

## STUDIO CLINICO

### Esito del trattamento di pazienti con glioblastoma multiforme recidivante: analisi retrospettiva multicentrica

Myra E. Van Linde<sup>1</sup> • Cyrillo G. Brahm<sup>1,2</sup> • Philip C. de Witt Hamer<sup>3</sup> • Jaap C. Reijneveld<sup>4</sup> • Anna M.E. Bruynzeel<sup>5</sup> • W. Peter Vandertop<sup>3</sup> • Peter M. van den Ven<sup>6</sup> • Michiel Wagemakers<sup>7</sup> • Hiske L. van der Weide<sup>8</sup> • Roelien H. Enting<sup>9</sup> • Annemiek M. E. Walenkamp<sup>2</sup> • Henk M. W. Verheul<sup>1</sup>

Ricevuto: 9 gennaio 2017 / Accettato: 13 luglio 2017 / Pubblicato online: 20 luglio 2017

© Autore/i 2017. Questo articolo è una pubblicazione ad accesso aperto

**Abstract** Il glioblastoma multiforme (GBM) comunemente recidiva con prognosi infausta. Abbiamo valutato l'efficacia delle strategie di trattamento standard per i pazienti con glioblastoma multiforme recidivante (rGBM). 299 pazienti con rGBM, diagnosticato tra il 2005 e il 2014 in due centri in Olanda, sono stati valutati retrospettivamente a seguito di terapia di prima linea. Sono state identificate quattro diverse strategie di trattamento: terapia sistemica (*systemic* – SYST), re-irradiazione (*re-irradiation* – RT), nuova resezione seguita da terapia adiuvante (SURG) e migliore terapia di supporto (*best supportive care* – BSC). La mediana della sopravvivenza globale OS per tutti i pazienti è stata di 6,5 mesi e la sopravvivenza mediana libera da progressione (a esclusione dei pazienti che hanno ricevuto la migliore terapia adiuvante con BSC) è stata di 5,5 mesi. L'età avanzata, le alterazioni multifocali e l'uso di steroidi erano significativamente associati a tempi di sopravvivenza più brevi. Dopo l'aggiustamento per i fattori di confondimento, i pazienti cui è stato somministrato il trattamento sistemico SYST (34,8%) e la terapia SURG (18,7%) hanno avuto tempi di sopravvivenza significativamente più lunghi rispetto ai pazienti cui è stata somministrata la migliore terapia adiuvante BSC (39,5%), rispettivamente di 7,3 e 11,00 mesi contro 3,1 mesi [TR 0,46 ( $p < 0,001$ ) e 0,36 ( $p < 0,001$ )]. La mediana del tempo di sopravvivenza per i pazienti che ricevevano la terapia RT (7,0%) era di 9,2 mesi, ma non era significativamente diversa dai pazienti che ricevevano la terapia BSC ( $p=0,068$ ). I pazienti che hanno ricevuto la terapia SURG rispetto a SYST hanno avuto una sopravvivenza libera da progressione PFS più lunga (rispettivamente 9,0 contro 4,3 mesi;  $p < 0,001$ ), ma non è stata osservata alcuna differenza nella sopravvivenza globale OS. Dopo gli aggiustamenti per i fattori di confondimento, i pazienti con rGBM selezionati per il trattamento con SURG o SYST sono sopravvissuti significativamente più a lungo rispetto ai pazienti selezionati per il trattamento BSC sulla base dei parametri clinici. Il valore del re-intervento rispetto alle strategie di trattamento sistemico richiede ulteriori indagini.

**Parole chiave** Glioblastoma multiforme recidivante • Strategie terapeutiche • Efficacia terapeutica • Sopravvivenza

Myra E. van Linde e Cyrillo G. Brahm hanno contribuito a questo lavoro in eguale misura.

**Materiali elettronici integrativi** La versione online di questo articolo (doi: 10.1007/s11060-017-2564-z) contiene materiale supplementare a disposizione degli utenti autorizzati.

## **Introduzione**

Il glioblastoma multiforme (GBM) è il tumore cerebrale primario più comune e aggressivo negli adulti. Il trattamento standard per i pazienti con glioblastoma GBM di nuova diagnosi comprende la resezione chirurgica massima seguita da irradiazione postoperatoria con terapia di accompagnamento e adiuvante con temozolomide [1]. Nonostante questo trattamento, la recidiva è quasi inevitabile e la prognosi rimane sfavorevole con un tempo di sopravvivenza mediano di 12-15 mesi [2]. Al momento della recidiva, le opzioni di trattamento sono limitate e gli effetti, minori. Di conseguenza, non esiste uno standard di cura universalmente accettato per il glioblastoma recidivante (rGBM).

In caso di recidiva, è comunemente suggerita la terapia sistemica, per la quale sono generalmente usati i derivati della nitrosurea (es., lomustina). Tuttavia, l'efficacia della terapia a base di derivati della nitrosurea è limitata, tenendo conto del tasso di sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi del 19% e del tasso di risposta obiettiva alla terapia inferiore al 10% [3]. Sfortunatamente, bevacizumab non migliora la sopravvivenza globale sia nel glioblastoma rGBM di nuova diagnosi che in quello ricorrente [4-9]. La somministrazione ripetuta di temozolomide è stata studiata in molteplici studi clinici con programmi differenti, con risultati contrastanti [10-12]. Risultati recenti, tuttavia, suggeriscono che i pazienti con tumori recidivanti metilati dal promotore di O<sup>6</sup>-metilguanina DNA metiltransferasi (MGMT) possono trarre beneficio dalla somministrazione ripetuta di temozolomide [13].

