una tasa de supervivencia libre de progresión a los 6 meses del 29%. En el ensayo AVF3708, el bevacizumab usado a 10 mg / kg cada 2 semanas mostró una tasa de respuesta del 28,2% y una tasa de supervivencia libre de progresión a los 6 meses del 42,6% cuando se usa solo, y del 37,8% y 50,3%, respectivamente, cuando se combina con irinotecan. Pero la supervivencia general no se prolongó en ninguno de los ensayos. Por lo tanto, estos datos sugieren que el efecto anti-glioblastoma predominante proviene del bevacizumab solo. Además, con base en la tasa de respuesta significativa y el beneficio clínico observado en estos ensayos, la FDA otorgó la aprobación acelerada el 9 de mayo de 2009 para que bevacizumab se use como un tratamiento de agente único para el glioblastoma recurrente.

Eficacia - Bevacizumab ha demostrado tasas de respuesta radiográfica de aproximadamente 30 a 40% como agente único o en combinación con agentes de quimioterapia como irinotecán o lomustina para pacientes con gliomas de alto grado recurrentes [63-67]. En la mayoría de los estudios, aunque no en todos, también ha mostrado importantes efectos ahorradores de esteroides en muchos pacientes que pueden tener un impacto positivo en la calidad de vida. Sin embargo, a pesar de estos efectos, no se ha demostrado que bevacizumab mejore la supervivencia global en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado o recidivante [62,68,69].

En el ensayo aleatorizado más grande hasta la fecha en el contexto recurrente, 437 pacientes en la primera progresión del glioblastoma después de la quimiorradiación fueron asignados al azar para recibir lomustina más bevacizumab o lomustina sola [62]. La dosis inicial de lomustina fue de 90 mg/m² en el grupo de combinación, luego aumentó a 110 mg/m² en el ciclo 2 según la tolerancia. La dosis en monoterapia de lomustina fue de 110 mg/m² y no hubo placebo. En comparación con la lomustina sola, la combinación de lomustina más bevacizumab mejoró tanto la tasa de respuesta objetiva determinada localmente (41,5 frente al 13,9%) como la supervivencia libre de progresión (4,2 frente a 1,5 meses), pero no la supervivencia global (9,1 frente a 8,6 meses; cociente de riesgo [HR] 0,95, IC del 95% 0,74-1,21). La tasa de efectos adversos fue mayor en el grupo de combinación, aunque la mediana del número de ciclos de lomustina también fue mayor en este grupo (tres frente a uno). El bevacizumab no retrasó ni redujo la tasa de inicio de los glucocorticoides, y el tiempo transcurrido hasta el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud fue similar entre los grupos. Aproximadamente un tercio de los pacientes del grupo de lomustina sola recibieron bevacizumab en el momento de la progresión.

Este ensayo no pudo confirmar la ventaja de supervivencia de lomustina más bevacizumab que se observó en el ensayo no comparativo de fase II en el que 153 pacientes con una primera recurrencia de glioblastoma fueron asignados al azar para recibir bevacizumab, lomustina (110 mg/m²) o combinación bevacizumab más lomustina [66].

Otros estudios anteriores: han mostrado tasas de respuesta y resultados de supervivencia similares entre bevacizumab en monoterapia y bevacizumab combinado con quimioterapia. Por ejemplo, la aprobación inicial de bevacizumab para el glioma de alto grado recidivante en los Estados Unidos se basó en un ensayo de fase II no comparativo, en el que se asignó al azar a 167 pacientes con glioblastoma recidivante a bevacizumab (10mg/kg), ya sea como un solo tratamiento, o en la misma dosis junto con irinotecán (125 mg/m² para los que no toman agentes anticonvulsivos inductores de enzimas y 340 mg/m² para los que toman estos agentes) [64]. Los ciclos de tratamiento se repitieron cada dos semanas. Todos los pacientes habían recibido quimioterapia previa con temozolomida. Las tasas de respuesta objetiva con bevacizumab solo o en combinación con irinotecán fueron 28 y 38%, respectivamente, y las tasas de supervivencia sin progresión a los seis meses y la supervivencia general fueron 43 y 50%, y 9.2 y 8.7 meses, respectivamente. El tratamiento con bevacizumab o bevacizumab más irinotecán fue generalmente bien tolerado y la toxicidad se limitó a la esperada con estos agentes. Las dosis de esteroides se mantuvieron estables o reducidas en casi todos los pacientes. Con un seguimiento más prolongado, las tasas de supervivencia a los 12 y 24 meses fueron del 38 y del 16 al 17% en ambos brazos de tratamiento, lo que pareció ser mejor que las series de control históricas [65].

Aunque los estudios son limitados, la progresión del tumor mientras se toma bevacizumab se asocia con un mal pronóstico y una menor probabilidad de respuesta a otros agentes [63,70-75]. No hay ensayos controlados en este contexto. En pacientes que progresan mientras reciben bevacizumab más quimioterapia, se puede intentar la continuación de bevacizumab y un cambio de agente de quimioterapia a un fármaco con un mecanismo de acción diferente en pacientes con buen estado funcional. En pacientes que progresan con bevacizumab en monoterapia, algunos expertos recomiendan continuar con bevacizumab y agregar un agente citotóxico.

Dosis: los dos ensayos clínicos que llevaron a la aprobación de bevacizumab para el glioma de alto grado recurrente utilizaron una dosis de 10 mg/kg cada dos semanas. Ésta es la dosis sugerida para el glioblastoma que figura en la etiqueta aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) y la que usamos con más frecuencia. Sin embargo, no se han realizado estudios de dosis-respuesta en el glioma de alto grado, y se utilizan una variedad de esquemas de dosificación en otros tipos de cáncer (que van desde 5 mg/kg cada dos semanas a 15 mg/kg cada tres semanas).

Los datos de observación limitados sugieren que no hay diferencia en la supervivencia libre de progresión o en la supervivencia general cuando los pacientes con glioma de grado alto se tratan con dosis que oscilan entre 5 y 15 mg/kg cada dos o tres semanas [76-78]. De hecho, al menos dos estudios retrospectivos han sugerido que una dosis más baja (p. Ej., 7,5 mg/kg cada tres semanas) puede estar asociada con una mejor supervivencia en comparación con la dosis estándar de 10 mg/mg cada dos semanas en pacientes con glioblastoma progresivo [79,80].

La dosificación menos frecuente puede ser más conveniente para los pacientes, muchos de los cuales tienen una discapacidad neurológica que dificulta el viaje. Sobre la base de estas consideraciones y la falta de datos convincentes que respalden un efecto de dosis-respuesta, un esquema de dosificación cada tres semanas (usando 5, 10 o 15 mg/kg por dosis) es una alternativa a la dosificación cada dos semanas.

Efectos secundarios: el bevacizumab se asocia con un amplio espectro de toxicidades, incluidos efectos cardiovasculares, como hipertensión, tromboembolismo y disfunción ventricular izquierda, y efectos cardiovasculares, como proteinuria, retraso en la cicatrización de heridas y sangrado [81]. El espectro completo de toxicidades asociadas con bevacizumab y su manejo se discuten por separado. La monoterapia con bevacizumab se asocia con un riesgo de aproximadamente 2 a 3% de hemorragia intracraneal (HIC) en pacientes con glioma de alto grado recidivante que no reciben anticoagulación [64,82-84]. En los pacientes que reciben anticoagulantes, el riesgo parece ser mayor [82,85]. Esto fue ilustrado por una revisión retrospectiva de 282 pacientes con glioma tratados con bevacizumab, de los cuales 64 recibieron anticoagulación concurrente [82]. Tanto la tasa general de HIC (11 frente al 3%) como la tasa de HIC grave (3 frente al 1%) aumentaron en los pacientes que recibieron anticoagulantes en comparación con los que no los recibieron. Por lo tanto, la decisión de tratar a los pacientes con bevacizumab y anticoagulantes de forma concomitante debe basarse en una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio en pacientes individuales. En muchos casos, sin embargo, se considera que los beneficios de la terapia concurrente justifican los riesgos cuando el tumor progresivo y la tromboembolia venosa sintomática justifican el uso de ambos. La hipertensión es un efecto secundario frecuente de bevacizumab.

