

Estudio para la evaluación de la toxicidad y la función renal en pacientes pediátricos en tratamiento con Bevacizumab (Estudio BERETOX)

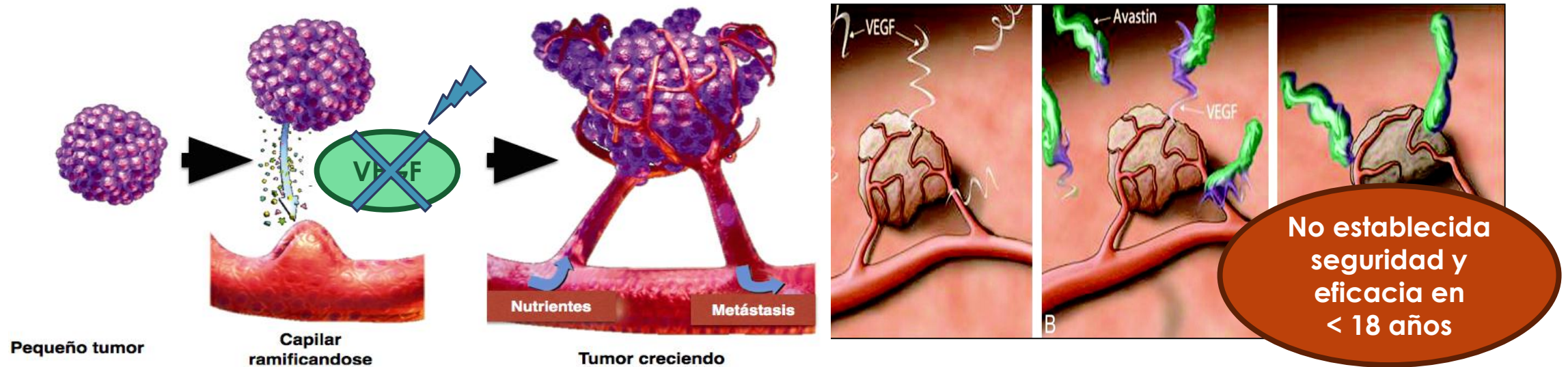
Arango Sancho P, Aguilar Rodríguez AC, Jiménez Moreno M, Codina Sampera E, Jiménez García R, Calzada Baños Y, Pons Espinal M, Madrid Aris A

Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

Introducción

Bevacizumab (Avastin®): Anticuerpo monoclonal anti VEGF

Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado contra todas las isoformas del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y sus fragmentos proteolíticos



1.- Modificado de Siemann DW., Vascular targeting agents. Horizons in Cancer Therapeutics: From Bench to Bedside. 2002;3(2):4-15

