

Glioblastomas recurrentes tratados con bevacizumab: ¿predice el cambio en la permeabilidad microvascular la respuesta al tratamiento?

Tipo: Comunicación Oral

Autores: Amaya Hilario Barrio, Laura Koren Fernández, Elena Salvador Álvarez, Juan Manuel Sepúlveda Sánchez, Aurelio Hernández Laín, Ana Ramos González

Objetivos

Los gliomas malignos son lesiones infiltrativas con marcada actividad angiogénica. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el factor de crecimiento vasculoendotelial, evitando el desarrollo de nuevos vasos. Sin embargo, la respuesta del tumor al tratamiento difiere entre los pacientes. Nuestro objetivo es identificar un biomarcador de respuesta tumoral correlacionando las diferencias en la permeabilidad tumoral entre los estudios pre- y post-tratamiento con la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP)

Imágenes en esta sección:

GLIOBLASTOMAS RECURRENTES TRATADOS CON BEVACIZUMAB: ¿PREDICE EL CAMBIO EN LA PERMEABILIDAD MICROVASCULAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO?

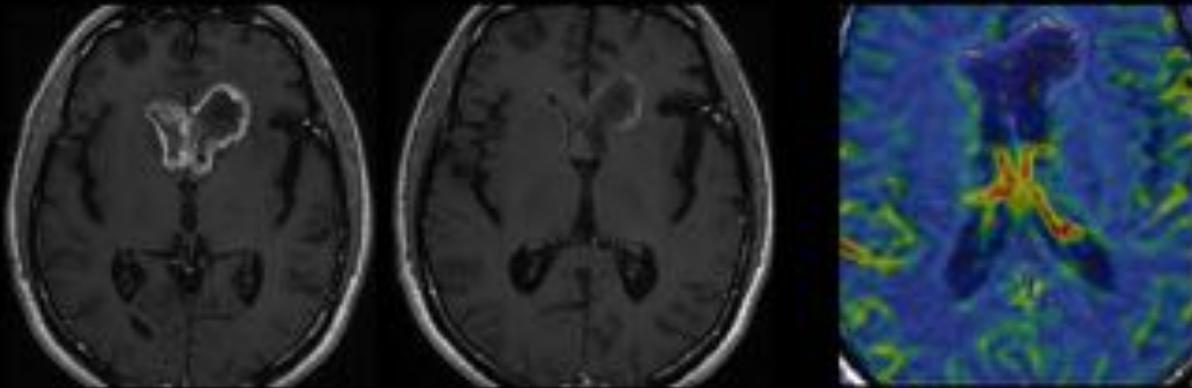


Fig. 1: Portada

INTRODUCCIÓN

Glioblastomas son tumores gliales altamente vascularizados
Supervivencia media de 1-2 años

ANGIOGENESIS

Expresión del **VEGF**
regulador de la permeabilidad vascular

Familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas **PDGF**
Unión al receptor **VEGF-2** con actividad tirosina quinasa estimula la progresión tumoral produciendo angiogénesis, permeabilidad vascular y mitogénesis

