

Anticuerpo monoclonal h-r3 en el tratamiento de tumor de tallo cerebral: presentación de un caso

Monoclonal antibody h-R3 in the therapy of brainstem tumour: a case presentation

Bárbara Iglesia Castillo¹, Rosa María Amador González², Sergio Márquez Hernández³, Jacqueline Maza Kindelán⁴, Mileidy Sotolongo Pérez⁵.

¹ Dra. Especialista de I grado de Oncología Diplomada en Oncología Pediátrica. Hospital "III Congreso". Pinar del Río.

² Instructora. Dra. Especialista de I grado Oncología. Hospital "III Congreso". Pinar del Río.

³ Dr. Especialista I Grado de Neurocirugía. Hospital "III Congreso". Pinar del Río.

⁴ Dra. Especialista I grado Medicina General Integral y Oncología. Hospital "III Congreso". Pinar del Río.

⁵ Licenciada en Enfermería. Hospital "III Congreso". Pinar del Río.

RESUMEN

Niño de 6 años edad, masculino con diagnóstico clínico e imagenológico de tumor de tallo cerebral que debuta con manifestaciones neurológicas y signos de hipertensión intracraneal. Comienza tratamiento con radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia con CIMaHer, Anticuerpo Monoclonal h-R3. La evolución clínica fue satisfactoria y actualmente se encuentra asintomático en remisión parcial.

Palabras clave: Tumor de tallo cerebral, tratamiento, cimaher. Anticuerpo monoclonal.

ABSTRACT

A 6 year - old boy suffering from a brainstem tumour presenting neurological manifestations and intracranial hypertension signs according to the clinical and imaging diagnosis is presented. Treatment starts with radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy with CIMAh^{er}, Monoclonal antibody h-R3. Clinical course was satisfactory and patient is asymptomatic with partial remission at present.

Key words: Brainstem tumour, treatment, cimaher, monoclonal antibody.

INTRODUCCIÓN

Los gliomas del tronco encefálico tienen un pronóstico relativamente precario que se correlaciona con la histología (cuando se llevan a cabo biopsias), la ubicación y el grado tumoral. El tiempo de supervivencia media general de pacientes en estudios ha sido de 44 a 74 semanas.¹⁻⁵

El tratamiento estándar es la radioterapia, pero los mejores resultados se han obtenido con: radioterapia hiperfraccionada.⁵⁻⁶ Ante una recurrencia, los pacientes deberán ser evaluados para ser incluidos en ensayos clínicos que evalúan nuevos fármacos y modificadores de respuesta biológica.⁷⁻⁸

CIMAh^{er} (Nimotuzumab, hR3) es un anticuerpo monoclonal (AcM) humanizado que reconoce al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R). El EGF-R es una glicoproteína de membrana que se expresa en tejidos normales y sobreexpresa en algunos tumores. La unión de EGF-R a su ligando desencadena un potente mecanismo de proliferación celular. CIMAh^{er} bloquea la unión del ligando al EGF-R con lo que logra su efecto: antiproliferativo, proapoptótico, antiangiogénico.⁹⁻¹⁰

PRESENTACIÓN DEL CASO

Niño de 6 años edad, masculino, con antecedentes patológicos familiares y personales de salud, que siete días previos a su ingreso comienza con cefalea ligera y náuseas matinales progresivamente seguida de vómitos, disfagia, sialorrea y aumento en la intensidad de la cefalea.

Examen físico.

Mucosas: Normocoloreadas y húmedas.

Aparato Respiratorio: Murmullo Vesicular normal, no estertores, Frecuencia respiratoria: 16/min.

Aparato Cardiovascular: Ruidos cardiacos rítmicos y de buen tono, no soplo, pulsos periféricos presentes y sincrónicos, buen llene capilar, no cianosis, Frecuencia cardíaca: 96/min.

Abdomen: Suave, depresible, no visceromegalia

Neurológico: Estado de conciencia: vigil y orientado. Examen neurológico: parálisis de pares craneales VII, IX y X (desviación de comisura labial hacia la derecha, pérdida del reflejo faríngeo y parálisis del velo del paladar).