Introducción

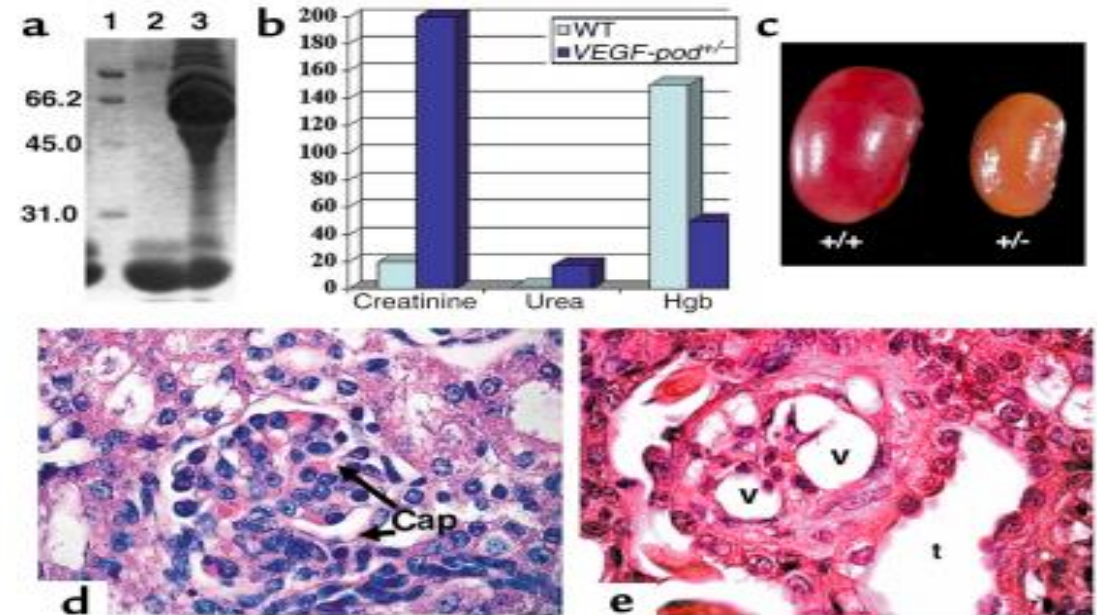
VEGF: Papel en el riñón

Anulación: Endoteliosis, pérdida de fenestraciones y progresión a síndrome nefrótico
Sobreexpresión: Glomerulopatía colapsante severa

Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases

Vera Eremina, ... , Jeffrey H. Miner, Susan E. Quaggin

J Clin Invest. 2003;111(5):707-716. <https://doi.org/10.1172/JCI17423>.



- *VEGF-A (podocitos), Flk1 y Flt1 (células endoteliales)*
- Migración, diferenciación y supervivencia de células endoteliales. **Capitales en el establecimiento y mantenimiento de la membrana de filtración glomerular**

1.- Eremina V, Sood M, et al. *J Clin Invest* 2003 Mar;111(5):707-16

Introducción

Nefrotoxicidad por Bevacizumab. Evidencia actual pediatría

- ✓ **97 pacientes (Oct 2006-Jun 2010)**
 - ✓ Bevacizumab + Irinotecan
 - ✓ Pacientes con tumores del SNC
 - ✓ Total de **687 tratamientos**
- ✓ **Hipertensión 38% y proteinuria 22%**
- ✓ **Retirada del fármaco por ello 24%**

Bevacizumab (BVZ)-Associated Toxicities in Children With Recurrent Central Nervous System Tumors Treated With BVZ and Irinotecan (CPT-11)

A Pediatric Brain Tumor Consortium Study (PBTC-022)

Jason Fangusaro, MD¹; Sridharan Gururangan, MD²; Tina Young Poussaint, MD³; Roger E. McLendon, MD²; Arzu Onar-Thomas, PhD⁵; Katherine E. Warren, MD⁴; Shengjie Wu, MS⁵; Roger J. Packer, MD⁶; Anu Banerjee, MD⁷; Richard J. Gilbertson, MD, PhD⁵; Regina Jakacki, MD⁸; Amar Gajjar, MD⁵; Stewart Goldman, MD¹; Ian F. Pollack, MD⁸; Henry S. Friedman, MD²; James M. Boyett, PhD⁹; Larry E. Kun, MD⁵; and Maryam Fouladi, MD¹⁰

TABLE 2. Most Commonly Reported Toxicities by Grade^a

Toxicity (All Patients)	Grade 1 ^b	Grade 2 ^b	Grade 3 ^b	Grade 4 ^b	Total Events	Total Patients
Emesis	162 (41)	84 (31)	20 (12)	0 (0)	266	51
Nausea	97 (48)	21 (14)	2 (2)	0 (0)	120	50
Diarrhea	78 (38)	12 (10)	5 (5)	0 (0)	95	39
Leukopenia	63 (39)	17 (11)	2 (2)	0 (0)	82	43
Lymphopenia	39 (26)	16 (13)	16 (11)	4 (3)	75	37
Hemorrhage	71 (33)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	74	35
Hypertension	47 (30)	21 (20)	3 (3)	0 (0)	71	35
Fatigue	50 (25)	12 (8)	1 (1)	0 (0)	63	28
Proteinuria	33 (20)	24 (9)	4 (3)	1 (1)	62	20

