

Supervivencia libre de progresión en pacientes portadores de meningiomas vacunados con nimotuzumab

Progression free survival in patients with meningioma which got Nimotuzumab vaccine

Héctor Figueredo Acosta,^I Juan R. Rivero Torres,^I Abigail Matos Medina,^{II} Amado Bode Marín^{III}

^I Hospital Militar "Dr. Joaquín Castillo Duany". Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Hospital Provincial "Saturnino Lora Torres". Santiago de Cuba, Cuba.

^{III} Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Introducción: en los últimos años la biología de los meningiomas cerebrales ha comenzado a entenderse mejor. La inmunoterapia activa contra el factor de crecimiento epidérmico es un concepto emergente, en el que se propone manipular la respuesta inmune del individuo, para generar anticuerpos específicos contra el factor de crecimiento epidérmico, capaces de bloquear la unión ligando-receptor y por consiguiente la señalización a través de este último. El receptor del factor de crecimiento epidérmico está sobreexpresado en este tipo de tumor.

Objetivo: estimar la sobrevida libre de progresión de la entidad clínica y su relación con algunas variables socio-demográficas y terapéuticas seleccionadas.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, transversal, en 25 pacientes portadores de meningiomas, tratados con un anticuerpo monoclonal humanizado (AcM h-R3) (nimotuzumab), en el Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico "Saturnino Lora" de Santiago de Cuba, en el período comprendido entre el 1 de diciembre del 2013 y el 30 de noviembre del 2015.

Resultados: el conjunto de pacientes incluidos en el estudio (n= 25) se caracterizó por el predominio del sexo femenino (60 %), edad de 50 y más años (68 %), piel blanca (48 %) y escala de *Karnofsky* de 100 puntos (84 %). El tiempo medio libre de progresión fue de $17 \pm 8,6$ meses.

Conclusiones: fueron identificadas las principales características de la supervivencia libre de progresión del meningiomas en pacientes vacunados con AcM h-R3 y el tiempo fue como promedio de alrededor de año y medio.

Palabras clave: meningioma; factor de crecimiento epidérmico; nimotuzumab.

ABSTRACT

Introduction: in recent years the biology of brain meningiomas has begun to be better understood. Active immunotherapy against epidermal growth factor is an emerging concept, in which it is proposed to manipulate the immune response of the individual, to generate specific antibodies against epidermal growth factor, capable of blocking the ligand / receptor binding and therefore signaling through the latter. The epidermal growth factor receptor is overexpressed in this type of tumor.

Objective: to estimate the progression free survival and its relation with some selected socio-demographic and therapeutic variables.

Methods: a descriptive, cross-sectional study was conducted in 25 patients with meningiomas, treated with a humanized monoclonal antibody (mAb h-R3) (Nimotuzumab), in the Provincial Clinical-Surgical Teaching Hospital "Saturnino Lora" of Santiago de Cuba, from December 1, 2013 to November 30, 2015.

Results: the group of patients included in the study (n= 25), was characterized by the predominance of females (60 %), age 50 and over (68 %), white skin (48 %) and Karnofsky scale of 100 points (84 %). The mean progression-free time was 17 ± 8.6 months.

Conclusions: the main characteristics of progression-free survival of meningiomas were identified in patients vaccinated with mAb h-R3 and the progression-free time reached almost of a year and a half.

Keywords: meningioma; epidermal growth factor; Nimotuzumab.

INTRODUCCIÓN

El término "meningioma" se introdujo por *Cushing* en 1922 ante las numerosas y confusas nomenclaturas histopatológicas utilizadas hasta esa fecha en la descripción de esta lesión tumoral.

El primer reporte de este tumor se remonta al año 1614 y se le acredita a *Félix Plater*, de Suiza.¹

Se considera que los meningiomas se originan en las granulaciones aracnoideas,² sin embargo en las últimas dos décadas, la biología y la historia natural de los meningiomas ha comenzado a entenderse mejor.

