

Nimotuzumab y radioterapia en el tratamiento de tumores del tallo cerebral en niños y adolescentes

Nimotuzumab and radiotherapy in the treatment of brainstem tumors in children and adolescents

José Alert Silva^{1*}

Ivon Chon Rivas¹

Ramón Roperio Toirac²

Jose Valdés Marin³

Jesús Reno Cespedes⁴

Migdalia Pérez Trejo⁴

Mariuska Forteza Saez⁴

Débora García Socarras⁴

¹Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana, Cuba

²Departamento de Ensayos Clínicos, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana, Cuba.

³Servicio de Oncología. Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel. Márquez". La Habana, Cuba.

⁴Servicio de Oncopediatría, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: jalert@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los tumores localizados en el tallo cerebral en los niños y adolescentes conllevan un mal pronóstico, especialmente aquellos infiltrantes y difusos. Con el tratamiento de radioterapia apenas llegan a más de 15 % de supervivencia y no mejora la cifra con quimioterapia agregada.

Objetivos: Estimar el efecto de la asociación del tratamiento radiante con el anticuerpo monoclonal Nimotuzumab en la supervivencia de niños y adolescentes con tumores del tallo cerebral.

Método: Estudio clínico no aleatorizado, analítico, longitudinal y prospectivo. Se estudió una serie de 46 pacientes entre 2 y 18 años de edad que padecían de tumores del tallo cerebral, infiltrantes y difusos, desde enero de 2008 y en seguimiento hasta marzo de 2018. Todos se trataron con radioterapia, con dosis entre 54 y 59,8 cGrey, dosis diaria de 1,8 cGrey, y se irradiaban de lunes a viernes. Mientras duró el tratamiento radiante recibieron Nimotuzumab, en la dosis de 150 mg/m² de superficie corporal, luego semanal con 8 dosis, y finalmente mensual durante uno o dos años.

Resultados: Se alcanzó en la serie una supervivencia media de 18,4 meses, y una esperada de 42,9 % a 2 años y 35,5 % a 5 años, estabilizada hasta los 10 años.

Conclusiones: La combinación de radioterapia y el anticuerpo monoclonal Nimotuzumab incrementa la supervivencia en niños y adolescentes con tumores del tallo cerebral y es bien tolerada, aun en periodos prolongados, e incluso en casos de recidiva.

Palabras clave: gliomas de tallo cerebral; tumores pediátricos; tratamiento con radioterapia y Nimotuzumab.

ABSTRACT

Introduction: Tumors localized in the brainstem of children and adolescents entail a bad prognosis, especially those that are intrinsic and diffuse. With radiotherapy treatment, patients barely get a 15% of survival, and the numbers don't improve with added chemotherapy.

Objectives: To estimate the effect of the association of radiotherapy treatment with Nimotuzumab monoclonal antibody in the survival of children and adolescents with brainstem tumors. .

Method: Non randomized, analytical, longitudinal and prospective clinical study that was authorized by the National Regulatory Authority. There was studied a group of 46 patients aged from 2 to 18 years that suffered from intrinsic and diffuse brainstem tumors, from January 2008 (and in follow up) to March 2018. All the patients were treated with radiotherapy, with doses among 54 and 59,8 Grey, daily doses of 1,8 Grey, and from Monday to Friday. While they were under radiotherapy treatment, they get Nimotuzumab, in doses of 150 mg/m² of corporal surface; then weekly doses of 8 shots; and finally, monthly doses during one or two years.

Results: In this group there was a survival mean of 18, 4 months, and an expected survival of 42, 9 % for 2 years and 35, 5 % for 5 years that can be stabilized to 10 years.

Conclusions: Combination of radiotherapy and Nimotuzumab monoclonal antibody can increase the survival from brainstem tumors in children and adolescents.

Key words: brainstem gliomas; pediatric tumors; treatment with radiotherapy and Nimotuzumab.