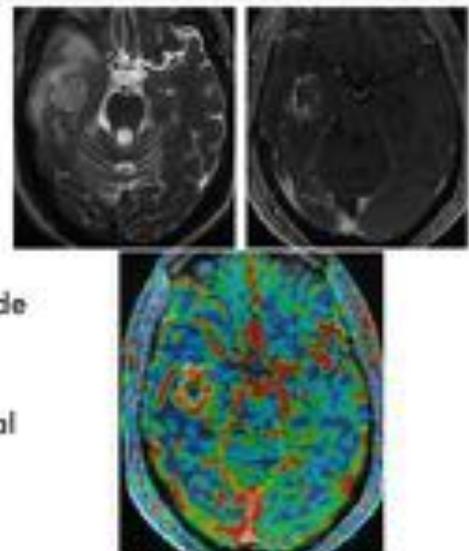


Fig. 2: Introducción. Angiogénesis

BEVACIZUMAB

Aprobado por la FDA en 2009 en GBM recurrentes

Avastin; Genentech/Roche, South San Francisco, California

Anticuerpo monoclonal IgG1

Inhibe la angiogénesis mediante su unión con VEGF-A

Previene la unión del VEGF a la superficie de las células endoteliales

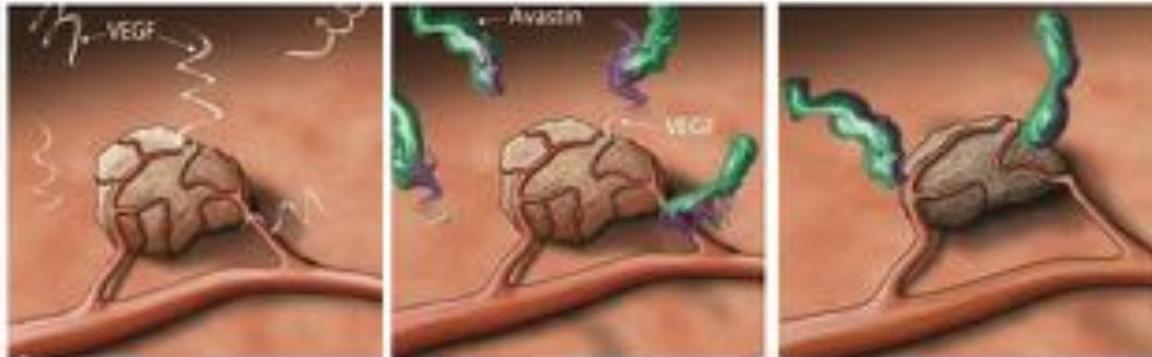


Fig. 3: Introducción. Bevacizumab

TRATAMIENTO CON BEVACIZUMAB

Disminución de la infiltración tumoral capilar

Atribuible a la normalización de la permeabilidad vascular

Sólo un porcentaje de pacientes con disminución de la captación tumoral realmente responden al tratamiento

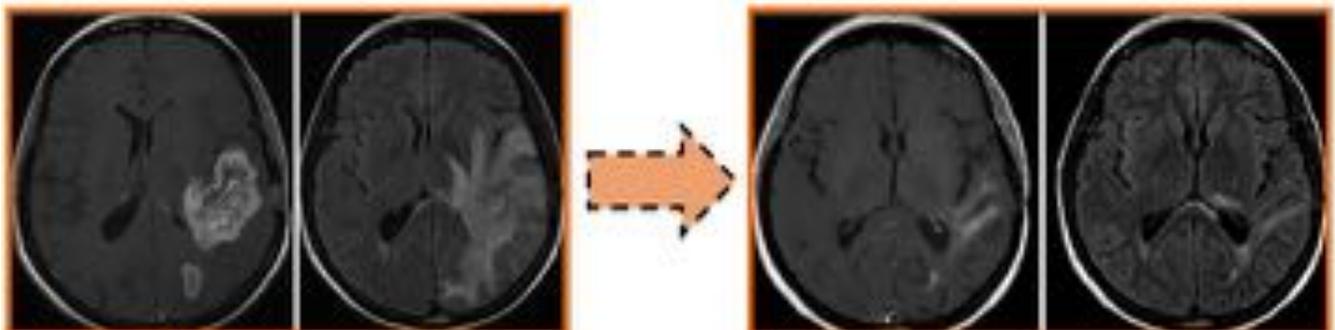


Fig. 4: Introducción. Tratamiento con bevacizumab

OBJETIVOS

En glioblastomas recurrentes tratados con bevacizumab

Identificar un biomarcador de respuesta tumoral correlacionando las diferencias en la permeabilidad tumoral entre los estudios pre- y post-tratamiento con la supervivencia global y libre de progresión

Fig. 5: Objetivos

Material y métodos

Incluimos 24 pacientes (14 hombres y 10 mujeres) con glioblastomas en situación de recaída al tratamiento estándar con quimiorradioterapia. Mediante el software Olea Sphere calculamos el rBV y el rBV “leakage corrected” en el volumen tumoral captante de los estudios de RM perfusión pre- y post-tratamiento (8 semanas tras inicio de bevacizumab). Los cambios en la permeabilidad con la SG y SLP fueron analizados mediante curvas de Kaplan-Meier. Mediante el modelo de regresión de Cox identificamos variables asociadas de forma independiente con la supervivencia.

Imágenes en esta sección:

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de **24 pacientes** con glioblastomas recurrentes tratados con bevacizumab como quimioterapia de 2º línea

Criterios de inclusión:

1. Edad ≥ 18 años
2. GBM confirmados histológicamente con diagnóstico de recurrencia basado en la clínica, hallazgos de imagen (CRITERIOS RANO) y/o histología
3. Previamente tratados con protocolo STUPP (cirugía, radioterapia + Temozolamida y Temozolamida secuencial)
4. Seguimiento mínimo de 6 meses

Fig. 6: Material y métodos

RM PERFUSIÓN Y POST-PROCESO

1.5 T RM **perfusión eco de gradiente T2**
Precarga 2 ml 0.2mmol/Kg

Software de post-proceso
Olea Sphere v2.3
(Olea Medical, La Clotat, France)

Mapas paramétricos de
CBV y CBV "leakage corrected"
RM basal
1º RM control 8 semanas

