

ORIGINAL

Utilización de bevacizumab en las complicaciones neurológicas durante el tratamiento inicial de los gliomas malignos

I. Arratibel-Echarren*, K. Albright, J. Dalmau* y M.R. Rosenfeld

Servicio de Neurología, División de Neuro-oncología, Universidad de Pensilvania, Filadelfia, EE.UU

Recibido el 29 de abril de 2010; aceptado el 3 de mayo de 2010

Accesible en línea el 3 de noviembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Glioma de alto grado;
Radionecrosis;
Progresión tumoral;
Edema;
Corticoides;
Bevacizumab

KEYWORDS

High grade glioma;
Radiation necrosis;
Tumour progression;
Oedema;
Corticosteroids;
Bevacizumab

Resumen

Introducción: Los gliomas de alto grado son los tumores malignos más frecuentes del sistema nervioso central. El tratamiento con quimiorradioterapia y quimioterapia adyuvante con temozolomida puede prolongar la supervivencia, pero algunos pacientes desarrollan complicaciones durante o poco después de acabar el tratamiento debido a radionecrosis, edema o progresión tumoral.

Pacientes y métodos: Presentamos el uso de bevacizumab en 4 pacientes que desarrollaron edema cerebral en relación con radionecrosis o progresión tumoral durante la fase inicial del tratamiento, con respuesta inadecuada a los corticoides y que no eran subsidiarios de tratamiento quirúrgico por la localización de la lesión o la mala situación clínica.

Resultados: Los cuatro pacientes presentaron una rápida respuesta al tratamiento con bevacizumab, lo cual permitió reducir la dosis de corticoides y continuar el tratamiento estándar.

Conclusiones: Bevacizumab es efectivo en el control de algunas complicaciones neurológicas debidas a edema, radionecrosis o rápida progresión de tumores no extirpables durante el tratamiento inicial de los gliomas malignos.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Use of Bevacizumab for neurological complications during initial treatment of malignant gliomas

Abstract

Introduction: High grade gliomas are the most common primary malignant brain tumours. Treatment with chemoradiation and adjuvant chemotherapy with Temozolomide may prolong survival but some patients develop complications during or soon after therapy due to radiation necrosis, oedema or tumour progression.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josep.dalmau@uphs.upenn.edu (J. Dalmau).

* Izaskun Arratibel Echarren es residente de Neurología del Hospital Donostia. El presente trabajo se realizó durante su estancia en la División de Neuro-oncología de la Universidad de Pensilvania

Patients: We report the use of Bevacizumab in four patients with newly diagnosed high grade gliomas who developed cerebral oedema due to tumour progression or radiation necrosis that did not respond to corticosteroids, and who were not candidates for surgical debulking.

Outcomes: All four patients had a rapid response to treatment with bevacizumab, tolerating a decrease of the dose of corticosteroids, and were able to continue their standard therapy.

Conclusions: Bevacizumab is effective in controlling some of the neurological complications from oedema, radiation necrosis, or rapid tumour progression during the initial treatment of malignant gliomas.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los gliomas de alto grado, incluyendo el glioblastoma multiforme (GBM) y el astrocitoma anaplásico (AA), son los tumores cerebrales primarios más frecuentes. La supervivencia media varía con el grado histológico, siendo de 14 meses para el GBM y 36 meses para el AA. El tratamiento del AA consiste en cirugía y radioterapia y para el GBM cirugía, quimiorradioterapia (temozolomida [TMD] asociada a radioterapia externa sobre el lecho quirúrgico) y 6 ciclos de quimioterapia adyuvante con TMZ¹. En general, los tratamientos son bien tolerados, lo cual ha contribuido a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, en algunas situaciones clínicas como en casos de extensos tumores en los que no ha sido posible una extirpación amplia, o debido al desarrollo de radionecrosis durante el tratamiento, los pacientes pueden presentar un empeoramiento clínico que no siempre responde a los corticoides o que obliga a utilizar dosis altas que ocasionan efectos secundarios intolerables, todo ello impidiendo continuar el tratamiento estándar antitumoral. En estas situaciones la utilización de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que normaliza la permeabilidad vascular^{2,3} puede ser de beneficio terapéutico. Además, en 2009 la *Food and Drug Administration* (FDA) aceleró el proceso de aprobación de este fármaco para el tratamiento de los GBM recurrentes debido a los buenos resultados en estudios en fase II⁴⁻⁶.