Para los pacientes que inicialmente fueron tratados con temozolomida y no son candidatos para un estudio clínico o bevacizumab, la quimioterapia basada en nitrosourea es una alternativa razonable. Nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, fotemustina), ya sea como agentes únicos o en regímenes de combinación tales como procarbazona, lomustina, y vincristina han mostrado evidencia de actividad en estudios de fase II de pacientes tratados previamente y son opciones razonables [67,86-89]. Otra opción es la reexposición a Temozolomida, utilizando una variedad de programas de dosificación se ha estudiado en varios estudios de fase II de pacientes con glioma recurrente de alto grado con resultados mixtos [71,93-100]. En general, los pacientes que han recaído algunos meses después de la finalización de la temozolomida adyuvante y cuyos tumores tienen un promotor de MGMT metilado son los mejores candidatos para la reexposición con temozolomida [92]. Independientemente del régimen de dosificación, la supervivencia libre de progresión a los seis meses fue significativamente mejor en pacientes con tumores MGMT metilados versus no metilados (40 versus 7%). Al igual que con otros agentes, el uso de temozolomida de dosis intensa

en pacientes que han progresado con regímenes que contienen bevacizumab se asocia con una tasa de respuesta y una supervivencia global deficientes [71].

CUIDADOS DE APOYO. La atención de apoyo óptima es fundamental en el tratamiento de todos los pacientes con glioma de alto grado recurrente o progresivo, independientemente de que elijan o no continuar con la terapia posterior. Los corticosteroides y los fármacos anticonvulsivos se utilizan habitualmente en pacientes con tumores cerebrales para el tratamiento del edema tumoral y las convulsiones, respectivamente. [13].

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Con base en que el glioblastoma multiforme es la neoplasia más frecuente del sistema nervioso central en adultos a nivel mundial y que impacta a un grupo etario aun productivo, con una alta tasa de recurrencia y una supervivencia global menor a 10 meses. Bajo la consideración de que Bevacizumab es un fármaco que desde su aprobación por parte de la FDA para el glioblastoma recurrente el 9 de mayo de 2009, ha mostrado un beneficio en la tasa de respuesta significativo en los estudios aleatorizados de fase II, existen múltiples ensayos experimentales y metaanálisis de eficacia, seguridad y efecto dosis-respuesta, sin poder lograr evidencia significativa sobre la supervivencia global, es importante conocer la eficacia de bevacizumab y su perfil de seguridad en nuestra población derechohabiente, ya que no se cuenta con datos al respecto. Dicho esto, planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de bevacizumab en el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme en el CMN 20 de Noviembre?

7. JUSTIFICACIÓN.

En México existe información limitada sobre el tratamiento y pronóstico del glioblastoma multiforme. Por lo cual, identificar a la población de pacientes con glioblastoma multiforme recurrente que se beneficia significativamente del tratamiento con Bevacizumab, impactara directamente en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes de manera positiva; además al considerar los recursos financieros del instituto también mostraran una evidente preeminencia, ya que Bevacizumab es considerado como un fármaco de alto costo y al utilizarse con mesura, evidencia y temporalidad establecida, este impacto será evidente; aunado a la reducción de costos asociados a hospitalizaciones reiterativas y las complicaciones médico-quirúrgicas relacionadas con la progresión de la enfermedad.

8. HIPÓTESIS.

Por ser un trabajo observacional retrospectivo no requiere hipótesis. Sin embargo, planteamos la siguiente con fines académicos:

-Bevacizumab tiene un impacto significativo en la supervivencia global comparado con lo descrito en la literatura, en los pacientes con GBM recurrente.

9. OBJETIVO GENERAL.

Determinar el impacto en la supervivencia global del tratamiento con Bevacizumab en los pacientes con glioblastoma multiforme.

10. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Determinar el impacto en los beneficios oncológicos del tratamiento con Bevacizumab en los pacientes con glioblastoma multiforme:

- Supervivencia libre de progresión.
- Mejor respuesta al tratamiento.
- Seguridad.

11. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION.

Diseño y tipo de estudio.

Área de investigación clínica. Estudio de cohorte, retrospectivo, retrolectivo, longitudinal y analítico, sobre la efectividad y seguridad del tratamiento con Bevacizumab en los pacientes con glioblastoma multiforme recurrente.

Población de estudio.

Se seleccionaron pacientes adultos con diagnóstico de glioblastoma multiforme recurrente, en los que la intención de tratar incluyó a pacientes con recurrencia confirmada (imagen y/o biopsia) que recibieron tratamiento con bevacizumab hasta progresión o toxicidad inaceptable. El análisis de seguridad incluyó a pacientes que recibieron al menos una dosis de bevacizumab.

Universo de trabajo.

Tipo: Finito.

Pacientes adultos con diagnóstico de glioblastoma multiforme recurrente que recibieron tratamiento con Bevacizumab, en el servicio de Oncología médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, en el periodo entre al año 2000 – 2020.

Tiempo de ejecución.

8 meses.

Criterios de inclusión.

- Pacientes adultos, >18 años.
- Diagnóstico de glioblastoma multiforme recurrente (confirmado por imagen y/o biopsia).

-Pacientes que recibieron tratamiento con Bevacizumab hasta toxicidad o progresión, en cualquier línea de tratamiento.

-Recibir Bevacizumab en el periodo entre al año 2000 – 2020.

Criterios de exclusión.

-Pacientes que rechazaron el tratamiento con Bevacizumab para el tratamiento de glioblastoma multiforme recurrente.

-Pacientes no candidatos al tratamiento con Bevacizumab para el tratamiento de glioblastoma multiforme recurrente (hipertensión arterial descontrolada, proteinuria, hemorragia reciente, fistulas o antecedentes de enfermedad tromboembólica).

Criterios de eliminación.

-Pacientes que no recibieron al menos una dosis de Bevacizumab para el tratamiento de su enfermedad recurrente.

-No tener expediente clínico completo.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Al tratarse de un estudio retrospectivo no requiere de cálculo de tamaño de muestra, se toman el número de pacientes recolectados en los expedientes.

Descripción operacional de las variables.

Variable Dependiente	Definición Conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
<i>Supervivencia global</i>	Tiempo que transcurre entre un evento inicial (que determina la inclusión en el estudio) y la muerte.	Cuantitativa	Tiempo	Meses
<i>Supervivencia libre de progresión</i>	Tiempo que transcurre entre un evento inicial (que determina la inclusión en el estudio) y progresión de la enfermedad y/o la muerte.	Cuantitativa	Tiempo	Meses
<i>Supervivencia libre de deterioro neurológico</i>	Tiempo que transcurre entre un evento inicial (que determina la inclusión en el estudio) hasta la documentación del deterioro neurológico o la muerte.	Cuantitativa	Tiempo	Meses
<i>Seguridad</i>	ciencia interdisciplinaria que está encargada de evaluar, estudiar y	Cualitativa	versión 5.0 de los Criterios de terminología común	Efecto adverso y grado

	gestionar los riesgos a los que se encuentra sometida una persona a la exposición terapéutica.		para eventos adversos	
<i>Tasas de respuesta</i>	Mejor respuesta al tratamiento	Cualitativa	Criterios de Evaluación de respuesta en neuro-oncología (RANO)	Tipo de respuesta: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Completa ▪ Parcial ▪ Enfermedad estable ▪ Progresión
<i>Edad</i>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la utilización de los servicios.	Cuantitativa	Tiempo	Años
<i>Género</i>	Condición orgánica que distingue a los seres humanos por sus diferencias anatómo-fisiológicas en masculino/femenino.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1- Femenino 2- Masculino
<i>ECOG.</i>	Escala de evaluación del estado funcional del paciente con cáncer.	Cualitativa	Número de estado funcional del paciente de acuerdo a la escala de ECOG	0. El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria. 1. El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno. 2. El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no

			<p>superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.</p> <p>3. El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.</p> <p>4. El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida.</p> <p>5. Fallecido.</p>
--	--	--	---

Técnicas y procedimientos por emplear.