1.- Fangusaro J, Gururangan S, et al. Cancer 2013;119(23): 4180-7

Introducción

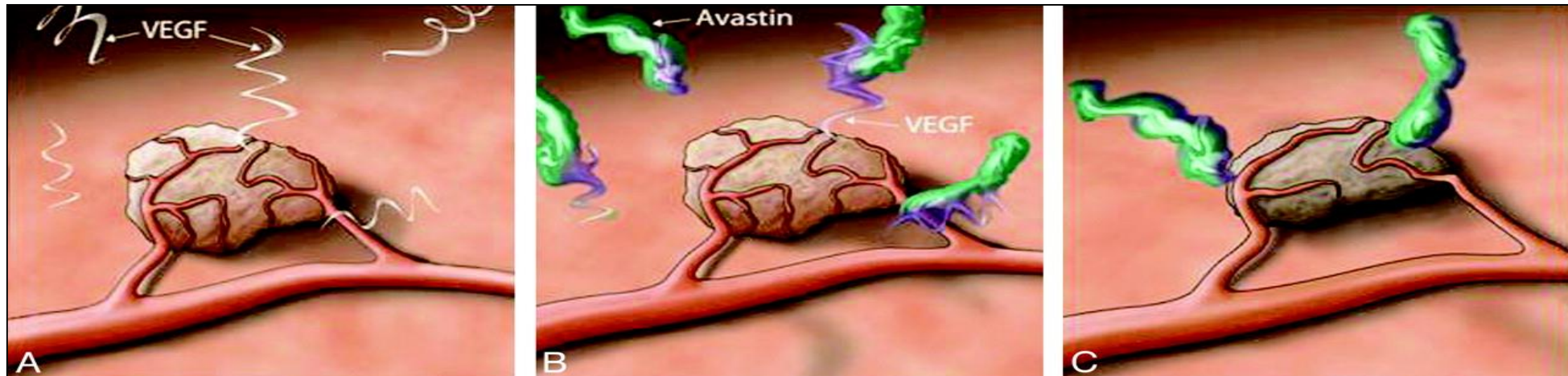
Nefrotoxicidad por Bevacizumab. Evidencia actual pediatría



Objetivo

Evaluar la alteración en la funcionalidad renal durante el **tratamiento con Bevacizumab (Avastín®)** en pacientes oncológicos pediátricos afectados de **tumores del sistema nervioso central o neurofibromatosis** y la **incidencia de nefrotoxicidad asociada** a su uso en esta cohorte.

Se trata de la **muestra más numerosa (n=66)** reportada por un solo centro hasta la actualidad para el estudio de la **nefrotoxicidad por este fármaco en población pediátrica** y el de mayor tiempo de seguimiento que se realiza en pediatría



Pacientes y métodos

Diseño. Criterios de inclusión y exclusión

- ✓ **Estudio observacional retrospectivo**
- ✓ Recogida de datos de historias clínicas de pacientes entre 0-19 años desde el comienzo del uso de Bevacizumab en nuestro centro (Agosto de 2006) hasta la actualidad (**16 años**)

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos a los que se les administra Bevacizumab en nuestro centro durante el periodo referido, independientemente del tipo de tumor del SNC que presenten

Criterios de exclusión

- Enfermedad renal previa
- Antecedentes de nefrotoxicidad secundaria a los fármacos utilizados durante su tratamiento

Pacientes y métodos

Diseño. Variables y estadística

- **Anamnesis** (Edad, sexo, antropometría, antecedentes, indicación tratamiento, fármacos quimioterápicos concomitantes, duración del tratamiento, dosis utilizada y dosis acumulada, eventos adversos y evolución de cada caso)
- **Tensión arterial**
- **Análisis de orina** (1ª orina del día)
 - Creatinina, osmolalidad, pH urinario, albúmina, proteínas, B₂ microglobulina y sedimento urinario
 - **Cociente urinario Pr/Cr (mg/mg) y Alb/Cr (mg/g)**
- **Análisis de sangre:** Hemograma, ionograma y creatinina, (GFR Schwartz IDMS: coeficiente 0,413)