Presentamos 4 pacientes con gliomas de alto grado en los que las complicaciones clínicas, incluyendo edema, radionecrosis o progresión tumoral, impedían continuar el tratamiento estándar. La utilización de bevacizumab mejoró rápidamente a los pacientes permitiendo finalizar el tratamiento.

Pacientes

Caso 1

Varón de 44 años que en septiembre de 2009 fue diagnosticado de AA temporal izquierdo tras presentar varias crisis epilépticas parciales. Se le realizó una extirpación subtotal debido a la localización del tumor. Tras la intervención presentaba una debilidad hemicorporal derecha y afasia discreta. Seis semanas después de la intervención quirúrgica, y estando en la primera semana de quimiorradioterapia, el paciente presentó un empeoramiento de la fuerza y len-

guaje con relación al edema producido por el tratamiento, así como a la progresión tumoral, que no mejoraron con el aumento de corticoides (8 mg de dexametasona/ día) (figs. 1 A y B). Se decidió iniciar tratamiento con bevacizumab, lo cual estabilizó el cuadro clínico, pudiendo reducir los corticoides a la mitad de la dosis y permitiendo finalizar el tratamiento quimiorradioterápico con mínima morbilidad (figs 1C y D).

Caso 2

Varón de 39 años que en enero de 2009 fue diagnosticado de GBM fronto-parietal derecho tras varios episodios de crisis parciales. Se le realizó una extirpación total del tumor y 4 semanas después de la intervención comenzó tratamiento con radioterapia. El tratamiento con quimioterapia se retrasó dos semanas debido a problemas con el seguro. Cuatro semanas después de comenzar con la radiación el paciente presentó repetidas crisis epilépticas y tras evidenciar en una resonancia magnética (RM) que se trataba de una recurrencia tumoral se le intervino nuevamente. Posteriormente, tuvo que ser reingresado por un absceso en la zona quirúrgica para desbridación y tratamiento antibiótico, por lo que se suspendió el tratamiento quimiorradioterápico durante unas semanas. Se reinició el tratamiento con radioterapia mientras estaba en tratamiento antibiótico y se esperó a comenzar con el tratamiento quimioterápico hasta que hubiera acabado el tratamiento antibiótico. Al finalizar el tratamiento antibiótico y radioterápico el paciente presentaba una leve hemiparesia izquierda y una situación cognitiva intacta. Dos semanas después de haber finalizado el tratamiento radioterápico y antes de comenzar los 6 ciclos de TMZ, estando en tratamiento con 24 mg de dexametasona al día, ingresó por empeoramiento motor y signos de confusión. En una prueba de imagen se objetivó un importante edema cerebral (figs. 2, A y B) y dado que no había respondido a tratamiento corticoideo se decidió utilizar bevacizumab. En 48 horas se observó una mejoría importante y en 5 días pudo ser dado de alta (figs 2C y D). La semana posterior a la primera dosis de bevacizumab el paciente pudo acudir a la consulta deambulando de forma autónoma.

Caso 3

Varón de 63 años que en julio de 2009 se le diagnosticó de AA temporal izquierdo después de presentar varias crisis generalizadas. Se llevó a cabo la extirpación subtotal del