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) es reconocido por anticuerpos naturales en sujetos sanos. La unión del EGF como uno de los ligandos principales en la región extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) induce una dimerización del receptor que resulta en su autofosforilación y en la transmisión de señales mitogénicas. La sobre-activación y/o sobre-expresión del EGF-R puede inducir la alteración de diversas funciones biológicas, tales como la proliferación celular, la migración, la diferenciación y la apoptosis, que conducen finalmente a la transformación de una célula normal en maligna.

La inmunoterapia activa contra el EGF es un concepto emergente, en el que se propone manipular la respuesta inmune del individuo, para generar anticuerpos específicos contra el EGF, capaces de bloquear la unión ligando/receptor y por consiguiente la señalización a través de este último. Sobre la base de este concepto es concebida la vacuna nimotuzumab (h-R3) por el Centro de Inmunología Molecular.

Se ha podido demostrar en los estudios epidemiológicos realizados durante varios años en el mundo, en correlación con los reportes de casos estudiados en Cuba y específicamente en Santiago de Cuba, la alta incidencia de pacientes portadores de tumores cerebrales, entre los que se destacan los meningiomas. Representa una preocupante situación que conlleva al deterioro del estado de salud de la población cada vez más envejecida, cuya calidad de vida se ve comprometida con este padecimiento.

Se hacen necesarias alternativas terapéuticas en el tratamiento de pacientes con meningiomas cerebrales, incluyendo estudios precisos en la explicación de mecanismos relacionados con la génesis tumoral al nivel subcelular, unido a los amplios adelantos en terapia genética y molecular.³

Los meningiomas son la segunda causa de tumores cerebrales primarios del adulto, esto representa hasta el 33,1 % del total.^{2,4} El EGF-R está sobre-expresado en pacientes que padecen de meningiomas, por lo que *a priori*, un tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-EGFR pudiera ser beneficioso en pacientes portadores de meningiomas recurrentes, inoperables o resecaados.

Hace más de una década que en Cuba se está evaluando el empleo del nimotuzumab por medio de diferentes ensayos clínicos, con variados propósitos, entre los que pueden mencionarse: *diagnosticador de lesiones de origen epitelial, acoplado al isótopo radiactivo ^{99m}Tc (Vallis KA y otros), en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, como tratamiento concomitante de radioterapia, así como en pacientes portadores de gliomas de alto grado de malignidad, que ya habían fracasado todas las alternativas terapéuticas previas.*

Hace poco más de cuatro años que los pacientes portadores de meningiomas, que ingresan en el servicio de neurocirugía del Hospital Provincial "Saturnino Lora Torres" son tratados con nimotuzumab. Este trabajo se realizó con el objetivo de identificar las principales características de la supervivencia libre de progresión de pacientes con meningioma, vacunados con este anticuerpo monoclonal.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, en 25 pacientes con diagnóstico de meningioma cerebral, confirmado por técnicas anatomopatológicas, tratados con la vacuna AcM h-R3 (nimotuzumab) en el Departamento de Ensayos Clínicos del Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico "Saturnino Lora", como parte de un estudio multicéntrico en Cuba.

Fueron estudiadas las variables socio-demográficas (edad, sexo, color de la piel, índice de *Karnofsky*) y terapéuticas (grado de resección tumoral, condición evolutiva del tumor, sobrevida libre de progresión a los 24 meses y tiempo libre de progresión), en el período comprendido entre el 1 de diciembre del 2013 y el 30 de noviembre del 2015.

Los pacientes recibieron una dosis del medicamento de 200 mg vía intravenosa disuelto en 250 ml de solución salina, en un tiempo \geq a 30 minutos cada 7 días, en las primeras 6 semanas desde su inclusión y durante la radioterapia, después se continuó administrando cada 21 días durante 2 años, excepto si aparecían reacciones adversas severas o el paciente deseaba salir del estudio.