Alcuni pazienti con rGBM vengono sottoposti a re-irradiazione, che può portare al controllo locale della malattia in una certa proporzione di pazienti [14-18]. Tuttavia, questo approccio non è sempre possibile a causa dei rischi connessi con la neurotossicità cumulativa.

Al momento della recidiva, solo un piccolo numero di pazienti con tumori ben localizzati si qualifica per una nuova resezione. Sebbene diversi studi abbiano dimostrato i benefici della resezione del glioblastoma di nuova diagnosi, i benefici di una nuova resezione rimangono indefiniti [19, 20]. Nonostante non esistano studi comparativi randomizzati, rapporti recenti suggeriscono il potenziale beneficio della nuova resezione, con un tasso di complicanze accettabile [21-23].

Poiché nessuna delle terapie per le recidive risulta più vantaggiosa delle altre, il trattamento si basa sulle preferenze specifiche del centro e sulle caratteristiche individuali del paziente, quali l'età, lo stato di efficienza, la posizione del tumore, il tempo alla ricaduta e l'uso di corticosteroidi [24, 25]. Lo scopo di questa analisi retrospettiva è valutare le attuali strategie di trattamento per i pazienti con rGBM al fine di ottenere una migliore comprensione dei loro potenziali benefici e dell'approccio ottimale.

## **Materiali e metodi**

### **Selezione dei pazienti e raccolta dei dati**

Questo studio è stato approvato dal comitato etico indipendente presso il Centro medico universitario VU di Amsterdam (VUMC). Il consenso a utilizzare i dati anonimi dei pazienti è stato concesso dai dipartimenti di ricerca indipendenti del VUMC e dal Centro dell'Università di Medicina di Groningen (UMCG).

Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati clinici dei pazienti trattati presso VUMC e UMCG, due centri medici specializzati nel trattamento dei tumori cerebrali in Olanda. Lo studio ha incluso pazienti con rGBM di età pari o superiore a 18 anni, dopo la terapia di prima linea, da gennaio 2005 a dicembre 2014. Per studiare i benefici di una nuova resezione per recidiva, sono stati considerati solo i pazienti che

avevano già subito una resezione primaria. Inoltre, i pazienti dovevano almeno avere completato la chemioradioterapia dopo la resezione di prima linea. Sono stati esclusi i pazienti con gliomi di basso grado o anaplastici, GBM secondari, metastasi cerebrali o altre lesioni cerebrali. Sono stati esclusi anche i pazienti con dati documentati insufficienti o controllo medico inadeguato.

I pazienti conformi sono stati raggruppati in base al loro trattamento: terapia sistemica (SYST), resezione chirurgica seguita da terapia sistemica e/o re-irradiazione (SURG), re-irradiazione (RT) e migliore terapia di supporto (BSC). Il processo di identificazione e qualificazione è illustrato nella Fig. 1.

## **Risultati**

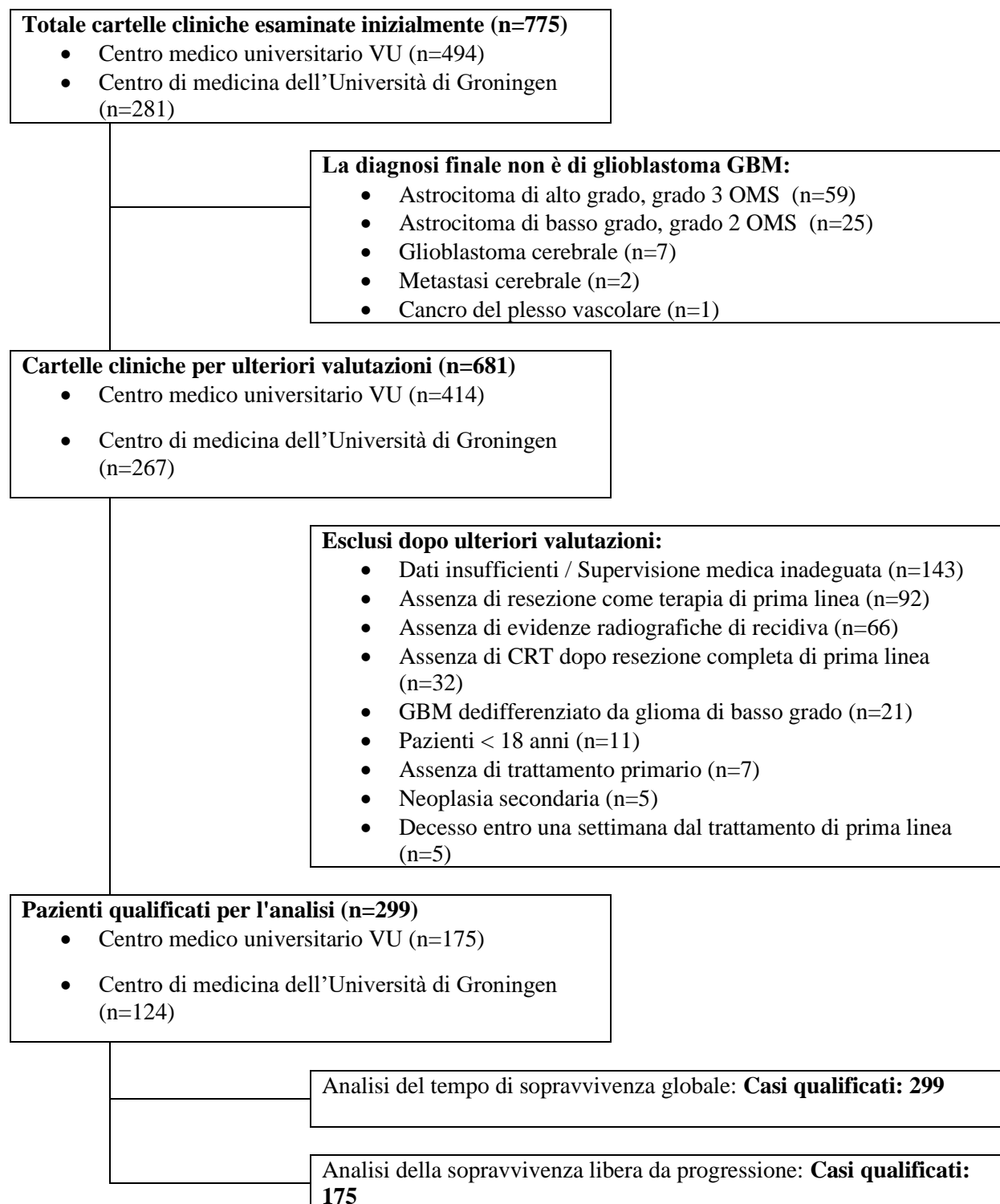
La sopravvivenza globale (*overall survival* – OS) è definita come il tempo che intercorre tra la recidiva obiettiva del tumore e la morte, o considerata censurata dopo la conclusione dei controlli medici. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) è definita come il tempo che intercorre tra la recidiva obiettiva del tumore e l'evidenza clinica o radiologica di progressione o la morte, o considerata censurata dopo la conclusione dei controlli medici.