Se realizaron búsquedas electrónicas exhaustivas de los pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab para los Glioblastomas Multiformes mediante el Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH). Solo se analizaron los informes sobre el tratamiento de los pacientes con glioblastoma recurrente en el periodo entre el año 2000 - 2020. Se recopilaron los siguientes datos: supervivencia global, supervivencia libre de progresión, Supervivencia libre de deterioro neurológico, mejor respuesta al tratamiento y datos de Seguridad.

Procesamiento y análisis estadístico.

Se utilizó un análisis de regresión lineal para determinar la mediana de supervivencia general, supervivencia libre de progresión y la Supervivencia libre de deterioro neurológico. El análisis de supervivencia se realizará con estimador de Kaplan-Meier. Las variables con diferencia estadística o clínicamente relevantes se incluirán en un modelo de regresión logística para análisis multivariado determinación de razones de momios. Se considera diferencia significativamente estadística cuando el valor de p sea menor de 0.05 y los datos se analizarán mediante el paquete estadístico SPSS versión 16.0. La respuesta se subcategorizó en respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable.

12. ASPECTOS ÉTICOS.

Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1, disposiciones generales. En los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos, de rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos,

contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones internacionales adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 9, agregada por la asamblea 19 general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004. La confidencialidad de los registros de cada paciente será resguardada al utilizar para su registro en la base de datos un número de folio no identificable codificado para cada paciente en archivo excel encriptado y con acceso al mismo solo por los investigadores responsables. Ningún dato identificable del paciente será publicado.

Riesgo de la investigación:

Riesgo mínimo.

Consentimiento informado.

Al ser un estudio de riesgo mínimo para el paciente no requiere de consentimiento informado.

Conflicto de intereses.

Es un estudio realizado en el CMN 20 de Noviembre por médicos del servicio de Oncología Médica y no hay conflicto de intereses. El presente ensayo forma parte del trabajo de tesis para obtener el título de especialista en Oncología Médica.

13. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

No aplica.

14. RECURSOS.

No cuenta con patrocinio de alguna institución externa, se realizará este estudio con los recursos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y personales.

RECURSOS HUMANOS.

-Investigador responsable: Dr. Eduardo Cárdenas Cárdenas, Médico adscrito al servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

-Investigador asociado: Dra. María Cristina Martínez Pacheco, Médico Residente de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

RECURSOS MATERIALES.

-Equipo de cómputo con sistema SIAH del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

-Equipo de cómputo personal.

-Insumos de papelería (hojas, carpetas, bolígrafos, etc.) personales.

RECURSOS FINANCIEROS.

Instalaciones de la consulta externa de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

DIAGRAMA DE GANTT.

N O .	EVENTO	TIEMPO	CONTROL	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY
1	Diseño del estudio	12	E								
			R								
2	Recolección de datos	16	E								
			R								
3	Captura de datos	4	E								
			R								
4	Procesamiento de datos y análisis	4	E								
			R								
5	Redacción de resultados	4	E								
			R								
6	Elaboración de reporte final	4	E								
			R								

16. RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES.

-Identificar a la población de pacientes con glioblastoma multiforme recurrente que se beneficia significativamente del tratamiento con bevacizumab, lo que impactara directamente en el pronóstico de los pacientes y en los recursos financieros del instituto ya que Bevacizumab es considerado como un fármaco de alto costo.

-Trabajo de tesis para titulación de especialidad médica.

17. APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.

Aportar conocimiento acerca de la población con glioblastoma multiforme que se diagnostica y se trata en el CMN 20 de noviembre, de su respuesta al tratamiento y el beneficio terapéutico sustentable financieramente.

18. PRESPECTIVAS.

Este estudio identificara las bases para poder realizar una terapia personalizada con antigénico en pacientes con Glioblastoma multiforme recurrente.

19. DIFUSIÓN.

Publicación en una revista indexada o la presentación en algún congreso nacional de oncología.

20. RESULTADOS.

Pacientes y régimen de ensayo.

Entre 1993 y 2021, un total de 200 pacientes en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre se analizaron de manera retrospectiva para determinar su elegibilidad para el ensayo. Entre los 140 pacientes excluidos, las razones más comunes para el fracaso del cribado fueron la presencia de enfermedad basal no recurrente o persistente, o la pérdida del seguimiento temprano por continuar seguimiento en unidad de adscripción. Un total de 60 pacientes con enfermedad recurrente o persistente, que recibieron tratamiento con bevacizumab en algún momento de su enfermedad, y que recibieron al menos una dosis de este fueron incluidos en el ensayo.

Las características de los pacientes del estudio fueron generalmente similares a los reportado epidemiológicamente en la literatura (Tabla 1). La media de edad se encontró en los 43 años; la distribución por sexo se mostró equilibrada, aunque discretamente de predominio masculino 52.5% vs 47.5%. La mayoría de los pacientes con un estado funcional evaluado por ECOG de 1 (71.2%). El tratamiento con Bevacizumab se recibió con mayor asiduidad en segunda línea (67.8%), como monodroga por lo que la dosis preponderante en el ensayo fue de 15 mg/kg en el (74.6%) de la población.

Tabla 1. Características de los pacientes

<i>Variable</i>	Pacientes n=60
<i>Edad, media (DS)</i>	43 (9.99)
<i>Sexo, n (%)</i>	
<i>Masculino</i>	31 (52.5)
<i>Femenino</i>	28 (47.5)
<i>ECOG, n (%)</i>	
<i>1</i>	42 (71.2)
<i>2</i>	12 (20.3)

	3	4 (6.8)
	4	1 (1.7)
<i>Línea de tratamiento con bevacizumab, n (%)</i>		
<i>primera</i>		19 (32.2)
<i>segunda</i>		40 (67.8)
<i>Dosis de bevacizumab, n (%)</i>		
<i>10mg/kg</i>		15 (25.4)
<i>15mg/kg</i>		44 (74.6)

Eficacia.

En la población la respuesta evaluable, la proporción de pacientes con una respuesta objetiva confirmada con tratamiento a base de Bevacizumab independientemente del esquema fue del (18.33%); numéricamente mayor en el grupo con la dosis de 10 mg/kg (26.7%) vs el grupo de 15 mg/kg (15.9%). La desaparición de la enfermedad persistente o recurrente de la población del estudio representada por el grupo de respuesta completa ocurrió en el (10%) de los pacientes. La mejor respuesta obtenida evaluada con respecto al control de la enfermedad fue la enfermedad estable la cual ocurrió en el (73%) de la población tratada (Tabla 2).

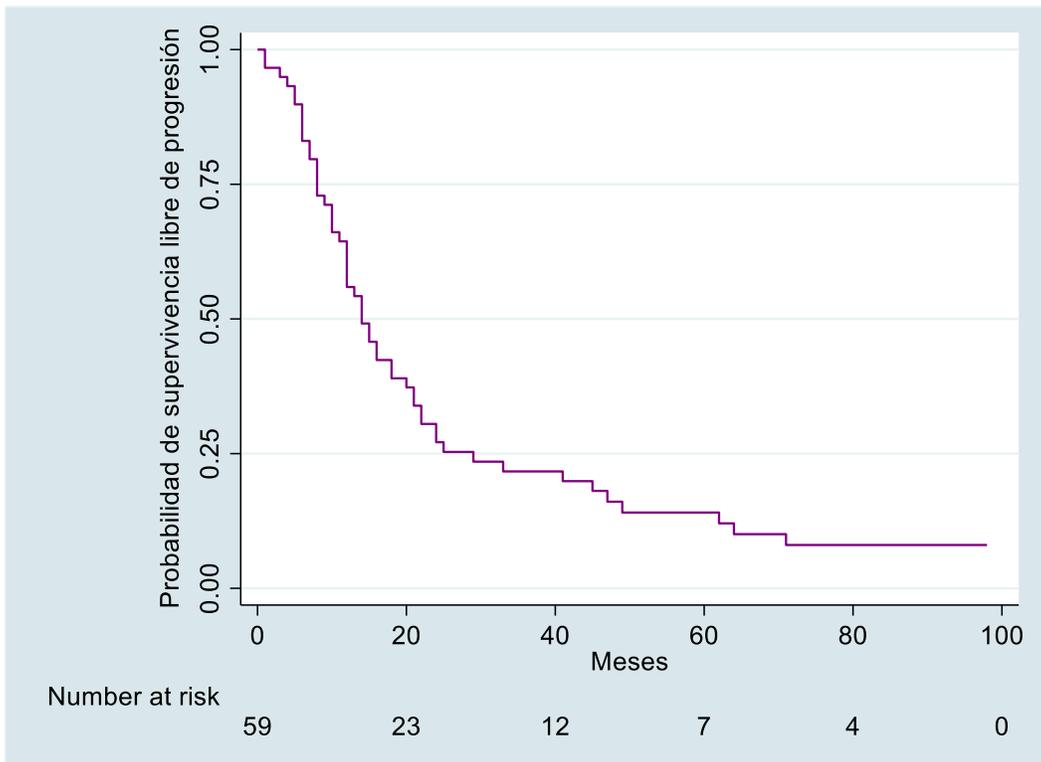
Tabla 2. Respuestas a tratamiento con bevacizumab.