Recibido: 18/06/2018

Aprobado: 24/07/2018

INTRODUCCIÓN

Los tumores del Sistema Nervioso Central constituyen la segunda causa de incidencia en el grupo de 0-18 años de edad con aproximadamente 20 % de los casos; las leucemias constituyen la 1ra. localización, según datos del Registro Nacional del Cáncer de Cuba.⁽¹⁾ Un grupo importante de estos tumores se localizan en el tallo cerebral, y entre el 70-80 % corresponden a gliomas infiltrativos y difusos (DIPG), con crecimientos exofíticos y síntomas y signos clínicos e imagenológicos, considerados decisivos para el diagnóstico, por lo cual generalmente, la confirmación histológica no es obligatoria para iniciar tratamiento.⁽²⁻⁹⁾ La radioterapia (RT) constituye el arma terapéutica básica, pero la supervivencia media acumulada es apenas de uno o dos años, a pesar de haberse asociado la quimioterapia con la RT, o efectuar la irradiación hipo o hiperfraccionada;^(5,6,10-20) igualmente han sido asociadas moléculas biológicas al tratamiento radiante.^(8,9,21-28)

En el Centro de Inmunología Molecular de la Habana se desarrolló un anticuerpo monoclonal humanizado -el Nimotuzumab-, código de Registro Público RPCS 00000012* aprobado para tumores del tallo cerebral en los niños, y que se ha asociado a la RT en el tratamiento de este grupo de tumores (los DIGP). En estudios preclínicos y clínicos se encontraron características tales como afinidad con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR).^(8,9,22,23,25,27) Un factor que distingue a este anticuerpo es la falta de toxicidad dermatológica y la posibilidad de emplearlo más allá de la aparición de progresión de la enfermedad.^(8,9,22,23)

MÉTODOS

Se trata de un estudio clínico no aleatorizado, analítico, longitudinal y prospectivo, con 46 pacientes entre 2 y 18 años de edad, que padecían de tumores del tallo cerebral, infiltrantes y difusos y se incluyeron en el estudio, el primero en enero de 2008 y en seguimiento hasta marzo de 2018. Este primer paciente suspendió espontáneamente la irradiación al llegar a los 3200 cGy, pero continuó con el Nimotuzumab, y al haber crecimiento de nuevo del tumor a los 2 años fue uno de los pacientes reirradiado, y que se encuentra vivo y aparentemente controlado en el momento actual. En todos los pacientes se obtuvo el consentimiento informado, por ellos o por padres o representante legal.

El diagnóstico se realizó mediante los procedimientos clínicos y las imágenes obtenidas con tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM), y planificados con imágenes de TAC. Todos los pacientes fueron irradiados en un acelerador lineal. El volumen tumoral se definió con la imagen visible en el TAC o la RM, el volumen blanco incluyó además 1,5 cm (que es la enfermedad subclínica) y se tomó en cuenta la dosis que podrían recibir los órganos en riesgo. La dosis de RT estuvo en el rango de 5400 a 5980 cGy, con una dosis diaria de 180 cGy. Los pacientes se irradiaron de lunes a viernes. La aplicación del Nimotuzumab comenzó con la primera sesión de irradiación, administrada a 150 mg/m² de superficie corporal, una vez por semana durante el periodo que tomo el tratamiento radiante, luego cada dos semanas por ocho dosis, y después mensual hasta un año; en los últimos pacientes incluidos esta aplicación del Nimotuzumab llegó a los dos años. Cuarenta y un pacientes (89,1 %) recibieron el tratamiento completo del Nimotuzumab y en 5 (10,8 %) ocurrieron interrupciones menores de la aplicación del monoclonal al no concurrir los pacientes en el tiempo indicado debido a problemas personales.

Criterios de inclusión. Pacientes entre 2 y 18 años de edad, con diagnóstico clínico y/o imagenológico por TAC o RM de tumores que tomen el tallo cerebral, y un índice Karpesky-Lansky de hasta 30%; en el caso de pacientes femeninas en edad fértil, no estar embarazadas y mantener medidas de control de embarazo.

Criterios de exclusión. Expectativa de vida de menos de 4 semanas, índice Karpesky-Lansky menor de 30%, no tener disfunción de órganos, no embarazos en pacientes femeninas en edad fértil, no existir otro tipo de tumor.

Variables empleadas. Como variables se tomó la edad (agrupados en 1-4 años, 5-9 años, 10-14 años y 15-18 años); sexo, dosis de irradiación recibidas, supervivencia, complicaciones y respuesta clínica.

Análisis estadístico. El procesamiento de los datos se realizó con una base de datos de *Excel* y el programa SPSS versión 20.0. Para las variables cualitativas se utilizaron medidas de resúmenes (porcentajes, cifras absolutas). El resumen de las variables cuantitativas se hizo con la mediana. El método de *Kaplan-Meier* se usó para estimar las funciones de supervivencia (SV) y para comparar las curvas de SV se utilizó el *test de Log-Rank*. En el caso del tiempo de supervivencia se presentó la mediana del tiempo con su respectivo intervalo de confianza 95 %. Se empleó un nivel de significación de 0,05 en todas las pruebas realizadas.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes fue de 7,74 años (rango de 2 a 18). En todos los pacientes el tumor tomaba la protuberancia del tallo cerebral. El diagnóstico fue realizado por la clínica y las imágenes, pero en tres pacientes se obtuvo una biopsia de la lesión, en uno de ellos el diagnóstico anatómo-patológico fue de astrocitoma grado II y en los otros dos de astrocitoma grado III.