Las determinaciones analíticas se realizan a lo largo de su seguimiento y en el último control (tras un tiempo variable de la retirada de BVZ)

Proteinuria	Pr/Cr	Alb/Cr
Normal	< 0,2	< 30
Microalbuminuria	0,2-2	30-300
Nefrótica	> 2	> 300

Pacientes y métodos

Diseño. Variables y estadística

- **Datos del tumor** (Edad al diagnóstico tumoral en meses y años, tipo de tumor, presencia de metástasis, fecha del último control y cálculo de la supervivencia global desde el diagnóstico hasta el último control)
- **Efectos adversos** (durante el tratamiento y en el último control –tiempo variable tras su finalización-)
- **Tratamientos previos o concomitantes** (quimioterapia, radioterapia, fecha de inicio y fin, dosis)
- **BEVACIZUMAB**
 - Fecha de inicio, dosis inicial y dosis máxima, número de ciclos, duración, dosis acumulada y motivo de finalización. Tiempo desde el fin del tratamiento y el último control o el éxito
 - **Motivo de inicio → Terapia de inicio, progresión del tumor, recaídas o radionecrosis**

Estadística (SPSS 23): χ^2 Variables cualitativas
T de Student variables cuali/cuantitativas



- *Cuantitativos: medias $\pm$ desviación estándar, mediana, mínimos y máximos*
- *Cualitativas/dicotómicas: porcentajes (%)*
- *Algunas cuantitativas continuas se expresarán en rangos para facilitar el análisis*

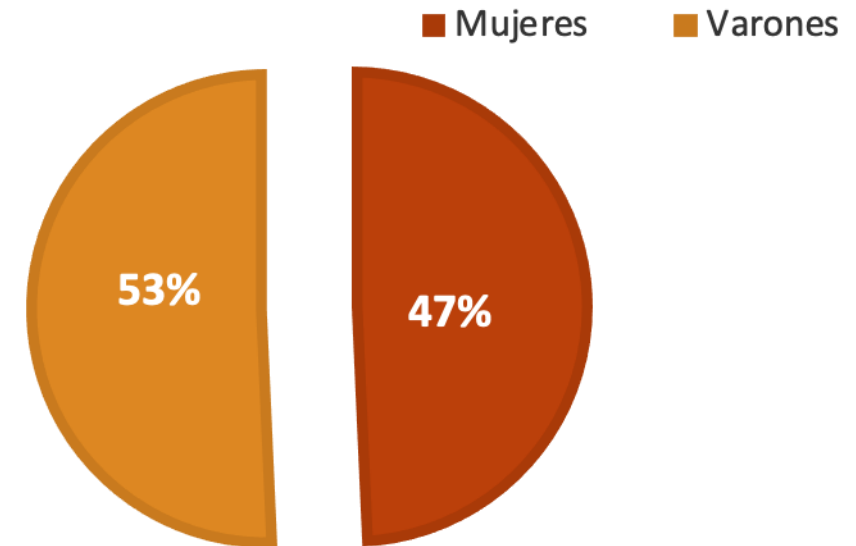
Resultados

Características de los pacientes tratados con Bevacizumab

✓ Cohorte de **66 pacientes** (35  : 31 )

Edad media: 6,65 años (DE 4,65)

Tipo de tumor del SNC	N=66
Glioma óptico o de tronco	23 (34,8%)
Astrocitoma pilocítico/pilomixóide	21 (31,8%)
Meduloblastoma	6 (9,1%)
Ependimoma mixopapilar/anaplásico	4 (6,1%)
Schwannoma	3 (4,5%)
Otros: glioblastoma multiforme...	12 (18,2%)



Resultados

Características de los pacientes tratados con Bevacizumab

Indicación del tratamiento (tumores sólidos primarios del SNC)	N=66
Terapia de inicio	8 (12,12%)
Progresión del tumor	48 (80%)
Radionecrosis	6 (9,09%)
Recaídas	4 (6,06%)