<i>Respuesta n (%)</i>	Bevacizumab dosis de 10mg/kg	Bevacizumab dosis de 15mg/kg	P
<i>Respuesta completa</i>	1 (6.7)	5 (11.4)	0.165
<i>Respuesta parcial</i>	3 (20.0)	2 (4.5)	
<i>Enfermedad estable</i>	11 (73.3)	32 (72.7)	
<i>Progresión</i>	0 (0.0)	5 (11.4)	
<i>Tasa de respuesta objetiva</i>	4 (26.7)	7 (15.9)	0.301

La respuesta objetiva confirmada se definió como una respuesta (completa o parcial) confirmada por dos evaluaciones tumorales consecutivas con un intervalo de al menos 90 días. El control de la enfermedad incluyó respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable.

A la fecha de corte de los datos, habían ocurrido 54 eventos de progresión de la enfermedad. La mediana de supervivencia libre de progresión alcanzó 14 meses, (IC 95% 12-20 meses); (grafico 1).

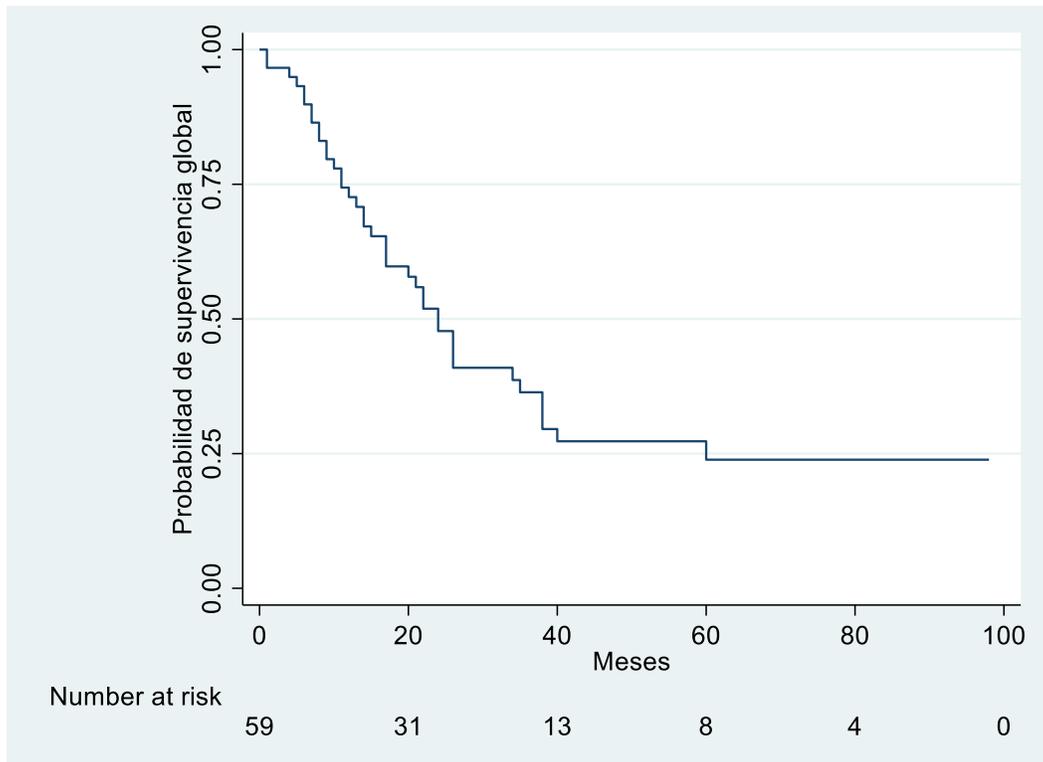
Figura 1. Curva de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión.



Se muestran las estimaciones no paramétricas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad según la evaluación del investigador. Las marcas de verificación representan datos censurados en la última vez que se supo que el paciente estaba libre de recurrencia de la enfermedad (es decir, en el momento de la última evaluación por imágenes). Mediana de supervivencia libre de progresión de 14 meses (IC 95% 12-20 meses).

Ocurrieron un total de 39 muertes (65%) en la población estudiada. La mediana de supervivencia global fue de 24 meses (IC95% 17-35 meses); (Figura 2).

Figura 2. Curva de Kaplan Meier para supervivencia global.



Se muestran las estimaciones de supervivencia global de Kaplan-Meier. Las marcas de verificación representan datos censurados en la última vez que se supo que el paciente estaba vivo. Mediana de supervivencia global 24 meses (IC95% 17-35 meses).

Se realizó un modelo de regresión logística univariado y multivariado, para analizar simultáneamente los efectos del grupo de edad, sexo, ECOG y línea de tratamiento con respecto a la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

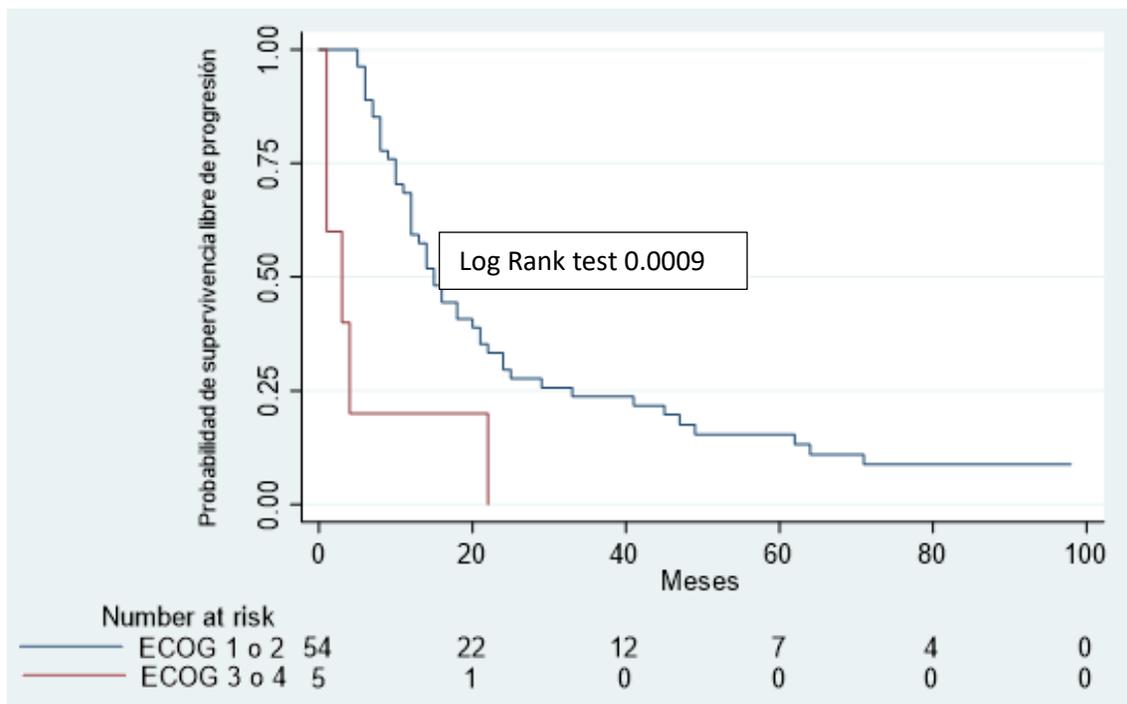
La regresión logística mostró que la supervivencia libre de progresión no se impactó significativamente con la edad o la línea de tratamiento en que se administró Bevacizumab. Se detectó una fuerte asociación positiva con el estado funcional de los pacientes tratados, considerando que los pacientes con un ECOG entre 1 y 2 presentan una mayor supervivencia libre de progresión ($p < 0.003$), que los pacientes con ECOG entre 3 y 4; (tabla 3). Objetivándose con una mediana de supervivencia libre de progresión de 15 meses en pacientes con ECOG de 1 o 2 vs de 3 meses en pacientes con ECOG de 3 o 4, Log Rank test 0.0009 (Figura 3).