Los datos que se recopilaban fueron procesados mediante el sistema SPSS. Se aplicó además la prueba de independencia de *Chi cuadrado* (o probabilidad exacta de *Fisher*) para probar asociación entre las variables estudiadas y el método estadístico de *Kaplan-Meier* para estimar la probabilidad de supervivencia y el tiempo libre de progresión.

RESULTADOS

El conjunto de pacientes incluidos en el estudio (n= 25) se caracterizó por el predominio del sexo femenino (60 %), edad de 50 y más años (68 %), piel blanca (48 %) y escala de *Karnofsky* de 100 puntos (84 %).

La edad de los pacientes tuvo un recorrido entre 32 y 71 años, con un promedio de 49,2 años y una variabilidad de 10,2 años. Se presentó un mayor número de tumores benignos (64 %) y un tiempo sin progresión de hasta 6 meses en el 80 % de los casos.

La mortalidad en estos pacientes fue baja, para un 92 % de supervivencia, solo ocurrieron dos defunciones, una de cada sexo, ambos con diagnóstico histopatológico de meningiomas malignos.

El tiempo medio libre de progresión fue de $17 \pm 8,6$ meses, oscila entre los 15 y 19 meses para las clases de las diferentes variables consideradas, con la excepción de dos de ellas que tuvieron un tiempo medio de 5 meses, tal es el caso del grupo de edad entre 40 y 49 años e índice de *Karnofsky* igual a 90 puntos. Al comparar las distribuciones de la supervivencia sin progresión de las clases de cada variable, mediante la prueba de *Log Rank*, se encontró diferencia estadísticamente significativa para la edad y el índice de *Karnofsky*, resultados mostrados en la tabla 1 y tabla 2.

Tabla 1. Sobrevida libre de progresión del tumor según variables socio-demográficas

Variables	Total	Sin progresión		P	Tiempo libre de progresión (meses) Media ± Error Estándar	Log Rank P
		N	Tasa (%)*			
Sexo						
Femenino	15	7	46,7	0,23	15 ± 2	0,2331
Masculino	10	7	70,0		19 ± 2	
Edad						
30-39	6	3	50,0	0,172	15 ± 4	0.0118**
40 - 49	2	0	0,0		5 ± 2	
50 - 59	14	8	57,1		18 ± 2	
60 y +	3	3	100,0		Censurados	
Piel						
Blanca	12	7	58,3	0,408	17 ± 2	0,5276
Negra	6	2	33,3		15 ± 3	
Mestiza	7	5	71,4		18 ± 4	
Índice Karnofsky						
80	1	0	0	0,048	18 ±	0,0025**
90	3	0	0		5 ± 1	
100	21	14	66,7		19 ± 2	
TOTAL	25	14	56,0	-	17 ± 8,6	-

* % calculados sobre el total de fila.

** La prueba *Log Rank* para igualdad de distribuciones de supervivencia sin progresión indica que hay diferencia entre los grupos comparados.

Tabla 2. Sobrevida libre de progresión del tumor según variables relacionadas con el tumor

Variables	Total	Sin progresión		P	Tiempo libre de progresión (meses)	Log Rank P
		N	Tasa (%)*		Media ± Error Estándar	
Diagnóstico histopatológico						
Benignos	16	9	56,3	0,648	18 ± 2	0,8050
Atípicos + malignos	9	5	55,6		16 ± 3	
Grado de resección del tumor						
Resección Subtotal	16	6	37,5	0,17	14 ± 2	0,0143**
Resección Total	9	8	88,9		23 ± 1	
Condición evolutiva del tumor						
Novo	20	13	65,0	0,096	18 ± 2	0,1186
Recidivante	5	1	20,0		13 ± 3	
TOTAL	25	14	56,0	-	17 ± 8,6	-

* % calculados sobre el total de fila

** La prueba *Log Rank* para igualdad de distribuciones de supervivencia sin progresión indica que hay diferencia entre los grupos comparados.

