

# Bevacizumab con adyuvancia ciclofosfamida dosis metronómicas una alternativa de terapia en pacientes con gliomas recurrentes

Briceño Eduardo Daniel<sup>1</sup>, Naranjo-Gomez Amanda Liliana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>DEPARTAMENTO DE NEURO-ONCOLOGIA, INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA CIUDAD DE MÉXICO.

<sup>2</sup>NEURÓLOGO CLÍNICO, FUNDACIÓN UNIVERSITARIA DE CIENCIAS DE LA SALUD HOSPITAL DE SAN JOSÉ BOGOTÁ, COLOMBIA

## Reportes casos clínicos

### Correspondencia

Dr. Eduardo Daniel Briceño  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877  
Col. La Fama 14269, Alcaldía Tlalpan,  
Ciudad de México

E-mail: edubris@hotmail.com

2018, Briceño Eduardo Daniel. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 International NC, que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor original y la fuente.

Recibido	21-junio-2018
Aceptado	31-agosto-2018
Publicado	30-noviembre-2018

### Resumen

El glioblastoma recurrente es un problema frecuente al que se enfrentan neurólogos, neuro-oncólogos, neuroradiólogos y neurocirujanos debido a la mala respuesta a los esquemas de terapia. Se presenta una serie de casos de 15 pacientes diagnosticados con glioblastoma recurrente sin opción a intervención quirúrgica y/o radioterapia, de entre 18 y 75 años (con una media de 55 años), tratados con terapia combinada bevacizumab y ciclofosfamida después con refractariedad a otros esquemas de quimioterapia, durante éste seguimiento se observó un tiempo libre de progresión entre 6 a 21 meses, media de 9 meses y supervivencia de 9.3 meses con un bajo grado de toxicidad durante el seguimiento considerando este esquema, como una opción terapéutica alternativa.

**Palabras clave:** Gliomas recurrentes, Bevacizumab, Ciclofosfamida

## Clinical case report

# Bevacizumab with adjuvant cyclophosphamide metronomical dose an alternative therapy in patients with recurrent gliomas

## Abstract

Recurrent glioblastoma is a common problem faced by neurologists, neuro-oncologists, neuroradiologists and neurosurgeons due to the poor response to therapy schemes. We present a series of cases of 15 patients with recurrent glioblastoma diagnosis without surgical and / or radiotherapeutic interventions, patients with aged between 18 and 75 years (average of 55 years) treated with combined therapy bevacizumab and cyclophosphamide after refractoriness to other treatment regimens. Chemotherapy, during the follow-up period was observed a progression-free time between 6-21 months, average of 9 months and survival of 9.3 months with a low degree of toxicity during follow-up considering this scheme as an alternative therapeutic option

**Key words:** Recurrent glioblastoma, Bevacizumab, cyclophosphamide

## Introducción

El Glioblastoma Multiforme (GBM) es el tumor cerebral primario maligno más prevalente con una supervivencia global de 14,6 meses.<sup>1,14</sup>

Actualmente los tratamientos consideran criterios que inician con resección quirúrgica o biopsia, de acuerdo a su clasificación histopatológica debe considerarse tratamientos de radioterapia y quimioterapia. La temozolomida es el principal medicamento en regímenes de quimioterapia en pacientes con gliomas de reciente diagnóstico, su mecanismo de acción se basa en la metilación de la enzima que repara el ADN o 6-ADN metiltransferasa (MGMT) en las células tumorales, dicho efecto se ha considerado importante ya que los niveles bajos de MGMT en el tejido tumoral se asocian con una mayor supervivencia entre los pacientes<sup>2-4</sup>.