## **Variabili cliniche**

Nelle nostre analisi, la scelta della terapia è stata considerata al fine di esaminarne la relazione con il tempo di sopravvivenza. In queste analisi sono stati anche considerati età, sesso, estensione del tumore, estensione della resezione iniziale delle lesioni con contrasto rinforzato, stato di efficienza secondo le scale di Karnofsky e ECOG, uso di corticosteroidi e tempo alla recidiva, definito come il tempo dalla data dell'intervento in fase di diagnosi alla data di recidiva obiettiva del tumore, al fine di indagare la loro relazione con il tempo di sopravvivenza e di correggere possibili effetti confondenti. Nelle nostre analisi è stato anche esaminato il possibile impatto delle interazioni tra queste variabili cliniche e la scelta della terapia. Nelle analisi, i centri di trattamento sono stati considerati come strati.

## **Analisi statistica**

Le differenze tra i gruppi di trattamento sono state valutate utilizzando il test di conformità complessiva chi quadrato per i dati categoriali, il test ANOVA di Kruskal-Wallis per i dati ordinali e continui e il test *log-rank* per i dati censurati di tempo all'evento. Sono stati eseguiti test a posteriori con correzione di Bonferroni per valutare le differenze nei confronti a coppie tra i gruppi di trattamento, quando c'era un effetto complessivo significativo tra i gruppi di trattamento. È stato utilizzato il metodo di Kaplan-Meier per calcolare i tempi di sopravvivenza mediani di OS e PFS e per tracciare le curve del tempo di sopravvivenza. Il modello dei rischi proporzionali di Cox è stato utilizzato come analisi univariata, per determinare le differenze significative tra i gruppi di trattamento, seguito da un'analisi di regressione di Cox multivariata, al fine di correggere i fattori confondenti e i possibili effetti di interazione. Inoltre, è stato calcolato e presentato con intervalli di confidenza del 95% il tasso di rischio (*hazard ratio* – HR) per i gruppi di trattamento e per le variabili cliniche. I centri di trattamento sono stati inclusi come base nell'analisi di regressione di Cox. Per tutte le analisi statistiche è stato utilizzato il programma IBM SPSS Statistics, versione 22.



**Fig. 1** Diagramma di flusso

## Risultati

### Pazienti

Complessivamente, 681 pazienti con GBM sono stati identificati inizialmente in entrambi i centri. Dopo aver esaminato le cartelle, sono stati inclusi nelle nostre analisi 299 pazienti idonei. I principali motivi di esclusione erano dati non sufficientemente documentati (21,0%), assenza di resezione alla presentazione iniziale (13,5%) o assenza di recidiva documentata (9,7%).

Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella Tabella 1. Tutti i pazienti hanno completato la chemioradioterapia nel trattamento di prima linea. I gruppi di trattamento differivano significativamente in termini di età dei pazienti, con un'età media di 62 anni per i pazienti del gruppo BSC, rispetto a 56 anni per il gruppo SURG e 59 anni per i gruppi SYST e RT ( $p$  complessivo = 0,041). Tuttavia, i test a posteriori con correzione di Bonferroni non hanno rivelato coppie specifiche di gruppi di trattamento con differenze significative. La percentuale di uomini non differiva significativamente tra i gruppi di trattamento ( $p=0,106$ ). Il tasso di resezioni iniziali complete con mezzo di contrasto era significativamente più alto nel gruppo SURG rispetto al gruppo BSC ( $p$  a posteriori < 0,001). Il tempo alla recidiva variava significativamente tra i gruppi di trattamento ( $p$  complessivo < 0,001). Il test a posteriori ha mostrato un tempo di recidiva significativamente più breve per i pazienti del gruppo BSC, con mediana di 263 giorni, rispetto a 376 giorni nel gruppo SYST, 474 giorni nel gruppo SURG e 554 giorni nel gruppo RT ( $p$  a posteriori < 0,001). Lo stato di efficienza ECOG e KPS differivano significativamente tra i gruppi di trattamento ( $p$  complessivo < 0,001). Le analisi a posteriori hanno mostrato indicatori di prestazioni peggiori nei gruppi BSC rispetto a tutti gli altri gruppi di trattamento ( $p$  a posteriori < 0,001). Gli indici di prestazione tra i gruppi SYST, SURG e RT non erano significativamente differenti. I corticosteroidi sono stati usati più frequentemente nel gruppo BSC rispetto agli altri gruppi ( $p$  a posteriori  $\leq$  0,001). Inoltre, i pazienti del gruppo SURG hanno utilizzato corticosteroidi meno frequentemente rispetto ai pazienti del gruppo SYST ( $p$  a posteriori = 0,003). La dose media di corticosteroidi nel gruppo SYST, 4 mg/die, era significativamente inferiore alla dose media nel gruppo BSC (6 mg/die;  $p$  a posteriori = 0,003). Anche i farmaci antiepilettici sono stati utilizzati a livelli simili in tutti i gruppi di trattamento ( $p$  complessivo = 0,445).