Dosis inicial Bevacizumab: 10 mg/Kg cada 2 semanas

Respuesta al tratamiento: 28/66 (42,42%)

**Remisión completa
o parcial en 9/28
(17%)**

**Frenando la
progresión 19/28
(67,85%)**

Resultados

Tratamientos previos a Bevacizumab

Tratamientos coadyuvantes	N= 66
Irinotecan (IRI) + Temozolomide (TMZ) $\mp$ Cisplatino (CSP)/Ciclofosfamida (CFM)	12 (18,2%)
CSP/Carboplatino (CRB) + IRI $\mp$ Vinblastina (VBL)	10 (15,2%)
Solo Bevacizumab	8 (12,1%)
Dexametasona (DXM)	7 (10,6%)
TMZ	6 (9,1%)
IRI	6 (9,1%)
CRB/Adriamicina (ADR) + Vincristina (VNC) $\mp$ DXM/CFM	4 (6,1%)
IRI + DXM/Rapamicina	4 (6,1%)
VBL $\mp$ TMZ/DXM	3 (4,6%)
Vinorelbina (VNRR) + TMZ + IRI	2 (3%)
Talidomida + Ciclofosfamida + Etopósido	2 (3%)
CFM	2 (3%)

50% recibió
radioterapia

Nefrotóxicos: ¿Factores de confusión?

Resultados

Características de los pacientes tratados con Bevacizumab

	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Variables al diagnóstico					
Años al diagnóstico	66	0	19	6,65	4,615
Supervivencia total desde el diagnóstico a último control (meses)	66	8	222,57	60,6	47,5
Variables relacionadas con el Bevacizumab (BVZ)					
Tiempo desde diagnóstico hasta inicio BVZ (años)	66	1,63	12,275	1,48	1,93
Edad al inicio BVZ (meses)	66	4,9	220,9	101,95	52,44
Edad al inicio de BVZ (años)	66	0,45	18,2	8,4	4,31
Duración del BVZ (meses)	66	1,13	62	13,66	13,2
Ciclos de Avastin	66	1	116	25,12	24,996
Dosis máxima (mg)	66	85	1000	345,08	182,368
Dosis acumulada (mg)	66	170	41220	8059,59	9456,34

Media de 5,04 años

Éxitos del 57,6% al cierre del seguimiento

Supervivencia tras el inicio de BVZ

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0-6 meses	14	21	21	21
6-12 meses	12	18	18	39
12-36 meses	15	22,5	22,5	61,5
36-60 meses	6	9	9	70,5
60-90 meses	13	19,5	19,5	91
> 90 meses	6	9	9	100
Total	66	100,0	100,0	

Resultados

Toxicidad por Bevacizumab en nuestra cohorte

3 pacientes con toxicidad múltiple y 14 precisaron ajuste de dosis

Toxicidad por Bevacizumab	n= 19 (28,8%)
Hematológica (trombosis, hemorragia, neutropenia y plaquetopenia)	6
Renal (proteinuria y/o hipertensión)	10
Digestiva (hemorragia)	2
Desordenes psiquiátricos (TDM)	1

La mayoría
CTCAE leves-
moderados

→ En 3 pacientes hubo que retirar el fármaco (2 hemorragias grado 2 y una trombosis subclavia)

Nefrotoxicidad	N= 10 (15,1%)
Hipertensión	4
Proteinuria	4
Ambas	2



- ✓ No sobrecarga de volumen y buen control del dolor
- ✓ No fármacos nefrotóxicos ni hipertensógenos
- ✓ GFR Cist C > 90 ml/min/1,73 m2