A pesar de las terapias el glioblastoma aún sigue siendo un tumor con recurrencia inevitable, fenómeno que se ha visto relacionado con mecanismos de resistencia a temozolomide la cual es mediada por mecanismos relacionados con la MGMT, amplificación o mutaciones en el gen del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), mutaciones de genes supresores TP53 y PTEN y expresiones aberrantes mRNA. Aunque diferentes terapias se están desarrollando con el fin de atacar los blancos involucradas en estas vías aun las estrategias muestran una limitada eficacia y/o efectos adversos que limitan su aplicación<sup>5-8</sup>. La terapia angiogénica con Bevacizumab (BEV) un anticuerpo monoclonal humanizado de la Ig G1 ha mostrado efectividad como terapia de segunda línea en el tiempo libre de progresión, no así en la

sobrevida; es un agente citotóxico del cual se ha demostrado tasas de toxicidad grado 3 y grado 4 en algunas series.<sup>12,13</sup>

La ciclofosfamida es un agente citostático usado en diferentes esquemas antineoplásicos que refuerza sus resultados clínicos por la adyuvancia aportada a los anticuerpos monoclonales e inhibidores de receptores específicos por lo que se emplea como una opción terapéutica para los pacientes que presentan toxicidad con bevacizumab<sup>9-11</sup>.

### Presentación del caso clínico

El objetivo primario en esta serie de casos es describir el tiempo libre de sobrevida en pacientes con glioblastoma recurrente sin respuesta a los esquemas de primera línea convencional según el protocolo Stupp, usando un esquema de quimioterapia metronómica con un inhibidor angiogénico y un agente citotóxico y describir la toxicidad observada durante su seguimiento.

Se realizó un análisis retrospectivo de una base de datos del servicio de neuro-oncología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México, entre noviembre 2013 y septiembre del 2017; con un total de 18 pacientes con diagnóstico de glioblastoma recurrente, sin respuesta a otros esquemas de terapia que no incluyeran un inhibidor angiogénico.

Se excluyeron pacientes con diagnóstico de oligoastrocitoma, astrocitoma anaplásico recurrente entre otros diagnósticos y pacientes quienes por diferentes causas no continuaron con el esquema de tratamiento.

Se incluyeron un total de 15 pacientes (8 mujeres, 7 hombres), entre 18 y 75 años de edad, (con una media estadística de 55 años) escala de karnofsky mayor a 60 años de edad (media de 75 años).

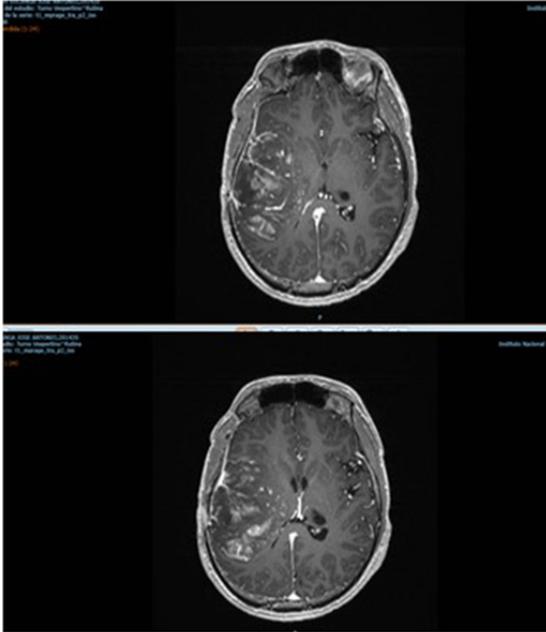
Todos los pacientes recibieron régimen de bevacizumab dosis de 4mg/kg/ día más ciclofosfamida 1 gramo día cada 28 días, más 450mg carboplatino y 2mg vincristina (*tabla 1*) se usó premedicación con antiemético, hidratación y dexametasona, todos recibieron más de 4 ciclos de quimioterapia (6 a 22 media de 11 ciclos); se realizó seguimiento hasta la progresión de la enfermedad o fallecimiento con estudios de imagen cada 3 meses, con base en los criterios de RANO se clasificó la evolución radiológica durante cada valoración, en 4 pacientes se obtuvo un respuesta completa, 2 pacientes enfermedad estable y 8 pacientes se observó progresión; ver *imagen 1 a la 5*.

