

O USO DO EVEROLIMO NO ASTROCITOMA SUBPENDIMÁRIO DE CÉLULAS GIGANTES EM PACIENTES COM ESCLEROSE TUBEROSA: EXPERIÊNCIA DE UMA INSTITUIÇÃO

BRUNA NATAL FERREIRA DOS SANTOS; ARISSA IKEDA SUZUKI; FERNANDA FERREIRA DA SILVA LIMA; SIMA ESTHER FERMAN
Serviço de Oncologia Pediátrica - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), RIO DE JANEIRO - RJ - BRASIL.

INTRODUÇÃO E OBJETIVO

O Astrocitoma Subependimário de Células Gigantes (ASCG) é o tumor de sistema nervoso central mais comum nos pacientes com Esclerose tuberosa (ET). Apesar do crescimento lento, apresentam uma alta taxa de morbi-mortalidade devido ao risco súbito de morte decorrente de hidrocefalia. O Astrocitoma subependimário de células gigantes surgem na camada subependimal do ventrículo lateral, sendo geralmente localizadas próximas ao forame de Monro, e aumentam de maneira homogênea em contraste com a Ressonância Nuclear Magnética de crânio (Figura 1). A ressecção neurocirúrgica tem sido a principal terapêutica visto que a quimioterapia e a radioterapia se mostraram ineficazes. Estudos recentes vêm demonstrando que o uso de everolimo tem sido eficaz e seguro no tratamento do ASCG, além de propiciar uma melhora significativa nos sintomas clínicos destes pacientes

O presente estudo tem como objetivo descrever o uso do everolimo em pacientes com Astrocitoma subependimário de células gigantes associado ao complexo de Esclerose Tuberosa