## Risultati del trattamento per tutti i pazienti

Nella Fig. 2 sono mostrate le curve del tempo di sopravvivenza per OS (A) e PFS (B) per i diversi gruppi di trattamento. I pazienti con la migliore terapia di supporto sono stati esclusi dalla nostra analisi PFS, poiché non erano disponibili dati di controllo (ad es., valutazione radiologica). PSF e OS erano significativamente differenti per i gruppi di trattamento dopo la stratificazione per entrambi i centri di trattamento (test *log rank*;  $p < 0,001$ ).

Al termine della nostra revisione, 7 pazienti (6,7%) nel gruppo SYST, 10 pazienti (17,9%) nel gruppo SURG, 2 pazienti (9,5%) nel gruppo RT e 3 pazienti (2,5%) nel gruppo BSC erano ancora in vita. La sopravvivenza mediana globale OS nel gruppo BSC è stata di 3,1 mesi (95%, IC 2,6-3,5 mesi) rispetto a 7,3 mesi (95%, IC 6,0-8,5 mesi) nel gruppo SYST, 11,0 mesi (95%, IC 8,2-13,8 mesi) nel gruppo SURG e 9,2 mesi (95%, IC 6,6-11,8) nel gruppo RT.

Nella tabella 2, è descritto il tasso di rischio (*hazard ratio* – HR) di morte per la nostra analisi OS mediante il modello di rischio proporzionale di Cox univariato e multivariato con stratificazione per centro di trattamento. Nella nostra analisi univariata, la sopravvivenza globale differiva significativamente tra i bracci di trattamento ( $p$  complessivo < 0,001), con tempi di OS più lunghi nei gruppi SYST, SURG e RT rispetto al gruppo BSC ( $p$  a posteriori < 0,001 per tutti i gruppi). Inoltre, tutte le analisi univariate per età, sesso, estensione del tumore, estensione della resezione iniziale, stato di efficienza, tempo alla recidiva e uso di steroidi hanno mostrato associazioni significative con la sopravvivenza globale (rispettivamente,  $p = 0,029$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,002$ ,  $p = 0,017$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  e  $p < 0,001$ ). Pertanto, queste variabili cliniche sono state incluse come covarianti nel nostro modello Cox

multivariato, al fine di correggere un possibile effetto confondente. L'analisi univariata della posizione del tumore (ad es., lesioni frontali, parietali, temporali o occipitali) non ha mostrato una correlazione significativa con il tempo di sopravvivenza ed è stata quindi esclusa dalle nostre analisi multivariate ( $p = 0,100$ ). Dopo correzione per i fattori di confondimento, i pazienti del gruppo SYST e del gruppo SURG hanno continuato ad avere una sopravvivenza significativamente prolungata rispetto al gruppo BSC, con indicatori di rischio corretti di 0,46 (rispettivamente, 95%, IC 0,33-0,66,);  $p < 0,001$ ) e 0,36 (95%, IC 0,23-0,58;  $p < 0,001$ ). Il beneficio in termini di sopravvivenza per il gruppo di re-irradiazione rispetto al BSC non era significativamente diverso dopo l'aggiustamento per i fattori di confondimento (HR = 0,60; 95%, IC 0,34-1,04;  $p = 0,068$ ). A parte queste risultanze, non vi erano differenze significative nella sopravvivenza tra i gruppi SURG e SYST ( $p = 0,241$ ). Nessuna delle nostre variabili cliniche ha avuto un impatto sull'interazione tra la scelta del trattamento e la sopravvivenza.

