

Los tumores y sus metástasis están soportados por vasos sanguíneos nuevos (angiogénesis). Un nuevo grupo de medicamentos: anti-angiogénicos han demostrado tener una eficacia muy prometedora en estos tumores, al actuar impidiendo la formación de estos vasos sanguíneos malos.

Ya en 1971 Folkman postula el potencial rol en una terapia antiangiogénica en el tratamiento del cáncer.

Varias décadas después, y gracias a una abundante investigación básica en angiogénesis, contamos con una serie de moléculas que antagonizan dicho mecanismo a varios niveles, las que están siendo evaluadas en distintos estudios en cáncer y especialmente en gliomas.

Al no intervenir el ciclo celular en forma directa, como la quimioterapia citotóxica, estas moléculas presentan un perfil de menor toxicidad colateral.

Se han realizado numerosos estudios fase II con moléculas de efecto antiangiogénico en pacientes con gliomas de alto grado recurrente.

Entre las moléculas estudiadas se encuentran:

Gefitinib

Erlotinib

Imatinib

Valatinib

Bevacizumab

Lapatinib

Nimotuzumab

Vandetinib

Aflibercept

Cetuximab

Mecanismo de acción

Conduce a la desvascularización que limita el crecimiento del tumor. Sin embargo, los beneficios de los inhibidores de la angiogénesis son típicamente transitorios y desarrollan a menudo resistencia.

Podría existir un mecanismo de resistencia a la terapia antiangiogénica en el que la hipoxia mediada por la autofagia promueve la supervivencia de las células tumorales (Hu y col., 2012).

Bloquean distintos receptores o la combinación de varios de ellos (EGFR, PDGFR, VEGFR).

También se han realizado estudios con sorafenib (vía RAF), temsirolimus (vía mTor) y enzastaurina (vía prot kinasaC), moléculas que bloquean las vía de transducción de señal de estos receptores.

Una serie de estudios fase II con estas moléculas en monoterapia en glioblastoma recurrente (que ya han recibido la terapia convencional) han mostrado resultados modestos con grados de respuesta de

entre 0-15% en controles imagenológicos y sin prolongación de supervivencia libre de progresión a 6 meses (% de pacientes sin evidencia de crecimiento tumoral en este período) o supervivencia global en comparación con controles históricos.

Como explicación a la falta de respuesta se han planteado varias posibilidades:

- No todos los agentes penetrarían la barrera hematótumoral.
- En la mayoría de los glioblastomas habría una hiperactivación redundante de diversas vías o a varios niveles en una misma vía. Es decir, estaríamos bloqueando el receptor, pero al haber una hiperactividad de la vía de transducción, la señal seguiría llegando amplificada al núcleo.
- Las alteraciones moleculares pesquisadas serían un epifenómeno y no un mecanismo indispensable en el desarrollo tumoral.
- Ante la diversidad de mutaciones pesquisadas en distintos tumores que caen dentro de la categoría histológica de glioblastoma y la diversidad de respuesta reportada en los estudios fase II, una molécula determinada podría presentar un efecto favorable únicamente en tumores que presenten una determinada alteración en la vía en que interviene.

Planteadas estas causas de resistencia, actualmente existen trabajos en curso aplicando distintas estrategias:

1. Combinar moléculas antiangiogénicas con citotóxicas. La asociación de bevacizumab (un anticuerpo anti VEGF) e irinotecan (inhibidor de la topoisomerasa), muestra grados de respuesta radiológica de entre 57 a 63%, sin aumento significativo de complicaciones hemorrágicas.

Estos resultados deben ser evaluados con cuidado, dado que el bevacizumab, al reducir el efecto de VEGF, reduce la permeabilidad vascular, disminuyendo así tanto el edema peritumoral como la captación de medio de contraste imagenológico, lo que podría explicar la evidencia de respuesta por este método.

De mayor importancia es el efecto clínico reportado con este esquema en estudios fase II en recidiva de glioblastoma, los que logran supervivencias libres de enfermedad a 6 meses de 46 - 50%, comparado con el 21% del control histórico.

2. Combinar un inhibidor de receptor de tirosina kinasa con un inhibidor de la vía de transducción.

En esta línea se estudian actualmente diversas combinaciones como erlotinib con temsirolimus, gefitinib con everolimus, gefitinib con sirolimus.

Otra opción por esta línea es utilizar fármacos con acción a distintos niveles como el sorafenib que actúa en la vía RAF y en VEGFR el que está siendo probado, en la actualidad, asociado con radioquimioterapia en tratamiento inicial.

3. Dada la respuesta heterogénea de distintos pacientes a un mismo esquema, varios grupos están en la búsqueda de marcadores que se correlacionen con una respuesta favorable a un determinado tratamiento.

Un estudio pequeño de cuantificación mediante inmunohistoquímica de VEGF en muestras histológicas tumorales, muestra una correlación directa entre el grado de expresión de VEGF y la respuesta al tratamiento combinado (bevacizumab - irinotecan).

Si bien el uso de imatinib en pacientes no seleccionados no muestra eficacia, en pacientes con recidiva de glioblastoma que sobreexpresan PDGFR (receptor de PDGF) presentan cifras de supervivencia libre de enfermedad a 6 meses de 32,4%, lo que está por sobre los controles históricos.

El tratamiento con inhibidores de EGFR (erlotinib y gefitinib) ha mostrado ser más efectivo en glioblastomas con la mutación EGFRvIII y PTEN intacta.

Bibliografía

Hu, Yu-Long, Michael Delay, Arman Jahangiri, Annette M Molinaro, Samuel D Rose, W Shawn Carbonell, and Manish K Aghi. 2012. "Hypoxia-Induced Autophagy Promotes Tumor Cell Survival and Adaptation to Antiangiogenic Treatment in Glioblastoma." *Cancer Research* (March 23). doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-3831. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22447568>.

Mariana Sinning Miguel Fodor, Pablo Venegas, Eduardo Wiechmann, Ángela Pugin, David Lemus. Estado actual de la terapia antiangiogénica en el manejo de gliomas de alto grado. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2008; 19: 239 - 44
http://www.redclinica.cl/HospitalClinicoWebNeo/Controls/Neochannels/Neo_CH6258/deploy/terapia_antiangiogenica.pdf

From:
<https://neurosurgerywiki.com/wiki/> - **Neurosurgery Wiki**

Permanent link:
https://neurosurgerywiki.com/wiki/doku.php?id=terapia_antiangiogenica

Last update: **2025/03/10 15:13**