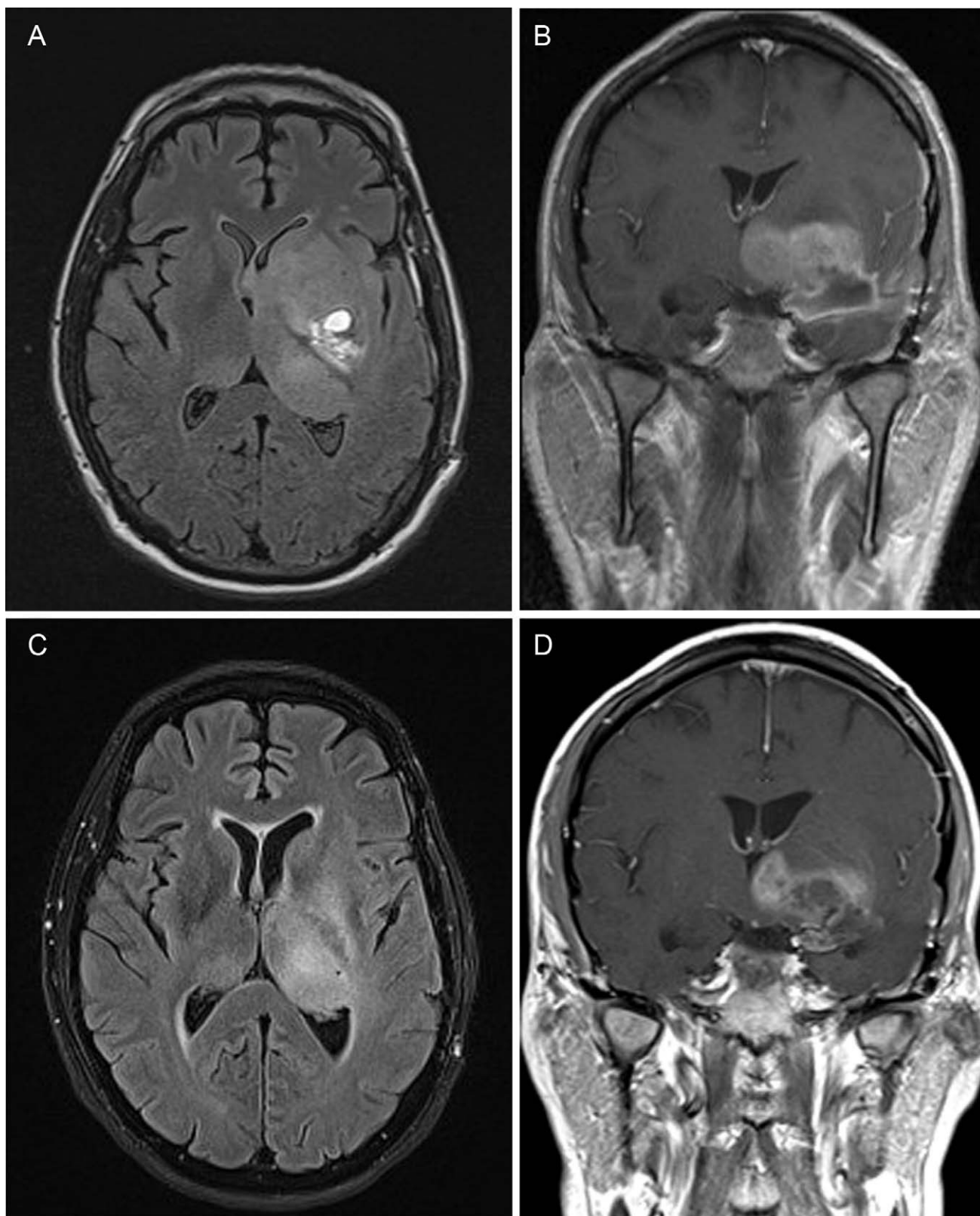


Figura 1 Resonancia magnética del paciente 1. Las imágenes A y B corresponden a secuencias FLAIR y T1 con gadolinio en la fase de empeoramiento de síntomas. Las imágenes C y D corresponden a las mismas secuencias después del tratamiento con bevacizumab (un ciclo). Nótese la reducción del efecto masa, así como del tamaño del tumor captante de contraste. Asimismo, se observa una re-expansión del tamaño normal de los ventrículos.