La supervivencia media esperada fue de 18,4 meses, 95% IC (12,5 a 24,4) y la Kaplan-Meier acumulada estimada de 42,9% a 2 años y 35,5% a 5 años, estabilizada a partir de este período (Fig.).

Veinte y seis pacientes eran del sexo masculino (56,5 %) y 20 del femenino (43,5 %). Doce pacientes pertenecían al grupo 1-4 años de edad (26,1 %); 24 pacientes en el grupo 5-9 años (52,2 %), 5 en el grupo 10-14 años (10,9 %) y 5 en el grupo 15-18 años (10,9 %). Veinte y dos pacientes (47,8 %) recibieron una dosis de irradiación que varió entre 5400 y 5700 cGy, 14 pacientes (30,4 %) con dosis entre 5 710 y 5 900 cGy y 10 pacientes (21,8%) con dosis entre 5 910 y 5 990 cGy.

En un análisis multivariado no fueron encontradas diferencias significativas en relación con el sexo, grupo de edad y dosis de RT aplicada, aunque se observó una tendencia a mejor sobrevida en el grupo 10-14 años.

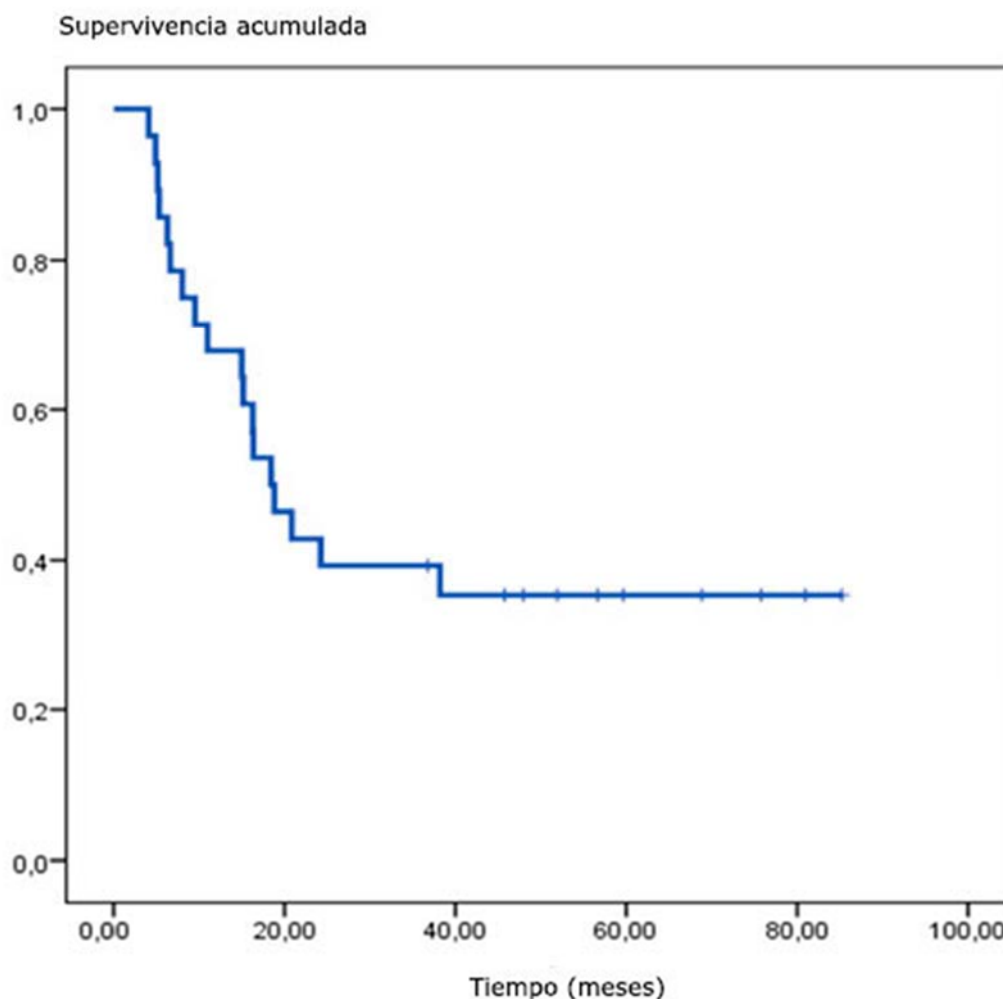


Fig. - Función de supervivencia global. Uso de Nimotuzumab y radioterapia en pacientes pediátricos con tumores difusos e infiltrativos del tallo cerebral. INOR 2008-2018.

