



## TERAPIA ANTIANGIÓGENICA PARA EL GLIOMA DE ALTO GRADO

JOHN WILEY & SONS.

Cómo citar la revisión:

Terapia antiangiogénica para el glioma de alto grado (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Issue 9. Art. No.: CD008218. DOI: 10.1002/14651858.CD008218

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

### RESUMEN

#### Antecedentes

Los tumores cerebrales primarios más frecuentes en adultos son los gliomas. Existe un espectro de gliomas desde grado bajo a alto y se califican patológicamente en una escala de uno a cuatro según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El glioma de alto grado (GAG) conlleva un pronóstico deficiente. El glioma de grado IV se conoce como glioblastoma (GBM) y conlleva una supervivencia mediana en pacientes tratados de alrededor de 15 meses. Los GBM son ricos en vasos sanguíneos (es decir, altamente vasculares) y en una proteína conocida como factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), que promueve la formación de vasos sanguíneos nuevos (proceso de angiogénesis). Los agentes antiangiogénicos inhiben el proceso de formación de vasos sanguíneos nuevos y promueven la regresión de los vasos existentes. Se han investigado varios agentes antiangiogénicos en ensayos clínicos en pacientes con

GAG recién diagnosticado y recurrente, que muestran resultados preliminares promisorios. Esta revisión se realizó para informar sobre los efectos beneficiosos y perjudiciales asociados con el uso de agentes antiangiogénicos en el tratamiento de los GAG.

#### Objetivos

Evaluar la eficacia y la toxicidad de la terapia antiangiogénica en pacientes con glioma de alto grado. Esta intervención se puede utilizar en dos grandes grupos de pacientes: los que presentan un primer diagnóstico como parte del tratamiento "coadyuvante", y los que presentan enfermedades recurrentes o progresivas. Las comparaciones incluirán lo siguiente.

- Tratamiento con terapia antiangiogénica versus placebo.
- Tratamiento (como quimioterapia o quimiorradioterapia) con terapia antiangiogénica agregada versus el mismo tratamiento sin el agregado de terapia antiangiogénica.

### Estrategia de búsqueda

Las búsquedas se realizaron para identificar ensayos controlados aleatorios (ECA) publicados y no publicados desde el año 2000; se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos: Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (*Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL*) (Número 3, 2014; MEDLINE hasta abril 2014 y en EMBASE hasta abril 2014. Se hicieron búsquedas manuales en actas de congresos de oncología relevantes desde el año 2000.

### Criterios de selección

ECA que evaluaban el uso de terapia antiangiogénica versus tratamiento de control sin terapia antiangiogénica en el tratamiento del GAG.

### Obtención y análisis de los datos

Los autores de la revisión analizaron los resultados de la búsqueda y examinaron los resúmenes de los artículos potencialmente relevantes antes de recuperar el texto completo de los artículos elegibles.

### Resultados principales

Tras una búsqueda bibliográfica exhaustiva, se identificaron siete ECA eligibles (un total de 2987 participantes). Se observó una heterogeneidad significativa en el diseño en los estudios incluidos, especialmente en los criterios de evaluación de la respuesta utilizados. Todos los estudios aptos estuvieron restringidos al GBM, y ningún estudio elegible evaluó otros GAG. Cuatro estudios estaban disponibles sólo en forma de resumen. Se reservó una evaluación general de la calidad de las pruebas hasta recibir las publicaciones finales de los estudios. Los tres estudios que han sido publicados en su totalidad se considera que tienen un bajo riesgo de sesgo. Los siete ensayos de 2987 participantes incluidos en esta revisión sistemática no mostraron una mejoría en la SG con el agregado de terapia antiangiogénica (cociente de riesgos instantáneos [CRI] agrupado 0.94; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.86 a 1.02; Valor de  $P=0.16$ ). Sin embargo, el análisis agrupado de la SLP de seis estudios (2847 participantes) mostró una mejoría en la SLP con el agregado de terapia antiangiogénica (CRI 0.74; IC del 95%: 0.68 a 0.81; Valor de  $P<0.00001$ ). El bevacizumab fue la terapia antiangiogénica que presentó más probabilidades de producir resultados favorables. El CRI agrupado para la SLP para los estudios del bevacizumab (tres estudios con 1712 participantes) fue significativo a los 0.66 (IC del 95%: 0.59 a 0.74; Valor de  $p<0.00001$ ), lo cual se reflejó en el cociente de riesgos instantáneos inferior informado en el análisis agrupado de los estudios del bevacizumab en comparación con el análisis general. No obstante, este hallazgo no fue significativo para la SG (CRI 0.92; IC del 95%: 0.83 a 1.02; Valor de  $P=0.12$ ). Los eventos adversos relacionados con esta clase de tratamiento