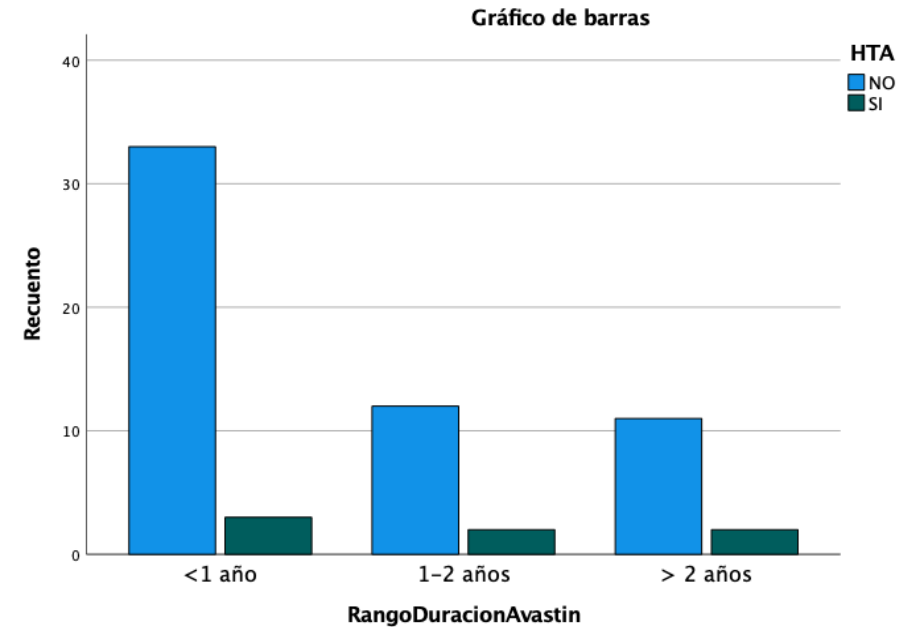
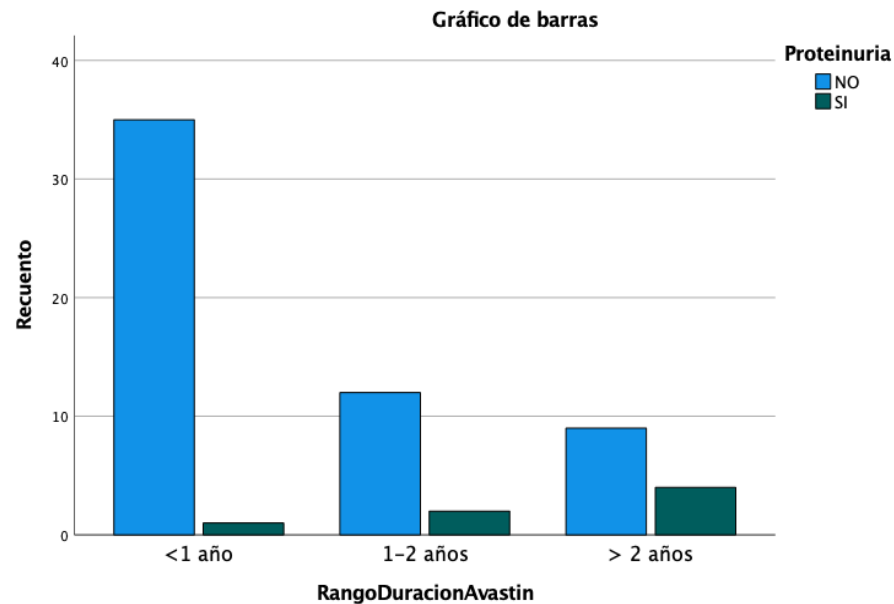
1º efecto
adverso con
dosis acumulada
de 625 mg

Resultados

Toxicidad por Bevacizumab en nuestra cohorte

Relación de la duración del tratamiento con la HTA y la proteinuria

El riesgo de proteinuria e hipertensión $\uparrow$ 6,3% y 3,2% respectivamente a partir de > 2 años de tratamiento