Asimismo, se identificó que la mejor respuesta al tratamiento considerada en los pacientes de estudio como enfermedad estable reflejo con una gran fuerza de asociación positiva significativa con la variable en cuestión ($p < 0.001$); (tabla 3). Concretizándolo con una mediana de supervivencia libre de progresión de 3 meses vs 13 meses vs 45 meses en pacientes cuya mejor respuesta a bevacizumab fue progresión vs enfermedad estable vs respuesta completa o parcial respectivamente, Log Rank test 0.0017; (figura 4).

Tabla 3. Modelo de regresión logística para supervivencia libre de progresión.

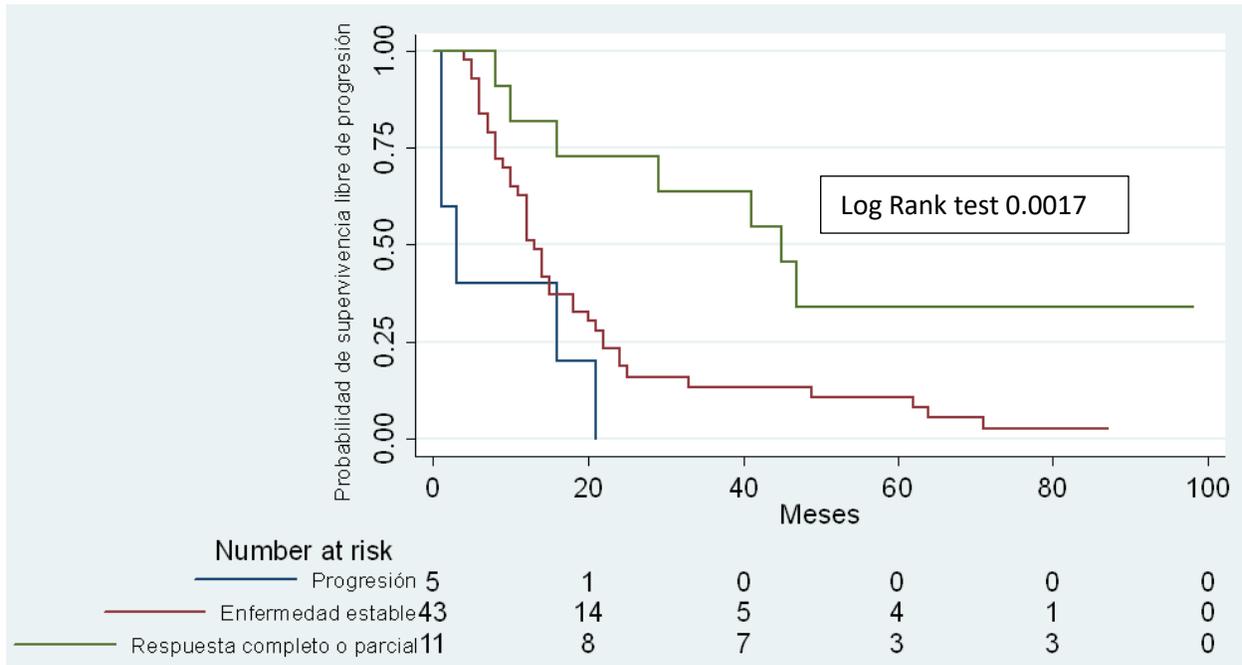
Variable	Univariado			Multivariado		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	p
Edad (continua)	1.00	0.98-1.04	0.648	0.98	0.95-1.01	0.125
Sexo (femenino vs masculino)	1.31	0.76-2.26	0.324	1.92	0.99-3.71	0.051
ECOG (1,2 vs 3,4)	4.23	1.64-10.89	0.003	3.54	1.18-10.61	0.024
Línea de tratamiento (primera vs segunda)	1.24	0.69-2.23	0.471	1.40	0.74-2.63	0.292
Dosis (10 vs 15)	0.76	0.41-1.41	0.390	0.62	0.32-1.19	0.150
TRO (Progresión vs TRO)	0.14	0.04-0.48	0.001	0.07	0.01-0.29	0.001
TRO (Progresión vs enfermedad estable)	0.44	0.11-1.14	0.093	0.32	0.11-0.91	0.033

Figura 3. Curvas de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión por estado funcional.



Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por ECOG. Mediana de supervivencia libre de progresión de 15 meses en pacientes con ECOG de 1 o 2 y de 3 meses en pacientes con ECOG de 3 o 4.

Figura 4. Curvas de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión por mejor respuesta a tratamiento con Bevacizumab.



Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por tasa de respuesta objetiva. Mediana de supervivencia libre de progresión 3 meses vs 13 meses vs 45 meses en pacientes cuya mejor respuesta a bevacizumab fue progresión vs enfermedad estable vs respuesta completa o parcial respectivamente.

Coincidente con los resultados de la regresión logística de la supervivencia libre de progresión se destaca en la supervivencia global una gran fuerza de asociación positiva significativa para las variables del ECOG de 1 y 2 (p 0.001) vs 3 y 4; así como la presencia de tasa de respuesta objetiva (p 0.001) en los pacientes tratados con Bevacizumab; no así en el resto de las variables. (Tabla 4).

Tabla 4. Modelo de regresión logística para supervivencia global.

Variable	Univariado			Multivariado		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	p
Edad (continua)	1.00	0.98-1.04	0.645	0.98	0.95-1.01	0.199
Sexo (femenino vs masculino)	1.39	0.73-2.62	0.311	2.35	1.03-5.39	0.043
ECOG (1,2 vs 3,4)	6.69	2.51-17.82	0.001	4.92	1.55-15.62	0.007
Línea de tratamiento (primera vs segunda)	1.53	0.74-3.16	0.251	1.74	0.82-3.69	0.146
Dosis (10 vs 15)	0.73	0.36-1.47	0.382	0.49	0.23-1.07	1.07
TRO (Progresión vs TRO)	0.07	0.01-0.32	0.001	0.03	0.01-0.19	0.001
TRO (Progresión vs enfermedad estable)	0.32	0.11-0.94	0.039	0.22	0.06-0.76	0.016

Seguridad.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado ocurrieron en el 41,6% de los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento con Bevacizumab. Los eventos de grado 3 o superior ocurrieron en el 16.6% de los pacientes. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más comunes de cualquier grado fueron proteinuria (5.4%), hipertensión arterial (4.8%) y sangrados a cualquier nivel (4.2%); (Tabla 5).

No se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado que llevaron a la interrupción del régimen del ensayo ocurrieron asociados a sangrados, trombosis y perforación intestinal. El perfil de seguridad de bevacizumab en este estudio fue consistente con el observado en otros contextos clínicos.

Tabla 5. Eventos adversos a Bevacizumab.

<i>Evento adverso</i>	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Total
<i>Proteinuria</i>	5 (3.0)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	9 (5.4)
<i>Hipertensión</i>	4 (2.4)	4 (2.4)	1 (0.6)	0	8 (4.8)
<i>Sangrado</i>	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.6)	7 (4.2)
<i>Trombosis</i>	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
<i>Perforación</i>	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)

Se muestran los eventos adversos que se informaron durante el tratamiento con Bevacizumab.