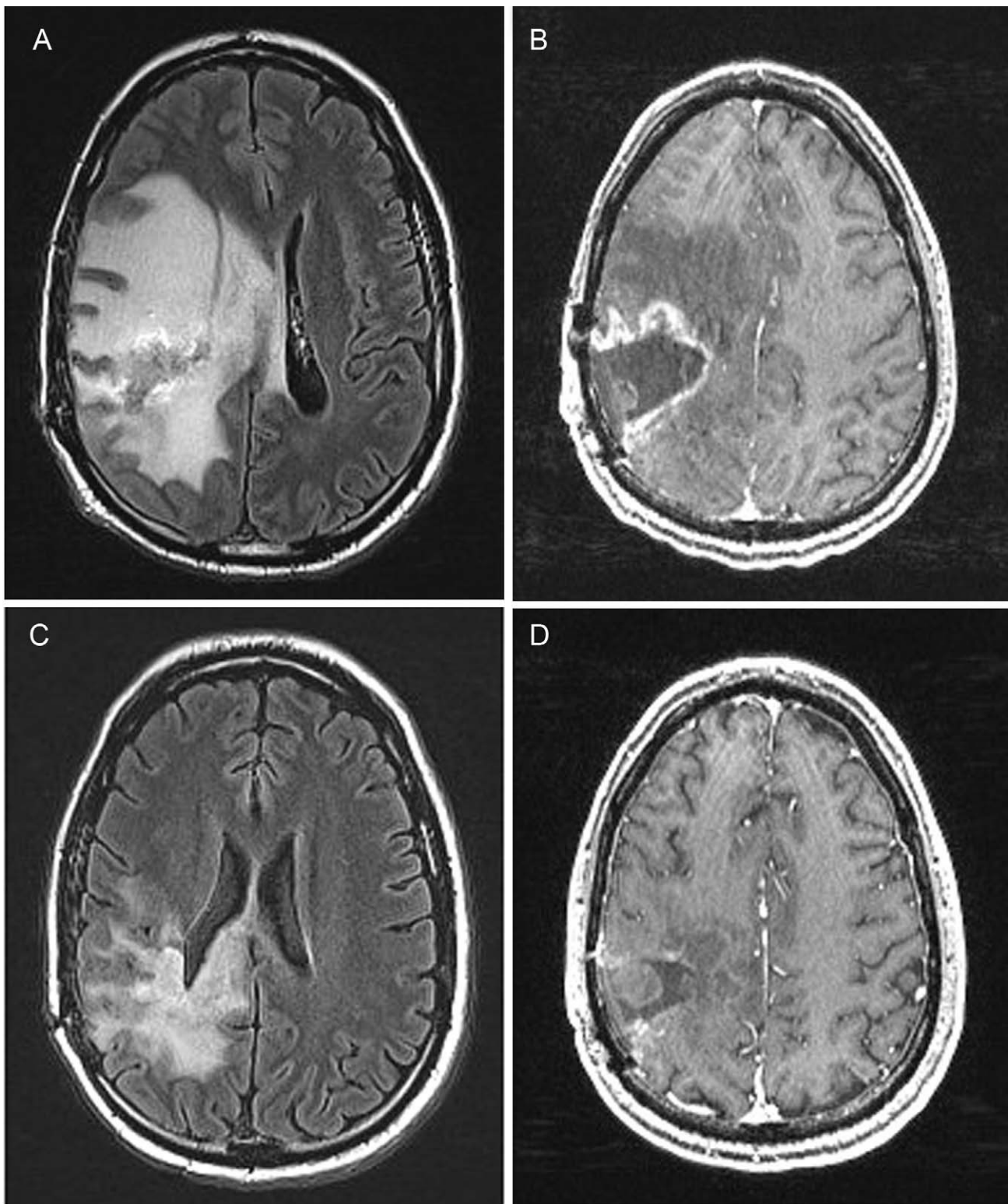


Figura 2 Resonancia magnética del paciente 2. Las imágenes A y B corresponden a secuencias FLAIR y T1 con gadolinio obtenidas después de que el paciente presentara crisis epilépticas repetidas estando en la cuarta semana de radioterapia. Las imágenes C y D corresponden a las mismas secuencias después del tratamiento con bevacizumab. En estas imágenes se puede ver una importante disminución del edema vasogénico y la resolución del desplazamiento de la línea media. Además, en la secuencia con gadolinio se puede observar la disminución del tamaño del tumor captante en comparación con la previa a bevacizumab.