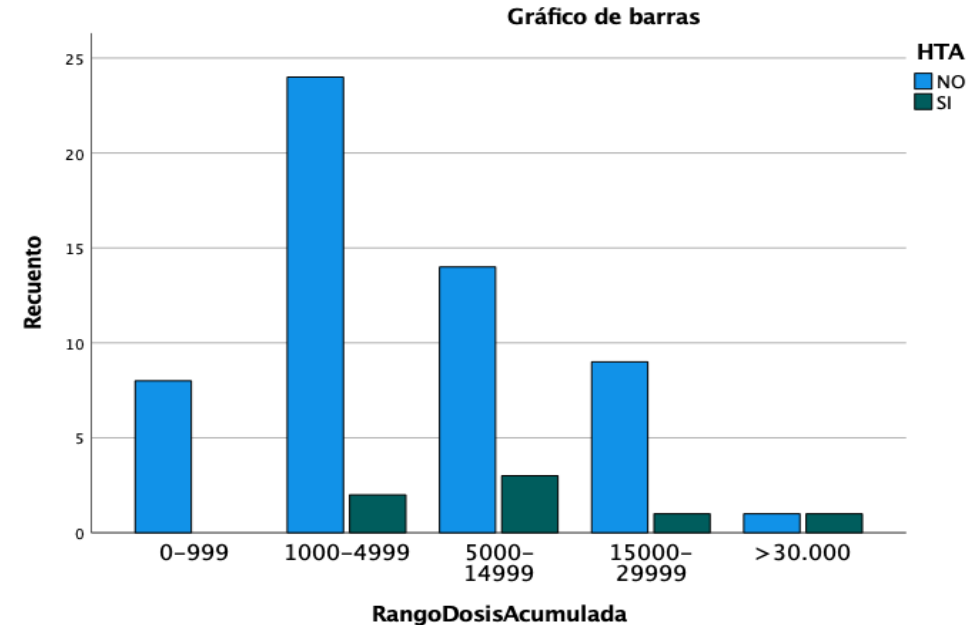
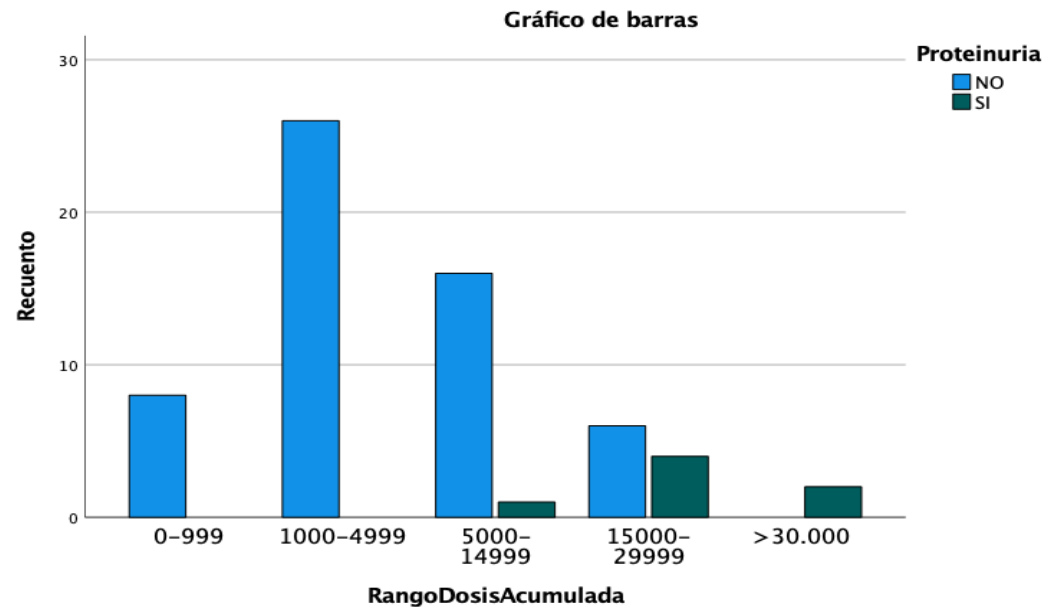


Resultados

Toxicidad por Bevacizumab en nuestra cohorte

Relación de la dosis acumulada con la HTA y la proteinuria

El riesgo de proteinuria e hipertensión $\uparrow$ 100% y 50% respectivamente a partir de dosis acumuladas de > 30 gr