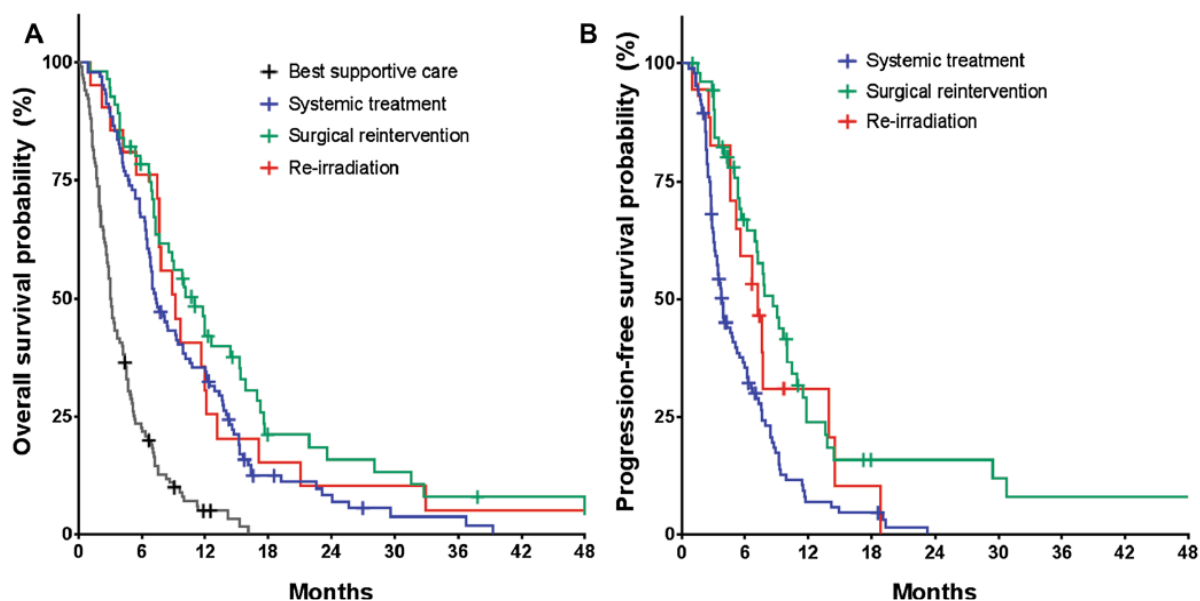
Sulla base di 175 pazienti dei gruppi SYST, SURG e RT inclusi nelle nostre analisi PFS, 1 paziente (1,0%) del gruppo SYST, 6 pazienti (10,7%) del gruppo SURG e 1 paziente (4,8%) del gruppo RT non mostravano evidenze di progressione dopo la fine della nostra revisione. Per 12 dei 167 pazienti che hanno mostrato progressione (7,2%), la data di progressione è stata definita come data di morte. La PFS mediana per i pazienti del gruppo SYST è stata di 4,3 mesi (95%, IC 3,0-5,6 mesi) rispetto a 9,0 mesi (95%, IC 6,8-11,3 mesi) nel gruppo SURG e 7,7 mesi (95%, IC 1,8-13,5 mesi) nel gruppo RT.

**Tabella 1** Caratterizzazione demografica e clinica di tutti i pazienti

Fattore	Popolazione complessiva dello studio (n=299)				
	Terapia sistemica (n=104)	Nuovo intervento chirurgico (n=56)	Re-irradiazione (n=21)	Migliore terapia di supporto (n=118)	Valore di P
Età (anni)					0,041
Media	56	55	57	60	
Mediana	59	56	59	62	
Intervallo	19-77	26-74	26-71	21-85	
Età (numero)					0,511
≤ 50	26 (25,0%)	18 (32,1%)	5 (23,8%)	23 (19,5%)	
51-65	55 (52,9%)	27 (48,2%)	10 (47,6%)	59 (50,0%)	
> 65	23 (22,1%)	11 (19,6%)	6 (28,6%)	36 (30,5%)	
Sesso (numero)					0,106
Uomini	71 (68,3%)	43 (76,8%)	10 (47,6%)	78 (66,1%)	
Donne	33 (31,7%)	13 (23,2%)	11 (52,4%)	40 (33,9%)	
Posizione del tumore (numero)					0,182
Lobo frontale	28 (26,9%)	21 (37,5%)	6 (28,6%)	39 (33,1%)	
Lobo parietale	17 (16,3%)	5 (8,9%)	4 (19,0%)	12 (10,2%)	
Lobo occipitale	6 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,5%)	
Lobo temporale	22 (21,2%)	16 (28,6%)	7 (33,3%)	25 (21,2%)	
Più lobi	30 (28,8%)	13 (23,2%)	2 (9,5%)	34 (28,8%)	
Altro	1 (1,0%)	1 (1,8%)	2 (9,5%)	5 (4,2%)	
Estensione del tumore (numero)					0,257
Lobo singolo	74 (71,2%)	43 (76,8%)	19 (90,5%)	84 (71,2%)	
Più lobi	30 (28,8%)	13 (23,2%)	2 (9,5%)	34 (28,8%)	
Estensione della					0,004

resezione iniziale (numero)					
Completa	27 (26,0%)	23 (41,1%)	4 (19,0%)	20 (16,9%)	
Incompleta	67 (64,4%)	26 (46,4%)	15 (71,4%)	93 (78,8%)	
Sconosciuta	10 (9,6%)	7 (12,5%)	2 (9,5%)	5 (4,2%)	
Cicli coadiuvanti con temozolomide (numero)					<0,001
Media	6	5	5	4	
Mediana	6	6	6	5	
Intervallo	1-6	0-12	0-6	0-12	
Stato di efficienza di Karnofsky					<0,001
100-90	42 (40,4%)	25 (44,6%)	7 (33,3%)	4 (3,4%)	
80-70	49 (47,1%)	29 (51,8%)	10 (47,6%)	37 (31,4%)	
60-50	11 (10,6%)	2 (3,6%)	4 (19,6%)	39 (33,1%)	
40-30	2 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	38 (32,2%)	
Stato di efficienza ECOG (numero)					<0,001
0	39 (37,5%)	20 (35,7%)	6 (28,6%)	3 (2,5%)	
1	53 (51,0%)	30 (53,6%)	11 (52,4%)	35 (29,7%)	
2	9 (8,7%)	6 (10,7%)	4 (19,0%)	37 (31,4%)	
3	3 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	43 (36,4%)	
Tempo alla recidiva (giorni)					<0,001
Media	459	595	598	323	
Mediana	376	474	554	263	
Intervallo	113-2097	71-1540	259-1733	59-1453	
Impiego di steroidi (numero)					<0,001
Sì	61 (58,7%)	18 (32,1%)	11 (52,4%)	94 (79,7%)	
No	42 (40,4%)	35 (62,5%)	10 (47,6%)	17 (14,4%)	
Sconosciuto	1 (1,0%)	3 (5,4%)	0 (0,0%)	7 (5,9%)	
Dose giornaliera di steroidi (mg)					0,018
Media	5	6	5	6	
Mediana	4	6	5	6	
Intervallo	1-12	0-12	1-16	1-20	
Uso di farmaci antiepilettici (numero)					0,445
Sì	58 (55,8%)	34 (60,7%)	11 (52,4%)	73 (61,9%)	
No	46 (44,2%)	20 (35,7%)	9 (42,9%)	43 (36,4%)	
Sconosciuto	0 (0,0%)	2 (3,6%)	1 (4,8%)	2 (1,7%)	
Estensione della seconda resezione (numero)					
Completa	-	16 (28,6%)	-	-	
Incompleta	-	40 (71,4%)	-	-	
Terapia sistemica alla					0,032