PERMEABILIDAD

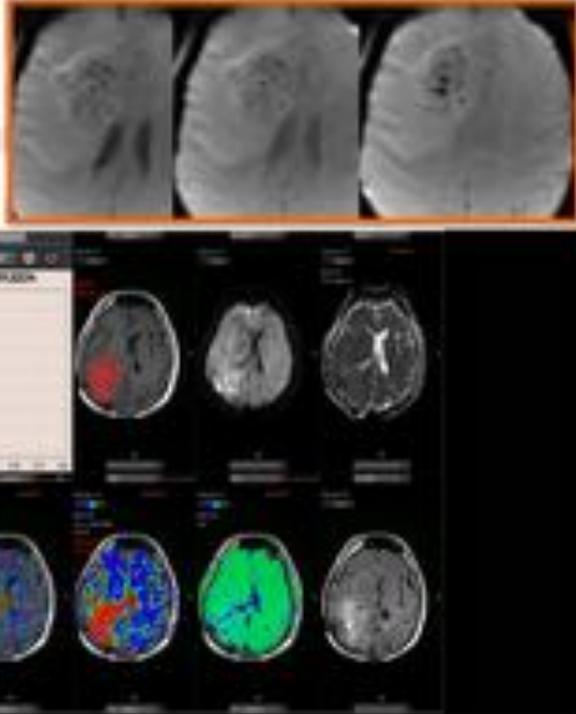


Fig. 7: Material y métodos. RM perfusión y post-proceso

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

SPSS v12 (Chicago, Illinois)

P<0.05

Supervivencia global

Supervivencia libre de progresión

Comparación de los cambios en la permeabilidad con la supervivencia
CURVAS DE KAPLAN-MEIER test log rank

VARIABLES CON $p < 0.05$ Y EDAD

ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX

Identificación de variables independientemente asociadas con la supervivencia

Fig. 8: Material y métodos. Análisis estadístico

Resultados

Los pacientes que mostraron disminución de la permeabilidad microvascular en el primer control post-tratamiento presentaron una mayor SG ($p=0.011$) y SLP ($p=0.047$). La mediana de la SG y SLP fue respectivamente 2.4 y 2.8 meses superior para los pacientes con disminución de la permeabilidad. Demostramos también que la disminución de la permeabilidad y la edad predicen de forma independiente la SG ($p=0.016$) y SLP ($p=0.05$).

Imágenes en esta sección:

RESULTADOS

14 hombres y 10 mujeres (edad media 57.9 años)
Seguimiento medio 11.77 meses

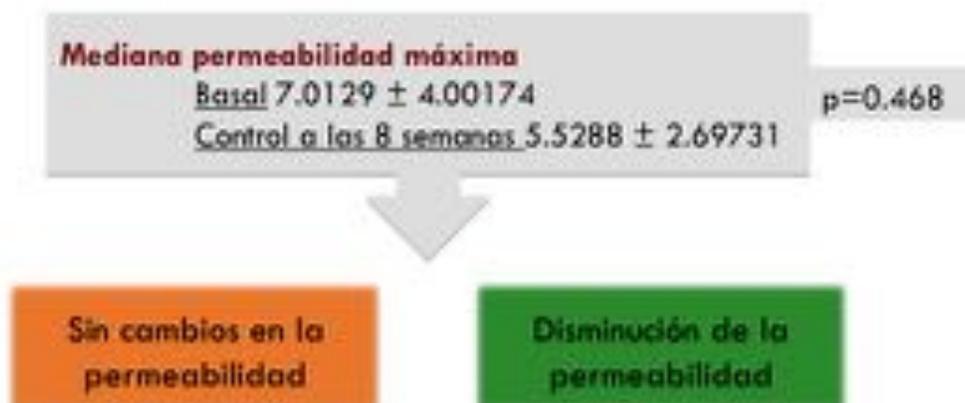


Fig. 9: Resultados. Variaciones permeabilidad máxima



Supervivencia global
Media **6.773** (IC95% 4.267- 7.0038)
Mediana **3.230** (IC95% 2.409 - 4.051)

Supervivencia global
Media **15.450** (IC95% 8.718- 22.182)
Mediana **8.570** (IC95% 0 - 20.349)

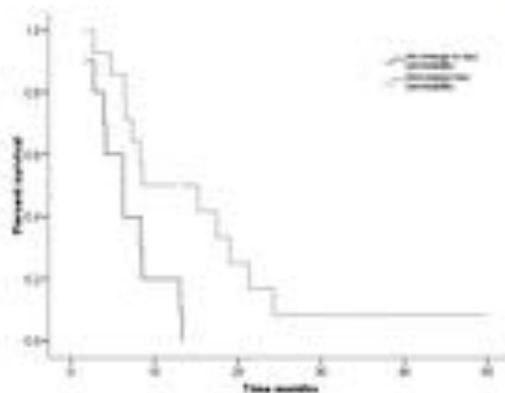


Fig. 10: Resultados. Supervivencia global

Sin cambios en la permeabilidad (n=10)