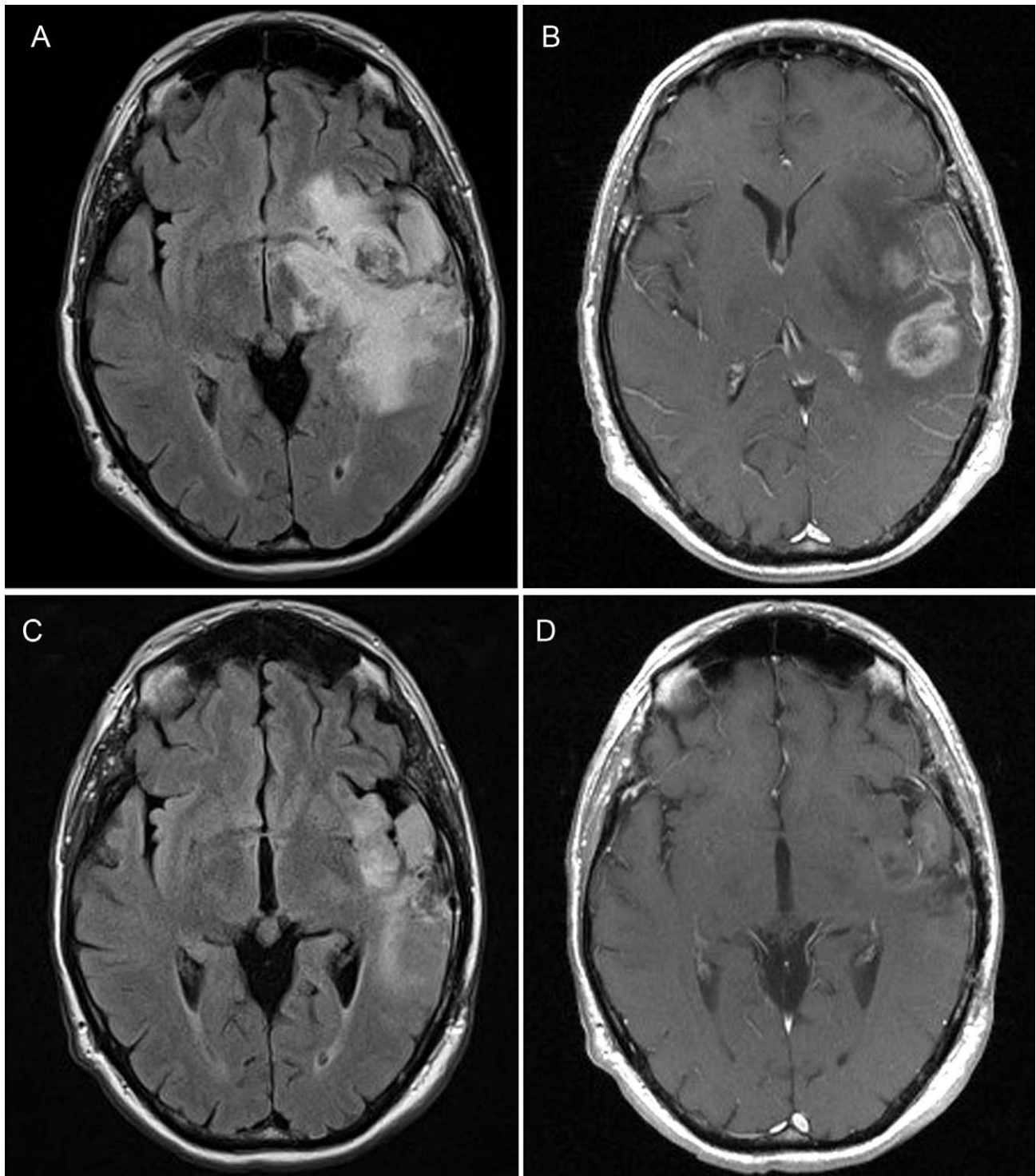


Figura 3 Resonancia magnética en el paciente 3. Las imágenes A y B corresponden a secuencias FLAIR y T1 obtenidas tres semanas después de que el paciente finalizara el tratamiento con quimiorradioterapia y tras presentar empeoramiento del lenguaje. Las imágenes C y D corresponden a las mismas secuencias después de dos ciclos de bevacizumab. Se observa una importante reducción del edema vasogénico, de efecto de masa y una disminución del tamaño del tumor captante.

tumor con el paciente despierto y con mapeo del lenguaje. Tras la intervención el paciente quedó con una leve afasia de expresión. Seis semanas después de la cirugía el paciente comenzó quimiorradioterapia y mantuvo el tratamiento con corticoides hasta unos días después de haber iniciado

la radioterapia. Diez días después de acabar las 6 semanas de quimiorradioterapia, el paciente comenzó a presentar importantes dificultades para el lenguaje, por lo que se reinició el tratamiento con dexametasona (4mg al día). Esto se asoció a una mejoría parcial pero muy transitoria