recidiva (numero)					
Lomustina	42 (40,4%)	18 (39,1%)	-	-	
Lomustina + bevacizumab	13 (12,5%)	0 (0,0%)	-	-	
Temozolomide	14 (13,5%)	13 (28,3%)	-	-	
Bevacizumab	9 (8,7%)	1 (2,2%)	-	-	
PCV	11 (10,6%)	5 (10,9%)	-	-	
Altro	15 (14,4%)	9 (19,6%)			



**Fig. 2** Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale **a** e la sopravvivenza libera da progressione **b** per tutti i pazienti

Descrizione:

Best supportive care: migliore terapia di supporto

Systemic treatment: terapia sistemica

Surgical reintervention: nuovo intervento chirurgico

Re-irradiation: re-irradiazione

Overall survival probability: probabilità di sopravvivenza globale

Progression-free survival probability: probabilità di sopravvivenza libera da progressione

È stata notata una differenza significativa nella sopravvivenza libera da progressione tra i gruppi di trattamento ( $p$  complessivo  $< 0,001$ ); vedere la Tabella supplementare S1). I pazienti del gruppo SURG hanno avuto una sopravvivenza libera da progressione più lunga rispetto ai pazienti del gruppo SYST, ma non rispetto ai pazienti sottoposti a re-irradiazione (rispettivamente,  $p$  a posteriori  $< 0,001$  e  $p = 0,176$ ). La differenza rispetto a SYST è rimasta significativa dopo la correzione per i fattori di confondimento con un rapporto di rischio HR aggiustato di 0,37 (95%, IC 0,23-0,59;  $p < 0,001$ ). Tuttavia, il tempo PFS non differiva tra i gruppi SYST e RT ( $p = 0,390$ ).



**Tabella 2** Modello di rischio proporzionale di Cox per la sopravvivenza globale, dopo la correzione dei fattori confondenti

Fattore	Popolazione inclusa nello studio (n=299)		
	Numero di eventi / numero di pazienti	HR (95%, IC)	Valore di P
Analisi univariata			
Gruppi di terapia			<0,001
Migliore terapia di supporto	113/118	1	
Terapia sistemica	97/104	0,31 (0,23-0,42)	
Nuovo intervento chirurgico	46/56	0,20 (0,13-0,29)	
Re-irradiazione	19/21	0,28 (0,17-0,46)	
Analisi multivariata			
Gruppi di terapia			<0,001
Migliore terapia di supporto	113/118	1	
Terapia sistemica	97/104	0,46 (0,33-0,66)	
Nuovo intervento chirurgico	46/56	0,36 (0,23-0,58)	
Re-irradiazione	19/21	0,60 (0,34-1,04)	
Età	-	1,01 (1,00-1,02)	0,019
Sesso			0,002
Uomini	192/202	1	
Donne	83/97	0,64 (0,49-0,85)	
Estensione del tumore			0,002
Un lobo	201/220	1	
Più lobi	74/79	1,57 (1,18-2,10)	
Estensione della resezione iniziale			0,878
Incompleta	185/201	1	
Completa	67/74	1,98 (0,73-1,32)	
Intervallo libero da recidive (giorni)	-	0,999 (0,999-1,0)	0,048
Scala di efficienza ECOG			0,124
0	57/68	1	
1	119/129	1,24 (0,86-1,81)	
2	55/56	1,61 (1,01-2,58)	
3	44/46	1,83 (1,06-3,16)	
Impiego di steroidi			0,001
No	87/104	1	
Sì	179/184	1,85 (1,33-2,59)	

### Risultati relativi ai singoli centri

La Tabella 3 riassume i dati dei pazienti per gruppo di trattamento e gli esiti di sopravvivenza mediana per sito di trattamento. Nel VUMC, un numero significativamente maggiore di pazienti è stato sottoposto a resezione prima della terapia adiuvante (25,7 contro 8,9%;  $p < 0,001$ ), mentre nell'UMCG un numero significativamente maggiore di pazienti è stato sottoposto a re-irradiazione (14,5 contro 1,7%;  $p < 0,001$ ). Il tempo di sopravvivenza globale mediano OS era simile per entrambi i centri, 5,8 mesi (95%, IC 4,6-7,0).

mesi) contro 7,1 mesi (95%, IC 6,5-7,7 mesi) rispettivamente in VUMC e UMCG ( $p = 0,398$ ; vedere la Figura supplementare S1). Il tempo di sopravvivenza libero da progressione PFS mediano nel VUMC era di 5,5 mesi (95%, IC 3,9-7,0) rispetto a 6,2 mesi (95%, IC 4,5-7,9) nell'UMCG.