Complementarios:

Hemoglobina: 120g/l

Leucocitos: 6×10^9

Glicemia 4 mmol/l

Creatinina: 98 mmol/l

TGP: 12 UI

EKG Normal

Rx de Tórax: Área cardiaca normal, no alteraciones pleura-pulmonares, no alteraciones óseas.

Ultrasonido abdominal: Normal.

Resonancia Magnética Nuclear (RMN) del cerebro: Imagen compleja hiperintensa, multilobulada en región bulboprotuberancial con diámetro de 40,87 x 40,19 mm. **(Fig.1)**



Fig.1 9/2006 (Pretratamiento) diámetro 40,87 x 40,19 mm RMN cerebro. Imagen compleja multilobulada región bulboprotuberancial

Diagnóstico.

El diagnóstico de los tumores de tallo encefálico se realiza basado en las manifestaciones clínicas de la enfermedad y los resultados de los exámenes imagenológicos (Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética Nuclear)

Se empleó terapia de soporte con diuréticos, esteroides y gastrostomía. El tratamiento específico consistió en radioterapia (Co 60) sobre fosa posterior, dosis total 4400 cGys, asociado a quimioterapia tres ciclos cada 21 días con Cisplatino / Ciclofosfamida administrados día 1 y Procarbazona / Prednisona días 1 al 7 de cada ciclo.

Concomitando con la terapia específica, se utilizó un producto biológico en:

Ensayo clínico: CIMHer, a dosis de 100 mg endovenosos semanal durante 6 semanas consecutivas y posteriormente una fase de mantenimiento con una dosis semanal cada 21 días de la cual ha recibido 27 dosis.

Evaluación de la respuesta:

Se evalúa la respuesta 6 meses después del tratamiento encontrándose en imágenes de RMN una reducción de aproximadamente 30% de volumen tumoral inicial (**Fig. 2**) con mejoría clínica evidente (desaparece la cefalea, las náuseas, los vómitos y la alimentación ya se realiza por vía oral, con el cierre de la gastrostomía) reducción de la dosis de esteroides a 25% de dosis inicial. Las reevaluaciones realizadas después del primero y segundo año de tratamiento muestran reducción tumoral de 46 y 70,8% respectivamente (**Fig. 3** y **Fig. 4**) clínicamente asintomático, ya sin tratamiento de esteroides e incorporado a una vida normal.

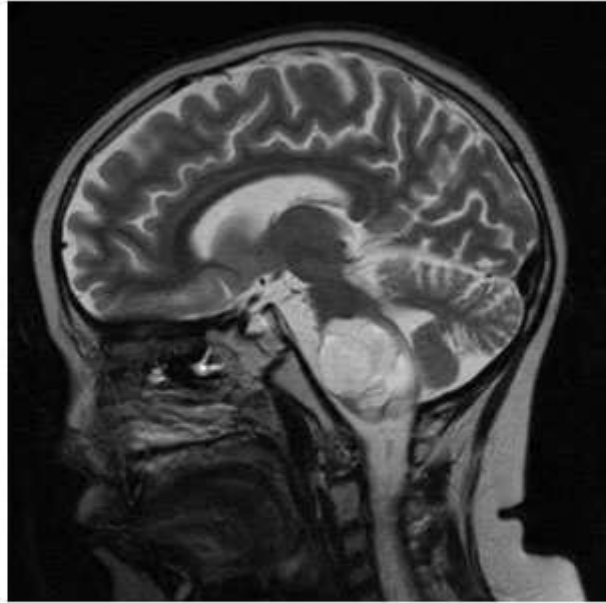


Fig.2 3/2007 Después de 6 meses de tratamiento, diámetro 34,05 x 33,31mm. RMN cerebro. Imagen compleja multilobulada región bulboprotuberancial

