

PROTOCOLO 2011 DE TRATAMIENTO CON BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON GLIOMA DE ALTO GRADO TRAS PROGRESIÓN A RADIOTERAPIA Y TEMOZOLOMIDA

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los **gliomas** son los tumores cerebrales primitivos más frecuentes del adulto. En España se diagnostican cada año aproximadamente 3000 nuevos casos nuevos de tumores primitivos cerebrales, de los que un 60% son gliomas malignos¹. En los pacientes con glioma en recaída tras cirugía y radioterapia (RTP), la temozolomida (TMZ) consigue una supervivencia libre de progresión a los 6 meses (SLP6) del 21% para glioblastoma (GBM) y del 46% para astrocitoma anaplásico (AA)²⁻³, siendo la supervivencia media (SM) desde la recaída < 6 meses en GBM y < 1 año para AA.

En los últimos años se han comunicado y publicado diferentes estudios de fase II con bevacizumab que han demostrado eficacia valorada en términos de tasa de respuestas radiológicas (TR) y prolongación de SLP6 y SM.

Sabemos que el GBM es uno de los tumores humanos más altamente vascularizado⁴ y que las células de GBM producen una variedad de factores pro angiogénicos, incluyendo: factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). El VEGF producido por GBM también contribuye al edema peritumoral que es causa de importante y significativa morbilidad de estos pacientes.

El primer estudio fase II con el uso de **bevacizumab** e irinotecan (CPT-11) en gliomas malignos en recaída mostró una tasa de respuesta (TR) radiológica del 57% sobre 35 pacientes con GBM y del 61% en 33 pacientes con AA⁵; subsecuentes estudios retrospectivos reportaron TR de entre 34% y 50%⁶ y una SLP6 de alrededor del 40%; que era superior al 21% reportado con TMZ². En una reciente actualización la SLP6 fue de 43% para GBM y 59% para AA; y la SM a 2 años fue del 15% para GBM y 33% para AA⁷. En un estudio fase II aleatorizado en pacientes con GBM en primera y segunda recaída que eran asignados para recibir bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas en monoterapia o la misma dosis junto con CPT-11⁸. Los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia tuvo una SLP6 del 42.6% y una TR de de 28.2% y los pacientes tratados con la combinación tuvieron una SLP6 de 50.3% y una TR de 37.8%. La SM fue de 9.2 meses en el grupo tratado con monoterapia de bevacizumab y de 8.7 meses con la combinación. La mayoría de los pacientes pudo reducir al menos un 50% la dosis de cortico-esteroides. El tratamiento fue bien tolerado con 3 hemorragias intracraneales en ambos grupos. Estos datos han llevado a la aprobación de bevacizumab en esta indicación por la FDA en Mayo 2009.

La experiencia de 13 Hospitales del Grupo Español de Investigación en NeuroOncología ha sido comunicada en los congresos SNO⁹. Se incluyeron un total de 130 casos consecutivos (72% Glioblastoma). Se administraron un total de 1275 infusiones de BV, la

mediana de infusiones de BV administrada por paciente fue de 8 (1-39). La toxicidad grado 3-4 más frecuente fue astenia en 7% de pacientes; diarrea en 6%, eventos tromboembólicos 5%; neutropenia 4%; deterioro cognitivo 4%; mucositis 2%; trombocitopenia 2%; hemorragia fuera del SNC 2%; hipertensión 1.5% hemorragia tumoral 1% y cutánea 1%. Cinco pacientes murieron por toxicidad (4%): Dos casos por leuco-encéfalo-malacia sin tumor visible, una perforación intestinal, una hemorragia tumoral y una neumonía sin neutropenia.

Se objetivó respuesta en 70 pacientes (56.9%; 95% CI [48.2-65.7]), siendo completa en 9 (7.3%). Con una mediana de seguimiento de 7.2 meses (1-47), En el momento del análisis el 73.8% de los pacientes había progresado en el momento del análisis y el 70.8% había fallecido. La mediana para la OS fue de 9 meses (6.7-11.2), con una supervivencia a los 6 meses del 66.7% de los pacientes (95% CI [58.3-75]). La mediana de PFS fue de 5.1 meses (95% CI [4.4-5.9]), con una SLP a 6 meses de 41.7% (95% CI [33.2-50.3]). La mediana del tiempo hasta la progresión fue 5.3 meses (95% CI (4-6.6)). El 49.2% de los pacientes mostraron alguna mejoría neurológica y el 45.2% mejoraron su IK.

Estos resultados coinciden con los de otras series y con los de los ensayos iniciales y sin duda son mejores que los obtenidos en series históricas por lo que ha llevado a que bevacizumab en monoterapia haya sido aprobado de forma acelerada por la agencia reguladora norteamericana FDA para el tratamiento del glioma maligno en progresión tras RTP y TMZ.

Queda por resolver que papel juega Irinotecan, puesto que el estudio aleatorizado BRAIN no evidencia grandes diferencias entre la rama que inició tratamiento solo con bevacizumab cruzando a la otra rama en el momento de la progresión y la rama con combinación de inicio y la dosis mejor de bevacizumab. Un meta-análisis comunicado en el último congreso SON no revela diferencias entre 5mg/Kg y 10mg/kg cada 14 días¹⁰.

Los tradicionales **criterios de Macdonald**¹¹ basados en la captación de contraste que usamos de forma habitual para la valoración de la respuesta o progresión **se han demostrado inválidos** en los pacientes tratados con bevacizumab. Un panel de expertos ha propuesto unos nuevos criterios en la última reunión ASCO¹¹.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Diagnóstico confirmado mediante estudio histológico de glioma de grado III o IV.
- Deben presentar signos de progresión tumoral después del tratamiento con RT y QT. Deben haber recibido al menos una línea previa con TMZ.
- Deben presentar enfermedad medible por RMN con gadolinio.
- Los pacientes que tomen esteroides deben llevar al menos 7 días tomando una dosis estable.