Dos pacientes fueron reirradiados por recaída tumoral. Se emplearon en ellos iguales parámetros que en la primera irradiación, uno de ellos se explicó anteriormente.

De estos dos pacientes, uno se mantiene vivo y controlado a los 6 años de la reirradiación, y el otro falleció en el segundo año de haberse realizado la reirradiación.

El tratamiento radiante fue bien tolerado, ninguna toxicidad grado III o superior. La alopecia fue observada en los campos de irradiación en 38 pacientes (95 %) y vómitos, náuseas o cefaleas, de ligera intensidad, en menos de 30 % de los casos. La aplicación del Nimotuzumab durante un año o más no presentó eventos adversos.

Se encontró respuesta clínica favorable (expresada por existir disminución de la lesión tumoral comprobada por imágenes) en 44 pacientes (95,6 %) al completar el tratamiento radiante, solo en 2 pacientes no se encontró respuesta a la radioterapia.

En estos momentos hay 14 pacientes vivos: 1 con 10 años de supervivencia, 1 con 9 años, 2 con 8 años, 1 con 7 años, 3 con 6 años, 2 con 5 años, 2 con 4 años y 2 con 2 años (Fig.).

DISCUSIÓN

Los tumores localizados en el tallo cerebral en niños y adolescentes pueden ser infiltrativos, difusos (DIPG), o focales. Los primeros comportan mal pronóstico, a diferencia de los focales, con mejores tasas de supervivencia.^(15,16,26) En los DIPG, generalmente los resultados terapéuticos obtenidos a largo plazo la supervivencia apenas pasa del 10% más allá del primero o segundo año del inicio del tratamiento; el arma terapéutica principal es la RT, y el agregar quimioterapia o esquemas diferentes de fraccionamiento no han mejorado la supervivencia.^(3,5,6,10-19,29)

En diferentes trabajos el Nimotuzumab agregado a la RT en el tratamiento de los tumores del Sistema Nervioso Central, tanto en adultos como en niños y adolescentes, así como en otros tumores, ha resultado en una mejoría de la respuesta.^(8,9,30-39)

El Nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal que presenta una afinidad de 10 veces al EFGR, el cual está sobreexpresado en los DIPG, por lo cual estos tumores constituyen blancos terapéuticos; además, el Nimotuzumab cruza la barrera hematoencefálica,^(23,24,35-38) y puede ser captado en tumores residuales.⁽³⁷⁾

En un informe anterior de *Alert* y otros,⁽⁹⁾ en 28 niños y adolescentes padeciendo de DIPG existió respuesta en más de 90% con una sobrevida esperada de 42,9 % a los 2 años, extendida hasta los 5 años. Este nuevo informe incrementó la serie a 46 pacientes y el seguimiento se extendió a 10 años desde el primer caso incluido, con una sobrevida esperada de 42,9% a 2 años y 35,5% a 5 años, estabilizada a partir de este momento.

Un informe de *Massimino* y otros,⁽⁸⁾ acerca del tratamiento en 28 niños y adolescentes padeciendo de DIPG y tratados con Nimotuzumab y Vinorelbina, agregados a la RT, tienen una supervivencia de $27\% \pm 9\%$ incluidos los casos reirradiados. El Nimotuzumab se mantuvo por dos años.

Aunque ha sido señalado un mejor pronóstico en los tumores del tallo cerebral en los grupos de edades menores,^(21,39) en nuestra serie este parámetro no resultó significativo.