Solamente 10 casos tuvieron progresión del tumor, seis de ellos en los primeros seis meses y cuatro entre el séptimo y el décimo segundo mes de tratamiento. De los 15 pacientes (60 %) que no experimentaron progresión del tumor durante el primer año de tratamiento, solo uno presentó la progresión a los 18 meses, los restantes se mantuvieron sin progresión todo el tiempo del estudio.

Aquellos pacientes que disfrutaron de mayor tiempo sin progresión del tumor fueron mayoritarios en el sexo masculino, con 50 y más años, mestizos y de máximo índice de *Karnofsky*.

El menor tiempo sin progresión fue predominante en el sexo femenino, en las edades más tempranas y con piel blanca, características que cambiaron al pasar los seis meses, entre el séptimo y el décimo segundo mes de tratamiento.

DISCUSIÓN

La elevada incidencia en el sexo femenino es debido a una asociación entre las hormonas y el riesgo de padecer esta enfermedad, se observa la presencia de receptores de estrógenos, progesterona y andrógenos en meningiomas. Por su parte el predominio en edades avanzadas, se debe al envejecimiento poblacional en el país y la elevada esperanza de vida.

Violaris K y otros, en un estudio retrospectivo observacional que tuvo lugar durante un período de 15 años, desde 1992 hasta el 2007, donde fueron tratados 353 pacientes con Meningiomas, por el equipo de neurocirujanos del Hospital General Thessaloniki G. Papanikolaou, de Grecia, demostraron que el promedio de edad de los pacientes al momento del tratamiento fue de 57 años \pm 6.⁵

Ali-Reza Fathi y *Ulrich Roelcke* demostraron un incremento de la incidencia desde la 3^{ra} década de la vida con presentación siempre mayor en el sexo femenino.⁶ El pico de incidencia ocurre entre la quinta y sexta década de la vida.⁷ Esta se incrementa de forma significativa con la edad, en especial a partir de los 65 años, con una clara afectación de las mujeres; racialmente afectan algo más a los negros que a los blancos y posiblemente sean más frecuentes en países orientales, aunque esto podría relacionarse con una mayor expectativa de vida.⁸

Simó M y otros, en un estudio reciente plantean que los meningiomas son los tumores primarios intracraneales más frecuentes, esto representa aproximadamente cerca del 35,5 % del total de tumores cerebrales primarios. La prevalencia patológicamente confirmada se estima sea de 97,5/100 000 habitantes, y una incidencia de 7,1/100 000 habitantes por año en EE.UU.; 2,2 veces más frecuente en las mujeres, así como 1,2 mayor en personas de tez negra con respecto a las de tez blanca.⁹

Aunque es más frecuente en pacientes afroamericanos, contrario a lo descrito en distintas series, en esta investigación se aprecia un predominio en pacientes con color de piel blanca.

La calidad de vida encontrada en los pacientes fue evaluada según la escala de *Karnofsky*, diseñada y empleada en varios estudios para medir el grado de funcionalidad física. En esta investigación se mantiene plena autonomía en la mayoría de la población estudiada debido a un adecuado manejo de la entidad desde su diagnóstico.

Solamente pocas investigaciones han evaluado la calidad de vida de pacientes después del tratamiento quirúrgico; *Krupp W* y otros, en un estudio retrospectivo de 155 pacientes operados de meningiomas y seguidos por un promedio de 33 meses después, describieron que el 80 % se mostró satisfecho con la calidad de vida que poseían, el 86 % de los pacientes pudieron leer, escribir, manejar y retornar al trabajo al nivel de funcionalidad premórbida, el 87 % de los pacientes se describieron como independientes, capaces de actuar bajo sus propias iniciativas con autonomía total.¹⁰

Según lo estudiado, universalmente los meningiomas son tumores primarios, mayormente benignos, con demostrada correlación entre la histología, el grado de resección quirúrgica y la supervivencia. Alto índice de recurrencia y progresión es observado en meningiomas atípicos y malignos tras haber sido tratados solo quirúrgicamente, según *Norden* y otros.¹¹