21. Discusión.

Bevacizumab ha demostrado tasas de respuesta radiográfica de aproximadamente 30 a 40% como agente único o en combinación con agentes de quimioterapia como irinotecán o lomustina para pacientes con gliomas de alto grado recurrente. En la mayoría de los estudios, también ha mostrado importantes efectos ahorradores de esteroides en muchos pacientes que pueden tener un impacto positivo en la calidad de vida. Sin embargo, a pesar de estos efectos, no se ha demostrado que bevacizumab mejore la supervivencia global en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado o recidivante. En este ensayo se ocurrieron un total de 39 muertes (65%) en la población estudiada, con una mediana de supervivencia global de 24 meses (IC95% 17-35 meses) un resultado muy superior a lo reportado previamente en enfermedad recurrente o recidivante; en el EORTC 26101 en donde se reportó una mediana de 9.1 meses en combinación con lomustina; resultados muy semejantes a los reportados en el estudio de Friedman HS (2009), en donde la mediana del tiempo de supervivencia global fue de 9,2 meses y 8,7 meses, para la combinación con irinotecan y el bevacizumab monodroga respectivamente.

Simultáneamente en el ensayo se reporta una mediana de supervivencia libre de progresión que alcanzo 14 meses, (IC 95% 12-20 meses), resultados sobresalientes en nuestra población ya que la evidencia descrita previamente reporta como mejores resultados que el 50% de su población se encontraba sin progresión a los 6 meses.

En cuanto a la seguridad es importante hacer evidente que los eventos adversos reportados por los pacientes analizados son análogos a los reportados en la literatura: eventos tromboembólicos, hipertensión, proteinuria y perforación intestinal; sin embargo, cabe destacar que la tolerancia en nuestra población es superior ya que esta toxicidad se presentó en 50% menos frecuencia a lo reportado y con menor severidad.

Paralelamente, aunque los estudios son limitados, la progresión del tumor mientras se encuentra en tratamiento con Bevacizumab se asocia con un mal pronóstico y una menor probabilidad de respuesta a otros agentes; situación no documentada en nuestro grupo de estudio ya que, tras la progresión, en 80% continuo con tratamiento. Aunque no

hay ensayos controlados en este contexto. En pacientes que progresan mientras reciben bevacizumab más quimioterapia, se puede intentar la continuación de bevacizumab y un cambio de agente de quimioterapia a un fármaco con un mecanismo de acción diferente en pacientes con buen estado funcional. En pacientes que progresan con bevacizumab en monoterapia, algunos expertos recomiendan continuar con bevacizumab y agregar un agente citotóxico, alternativa bien tolerada en nuestra población y que puede considerarse como una posible explicación del beneficio evidente mostrado en este estudio para la supervivencia global.

22. Conclusión.

En conclusión, este ensayo se muestra que Bevacizumab en monodroga o en combinación con temozolomida o irinotecan en pacientes con glioblastoma multiforme persistente o recurrente se consigue mejorar la supervivencia general y supervivencia libre de progresión, con adecuadas tasas de respuesta objetiva, que muestran una alta asociación a los objetivos oncológicos ya descritos. Adicionalmente sin mostrar un aumento significativo en los eventos adversos asociados con la terapia con bevacizumab.

Finalmente, vale la pena señalar que, a pesar de sus limitaciones, Bevacizumab sigue siendo el agente terapéutico más importante para el glioblastoma desde la temozolomida, y que en nuestra población mexicana replica y supera los datos conocidos en la literatura internacional.

23. Referencias bibliográficas.

1. Clasificación de la OMS de tumores del sistema nervioso central, 4a ed, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds), IARC, Lyon 2016. de Wit MC, de Bruin HG, Eijkenboom W, et al. Los cambios inmediatos posteriores a la radioterapia en el glioma maligno pueden simular la progresión del tumor. *Neurology* 2004; 63: 535.
2. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, et al. Incidencia de pseudoprogresión temprana en una cohorte de pacientes con glioma maligno tratados con quimiorradiación con temozolomida. *Cancer* 2008; 113: 405.
3. O'Brien BJ, Colen RR. Cambios en las imágenes posteriores al tratamiento en los tumores cerebrales primarios. *Rep. Curr Oncol* 2014; 16: 397.
4. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, et al. Necrosis temprana después de Temodar y radioterapia concurrentes en pacientes con glioblastoma. *J Neurooncol* 2007; 82:81.
5. Young RJ, Gupta A, Shah AD, et al. Posible utilidad de los signos de resonancia magnética convencionales en el diagnóstico de la pseudoprogresión en el glioblastoma. *Neurology* 2011; 76: 1918.
6. Rowe LS, Butman JA, Mackey M, et al. Diferenciar la pseudoprogresión de la progresión verdadera: análisis de pistas radiográficas, biológicas y clínicas en GBM. *J Neurooncol* 2018; 139: 145.
7. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. El estado de metilación del promotor MGMT puede predecir la incidencia y el resultado de la pseudoprogresión después de la radioquimioterapia concomitante en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2192.
8. Holdhoff M, Ye X, Piotrowski AF, et al. La consistencia de los diagnósticos neuropatológicos en pacientes sometidos a cirugía por sospecha de recurrencia de glioblastoma. *J Neurooncol* 2019; 141: 347.

9. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al. Características clínicas, mecanismos y manejo de la pseudoprogresión en gliomas malignos. *Lancet Oncol* 2008; 9: 453.
10. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Criterios de respuesta para los estudios de fase II de glioma maligno supratentorial. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1277.
11. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA y col. Criterios de evaluación de la respuesta actualizados para los gliomas de alto grado: Evaluación de la respuesta en el grupo de trabajo de neurooncología. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1963.
12. Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, et al. Directrices de la Asociación Europea de Neurooncología (EANO) para cuidados paliativos en adultos con glioma. *Lancet Oncol* 2017; 18: e330.
13. Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y. Reoperación en el tratamiento de gliomas malignos intracraneales recurrentes. *Neurosurgery* 1987; 21: 607.
14. Harsh GR 4th, Levin VA, Gutin PH, et al. Reoperación por glioblastoma recurrente y astrocitoma anaplásico. *Neurosurgery* 1987; 21: 615.
15. Barker FG 2nd, Chang SM, Gutin PH, et al. Estado funcional y de supervivencia después de la resección de glioblastoma multiforme recurrente. *Neurosurgery* 1998; 42: 709.
16. Kappelle AC, Postma TJ, Taphoorn MJ y col. Quimioterapia PCV para el glioblastoma multiforme recurrente. *Neurology* 2001; 56: 118.
17. Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, et al. Volumen de enfermedad residual como predictor de resultado en pacientes adultos con glioblastomas multiforme supratentoriales recurrentes que se someten a quimioterapia. *J Neurosurg* 2004; 100: 41.
18. Rostomily RC, Spence AM, Duong D, et al. Manejo multimodal de los gliomas malignos del adulto recurrentes: resultados de un estudio de quimioterapia multifarmacológica de fase II y análisis de la cirugía citorreductora. *Neurosurgery* 1994; 35: 378.
19. Gutin PH, Phillips TL, Wara WM, et al. Braquiterapia de tumores cerebrales malignos recurrentes con fuentes de yodo 125 de alta actividad extraíbles. *J Neurosurg* 1984; 60:61.
20. Lederman G, Wronski M, Arbit E, et al. Tratamiento del glioblastoma multiforme recurrente mediante radiocirugía estereotáctica fraccionada y paclitaxel concurrente. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 155.
21. Dirks P, Bernstein M, Muller PJ, Tucker WS. El valor de la reoperación por glioblastoma recurrente. *Can J Surg* 1993; 36: 271.
22. Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN). Guías de práctica clínica de la NCCN en oncología. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Consultado el 23 de abril de 2019).
23. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, et al. Directriz de la Asociación Europea de Neuro-Oncología (EANO) sobre el diagnóstico y tratamiento de los gliomas astrocíticos y oligodendrogiales en adultos. *Lancet Oncol* 2017; 18: e315.
24. Wen PY, Weller M, Lee EQ y col. Glioblastoma en adultos: una revisión de consenso de la Sociedad de Neuro-Oncología (SNO) y la Sociedad Europea de Neuro-Oncología (EANO) sobre el tratamiento actual y las direcciones futuras. *Neuro Oncol* 2020; 22: 1073.
25. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. Directrices de la EANO sobre el diagnóstico y tratamiento de los gliomas difusos de la edad adulta. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18: 170.