*Tabla 1.* Características de los pacientes al momento de la primera recurrencia

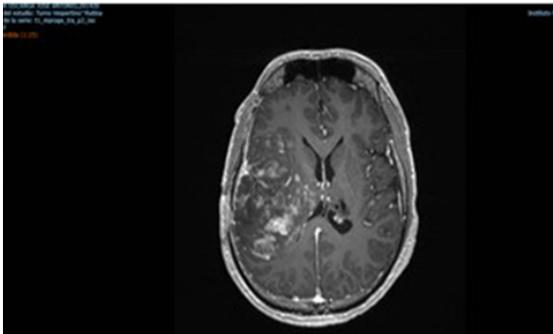
Paciente	Edad	Sexo	N Ciclos	KARNOFSKY
1	34	M	8	80
2	61	H	6	70
3	52	M	16	70
4	50	H	21	80
5	73	H	10	70
6	64	M	8	80
7	59	M	10	90
8	51	M	10	60
9	62	M	18	70
10	20	H	8	70
11	59	H	6	70
12	61	M	11	90
13	55	H	22	70
14	67	H	8	80
15	52	M	6	70

El efecto toxico fue evaluado bajo la guía de toxicidad común del Instituto Nacional de Cáncer<sup>17</sup>, se realizó valoración clínica y de laboratorios hemograma completo, función renal y glucosa previo al inicio de la quimioterapia y cada 1- 2 meses según criterio clínico.

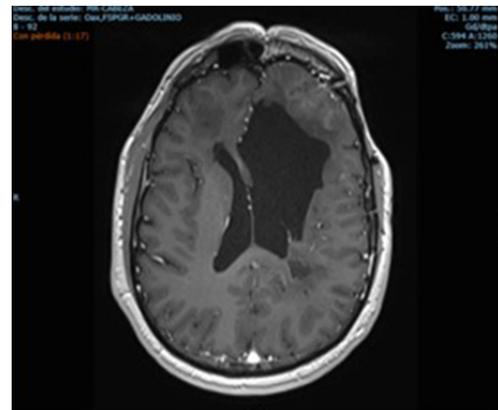
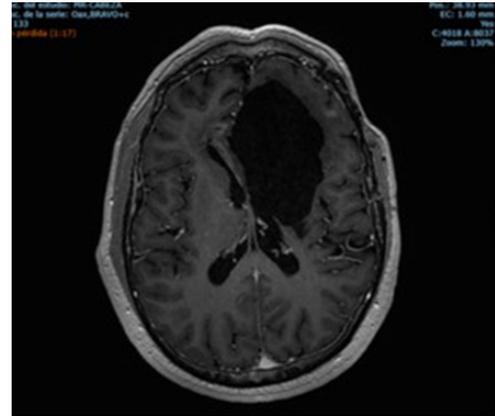
En ninguno de los casos fue posible realizar estudio molecular y el estudio histopatológico se realizó con la primera cirugía, en todos los casos se hizo resección total en la primera intervención.