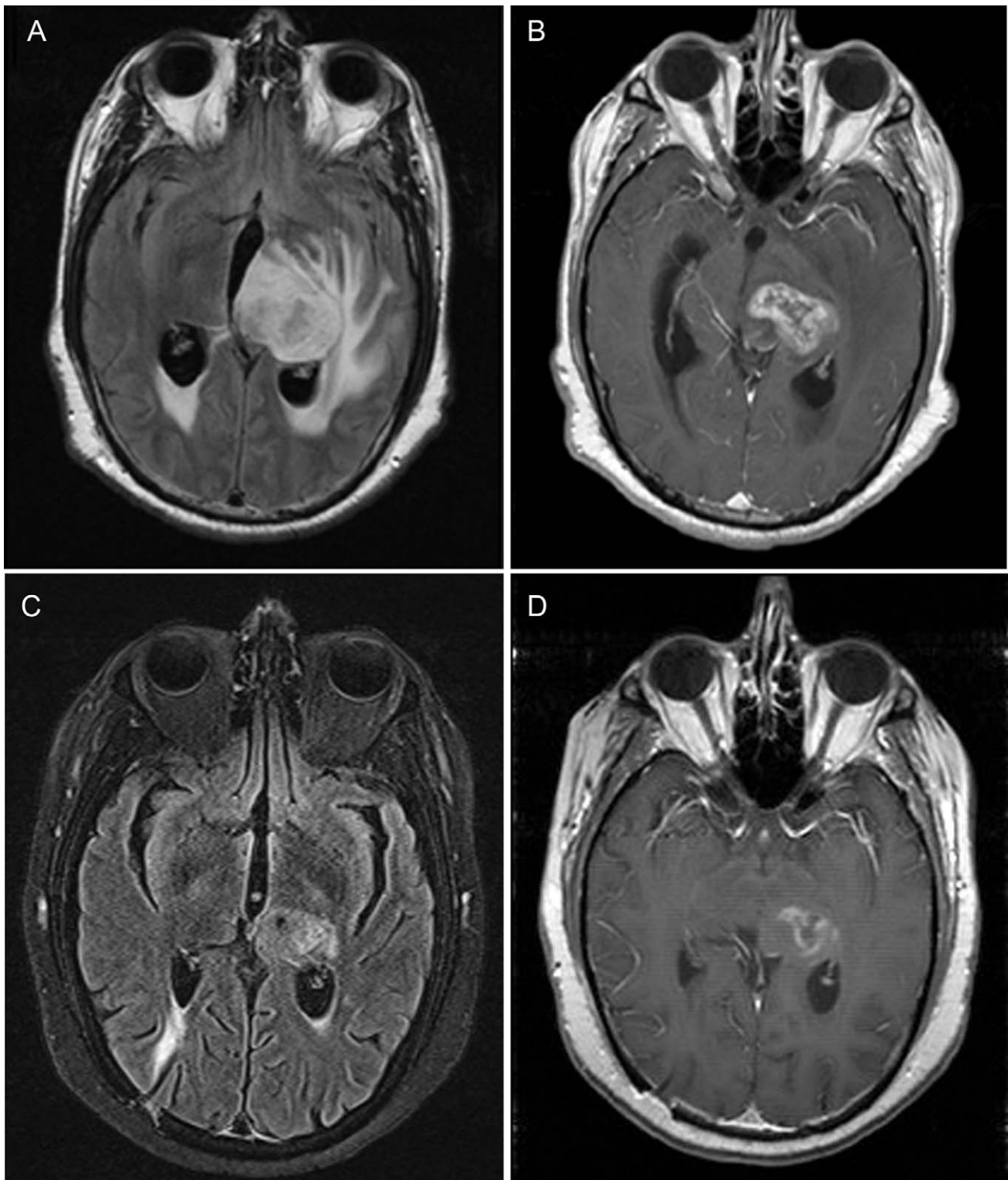


Figura 4 Resonancia magnética del paciente 4. Las imágenes A y B corresponden a secuencias FLAIR y T1 obtenidas después de que el paciente desarrollara un cuadro de deterioro cognitivo importante al finalizar el tratamiento con quimiorradioterapia. Las imágenes C y D corresponden a las mismas secuencias después de un ciclo de bevacizumab, en las que se puede observar la casi completa resolución del edema circundante.

y una nueva RM mostró edema importante y progresión tumoral (figs. 3 A y B). En este momento se decidió utilizar bevacizumab para disminuir el edema y mejorar la situación neurocognitiva del paciente, con la idea de reiniciar posteriormente el tratamiento adyuvante con TMZ. El lenguaje mejoró notablemente en 48 horas y después de tres ciclos de Bevacizumab el paciente ha reiniciado el tratamiento con TMZ adyuvante (figs. 3C y D).