incluyeron hipertensión y proteinuria, curación deficiente de la herida y la posibilidad de eventos tromboembólicos, lo cual es similar a los ensayos de las terapias antiangiogénicas en otros tumores sólidos, aunque en general, la ocurrencia de eventos de grado 3 de esta clase fue baja ( $<14.1\%$ ), lo cual es compatible con los hallazgos informados en los estudios del bevacizumab en otros tumores.

### Conclusiones de los autores

En los pacientes con GBM recién diagnosticado, el uso de terapia antiangiogénica no mejora la supervivencia, a pesar de las pruebas de una mejoría en la supervivencia libre de progresión. Por lo tanto, en este momento, las pruebas son insuficientes para apoyar el uso de terapia antiangiogénica en los pacientes con GBM recién diagnosticado en base a los efectos sobre la supervivencia.

El bevacizumab puede otorgar un beneficio de supervivencia libre de progresión en pacientes con GBM; sin embargo, las pruebas a favor del uso de otras terapias antiangiogénicas en pacientes con GBM recurrente son insuficientes.

Aunque el bevacizumab parece prolongar la supervivencia libre de progresión en pacientes con GBM recién diagnosticado y recurrente, el impacto de lo anterior sobre la calidad de vida sigue siendo poco claro.

Se necesitan estudios aleatorios controlados con placebo y con el poder estadístico suficiente del bevacizumab para el GBM recurrente (o GAG).

La revisión no consideró si los subgrupos de pacientes con GBM recién diagnosticado pueden beneficiarse con las terapias antiangiogénicas y si dichas terapias son útiles en el glioma de alto grado de otras histologías.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Fármacos dirigidos a los vasos sanguíneos en los tumores cerebrales malignos

#### Antecedentes

Los tumores cerebrales primarios más frecuentes en los adultos son los gliomas, los cuales representan alrededor de dos quintas partes de todos los tumores cerebrales primarios. Existe un espectro de gliomas desde grado bajo a alto y se califican patológicamente en una escala de uno a cuatro según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El glioma de alto grado (GAG), incluido el glioblastoma, o GBM, es difícil de tratar y conlleva un pronóstico deficiente. Estos tumores cerebrales forman vasos sanguíneos nuevos para ayudarlos a crecer. Se han desarrollado fármacos para reducir

la formación de vasos sanguíneos nuevos (angiogénesis) y desacelerar el crecimiento tumoral. El bevacizumab, el cediranib administrado directamente y el cilengitide administrado de forma indirecta se dirigen a la formación de vasos sanguíneos y se han estudiado en ensayos clínicos aleatorios para el tratamiento del GBM.

### **Características de los estudios**

Después de una búsqueda exhaustiva de la literatura, se identificaron siete ensayos clínicos aleatorios elegibles (con un total de 2987 participantes). Todos los estudios aptos estuvieron restringidos al GBM, y ningún estudio elegible incluyó otros tipos de tumores cerebrales. Los ensayos más grandes se realizaron en pacientes con GBM recién diagnosticado que fueron tratados con terapia antiangiogénica. En términos generales, los ensayos incluidos en esta revisión sistemática no mostraron una mejoría en la supervivencia general con el uso de terapia antiangiogénica. Sin embargo, en los ensayos clínicos en pacientes con GBM tratados con bevacizumab se prolongó el tiempo hasta el crecimiento tumoral (supervivencia libre de progresión).

### **Resultados clave**

Los eventos adversos observados fueron poco frecuentes y fueron similares a los observados en los ensayos de las terapias antiangiogénicas en otros tumores. Los eventos adversos incluyeron hipertensión, pérdida de proteínas en la orina, curación deficiente de la herida y mayor riesgo de coágulos sanguíneos.

En resumen, se encontraron pruebas insuficientes para indicar si las terapias antiangiogénicas evaluadas hasta el presente prolongan la vida en los pacientes con tumores cerebrales malignos de alto grado.