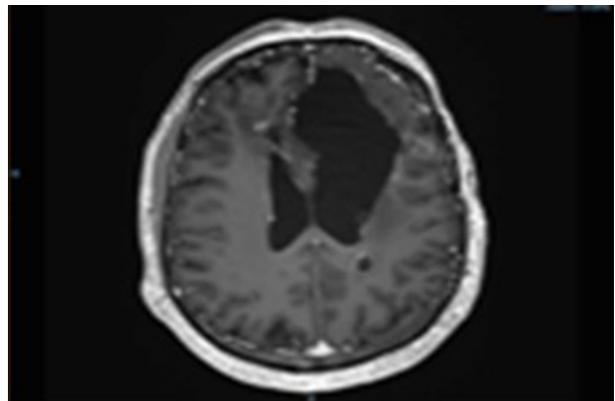
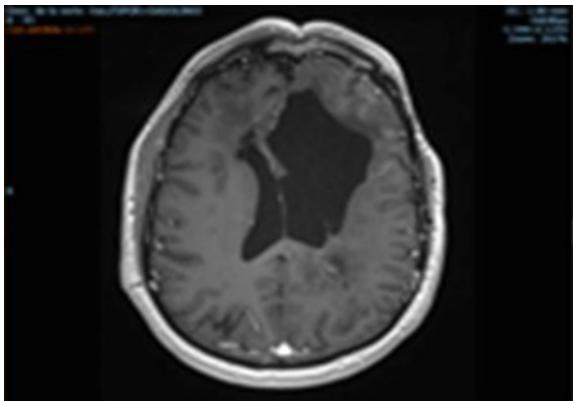
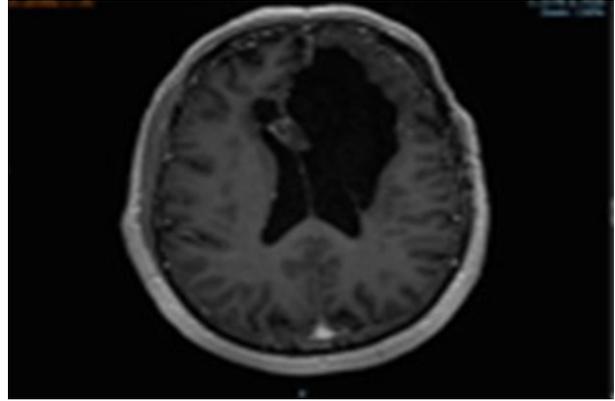
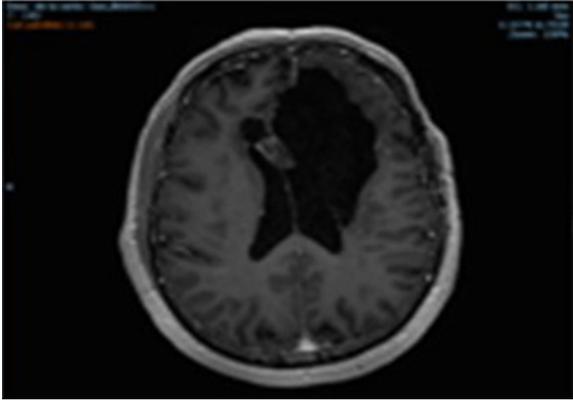
*Imagen 1.* Paciente con glioblastoma recurrente al inicio de esquema de tratamiento



*Imagen 2.* Paciente con glioblastoma recurrente con persistencia tumoral en control parcial



*Imagen 3.* Respuesta radiológica en paciente con glioblastoma recurrente postquirúrgico, resección amplia en la recaída



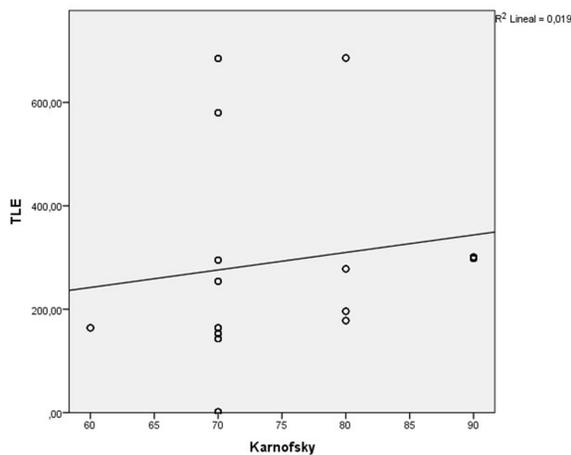
*Imagen 4.* Respuesta radiológica en paciente con glioblastoma recurrente control parcial posterior a esquema de tratamiento.

*Imagen 5.* Lesiones multicéntricas en fase tardía de tratamiento con falla en el control

## Resultados

Del total de la población 13 pacientes tuvieron ausencia de toxicidad y 2 pacientes presentaron un grado 4 relacionado con leucopenia con un valor de 500 leucocitos sin compromiso de otras líneas celulares.

El tiempo de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y la Supervivencia General (SG) fueron definidas como el tiempo desde el primer día de tratamiento con Bevacizumab y ciclofosfamida hasta la progresión (PFS) o muerte (OS), el análisis estadístico se realizó por medio de la correlación de spearman (*gráfica 1*) y curva de Kaplan Meier (*gráfica 2*). Obteniendo un tiempo libre de progresión de 20 meses en los cuales el índice de karnofsky se mantuvo estable sin deterioro en la calidad de vida y un tiempo de supervivencia promedio de 9 meses (*tabla 2*).