Alrededor de un 20 % de meningiomas histológicamente benignos pueden ser clínicamente agresivos y tener rápida recurrencia, esto pudiera estar en relación mayormente con alteraciones en la expresión de genes involucrados en la regulación de la transcripción, principalmente en el gen LMO3.¹²

Contrario a la presentación de las defunciones en adultos jóvenes apreciado en la investigación, *Krupp W.* y otros, muestran resultado de un estudio con un índice de mortalidad de 1,8 % en un grupo de adultos mayores (pacientes mayores de 65 años), mientras que no tuvieron fallecidos en grupo de pacientes más jóvenes (*Black* y otros).¹⁰

Notablemente los meningiomas anaplásicos son los de peor pronóstico con solo una tasa de supervivencia de 1,5 años.^{13,14}

La recurrencia y el tiempo de supervivencia libre de progresión en pacientes operados de meningioma son dos elementos antagónicos, sin embargo ambos dependen en gran medida del grado de resección tumoral practicado, así como de la modalidad terapéutica adyuvante posterior a la cirugía, ya sea radioterapia, quimioterapia, terapia génica, entre otras.

Recientemente en un estudio fase II donde se usaron dos inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico, erlotinib y gefitinib, se determinó una sobrevida libre de progresión media en el total de datos analizados en ambos estudios de 2,5 meses con una tasa de sobrevida libre de progresión para 6 meses de un 25 % para los meningiomas grado I y de un 29 % para aquellos de alto grado de malignidad, respectivamente.⁹

En estudio retrospectivo desarrollado en el hospital universitario de Tokio entre enero de 1995 y agosto del 2010; 240 pacientes con meningiomas benignos fueron tratados quirúrgicamente, en aquellos con grados de resección quirúrgica Simpson IV (subtotal) el tiempo de sobrevida libre de recurrencia fue mucho menor que en los sometidos a tratamiento quirúrgico con grado de resección Simpson I, II y III (total).¹⁵

Gabeau D y *Lui Y*, en una revisión retrospectiva de 108 pacientes con meningiomas atípicos y malignos (anaplásicos) encontraron que el 50 % responden bien al tratamiento tanto como los benignos, el 25 % progresan lentamente de formas atípicas hacia la anaplásica y fallecen, y el restante 25 % declinan. Sobrevida libre de progresión a los 5 años después del tratamiento definitivo ha sido reportado entre un 20-50 %, cuando se contemplan juntos los meningiomas atípicos y malignos (*Dziuk* y otros; *Goyal* y otros). Por otro lado los meningiomas atípicos están asociados con un 57 % de sobrevida a los 15 años, comparado con el 86 % para los meningiomas benignos (*Condra* y otros). En un subsecuente estudio de 22 pacientes con meningioma atípico, se reportó un 87 % de control local a los 10 años después de un grado de resección total comparado con el 17 % en aquellos sometidos a una resección subtotal (*Goyal* y otros).^{16,17}

Como evento adverso, se encontró exclusivamente la elevación moderada de fosfatasa alcalina, en cuatro pacientes que representa el 16 % del total de casos. Aunque el alcance de este estudio está restringido a pocos pacientes y no constituye un estudio poblacional más extenso, al considerar los resultados como preliminares, se identificaron las principales características de la supervivencia libre de progresión del meningiomas en pacientes vacunados con AcM h-R3 (nimotuzumab) del Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico "Saturnino Lora Torres", de Santiago de Cuba. Por otro lado la aplicación del nimotuzumab, como parte del tratamiento de meningiomas, es un procedimiento simple, rápido y bien aceptado por el paciente y la familia; que presenta una mínima tasa de eventos adversos no graves.