- Deben haber transcurrido al menos 4 semanas desde la última cirugía intracraneal, un mínimo de 6 semanas desde la última dosis de nitrosoureas ó 4 semanas desde otro tipo de agentes quimioterápicos o de irradiación.
- Adecuada función orgánica (Hb \geq 10g/dl, Neutros $>$ 1500, plaq $>$ 100000, creat $<$ 150, Bilirrubina $<$ 2 veces el límite superior de la normalidad, FA, ALT y AST $<$ 1,5 veces .
- KPS \geq 60%
- Pacientes $>$ 18 años y \leq 70 años, con una esperanza de vida \geq 8 semanas.
- Consentimiento informado.
- Aprobación por el Comité de la Unidad de Neuro Oncología.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Tratamiento previo con Bevacizumab.
- Trastornos concomitantes graves: infección activa, u otras condiciones médicas graves.
- Incapacidad para cumplir el protocolo.
- Administración concurrente de anticoagulantes.
- Pacientes con riesgo elevado de hemorragia intracraneal (ACV en los 6 meses previos, antecedente de hemorragia del SNC (excepto la postoperatoria de grado 1), o intraocular.
- Pacientes en tratamiento con EIACDs (fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, primidona, oxcarbamacepina...)

TRATAMIENTO:

- Inicial: Bevacizumab 5 mg/kg cada 14 días (días 1 y 15 cada 28 días)
- A la progresión : Bevacizumab 10 mg/kg cada 14 días (días 1 y 15 cada 28 días) \pm Irinotecan 125 mg/m²

El tratamiento se administrará cada dos semanas, hasta progresión o toxicidad grado 3-4.

En caso de toxicidad grado 3-4 atribuibles a CPT-11, se permitirán reducciones escalonadas de la dosis del Irinotecan del 25% hasta poder suprimirlo en su totalidad.

En caso de toxicidad grado 3-4 atribuible a Bevacizumab (HTA, hemorragia o tromboembolismo) se suspenderá el tratamiento.

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES:

Primera evaluación:

Dentro de los 21 días previos al inicio del tratamiento se realizará una evaluación que incluirá:

- Historia médica
- Exploración física y neurológica
- Constantes vitales
- PS
- Análisis de sangre completo (HG, BQ y coag). Análisis de orina (proteinuria)
- Uso de esteroides
- RNM

Evaluación durante el tratamiento:

Se visitará a los pacientes con un Hg cada dos semanas (previo a la administración del tratamiento).

Cada 4 semanas (cada ciclo) se realizará la exploración física, eventos adversos e historia clínica.

Cada 8 semanas (cada 2 ciclos) se repetirá una analítica de sangre y orina completas.

Se realizará una RNM de valoración de respuesta cada 8-12 semanas.

Criterios de evaluación de respuesta:

La respuesta se determinará en función de la exploración neurológica y la RNM, siguiendo los criterios de RANO¹¹. (Ver anexo 1)

ANEXO 1:

Criterios de evaluación:

Tras la administración de contraste se medirá el área entre el mayor diámetro por el diámetro perpendicular a él, teniendo en cuenta el uso de corticoesteroides y los hallazgos clínicos.

Se realizarán secuencias en T1 (con Gd), T2 y FLAIR.

Respuesta completa:

Desaparición de toda la captación de contraste en RNM consecutivas, al menos separadas un mes, sin esteroides y con mejoría neurológica o al menos estabilidad.

Respuesta parcial:

En T1 la captación de contraste muestra una disminución de más del 50%, en T2 y FLAIR estable o disminuida. Disminución o estabilizada en la dosis de esteroides. Mejoría o estabilidad clínica.

Progresión de la enfermedad:

Incremento en el área de captación de contraste > 25%, aparición de nuevas lesiones. Deterioro clínico (siempre que sea atribuible a progresión tumoral), con incremento o estabilidad en la dosis de corticoides. Empeoramiento evidente por FLAIR fuera del campo de RTP.

Enfermedad estable:

El resto de situaciones.

Bibliografía:

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:987-96.
2. Yung W, Albright R, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*. 2000;83:588-93.
3. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol*. 1999;17:2762-71.
4. Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, et al. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:610-22.
5. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007; 25:4722-9.
6. Norden AD, Young GS, Setayesh K, et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: Efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology*. 2008;70:779-87.
7. Desjardins A, Reardon DA, Herndon JE, 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas. *Clin Cancer Res*. 2008;14:7068-73.
8. Cloughesy T, Prados M, Wen P, et al. A phase II, randomized, non-comparative clinical trial of the effect of bevacizumab (BV) alone or in combination with irinotecan (CPT) on 6-month progression free survival (PFS6) in recurrent, treatment-refractory glioblastoma (GBM). Paper presented at: 2008 ASCO Annual Meeting; May 31, 2008; Chicago, IL. Abstract No. 2010b.
9. Gil M, de las Peñas R, Reynés G, et al. II Bevacizumab plus irinotecan in recurrent malignant glioma showed high overall survival in a retrospective study. *Neuro-Oncology* 12; 2010.
10. Wong ET, Gautam S, Malchow C, et al. Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: A meta-analysis. *Neuro-Oncology* 12; 2010
11. Macdonald D, Cascino T, Schold SJ, Cairncross J. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1990;8:1277-80.
12. Chang S, Clarke J and Wen P. Novel Imaging Response Assessment for drug Therapies in recurrent Malignant Glioma. 2009 Educational Book. 45th Annual Meeting of ASCO.