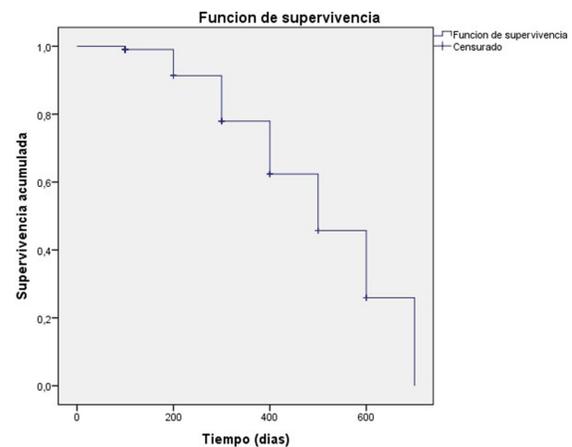


*Gráfica 1.* Relación entre el tiempo libre de enfermedad y el índice Karnofsky por prueba de correlación de Spearman.

*Tabla 2.* Resultados de tiempo libre de progresión y supervivencia en pacientes neuro-oncología con diagnóstico de glioblastoma multiforme recurrente.

Paciente	tiempo libre de progresión meses	Tiempo de supervivida	Proporción supervivida	Standard Error
1	9	5.3	0.933	0.064
2	5	6.8	0.867	0.088
3	8	7	0.800	0.103
4	23	7.1	0.733	0.114
5	10	7.2	0.667	0.122
6	7	7.5	0.600	0.126
7	10	9.1	0.533	0.129
8	5	9.3	0.467	0.129
9	19	9.9	0.400	0.126
10	5	10.6	0.333	0.122
11	5	18	0.267	0.114
12	10	22.1	0.200	0.103
13	54	23.5	0.133	0.088
14	6	25.5	-	-
15	23	30.5	0.000	0.000

Tamaño de muestra 15; Mediana de supervivida 9.3



*Gráfica 2.* Curva de Kaplan-Meier para evaluar el tiempo libre de enfermedad.

## Discusión

Este es el primer reporte de serie de casos en el cual se utiliza la quimioterapia metronómica con Bevacizumab y ciclofosfamida como única alternativa después de varias líneas de terapia en pacientes con Glioblastoma recurrente.

Actualmente se sabe que todos los glioblastomas se repetirán y no se ha encontrado métodos terapéuticos que prolonguen la supervivencia en la recaída, el estándar de cuidado no está bien definido en pacientes con este tipo de tumor primario tan agresivo<sup>19,20,22</sup>.

El bevacizumab recibió aprobación desde 2009 en EE.UU y Suiza, actualmente es una opción de tratamiento sólo y en combinación con otros agentes citotóxicos<sup>10,11,13</sup>.

Existen dudas y controversias acerca del uso de este anticuerpo monoclonal debido a que su aprobación es relativamente reciente<sup>4</sup> no es clara su utilidad como régimen de segunda o tercera línea en gliomas recurrentes, algunos estudios han demostrado una mejoría en el tiempo libre de progresión pero sin resultados alentadores en el tiempo de supervivencia<sup>2,16</sup>.

La evidencia preclínica sugiere que dosis bajas continuas de quimioterapia diaria (metronómica) puede inhibir el tumor, proliferación de células endoteliales (angiogénesis) y prevenir crecimiento tumoral<sup>23,24</sup>, la ciclofosfamida se ha usado de forma convencional en cuidado paliativo en pacientes con tumores malignos sistémicos<sup>25</sup> siendo bien tolerada; en este Hospital y con base en las recomendaciones de las guías de manejo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)<sup>18</sup> se utiliza esta combinación como opción de segunda o tercera línea en pacientes sin respuesta a otros esquemas con temozolomida y radioterapia y/o terapias salvajes<sup>14,15</sup> observamos de forma

importante un tiempo libre de progresión en promedio de 20 meses, tiempo durante el cual la enfermedad se mantuvo estable sin cambios en la escala de karnofsky.