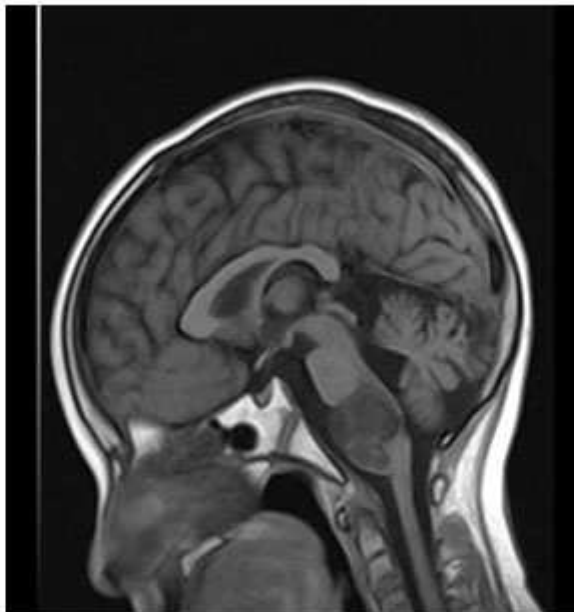


Fig.3 10/2007 Después de 1 año de tratamiento, diámetro 32,6 x 27,1 mm. RMN cerebro. Imagen compleja multilobulada región bulboprotuberancial

DISCUSIÓN

Los tumores del tronco encefálico tienen un pronóstico precario, con una supervivencia de 44 a 74 semanas en tratamientos estándar. En este caso se ha utilizado además un producto biológico, CIMAher, con buena respuesta clínica e imagenológica.

CIMAher, Nimotuzumab, hR3 es un anticuerpo monoclonal (AcM) humanizado, generado en el Centro de Inmunología Molecular (CIM) que reconoce al receptor del

factor de crecimiento epidérmico (EGF-R). Algunos tumores sobre expresan el EGF-R, la unión de este a su ligando desencadena uno de los mecanismos más potentes de la proliferación celular. CIMAher bloquea la unión del ligando al EGF-R con lo que logra su efecto antiproliferativo, proapoptótico y antiangiogénico.

Desde el año 2006 se efectúa un Programa de Uso Clínico Expandido (PUCE) para el tratamiento de: tumores epiteliales avanzados de cabeza y cuello y tumores primarios del SNC. Este producto ha sido registrado Internacionalmente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greenberger JS, Cassady JR, Levene MB: Radiation therapy of thalamic, midbrain and brain stem gliomas. *Radiology* 122 (2): 463-8, 1977. [PUBMED Abstract]
2. Baselga J, Cortes J. Epidermal growth factor receptor pathway inhibitor. *Cancer Chemother Biol Response Modif.* 2005; 22: 205-23.
3. Mendelsohn J, Baselga J: Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Jul 15; 21(14): 2787-99.
4. Eifel PJ, Cassady JR, Belli JA: Radiation therapy of tumors of the brainstem and midbrain in children: experience of the Joint Center for Radiation Therapy and Children's Hospital Medical Center (1971-1981). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13 (6): 847-52, 1987. [PUBMED Abstract]
5. Shrieve DC, Wara WM, Edwards MS, et al.: Hyperfractionated radiation therapy for gliomas of the brainstem in children and in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24 (4): 599-610, 1992. [PUBMED Abstract]
6. Surma-aho O, Niemelä M, Vilkki J, et al.: Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology* 56 (10): 1285-90, 2001. [PUBMED Abstract]
7. Fulton DS, Levin VA, Wara WM, et al.: Chemotherapy of pediatric brain-stem tumors. *J Neurosurg* 54 (6): 721-5, 1981.[PUBMED Abstract]
8. Rodríguez LA, Prados M, Fulton D, et al.: Treatment of recurrent brain stem gliomas and other central nervous system tumors with 5-fluorouracil, CCNU, hydroxyurea, and 6-mercaptopurine. *Neurosurgery* 22 (4): 691-3, 1988. [PUBMED Abstract]
9. Crombet-Ramos T, Rak J, Perez R, Vilorio-Petit A. Antiproliferative, antiangiogenic and proapoptotic activity of h-R3: A humanized anti-EGFR antibody. *Int J Cancer* 2002; 101:567-75.
10. Crombet T, Osorio M, Cruz T, Roca C, del Castillo R, Mon R, Iznaga-Escobar N, Figueredo R, Koropatnick J, Rengifo E, Fernandez E, Alvarez D, Torres O, Ramos M, Leonard I, Perez R, Lage A. Use of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 2004; 22:1646-54.

Recibido: 15 de Enero de 2009.
Aprobado: 6 de Marzo de 2009.

Dra. Bárbara Iglesia Castillo. Calle 5ta Edif. 48, Hermanos Cruz, Pinar del Río.
Cuba. Teléfono: 762814