Resultados

Toxicidad por Bevacizumab en nuestra cohorte

Dosis inicial: 10 mg/Kg (cada 2 semanas)

	Dosis máxima	Dosis acumulada (mg)	Número de ciclos	Duración del tratamiento (meses)
Toda la muestra (n=66)	Media: 354,38 (85-1000)	Media: 5059,29 (300-41220)	Media: 13,6 (1-46)	Media: 10,69 (1-35)
Pacientes SIN nefrotoxicidad (n= 56)	Media: 308,38 (85-900)	Media: 3.445,78 (300-25240)	Media: 10,4 (1-45)	Media: 9,18 (1-33)
Pacientes CON nefrotoxicidad (n=10)	Mediana: 330 (180-1000)	Mediana: 7000 (4480-41220)	Mediana: 28 (22-46)	Mediana: 23,73 (8,9-35)

Resultados

Control de nefrotoxicidad y función renal a largo plazo tras la retirada del BVZ

28 pacientes llegan al control actual



COHORTE FINAL DE 25 tras excluir aquellos que aún siguen en tratamiento con BVZ (4) y 1 paciente con proteinuria en tratamiento con Trametinib

Nefrotoxicidad BVZ	N= 4 (17,38%)
Hipertensión	1
Proteinuria	2
Proteinuria Nefrótica	1

En el resto de la cohorte que presentó proteinuria o hipertensión, estas revirtieron completamente tras el cese del BVZ



↓ **GFR Schwartz IDMS < 90 ml/min/1,73 m²: 2 pacientes (83 y 88)**

Discusión y conclusiones

- A. En nuestra cohorte, bevacizumab fue utilizado como fármaco de uso compasivo en el tratamiento de tumores sólidos del SNC, consiguiendo **respuesta terapéutica hasta en el 43% de los casos**
- B. La incidencia de **toxicidad** por Bevacizumab fue del **28,8%** (19), siendo múltiple en 3 pacientes. En cuanto a la **nefrotoxicidad (proteinuria y/o hipertensión arterial) fue del 15,01% (10 pacientes), presentando 2 pacientes ambas complicaciones a la vez**
- C. A pesar de estar expuestos a **numerosos tratamientos coadyuvantes, incluyendo fármacos nefrotóxicos e hipertensógenos, ninguno de los pacientes que presentó nefrotoxicidad como efecto adverso de nuestra cohorte estaba expuesto a alguno de ellos ni había presentado nefrotoxicidad previa a los mismos**
- D. Parece que los pacientes que presentaron mayor **nefrotoxicidad**, como podría parecer obvio, fueron aquellos con **mayor cantidad de ciclos recibidos, duración de tratamiento (> 2 años) y más dosis acumulada (> 30 gr)**, siendo la **dosis acumulada a partir de la cual se inician, 625 mg**

Discusión y conclusiones

- E. Nuestra serie presenta **mayor prevalencia de nefrotoxicidad que la reportada en adultos (3-6%), pero menor que la descrita en otras series pediátricas (38% HTA y 22% proteinuria)**. Como ya habían visto otras series, **HTA y proteinuria se normalizan con el tiempo tras la retirada de BVZ**
- F. La mayor prevalencia de toxicidad a inhibidores de VEGF en la edad pediátrica: ¿Podría deberse a que el aumento de la actividad metabólica y de reparación del glomérulo en desarrollo lo haría más propenso al daño tras la disregulación resultante de la inhibición del VEGF?
- G. La **evaluación renal a largo plazo** en este tipo de pacientes se ve **altamente dificultada por la baja supervivencia (57% mortalidad), el probable daño nefrotóxico previo y la dificultad en la valoración del GFR con fórmulas basadas en creatinina en el paciente oncológico**
- H. El **conocimiento de la fisiopatología del daño renal en estas nuevas terapias**, las dosis tóxicas, los agravantes que lo facilitan y los efectos a largo plazo es fundamental para el desarrollo de nuevas pautas y estrategias preventivas que minimizen el daño y con ello contribuyan al aumento de la supervivencia de estos pacientes