26. Ringel F, Pape H, Sabel M y col. Beneficio clínico de la resección de glioblastomas recurrentes: resultados de un estudio multicéntrico que incluyó a 503 pacientes con glioblastomas recurrentes sometidos a resección quirúrgica. *Neuro Oncol* 2016; 18:96.
27. van Linde ME, Brahm CG, de Witt Hamer PC, et al. Resultado del tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme recurrente: un análisis multicéntrico retrospectivo. *J Neurooncol* 2017; 135: 183.
28. Landy HJ, Feun L, Schwade JG y col. Retratamiento de gliomas intracraneales. *South Med J* 1994; 87: 211.
29. Broekx S, Weyns F, De Vleeschouwer S. Ácido 5-aminolevulínico para gliomas malignos recurrentes: una revisión sistemática. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 195: 105913.
30. Rennert RC, Khan U, Tatter SB, et al. Patrones de uso clínico de la ablación estereotáctica con láser: análisis de un registro prospectivo multicéntrico. *World Neurosurg* 2018; 116: e566.
31. Young B, Oldfield EH, Markesbery WR, et al. Reoperación por glioblastoma. *J Neurosurg* 1981; 55: 917.
32. Bloch O, Han SJ, Cha S y col. Impacto de la extensión de la resección por glioblastoma recurrente en la supervivencia general: artículo clínico. *J Neurosurg* 2012; 117: 1032.
33. Oppenlander ME, Wolf AB, Snyder LA, et al. Una extensión del umbral de resección para el glioblastoma recurrente y su riesgo de morbilidad neurológica. *J Neurosurg* 2014; 120: 846.
34. Park CK, Kim JH, Nam DH, et al. Un sistema de puntuación práctico para determinar si se debe proceder con la resección quirúrgica en el glioblastoma recidivante. *Neuro Oncol* 2013; 15: 1096.
35. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Ensayo controlado con placebo de seguridad y eficacia de la administración controlada intraoperatoria mediante polímeros biodegradables de quimioterapia para gliomas recurrentes. Grupo de tratamiento de tumores poliméricos y cerebrales. *Lancet* 1995; 345: 1008.
36. Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, et al. Quimioterapia intersticial con polímeros cargados de carmustina para gliomas de alto grado: un estudio aleatorizado doble ciego. *Neurosurgery* 1997; 41:44.
37. Straube C, Kessel KA, Zimmer C y col. Un segundo curso de radioterapia en pacientes con gliomas malignos recurrentes: datos clínicos sobre reirradiación, factores pronósticos y utilidad de biomarcadores digitales. *Opciones de tratamiento de curr Oncol* 2019; 20:71.
38. Scoccianti S, Francolini G, Carta GA, et al. Reirradiación como tratamiento de rescate en el glioblastoma recurrente: una revisión exhaustiva de la literatura para proporcionar respuestas prácticas a las preguntas más frecuentes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 126: 80.
39. Shi W, Scannell Bryan M, Gilbert MR, et al. Investigación del efecto de la reirradiación o la terapia sistémica en pacientes con glioblastoma después de la progresión del tumor: un análisis secundario del ensayo 0525 del grupo de oncología de radioterapia / oncología de NRG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100: 38.
40. Combs SE, Thilmann C, Edler L, et al. Eficacia de la reirradiación estereotáctica fraccionada en gliomas recurrentes: resultados a largo plazo en 172 pacientes tratados en una sola institución. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8863.
41. Cabrera AR, Cuneo KC, Desjardins A, et al. Radiocirugía estereotáctica concurrente y bevacizumab en gliomas malignos recurrentes: un ensayo prospectivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 873.
42. Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, et al. Seguridad y eficacia de bevacizumab con irradiación estereotáctica hipofraccionada para gliomas malignos recurrentes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 156.

43. Kong DS, Lee JI, Park K y col. Eficacia de la radiocirugía estereotáctica como tratamiento de rescate para gliomas malignos recurrentes. *Cancer* 2008; 112: 2046.
44. Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ y col. Revisión basada en evidencia de la Sociedad Americana de Radiología Terapéutica y Oncología (ASTRO) sobre el papel de la radiocirugía para el glioma maligno. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:47.
45. Fogh SE, Andrews DW, Glass J y col. Radioterapia estereotáctica hipofraccionada: una terapia eficaz para los gliomas de alto grado recurrentes. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3048.
46. Sharma M, Schroeder JL, Elson P y col. Resultados y estratificación pronóstica de pacientes con glioblastoma recurrente tratados con radiocirugía estereotáctica de rescate. *J Neurosurg* 2018; 131: 489.
47. Clarke J, Neil E, Terziev R, et al. Estudio multicéntrico, de fase 1, de escalada de dosis de radioterapia estereotáctica hipofraccionada con bevacizumab para el glioblastoma recurrente y el astrocitoma anaplásico. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99: 797.
48. Tsien C, Pugh S, Dicker AP y col. Ensayo aleatorizado de fase II de reirradiación y bevacizumab concurrente versus bevacizumab solo como tratamiento para el glioblastoma recurrente (NRG Oncology / RTOG 1205): Resultados iniciales e informe de calidad del plan de RT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105: Supl. S78, resumen n. ° 160.
49. Bergman D, Modh A, Schultz L y col. Ensayo prospectivo aleatorizado de radiocirugía estereotáctica fraccionada con quimioterapia versus quimioterapia sola para el glioma de alto grado resistente a bevacizumab. *J Neurooncol* 2020; 148: 353.
50. Scharfen CO, Sneed PK, Wara WM y col. Implante intersticial de yodo-125 de alta actividad para gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 583.
51. Simon JM, Cornu P, Boisserie G y col. Braquiterapia del glioblastoma recurrente en territorio previamente irradiado: valor predictivo del volumen tumoral. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:67.
52. Larson DA, Suplica JM, Chang SM, et al. Braquiterapia permanente con yodo 125 en pacientes con glioblastoma multiforme progresivo o recurrente. *Neuro Oncol* 2004; 6: 119.
53. Chamberlain MC, Barba D, Kormanik P, et al. Terapia concurrente con cisplatino y braquiterapia con yodo 125 para tumores cerebrales malignos recurrentes. *Arch Neurol* 1995; 52: 162.
54. Patel S, Breneman JC, Warnick RE y col. Implantes intersticiales permanentes de yodo-125 para el tratamiento del glioblastoma multiforme recurrente. *Neurosurgery* 2000; 46: 1123.
55. Chan TA, Weingart JD, Parisi M, et al. Tratamiento del glioblastoma multiforme recurrente con braquiterapia GliaSite. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1133.
56. Tatter SB, Shaw EG, Rosenblum ML y col. Un catéter de balón inflable y una fuente de radiación líquida de 125I (sistema de radioterapia GliaSite) para el tratamiento del glioma maligno recurrente: ensayo multicéntrico de seguridad y viabilidad. *J Neurosurg* 2003; 99: 297.
57. Welsh J, Sanan A, Gabayan AJ, et al. Refuerzo de braquiterapia GliaSite como parte del tratamiento inicial del glioblastoma multiforme: un estudio piloto retrospectivo multiinstitucional. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 159.
58. Kamath AA, Friedman DD, Akbari SHA y col. Glioblastoma tratado con terapia térmica intersticial láser guiada por resonancia magnética: seguridad, eficacia y resultados. *Neurocirugía* 2019; 84: 836.