### **Analisi dei sottogruppi: pazienti sottoposti a chemioradioterapia postoperatoria e terapia adiuvante con temozolomide**

Le analisi dei sottogruppi sono state eseguite per pazienti che hanno completato la chemioradioterapia e almeno sei cicli coadiuvanti con temozolomide dopo la resezione chirurgica massima (ossia, protocollo Stupp). I risultati di sopravvivenza erano quasi comparabili per questo sottogruppo omogeneo di 199 pazienti (vedere le Figure supplementari S2A e 2B e le Tabelle supplementari S2 e S3). Tuttavia, un rilievo importante è stato che i pazienti che hanno completato il protocollo Stupp nel gruppo RT hanno avuto un tempo di sopravvivenza più lungo rispetto al gruppo BSC, anche dopo la correzione per i fattori di confondimento. Non è stata rilevata alcuna differenza statistica tra i gruppi di trattamento SYST, SURG e RT.

**Tabella 3** Risultati relativi ai singoli centri

Fattore	Popolazione complessiva dello studio (n=299)		
	Centro medico VU	Centro di medicina dell'Università di Groningen	Entrambi i centri
Proporzione di pazienti (numero)	175/299 (58,5%)	124/299 (41,5%)	299/299 (100%)
Gruppi di trattamento (numero)			
Migliore terapia di supporto	66 (37,7%)	52 (41,9%)	118 (39,5%)
Terapia sistemica	61 (34,9%)	43 (34,7%)	104 (34,8%)
Nuovo intervento chirurgico	45 (25,7%)	11 (8,9%)	56 (18,7%)
Re-irradiazione	3 (1,7%)	18 (14,5%)	21 (7,0%)
OS mediana per tutti i pazienti (95% IC)	5,8 mesi [4,6-7,0 mesi]	7,1 mesi [6,5-7,7 mesi]	6,5 mesi [5,7-7,4 mesi]
OS mediana, esclusa la migliore terapia di supporto (95% IC)	7,7 mesi [6,0-9,3 mesi]	10,0 [6,8-13,2 mesi]	8,5 mesi [6,9-10,1 mesi]
PFS mediana, esclusa la migliore terapia di supporto (95% IC)	5,5 mesi [3,9-7,0 mesi]	6,2 mesi [4,5-7,9 mesi]	5,5 mesi [4,4-6,5 mesi]

### **Discussione**

In questa analisi retrospettiva delle terapie di seconda linea attualmente adottate, presentiamo una visione migliorata degli esiti clinici dei pazienti con rGBM. La sopravvivenza globale OS non differiva in modo significativo tra le diverse strategie di trattamento (ossia, terapia sistemica, re-irradiazione o nuovo intervento chirurgico seguito da terapia adiuvante). Come previsto da altre analisi, l'età avanzata, l'estensione del tumore in più lobi e l'impiego di steroidi erano significativamente associati a tempi di sopravvivenza più brevi. Inoltre, i pazienti con rGBM sottoposti alle terapie SYST e SURG hanno avuto una sopravvivenza significativamente più lunga rispetto ai pazienti trattati con terapia BSC. Il beneficio in termini di sopravvivenza nel gruppo RT rispetto al gruppo BSC non era significativamente diverso dai pazienti trattati con BSC, il che potrebbe essere dovuto alle dimensioni ridotte del gruppo. Tuttavia, un'analisi dei sottogruppi di pazienti che utilizzavano il protocollo Stupp ha mostrato esiti di sopravvivenza favorevoli per i pazienti RT rispetto al gruppo BSC. Non è stato riscontrato alcun beneficio di sopravvivenza nel gruppo SURG rispetto al gruppo SYST, ma i pazienti trattati con SURG rispetto a

SYST avevano una PFS prolungata. Questi risultati sono coerenti con i risultati di studi precedenti che avevano confrontato i risultati del trattamento con la migliore terapia adiuvante [25, 26].

I nostri risultati sollevano alcune questioni importanti per ulteriori ricerche. In primo luogo, richiede un'ulteriore valutazione prospettica se la resezione debba essere eseguita o meno prima di una terapia adiuvante, quale la terapia sistemica o la re-irradiazione, al fine di definire meglio i reali benefici. Diversi altri studi retrospettivi hanno riportato un tempo di sopravvivenza prolungato nei pazienti con rGBM dopo il secondo intervento chirurgico [21-23, 27, 28] o nessun beneficio in termini di sopravvivenza dopo una nuova resezione in caso di recidiva [25, 29, 30]. Nella nostra analisi, è stata osservata una PFS prolungata nei pazienti del gruppo SURG rispetto ai pazienti del gruppo SYST (9,0 contro 4,3 mesi). Indipendentemente da ciò, non è stata osservata alcuna differenza statistica nel tempo di sopravvivenza globale OS nei pazienti sottoposti a nuova resezione prima della terapia adiuvante, rispetto ai pazienti che ricevevano la sola terapia sistemica. Pertanto, sarebbe molto interessante stabilire con esattezza, in uno studio prospettico, in che misura il tempo di sopravvivenza può essere aumentato mediante una nuova resezione e come questo influirebbe sulla qualità della vita (*quality of life* – QoL) dei pazienti con rGBM. Fino a quando non saranno disponibili opzioni di trattamento significativamente migliori, i dati sulla qualità della vita costituiscono un aspetto fondamentale per l'assunzione di decisioni congiunte per i pazienti con una diagnosi così sfavorevole.