Disminución de la permeabilidad (n=14)

Supervivencia libre de progresión
Media **4.716** (IC95% 2.394- 9.279)
Mediana **6.200** (IC95% 3.021 - 9.388)

Supervivencia libre de progresión
Media **11.385** (IC95% 4.200 - 18.570)
Mediana **6.070** (IC95% 1.670 - 10.470)

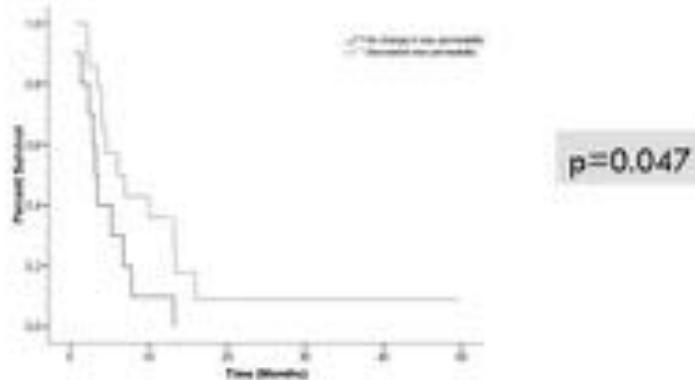
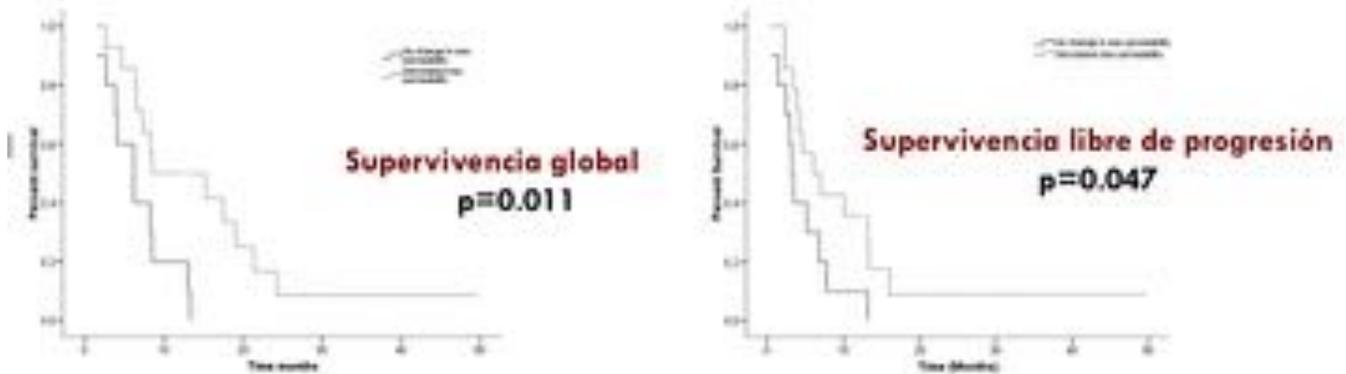


Fig. 11: Resultados. Supervivencia libre de progresión



ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX

Disminución de la permeabilidad y edad predicen de forma independiente la supervivencia global ($p=0.016$) y libre de progresión ($p=0.05$)

Fig. 12: Resultados. Análisis de regresión de Cox

Conclusiones

La disminución de la permeabilidad microvascular a las 8 semanas post-tratamiento se correlaciona con un aumento de la SG y SLP en glioblastomas recurrentes tratados con bevacizumab.

Imágenes en esta sección:

CONCLUSIONES

- La disminución de la permeabilidad en la RM perfusión a las 8 semanas tras el inicio del tratamiento predice la supervivencia global y libre de progresión en glioblastomas tratados con bevacizumab
- La disminución de la permeabilidad y la edad son predictores independientes de supervivencia



Potencial biomarcador de evaluación de respuesta al tratamiento

Fig. 13: Conclusiones

Bibliografía / Referencias

1. Kickingereder P, Wiestler B, Graf M, et al. Evaluation of dynamic contrast-enhanced MRI derived microvascular permeability in recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. J Neurooncol 2015;121:373-80.
2. Zhang W, Kreisl T, Solomon J, et al. Acute effects of bevacizumab on glioblastoma vascularity assessed with DCE-MRI and relation to patient survival. Proc Intl Soc Magn Reson Med 2009;17(30):5125.
3. Sorensen AG, Batchelor TT, Zhang WT, et al. A “vascular normalization index” as potential mechanistic biomarker to predict survival after a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients. Cancer Res 2009;69:5296-5300.