Un estudio realizado en la *University Graduate School of Medicine, Kyoto* en pacientes con glioblastoma recurrente segundo episodio que fueron manejados con terapia combinada bevacizumab asociado a etoposide, ifosfamida y carboplatino demostró de igual forma una mejoría en el tiempo libre de progresión sin cambios con respecto a la supervivencia<sup>13</sup>. Todavía es incierto en este momento si la terapia de combinación con BEV es superior al BEV como agente único en GBM recurrente<sup>4</sup>.

Sin embargo, las dosis metronómicas de esquemas de quimioterapia incluyendo agentes antiangiogénicos y citotóxicos como la ciclofosfamida ha demostrado una alternativa que permite el ataque a otras vías que intervienen en el crecimiento tumoral, en un estudio fase 2 realizado en el *Hospital General Dana Farber en Massachusetts* y *Universidad de Virginia* en 28 pacientes con glioblastoma recurrente con escala de karnofsky menor a 70 cuyo objetivo primario fue determinar la eficacia de administración oral de talidomida, celecoxib, etoposide y de ciclofosfamida oral teniendo en cuenta la medición de la actividad antiangiogénica con péptidos antiangiogénicos como biomarcador de respuesta tumoral al régimen de terapia demostró mediana tiempo libre de progresión de 11 semanas y tiempo de supervivencia de 21 semanas siendo bien tolerada<sup>26</sup>.

La toxicidad reportada en la literatura al igual que en nuestros casos se ha visto a nivel hematológico un estudio retrospectivo realizado a 100 pacientes entre 36 a 84 años de edad con diagnóstico de glioblastoma recurrente en primera y segunda recaída, tratados con bevacizumab concomitante

con medicamentos citotóxicos (carboplatino, carmustina y ciclofosfamida) cuyo objetivo principal fue determinar si el bevacizumab podría retrasar la progresión en pacientes con GBM recurrente encontró datos de toxicidad grado 3-4 sin diferencias entre la terapia combinada y bevacizumab sola<sup>4</sup>. De igual manera otro estudio realizado en una cohorte de pacientes comparando el uso de bevacizumab con lomustina vs bevacizumab e irinotecan<sup>21</sup> no obtuvo una diferencia significativa entre la toxicidad de las dos terapias, los grados 3-4 fueron observados de igual manera en la línea hematológica.

### Conclusión

Hasta el momento no hay un esquema terapéutico efectivo en el manejo de glioblastoma multiforme recurrente; en nuestra serie de casos encontramos que el bevacizumab a dosis metronómicas asociado con ciclofosfamida como terapia adyuvante en comparación con los reportes de la literatura podría ser una opción teniendo en cuenta el tiempo libre de sobrevida que no tiene relación con un karnofsky elevado y permite incluir pacientes con bajo índice de toxicidad.