Attualmente, non esiste una strategia di trattamento standard per i pazienti con rGBM. A causa della mancanza di uno standard universalmente accettato, esistono differenze nazionali e internazionali tra gli approcci terapeutici nei diversi centri di trattamento. Nelle nostre analisi abbiamo confrontato i risultati di diverse strategie terapeutiche adottate in due centri universitari di medicina, entrambi specializzati nel trattamento multidisciplinare dei tumori cerebrali. Nonostante alcune differenze nelle strategie di trattamento, dipendenti da esperti specifici (SURG rispetto a RT), la nostra analisi non ha mostrato una differenza significativa nel tempo di sopravvivenza dei pazienti di questi centri.

È una delle poche analisi retrospettive recenti in cui è stata adottata una strategia multifattoriale per determinare gli esiti terapeutici di diversi regimi di trattamento su un ampio gruppo di pazienti con glioblastoma recidivante. Tuttavia, questo piccolo numero di analisi retrospettive disponibili non ha confrontato i risultati delle diverse terapie di salvataggio con la migliore terapia di supporto [31, 32]. Inoltre, la terapia sistemica di seconda linea in questi studi includeva nella maggior parte dei casi o esclusivamente la ripetuta somministrazione di temozolomide, mentre la maggior parte dei pazienti della nostra analisi (48,7%) hanno ricevuto nitrosuree, gli agenti chemioterapici di seconda linea più comunemente usati per rGBM.

Un'importante limitazione nell'analisi degli esiti della terapia nei pazienti con rGBM è che le caratteristiche dei pazienti di solito non sono distribuite uniformemente nei gruppi di trattamento. Ciò è inevitabile ed è dovuto principalmente al fatto che variabili come l'età, lo stato di efficienza e l'estensione del tumore influenzano le decisioni terapeutiche nella pratica clinica. Di conseguenza, i pazienti sottoposti a resezione chirurgica solitamente hanno uno stato di efficienza migliore e utilizzano meno frequentemente i corticosteroidi. Nella nostra analisi multifattoriale, per quanto possibile abbiamo corretto queste variabili cliniche rilevanti con riguardo ai fattori di confondimento. Tuttavia, un certo grado di distorsione nella selezione è inevitabile e i nostri risultati dovrebbero quindi essere interpretati con una certa cautela. Un'altra limitazione è che non sono stati valutati i dati di caratterizzazione molecolare e lo stato di metilazione dell'MGMT. Purtroppo, lo stato del promotore di MGMT in questo gruppo di pazienti non viene testato di routine in Olanda, a causa della sua importanza minima nell'assunzione di decisioni cliniche. Lo stato di metilazione dell'MGMT può predire la risposta agli agenti alchilanti e può avere un valore prognostico maggiore rispetto allo stato di efficienza o ad altre caratteristiche del tumore [13, 33, 34].

Rapporti precedenti includevano pazienti con gliomi di gradi diversi, quale l'astrocitoma anaplastico (grado 3 secondo l'OMS) o glioblastomi dedifferenziati da gliomi di basso grado (glioblastomi secondari). A causa della maggiore prevalenza di mutazioni benefiche come le mutazioni del gene isocitrato deidrogenasi 1/2 (IDH1/2), la prognosi e il tempo di sopravvivenza per questi pazienti sono leggermente migliori rispetto ai pazienti con glioblastoma *de novo* (primario) [35-37]. Per evitare che l'eterogeneità influisca sull'analisi, abbiamo escluso tutti gli altri tipi di gliomi. Ciò potrebbe spiegare dati di sopravvivenza leggermente diversi rispetto ad altri studi che coinvolgono tutte le diagnosi di rGBM [29, 38].

Riassumendo, in questa sede abbiamo condotto un'analisi retrospettiva multivariata, valutando gli esiti delle terapie di pazienti con glioblastoma recidivante rGBM, trattati in due centri universitari di medicina specializzati nel trattamento dei tumori cerebrali in un periodo di quasi 10 anni. Dopo gli aggiustamenti per i fattori di confondimento, relativi a età avanzata, alterazioni infiammatorie e impiego di steroidi, sulla base dei parametri clinici i pazienti con rGBM selezionati per le terapie SURG o SYST sono sopravvissuti significativamente più a lungo rispetto ai pazienti selezionati per la terapia BSC. Il valore aggiunto delle terapie specifiche, quali la sola nuova resezione, la terapia sistemica o la re-irradiazione, rimane indefinito. Il reale valore di un nuovo intervento rispetto alla terapia sistemica e il modo in cui influisce sulla qualità della vita richiedono ulteriori indagini in futuri studi randomizzati, volti a determinare in che misura la resezione ripetuta possa aumentare la sopravvivenza. Inoltre, i modesti benefici della terapia di seconda linea per i pazienti con rGBM dimostrano chiaramente l'urgenza di strategie terapeutiche innovative, che abbiano un impatto significativo sulla qualità della vita e sul tempo di sopravvivenza.

**Ringraziamenti** HV è membro della commissione consultiva di Erbitux (Merck). HV ha anche ricevuto compensi da Boehringer Ingelheim e Roche per lavori di consultazione/consulenza. HV ha ricevuto finanziamenti per la ricerca (per altri lavori) da Amgen, Vitromics Healthcare, Immunovo BV, Roche, Novartis. Gli altri autori dichiarano di non avere nulla da rivelare. AW ha ricevuto una sovvenzione dalla Dutch Cancer Society (RUG 2011-5265) mentre conduceva questo studio e AW ha ricevuto finanziamenti per la ricerca (per altri lavori) da Novartis e Ipsen.

**Accesso aperto** Questo articolo è distribuito in conformità alle condizioni della licenza internazionale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), che consente l'uso, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto illimitati, purché siano indicati l'autore o gli autori originali e la fonte, il collegamento alla licenza Creative Commons e l'indicazione se sono state apportate modifiche.