Caso 4

Varón de 39 años que en septiembre de 2009 presentó cefalea y un déficit hemihipoestésico derecho. La RM mostró una masa en el tálamo izquierdo cuya biopsia confirmó tratarse de un GBM. Tres semanas después de acabar la quimiorradioterapia el paciente desarrolló náuseas, cefalea y deterioro cognitivo que cedieron parcialmente con dosis bajas de corticoides. Un día más tarde, una nueva RM mostró progresión tumoral con extensión al tronco cerebral e hidrocefalia (figs 4A y B). Se le realizó una derivación ventrículo-peritoneal con mejoría clínica y tres semanas después se comenzó tratamiento con bevacizumab. Tras dos ciclos de tratamiento se obtuvo estabilización del cuadro clínico (figs. 4 C y D), lo cual permitió iniciar los ciclos de terapia estándar con TMZ sin necesidad de tratamientos adicionales con bevacizumab.

Discusión

Los cuatro pacientes presentados tenían gliomas de alto grado y desarrollaron un empeoramiento clínico durante o después del tratamiento con quimiorradioterapia que les impedía completar el tratamiento estándar. El edema cerebral puede ser secundario a la progresión/recurrencia tumoral o a la radionecrosis (también conocida como pseudoprogresión) durante o después de la quimiorradioterapia. En general, este edema puede ser controlado con corticoides y en ocasiones es necesaria la intervención quirúrgica para reducir el volumen tumoral y el efecto masa sobre estructuras vecinas.

En los casos presentados no se consideró la intervención quirúrgica debido a la mala situación clínica (caso 2) o debido a la localización de la lesión (casos 1, 3 y 4), y los pacientes no mejoraron con el aumento de corticoides. Además, en el caso 2, el aumento de los corticoides produjo un cuadro de agitación y psicosis.

Los gliomas de alto grado expresan altos niveles de VEGF, que es un potente activador de la angiogénesis y de la permeabilidad vascular. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe el VEGF, lo cual normaliza la permeabilidad vascular y reduce el edema^{2,3}. Los efectos son rápidos y pueden notarse después de una única dosis de tratamiento. La reducción de la presión intracraneal favorece una mejoría de las funciones neurológicas esenciales para continuar el tratamiento. Además de mejorar los síntomas, bevacizumab permite disminuir la dosis de corticoides evitando sus efectos secundarios³.

Bevacizumab ha sido aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastático⁷, cáncer no microcítico de pulmón⁸, cáncer de mama HER-2 negativo⁹ y cáncer renal¹⁰ en combinación con otras quimioterapias. En general, beva-

cizumab es un fármaco que se tolera bien, pero hay que tener presente sus posibles efectos secundarios. Estos incluyen la hipertensión arterial y hemorragias discretas, así como complicaciones menos frecuentes como son los eventos tromboembólicos, problemas en la cicatrización, proteinuria, perforación intestinal y encefalopatía posterior reversible. El paciente presentado como caso 1 desarrolló un episodio de trombosis venosa profunda, sin poder descartar que éste fuera un evento relacionado con la hipercoagulabilidad propia de los tumores.

Bevacizumab debe considerarse no sólo como una segunda línea de tratamiento de los gliomas de alto grado, sino como una posibilidad terapéutica en pacientes que desarrollan progresión de tumores no extirpables, radionecrosis, edema asociado a estas complicaciones, o requieren altas dosis de corticoides para continuar o completar el tratamiento antitumoral estándar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987–96.
2. González J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:323–6.
3. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, Zhang WT, Duda DG, Cohen KS, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell.* 2007;11:83–95.
4. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J, Doyle T, Ellika S, et al. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol.* 2009;91:329–36.
5. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon 2nd JE, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2007;13:1253–9.
6. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:4733–40.
7. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335–42.
8. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:2184–91.
9. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Pérez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:2666–76.
10. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:427–34.