59. Smith CJ, Myers CS, Chapple KM, Smith KA. Seguimiento a largo plazo de 25 casos de necrosis por radiación comprobada por biopsia o efecto del tratamiento posterior a la radiación tratados con terapia térmica intersticial láser guiada por resonancia magnética. *Neurocirugía* 2016; 79 Supl. 1: S59.
60. Holste KG, Orringer DA. Terapia térmica intersticial con láser. *Neurooncol Adv* 2020; 2: vdz035.
61. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustina y bevacizumab en el glioblastoma progresivo. *N Engl J Med* 2017; 377: 1954.
62. Kreisl TN, Kim L, Moore K y col. Ensayo de fase II de bevacizumab como agente único seguido de bevacizumab más irinotecán en la progresión del tumor en el glioblastoma recidivante. *J Clin Oncol* 2009; 27: 740.
63. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab solo y en combinación con irinotecán en el glioblastoma recurrente. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4733.
64. Cloughesy T, Vredenburgh JJ, D'Á B, et al. Se actualizó la seguridad y la supervivencia de los pacientes con glioblastoma recidivante tratados con bevacizumab en el estudio BRAIN (resumen nº 2008). *J Clin Oncol* 2010; 28: 181s.
65. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM y col. Bevacizumab o lomustina como agente único versus una combinación de bevacizumab más lomustina en pacientes con glioblastoma recurrente (ensayo BELOB): ensayo aleatorizado controlado de fase 2. *Lancet Oncol* 2014; 15: 943.
66. Brandes AA, Finocchiaro G, Zagonel V, et al. AVAREG: un estudio de fase II, aleatorizado y no comparativo de fotemustina o bevacizumab para pacientes con glioblastoma recurrente. *Neuro Oncol* 2016; 18: 1304.
67. Chinot OL, Wick W, Mason W y col. Bevacizumab más radioterapia-temozolomida para el glioblastoma recién diagnosticado. *N Engl J Med* 2014; 370: 709.
68. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS y col. Un ensayo aleatorio de bevacizumab para el glioblastoma recién diagnosticado. *N Engl J Med* 2014; 370: 699.
69. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, et al. Progresión del tumor de rebote después del cese del tratamiento con bevacizumab en pacientes con glioma de alto grado recidivante. *J Neurooncol* 2010; 99: 237.
70. Omuro A, Chan TA, Abrey LE, et al. Ensayo de fase II de temozolomida continua en dosis bajas para pacientes con glioma maligno recidivante. *Neuro Oncol* 2013; 15: 242.
71. Reardon DA, Desjardins A, Peters K, et al. Estudio de fase II de quimioterapia metronómica con bevacizumab para el glioblastoma recurrente después de la progresión del tratamiento con bevacizumab. *J Neurooncol* 2011; 103: 371.
72. Reardon DA, Desjardins A, Peters KB, et al. Estudio de fase 2 de carboplatino, irinotecán y bevacizumab para el glioblastoma recurrente después de la progresión del tratamiento con bevacizumab. *Cancer* 2011; 117: 5351.
73. Piccioni DE, Selfridge J, Mody RR, et al. El uso diferido de bevacizumab para el glioblastoma recurrente no se asocia con una eficacia disminuida. *Neuro Oncol* 2014; 16: 815.
74. Rahman R, Hempfling K, Norden AD, et al. Estudio retrospectivo de carmustina o lomustina con bevacizumab en pacientes con glioblastoma recidivante que han fallado antes con bevacizumab. *Neuro Oncol* 2014; 16: 1523.
75. Wong ET, Gautam S, Malchow C, et al. Bevacizumab para el glioblastoma multiforme recurrente: un metanálisis. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9: 403.

76. Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC, et al. Un ensayo de fase 2 de bevacizumab como agente único administrado en un programa cada 3 semanas para pacientes con gliomas de alto grado recurrentes. *Cancer* 2010; 116: 5297.
77. Blumenthal DT, Mendel L, Bokstein F. El régimen óptimo de bevacizumab para el glioblastoma recurrente: ¿importa la dosis? *J Neurooncol* 2016; 127: 493.
78. Levin VA, Mendelssohn ND, Chan J, et al. Impacto de la dosis administrada de bevacizumab en la supervivencia general de los pacientes con glioblastoma progresivo. *J Neurooncol* 2015; 122: 145.
79. Ajlan A, Thomas P, Albakr A y col. Optimización de la dosificación de bevacizumab en glioblastoma: menos es más. *J Neurooncol* 2017; 135: 99.
80. Brandes AA, Bartolotti M, Tosoni A, et al. Manejo práctico de las toxicidades relacionadas con el bevacizumab en el glioblastoma. *Oncólogo* 2015; 20: 166.
81. Norden AD, Bartolomeo J, Tanaka S, et al. Seguridad de la terapia con bevacizumab y anticoagulación concurrentes en pacientes con glioma. *J Neurooncol* 2012; 106: 121.
82. Fraum TJ, Kreisl TN, Sul J y col. Accidente cerebrovascular isquémico y hemorragia intracraneal en pacientes con glioma en tratamiento antiangiogénico. *J Neurooncol* 2011; 105: 281.
83. Simonetti G, Trevisan E, Silvani A, et al. Seguridad de bevacizumab en pacientes con gliomas malignos: una revisión sistemática. *Neurol Sci* 2014; 35:83.
84. Nghiemphu PL, Green RM, Pope WB, et al. Seguridad del uso de anticoagulantes y bevacizumab en pacientes con glioma. *Neuro Oncol* 2008; 10: 355.
85. Brandes AA, Tosoni A, Amistà P, et al. ¿Qué tan efectivo es BCNU en el glioblastoma recurrente en la era moderna? Un ensayo de fase II. *Neurology* 2004; 63: 1281.
86. Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, et al. Quimioterapia PCV para el glioblastoma recidivante. *Neurology* 2006; 66: 587.
87. Fabrini MG, Silvano G, Lolli I y col. Un estudio de fase II multiinstitucional sobre la quimioterapia con fotemustina de segunda línea en el glioblastoma recidivante. *J Neurooncol* 2009; 92:79.
88. Chamberlain MC. Terapia de rescate con lomustina para el astrocitoma anaplásico recurrente refractario a temozolomida: un estudio retrospectivo. *J Neurooncol* 2015; 122: 329.
89. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC y col. Estudio de fase III de enzastaurina en comparación con lomustina en el tratamiento del glioblastoma intracraneal recidivante. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1168.
90. Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, et al. Ensayo aleatorizado de fase III que compara la eficacia de cediranib como monoterapia y en combinación con lomustina versus lomustina sola en pacientes con glioblastoma recidivante. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3212.
91. Brada M, Stenning S, Gabe R, et al. Temozolomida versus procarbazona, lomustina y vincristina en el glioma de alto grado recidivante. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4601.
92. Perry JR, Bélanger K, Mason WP, et al. Ensayo de fase II de temozolomida de dosis intensas continuas en el glioma maligno recurrente: estudio RESCUE. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2051.
93. Khan RB, Raizer JJ, Malkin MG, et al. Un estudio de fase II de temozolomida en dosis bajas prolongadas en gliomas malignos recurrentes. *Neuro Oncol* 2002; 4:39.

94. Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, et al. Temozolomida 3 semanas con y 1 semana sin tratamiento como tratamiento de primera línea para el glioblastoma recurrente: estudio de fase II del grupo italiano cooperativo de neuro-oncología (GICNO). *Br J Cancer* 2006; 95: 1155.
95. Wick A, Felsberg J, Steinbach JP y col. Eficacia y tolerabilidad de la temozolomida en un régimen semanal alterno en pacientes con glioma recurrente. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3357.
96. Abacioglu U, Caglar HB, Yumuk PF, et al. Eficacia de la temozolomida densa en dosis prolongada en pacientes con glioma de alto grado recurrente. *J Neurooncol* 2011; 103: 585.
97. Kong DS, Lee JI, Kim JH y col. Ensayo de fase II de tratamiento continuo (metronómico) de dosis baja de temozolomida para el glioblastoma recidivante. *Neuro Oncol* 2010; 12: 289.
98. Norden AD, Lesser GJ, Drappatz J, et al. Estudio de fase 2 de temozolomida de dosis intensa en glioblastoma recurrente. *Neuro Oncol* 2013; 15: 930.
99. Han SJ, Rolston JD, Molinaro AM y col. Ensayo de fase II de 7 días con /7 días sin temozolomida para el glioma de alto grado recurrente. *Neuro Oncol* 2014; 16: 1255.
100. Weller M, Tabatabai G, Kästner B, et al. La metilación del promotor de MGMT es un fuerte biomarcador de pronóstico para beneficiarse del retoque de temozolomida con dosis intensificada en el glioblastoma progresivo: el ensayo DIRECTOR. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2057.