### Referencias

1. Sorensen AG, Emblem KE, Polaskova P, Jennings D, Kim H, Ancukiewicz M, Wang M, Wen PY, Ivy P, Batchelor TT, Jain RK: Increased survival of glioblastoma patients who respond to antiangiogenic therapy with elevated blood perfusion. *Cancer Res* 2012; 72:402-7.
2. Roos WP, Batista LF, Naumann SC, Wick W, Weller M, Menck CF, Kaina B. Apoptosis in malignant glioma cells triggered by the temozolomide-induced DNA lesion O6-methylguanine. *Oncogene* 2007; 26:186-197.
3. Cahill DP, Levine KK, Betensky RA, Codd PJ, Romany CA, Reavie LB, Batchelor TT, Futreal PA, Stratton MR, Curry WT, Iafate AJ, Louis DN. Loss of the mismatch repair protein MSH6 in human glioblastomas is associated with tumor progression during temozolomide treatment. *Clin Cancer Res* 2007; 13:2038-45.
4. Marc C Chamberlain. Role for cytotoxic chemotherapy in patients with recurrent glioblastoma progressing on bevacizumab: a retrospective case series, *Expert Rev. Neurother* 2012; 12(8): 929-36.
5. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000; 343:1350-4.
6. Liu L, Gerson SL. Targeted modulation of MGMT: clinical implications. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 328-31.
7. Shchors K, Persson AI, Rostker F, Tihan T, Lyubynska N, Li N, Swigart LB, Berger MS, Hanahan D, Weiss WA, Evan GI. Using a preclinical mouse model of high-grade astrocytoma to optimize p53 restoration therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110:E1480-1489.
8. Mizoguchi M, Guan Y, Yoshimoto K, Hata N, Amano T, Nakamizo A, Sasaki T. Clinical implications of microRNAs in human glioblastoma. *Front Oncol* 2013; 3:19.
9. Llopis-García. Modelado farmacocinético de ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama. 2019 <http://roderic.uv.es/handle/10550/23297>
10. Marc C, Chamberlain. Salvage chemotherapy with cyclophosphamide for recurrent, temozolomide-refractory glioblastoma multiforme. 2004 American Cancer Society. <https://doi.org/10.1002/cncr.20072>
11. Jakobsen, Urup K, Grunnet A. Toxicity and efficacy of lomustine and bevacizumab in recurrent glioblastoma patients *Journal of Neuro-Oncology* 2018; 37 (2): 439-446. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11060-017-2736-x>

12. Gramatzki D, Roth P, Rushing EJ, et. al. Bevacizumab may improve quality of life, but not overall survival in glioblastoma: an epidemiological study. *Annals of Oncology* 2018; 29(6):1431–36. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy106>
13. Yoshiki Arakawa, et. al. Retrospective Analysis of bevacizumab in combination with ifosfamide, carboplatin, and etoposide in patients with second recurrence of glioblastoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013; 53: 779–85.
14. Burger, Breuer S, Cieplik H, et. al. Bevacizumab for patients with recurrent multifocal glioblastomas. *Int J Mol Sci* 2017; 18, 2469. doi:10.3390/ijms18112469
15. Franceschi E, Lamberti G, Paccapelo A, Genestreti G, Minichillo S, et. al. Third-line therapy in recurrent glioblastoma: is it another chance for bevacizumab?. *J Neuro-Oncology* 2018; 139(2): 383–88.
16. Yamamoto Y, Tamura R, et. al. Paradoxical “findings of tumor vascularity and oxygenation in recurrent glioblastomas refractory to bevacizumab. *Oncotarget* 2017; 8(61). DOI: 10.18632/oncotarget.21978
17. Guías distinguidas, serie farmacología vol1 abril 2014 criterios de terminología de eventos adversos Institute National Cancer de los Estados Unidos (NCI)
18. NCCN guidelines. Central Nervous System Cancers Version 1.2017
19. Seung Ho Yang, Shenglan Li, Guangrong Lu, Ying Liu. Metformin treatment reduces temozolomide resistance of glioblastoma cells. *Oncotarget* 2016; 7(48).
20. Stuur R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, et. al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma *N Engl J med* 2005; 352: 987-96.
21. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et. al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27(28): 4733–40.
22. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et. al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27(5):740–45.
23. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, et. al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000; 60:1878–86.
24. Miller KD, Sweeney CJ, Sledge GW Jr. Redefining the target: chemotherapeutics as antiangiogenics. *J Clin Oncol* 2001;19:1195–1206.
25. Asou N, Suzushima H, Nishimura S, et. al. Long-term remission in an elderly patient with mantle cell leukemia treated with low-dose cyclophosphamide. *Am J Hematol* 2000;63:35–37.
26. Kesari S, Schiff D, Doherty L, Gigas DC, Batchelor TT, Muzikansky A, O'Neill A, et. al. Phase II study of metronomic chemotherapy for recurrent malignant gliomas in adults. *Neuro-Oncol* 2007; 9(3): 354-363.

---

## Artículo sin conflicto de interés

---

© Archivos de Neurociencias