El Nimotuzumab fue bien tolerado, incluso si su empleo se prolongó hasta dos años. En otros informes ha sido señalada la tolerabilidad de este monoclonal.^(31,32,33,37,39,40)

Se concluye que la asociación del Nimotuzumab con la radioterapia en los tumores del tallo cerebral en niños y adolescentes incrementa las posibilidades de supervivencia, y es bien tolerada, aun en periodos prolongados, e incluso en casos de recidiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: MINSAP, Dirección de Registros Médicos y Estadísticos de la Salud; 2017.
2. Kieran MW. Time to rethink the unthinkable: upfront biopsy of children with newly diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG). *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:3.
3. Bredlam AL, Korones DN. Diffuse intrinsic pontine gliomas: treatment and controversies. *Adv Cancer Res*. 2014;121:235-59.
4. Yoshida K, Sulaiman NS, Miyawaki D, Ejima Y, Nishimura H, Ishihara T, et al. Radiotherapy for Brainstem gliomas in children and adults. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2017;13:153-60.
5. Blaney S, Kun I, Hunter J, Rorke-Adams C, Lai Ch, Strolter S, et al. Tumors of Central Nervous System. In: Pizzo P, Poplack, editor. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2006. p. 786-864.
6. Wolff JE, Rytting ME, Vats TS, Zage PE, Ater J, Woo S, et al. Treatment of recurrent diffuse intrinsic pontine glioma: the MD Anderson Cancer Center Experience. *J Neurooncol*. 2012;106:391-7.
7. Gajjar A, Packer RJ, Foresman NK, Cohen K, Haas-Kogan D, Merchant T. Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Central Nervous System Tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1022-6.
8. Massimino M, Beassoni V, Miceli R, Schiavelli E, Warmuth-Metz M, Modena P, et al. Results of Nimotuzumab and Vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse pontine glioma in childhood. *J Neurooncol*. 2014;118:305-12.
9. Alert J, Chon I, Cabanas R, Reno J, Garcia D, Perez M, et al. Radiation therapy and Nimotuzumab in children and adolescents with brainstem gliomas; a 5-year Institutional experience. *NeuroL Open J*. 2015;2:45-50.
10. Combs SE, Steck I, Schulz-Estner D, Welzel TH, Kulozik A, Behnisch W, et al. Long-term outcome of high-precision radiotherapy in patients with brainstem gliomas. *Results*

from a difficult-to-treat population using fractionated stereotactic radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2009; 91:60-6.

11. Jansen GO, Gidding CE, Van Lindert EJ, Oldenburger FR, Erasmus CE, Schoutin-Meeterin A, et al. The role of hypofractionation radiotherapy for diffuse intrinsic brainstem gliomas in children: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:722-6.

12. Negretti L, Boucireb K, Levy-Piedbois C, Habrand JL, Dhermain F, Kalifa C et al. Hypofractionated radiotherapy in the treatment of diffuse intrinsic pontine glioma in children: a single institution experience. *J Neurooncol.* 2011;104:773-7.

13. Marcus K, Dutton SH, Barnes P. A phase I trial of Etanidazole and hyperfractionated radiotherapy in children with diffuse brainstem gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:1182-5.

14. Alaqeel AM, Sabbogh AJ. Pediatric brainstem tumors. Classifications, investigations and growth patterns. *Neurosciences.* 2014;19:93-9.

15. Green AL, Kieran MW. Pediatric brainstem gliomas: new understanding leads to potential new treatments for two very different tumors. *Curr Oncol Rep.* 2015;17:434-9.

16. Gonzalez OE, Casas C, Magreth Y. State of the art: pediatric brainstem gliomas. *Rev Colomb Cancerol.* 2017;21:204-11.

17. Zagloul M, Eldebarry E, Ahmed S, Mousa A, Amin A, Zaky I, et al. Hypofractionated conformal radiotherapy for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG); a randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2014;111:35-40.

18. Veldhuijzen van Zauten SEM, Jansen MHA, Sanchez-Aliaga E, Van Vuurden W, Vandertop P, Kaspers GJ. A twenty year review of diagnosis and treating children with diffuse intrinsic pontine glioma in the Netherlands. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15:157-74.

19. Veldhuijzen van Zautem SEM, El-Khouly F, Jansen M, Bakker D, Sanchez-Aliaga E, Haasbeek C et al. A phase I-II Study of gencitabine during radiotherapy in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol.* 2017;135:307-15.

20. Taran SJ, Taran R, Batra M, Ladin DD, Bhandari V. Survival with concurrent temozolamide and radiotherapy in pediatric brainstem gliomas with relation to tumor volume. *J Pediatr Neurol.* 2015;10:343-5.

21. Lam S, Lin Y, Auffinger B. Analysis of survival in pediatric high-grade brainstem gliomas: a population-based study. *J Pediatr Neurosci.* 2015;10:199-206.