Conflictos de intereses

Los autores no reportan conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AI-Mefty O, Abdulrauf SI, Haddad GF. Meningiomas. En: Winn HR, editor. Youmans Neurological Surgery. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1426-49.
2. Calvocoressi L, Claus EB. Epidemiology and Natural History of Meningiomas. En: Necmettin Pamiir M, Black MP, Fahlbusch R. Meningiomas: a comprehensive text. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 61-77.
3. Morán F, Casacó Parada A, Prince López J, Cañizares Marrero C, Pérez La OP, Morales Pérez L, et-al. Resultado preliminar del tratamiento con Nimotuzumab en 3 pacientes con meningiomas recurrentes Rev Cubana Neurol Neurocir. 2011 [citado 2013 Ago 15];1(1):37-43. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/15/114>
4. Asthagiri AR, Lonser RR. Surgical Management of Parasagittal and Convexity Meningiomas. En: Quiñones-Hinojosa A. Operative Neurosurgical Techniques Indications, Methods, And Results. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 398-409.
5. Violaris K, Katsarides V, Sakellariou P. The Recurrence Rate in Meningiomas: Analysis of Tumor Location, Histological Grading, and Extent of Resection. Open Journal of Modern Neurosurgery. 2012;2:6-10.
6. Fathi A-R, Roelcke U. Meningioma. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013;13:337.
7. Roser F, Honegger J, Schuhmann MU, Tatagiba MS. Meningiomas, Nerve Sheath Tumors, and Pituitary Tumors. Diagnosis and Treatment. Hematol Oncol Clin N Am. 2012;26:855-79.

8. Saraf S, Mccarthy BJ, Leevillano J. Update on Meningiomas. *The Oncologist*. 2011 [cited 10 oct 2016];16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0193>
9. Simó M, Cristina Izquierdo C, Bruna J. Systemic Treatment of Recurrent Meningioma. *European Association NeuroOncology Magazine*. 2013;3(3):132-8.
10. Krupp W, Holland H, Meixensberger J. Intracranial Meningiomas: Treatment and Quality of Life. En: Hayat MA. *Tumors of the Central Nervous System: Meningiomas and Schwannomas*. Berlín: Springer; 2012.
11. Norden AD, Drappatz J, Wen PY. Advances in Meningioma Therapy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2009;9:231-40.
12. Serna E, Morales JM, Mata M, Gonzalez-Darder J, San Miguel T, Gil-Benso R. Gene Expression Profiles of Metabolic Aggressiveness and Tumor Recurrence in Benign Meningioma. *PLoS ONE*. 2013 [cited 21 jun 2016];8(6). Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3696107/>
13. Du Z, Abedalthagafi M, Aizer AA, McHenry AR, Sun HH, Bray MA. Increased expression of the immune modulatory molecule PDL1 (CD274) in anaplastic meningioma. *Oncotarget*. 2014 [Cited 21 jun 2016];7(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4467109/>
14. Monleon D, López-Ginés C, Gil-Benso R, González-Darder JM, Cerdá-Nicolas M. Meningioma Tumors: Detection of Subgroups. En: Hayat MA. *Tumors of the Central Nervous System: Meningiomas and Schwannomas*. Berlín: Springer; 2012. p. 7.
15. Oya S, Kawai K, Nakatomi H, Saito N. Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery: integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO Grade I meningiomas. *J Neurosurg*. 2012;117:121-8.
16. Gabeau D, Lui YW. Genetic and Clinical Features Associated with Recurrence in Atypical Meningioma. En: Hayat MA. *Tumors of the Central Nervous System: Meningiomas and Schwannomas*. Berlín: Springer; 2012. p. 179-89.
17. Pankaj K, Agarwalla PK, Aghi MK. Atypical Meningioma: Distinguishing Features and Role of Adjuvant Radiation. En: Hayat MA. *Tumors of the Central Nervous System: Meningiomas and Schwannomas*. Berlín: Springer; 2012.

Recibido: 8 de diciembre de 2017.

Aprobado: 21 de diciembre de 2017.

Héctor Figueredo Acosta. Hospital Militar "Dr. Joaquín Castillo Duany". Santiago de Cuba, Cuba. Correos electrónicos: hfigueredo@infomed.sld.cu, hector.figueredo@nauta.co.cu