



Temozolomida como terapia adyuvante y concurrente para el tratamiento del glioma anaplásico sin codeleción 19/19q (CATNON; estudio EORTC 26053 - 22054) Estudio fase 3, segundo análisis, randomizado, abierto.

Dra. Luz Helena Oñoro Guzmán.
Radiooncóloga Instituto Nacional del Cáncer.

El ensayo **CATNON** es un estudio fase tres aleatorizado desarrollado en 137 instituciones de Australia, Europa y América del norte diseñado para responder dos preguntas:

- 1-. ¿La adyuvancia con temozolomida (TMZ) posterior a administración de quimiorradioterapia o radioterapia exclusiva mejora la supervivencia global (SVG) en pacientes con Astrocitomas Anaplásicos (AA)?
- 2-. Determinar superioridad o futilidad de la TMZ concurrente en pacientes con AA.

Para establecer las respuestas a estos interrogantes los pacientes fueron asignados (1:1:1:1) utilizando la técnica de minimización a: radioterapia (RT) sola, RT con TMZ concurrente, RT con TMZ adyuvante o RT con TMZ concurrente y adyuvante entre el 4 de diciembre de 2007 y el 11 de septiembre de 2015. Se incluyeron 1407 pacientes con AA para recibir RT externa a una dosis de 59,4 Gy en 33 fracciones (1.8 Gy por fracción), la concurrencia con TMZ fue con 75mg/m²/día y la adyuvancia con 12 ciclos a una dosis de 150-200 mg/ml cuatro semanas después del término de la RT. Se incluyó el análisis del estado de las mutaciones en los genes IDH1 e IDH2, dado el conocido efecto pronóstico en la SVG en los pacientes con glioma difuso y su relación con la respuesta a los tratamientos, el estado de metilación del promotor MGMT y la codeleción 1p /19q como se establece en la clasificación de los tumores del sistema nervioso central de la OMS de 2016. El seguimiento incluyó resonancia magnética de cerebro y examen neurológico cada 3 meses hasta la progresión.

Con una mediana de seguimiento de 55.7 meses se demostró que la TMZ adyuvante mejoró significativamente la SVG comparado a no recibir adyuvancia con TMZ con una mediana de SVG de 82.3 meses (IC 95% 67.2-116.6) versus 46.9 meses (37.9 – 56.9); HR 0.64 [95% CI 0.52–0.79], p <0.0001, con una toxicidad hematológica de un 15%. El segundo análisis intermedio declaró la futilidad de la TMZ concurrente en pacientes con mutación IDH1/IDH2 representado en una mediana de SVG de 66.9 meses (IC 95% 45.7-82.3) con TMZ concurrente versus 60.4 meses (45.7-71.5) sin TMZ concurrente; HR 0.97 [95% CI 0.73–1.28], p = 0.76, con una toxicidad hematológica de 9%. En IDH no mutados (*wild type*) la SVG fue de 19,9 meses (IC del 95%: 16,8-22,7) versus 98,4 meses (85,2-116,6) para pacientes con tumores mutantes IDH1 e IDH2; HR 0.14 [95% CI 0.12–0.18], p <0.0001. En pacientes con tumores *wild type* IDH1 e IDH2, ni la temozolomida concurrente ni adyuvante mejoró la SVG en comparación con la RT exclusiva.

Podemos concluir que de acuerdo al ensayo CATNON que en pacientes con AA sin codeleción 1p/19q la RT exclusiva seguida de 12 ciclos de TMZ adyuvante podría considerarse el nuevo estándar de tratamiento dado el beneficio en SVG y baja toxicidad en pacientes IDH1 e IDH2 (beneficio clínico depende del estado mutacional de IDH1 e IDH2). El estudio demostró futilidad en el uso de TMZ concurrente en todos los grupos independiente de mutación IDH. En pacientes con tumores de tipo *wild type* (All-IDHwt) ni la TMZ concurrente ni la TMZ adyuvante mejoró la SVG en comparación con la RT exclusiva.

Referencias

1. Van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, Erridge S, Vogelbaum MA, Nowak AK, Baurain JF, Mason WP, Wheeler H, Chinot OL, Gill S, Griffin M, Rogers L, Taal W, Rudà R, Weller M, McBain C, Rijnveld J, Enting RH, Caparrotti F, Lesimple T, Clinton SE, Geijtenbeek A, Lim E, Herrlinger U, Hau P, Dhermain F, de Heer I, Aldape K, Jenkins RB, Dubbink HJ, Kros JM, Wesseling P, Nuyens S, Goumopoulos V, Gorlia T, French P, Baumert BG. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021 jun;22.
2. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053/22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non codeleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, openlabel intergroup study. *Lancet* 2017; 390: 1645–53.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th ed Revised. Lyon, France: IARC Press, 2016.
4. van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, et al. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1597–604.