22. Robinson NJ, Kieran MW. Diffuse intrinsic pontine glioma: a reassessment. *J Neurooncol* 2014;119:7-15.

- 23-Hankinson T.C , Patibandia M R, Green A, Hemenway M, Foreman N, Handler M et al.Hipofractionated radiotherapy for children with diffuse intrinsic pontine gliomas. *Pediatr Blood & Cancer* 2016; 63:716-718.
24. Hassan H, Pinches A, Picton S, Phillips R.Survival rates and prognostic predictors of high grade brainstem gliomas in childhood a systemic review and meta-analysis. *J Neurooncol.*2017; 135:13-20.
25. Massimino M, Bode U, Biassoni V, Fleichhack G. Nimotuzumab of pediatric diffuse intrinsic pontinegliomas. *Expert OpenBiol Ther.* 2011;11:247-56.
26. Cabanas R, Saurez G, Rios M, Alert J, Reyes A, Valdes J, et al. Treatment of children with high grade glioma with Nimotuzumab. A 5 year institutional experience. *mAbs.* 2013;5:202-207.
27. Rivera F, Vega-Villegas ME, Lopez-Brea MF, Marquez R. Current situation of Pantumumab, Matuzumab, Nimotuzumab and Zalutumumab.*Acta Oncol.* 2008;47:9-19.
28. Lam M, Bouffet F, Bartels J. Nimotuzumab in pediatric glioma. *Future Oncol.* 2009;9:1349-61.
29. Schroesler KM, Hoeman CM, Becher OJ. Children are not just little adults: recent advances in understanding of diffuse intrinsic glioma biology. *Pediatr Res.* 2014;75:205-9.
30. Buczkowicz P, Bartels U, Bouffet E, Becher O, Hawkins C. Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontineglioma: diagnostic and therapeutic implications. *ActaNeurapathol.* 2014;128:573581.
31. Cabanas R,Crombet T, AlertJ,Valdes J, Gonzalez V, Pedrayes J, et al. Nimotuzumab and Radiotherapy in children and adolescents with brainstem tumor: a phase II study. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;59:830-1.
32. Cabanas R, Saurez G, Crombet T, Reyes A, Alert J, Valdes J, et al. Saffety and efficacy results of the children and adolescents with Central Nervous System tumor. Nimotuzumab expended acces Program PM 042. *Pediatr Blood Cancer.*2011;57:705-827.
33. Cabanas R, Saurez G, Crombet T, Valdes J, Gonzalez MC, Pedrayes J, et al. Saffety and efficacy of Nimotuzumab in the treatment of children and adolescents with Malignant Central Nervous System tumor.*PeditrBlood Cancer.* 2012;59:965-1152.
- 34-Cabanas R, Saurez G, Alert J, Reyes A, Gonzalez MC, Pedaryes J, et al. Prolonged use of Nimotuzumab in children with Central Nervous tumor.Saffety and feasibility. *Cancer Bioth and Radiopharm.*2014;29: 171-8.

35. Boland WK, Bebb G. Expert Opinion.Nimotuzumab, a novel anti EGFR monoclonal antibody that retains antEGFRactivite while minimizing skin toxicity.ExpertOpinBiolTher. 2009;9:1199-206.
36. Garrido G, Tikhomitov IA, Rabasa A, Yang E, Gracia E, Iznaga N, et al. Bivalent binding by intermediate affinity of Nimotuzumab: a contribution to explain antibody clinical profile. Cancer Bio Ther. 2011;11:373-82.
37. Boden WK, Bebb G. Expert opinion.Nimotuzumab, a novel anti EGFR monoclonal antibody that retains anti EGFR activite while minimizing skin toxicity.Expert Opin Biol Ther.2009; 10:1199-206.
38. Solomon MT, Miranda N, Jorrin J, Chon I, Marinello J, Alert J, et al. Nimotuzumab in combination with Radiotherapy in high-grade glioma patients. Cancer Biol Therpy. 2014; 15:504-9.
39. Alert J, Reno J, Garcia D, Saurez G. Three-dimensional conformal radiotherapy concurrent with chemotherapy and Nimotuzumab in the treatment of Head and Neck cancer in children and adolescents: experience in a single institution. Ped Blood Cancer. 2012;59:94.
40. Bartels U, Wolff J, Gore L, Dunkel I, Gilheeney S, Allen J,et al. Phase 2 study of safety and efficacy of Nimotuzumab in pediatric patients with progressive diffuse intrinsic pontineglioma. NeuroOncol.2014; 16:1554-1559.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses de ningún tipo.

* Ref: http://registroclinico.sld.cu/ensayos/RPCS_00000012