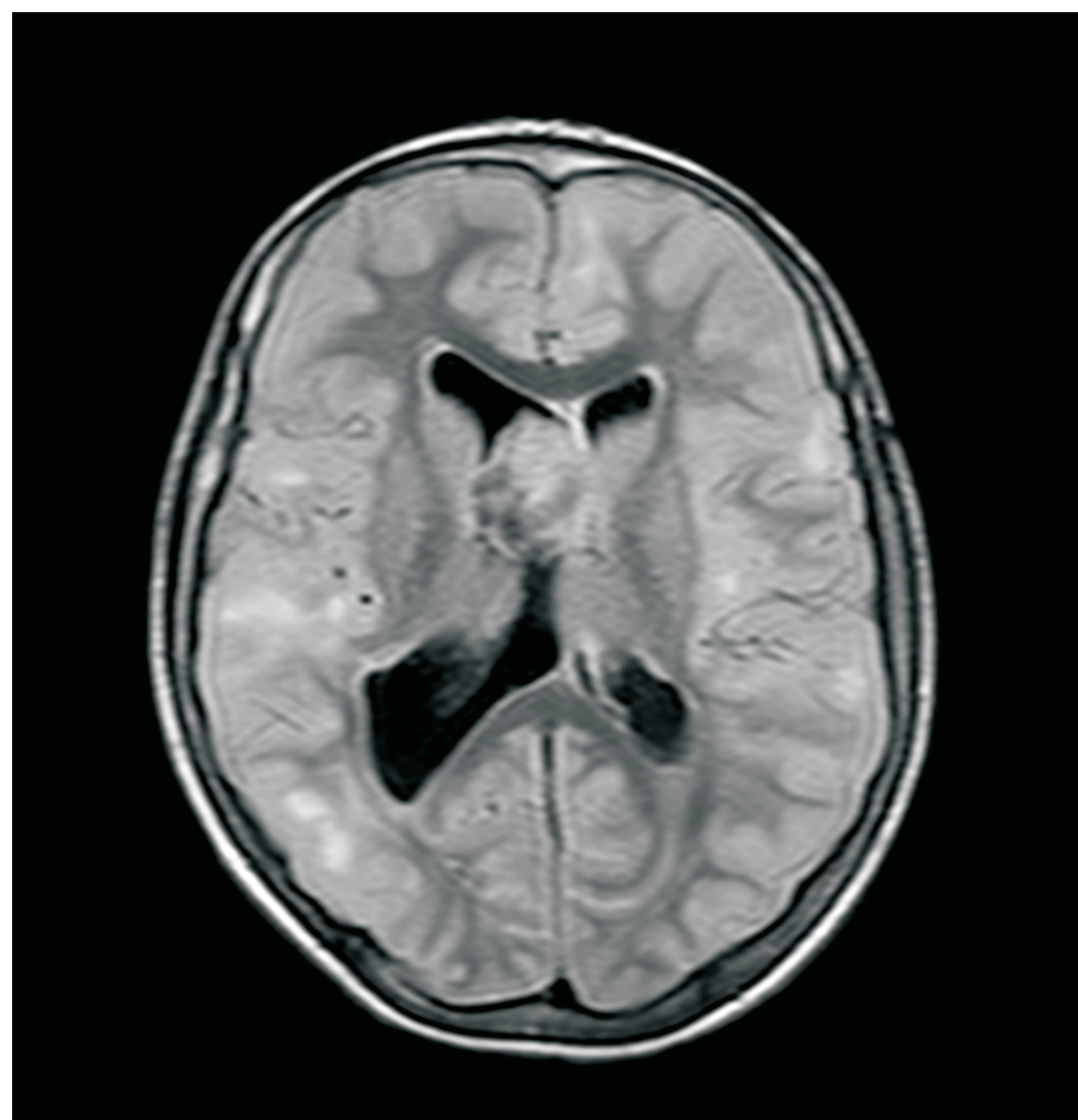


Figura 1: RNM de crânio evidenciando uma ASCG com hidrocefalia

RESULTADOS

Cinco pacientes (F=2, M=3) preencheram os critérios de inclusão e receberam o tratamento com everolimo neste período. A idade mediana ao diagnóstico do ASCG foi 11 anos (8-12 anos). A dose diária mediana do everolimo foi de 5,5mg (variação: 2,5-9,8mg), o tempo de exposição de 154,5 semanas (variação: 76,7-183,7 sem) e o nível sérico de 5,7ng/ml (variação: 4,8-8ng/ml). A resposta radiológica baseada na RNM de crânio foi doença estável (DE) em 3/5 pts, 1 paciente teve discreta diminuição da lesão, 1 paciente apresentou surgimento de nova lesão. Um paciente apresentou aumento do tumor após interrupção do tratamento, sendo que após reintrodução da medicação, houve diminuição da lesão e posterior estabilização do tamanho. A análise dos sintomas clínicos demonstrou: 4/5 pts apresentaram melhora cognitiva, 3/5 pts melhora no comportamento social, 2/5 pts redução da agressividade, 3/5 pts controle das crises convulsivas, 1pt apresentou piora dos sintomas ao parar o tratamento e melhora após retorno da medicação e 1pt não apresentou melhora clínica após início do tratamento. Em relação à toxicidade medicamentosa (tabela 2), 3/5 pts apresentaram estomatite aftosa, 2/5 pts diarreia, 2/5 pts hipercolesterolemia, 1pt vômitos, 1pt hiporexia. Não houve relatos de eventos adversos graves. Todos os pacientes faziam uso de medicações anticonvulsivantes, sendo que 3 pts utilizaram mais que 3 drogas e 2pts apenas uma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cappellano AM, et al. Successful everolimus therapy for SEGA in pediatric patients with tuberous sclerosis complex. Childs Nerv Syst. M, Tudor C, Care MM, Holland-Bouley K, et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma: 5 year final analysis. Ann Neurol. 2015;78:929-938
- Franz DN, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9861):125-32.
- Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex: 2-year open-label extension of the randomised EXIST-1 study. Lancet Oncol. 2014; 15(13):1513-1520
- Franz DN, Agrícola K, Mays M, Tudor C, Care MM, Holland-Bouley K, et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma: 5-year final analysis. Ann Neurol. 2015;78:929-938
- Krueger DA, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. Ann Neurol. 2013;74(5):679-87
- Krueger DA, Care MM, Agrícola K, Tudor C, Mays M, Franz DN. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant-cell astrocytoma. Neurology. 2013;80(6):574-580 2013 29(12):2301-5.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo com análise dos pacientes (pts) matriculados no período dez/12 a set/16 no Serviço de Oncologia Pediátrica do Instituto Nacional de Câncer-INCA /RJ, com diagnóstico de Astrocitoma Subependimário de Células Gigantes associado à Esclerose Tuberosa. Os critérios de inclusão para o uso de Everolimo foram: pacientes de qualquer idade com diagnóstico clinicamente definido de esclerose tuberosa de acordo com os critérios de Gomez (Roach et al 1998; Hyman and Whittemore 2000); presença de pelo menos uma lesão do ASCG > 1 cm em seu diâmetro mais longo usando RNM; ou crescimento progressivo, definido como um aumento de pelo menos 25% no volume do SEGA; ou presença de uma nova lesão; ou nova hidrocefalia ou agravamento da hidrocefalia. Foi administrada dose única oral, iniciada de acordo com a superfície corpórea(SC) do paciente (Tabela 1), sendo a mesma alterada de acordo com os níveis séricos do everolimo.

Tabela 1: Dose diária por SC

Superfície corpórea	Dose diária inicial
≤1,2m ²	2,5mg 1x/dia
1,3m ² a 2,1m ²	5mg 1x/dia
≥ 2,2 m ²	7,5mg 1x/dia

Tabela 2: Efeitos colaterais do Everolimo

Toxicidade medicamentosa	Nº de pacientes
Estomatite Aftosa	3
Diarréia	2
Hipercolesteronemia	2
Vômitos	1
Hiporexia	1
Evento adverso grave	0

CONCLUSÃO

O uso do Everolimo nestes pacientes foi associado a boa tolerância medicamentosa, significativa melhora clínica, porém pouca correlação com a resposta radiológica tumoral, diferentemente do encontrado em outros estudos. É possível que isto se deva ao fato do Everolimo ter interação com anticonvulsivantes, como a Fenitoína, Carbamazepina e Fenobarbital, medicamentos utilizados pelos pacientes do presente estudo. É necessário um maior número de pacientes e maior tempo de acompanhamento para definir fatores que podem determinar a resposta e a eficácia do uso do everolimo.