

# Uso de Tocilizumab y Lomustina en Neoplasias Intracraneales: Reporte de Caso.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias > Diagnóstico > Histopatología > Tumores benignos > Sarcomas > Tocilizumab > Lomustina

MVZ José Antonio Bautista Gómez<sup>1</sup>  
MV Yuri Xiomara Ramirez Delgado<sup>1</sup>  
MVZ Alfonso Gonzalez Sanchez<sup>2</sup>  
MVZ Esp. Humberto Morales Castro<sup>1</sup>  
MVZ Hector Hugo Miranda García<sup>1</sup>  
eMVZ Andrea Ugarte Vázquez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Neurología y Rehabilitación Veterinaria (INREVET),  
Telefono: 55 2894 7405. [a.bautista.g@gmail.com](mailto:a.bautista.g@gmail.com)  
<sup>2</sup>Hospital Veterinario PEQUES-Oncología  
<sup>3</sup>Siempre Animal.

## Resumen

La incidencia de tumores intracraneales de origen primario tanto en perros como en gatos puede ocasionar alteraciones neurológicas que se desencadenan debido a la falla de mecanismos compensatorios y a las lesiones neoplásicas secundarias como edema peritumoral, neuroinflamación y hemorragia intracraneal, lo cual, conlleva a un aumento de la presión intracraneal. El glioma es una neoplasia primaria neuroepitelial asociada al cromosoma CFA y se diagnostica mediante resonancia magnética (RM). Actualmente, el tratamiento de estas neoplasias ha avanzado gracias a la combinación de agentes quimioterapéuticos, radioterapia y cirugía. La lomustina, al disminuir la viabilidad de las células de glioma canino, y el Tocilizumab, que bloquea el receptor IL-6, están implicados en la inhibición de la activación transcripcional de genes que favorecen el desarrollo tumoral, proliferación, supervivencia, invasión y angiogénesis. Por esta razón, se propuso la combinación de Lomustina + Tocilizumab en el tratamiento del glioma intracraneal. Este enfoque se llevó a cabo en el Instituto de Neurología y Rehabilitación Veterinaria (INREVET), tratando a un paciente bulldog con

historial de crisis en racimo y estado epiléptico. El diagnóstico por resonancia magnética reveló un Oligodendroglioma grado III ubicado en el hemisferio derecho, generando edema y desplazamiento de la línea media. Se estableció un protocolo terapéutico que consistió en lomustina 70mg/m<sup>2</sup> cada 21 días durante 4-6 ciclos, Tocilizumab 12mg/kg cada 8 semanas mediante infusión de rango constante (IRC) durante 1 hora, y prednisona (Meticorten<sup>®</sup>) 1mg/kg cada 12 horas. En el control de RM al día 88 de tratamiento, se observó una disminución del edema peritumoral, corrección de la hernia subfalcina y reducción del realce de contraste. Además, el paciente experimentó crisis convulsivas a intervalos de 21 días. En conclusión, la combinación de Lomustina + Tocilizumab demostró una reducción de la lesión según la RM.

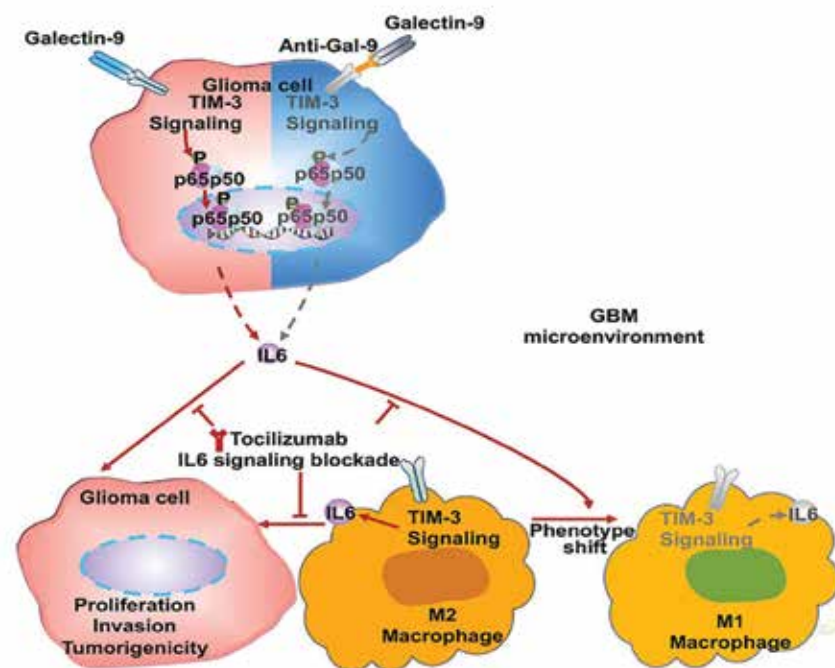
## Introducción

Los tumores primarios intracraneales (TPI) son una causa común de disfunción neurológica y muerte en perros y gatos.<sup>1</sup> Representan del 2-5% de todos los tipos de cáncer en perros con una incidencia de 14.5 casos por 100, 000<sup>2</sup>. El glioma (astrocitomas, oligodendrogliomas y gliomas indiferenciados) son sobreexpresados en varias razas braquicéfalas incluidas, bóxers, bulldog francés e inglés.<sup>3,4</sup> Un locus en el cromosoma canino (CFA) 26 se ha asociado fuertemente con el riesgo de glioma en múltiples razas de perros, y el mapeo regional revela variantes de un solo nucleótido en tres genes: DENR, CAMKK2 y P2RX7, que están altamente asociados con la susceptibilidad a los gliomas.<sup>5</sup>

Cuando los mecanismos autorreguladores compensatorios del cerebro se comprometen, los signos clínicos secundarios a la hipertensión intracraneal, el edema peritumoral, neuroinflamación y hemorragia intracraneal, son visibles, siendo las convulsiones la manifestación clínica más frecuente en neoplasias intracraneales y son observadas en el 50% de perros con tumores prosencefálicos. La resonancia magnética (RM) es el método de diagnóstico de elección para neoplasias intracraneales.<sup>6,7</sup> Los hallazgos en resonancia magnética de gliomas en perros incluyen la presencia de bordes bien diferenciados, masas intraaxiales redondas u ovoides, con señal hipointensa en T1 (T1W) e hiperintenso en T2 (T2W) con relación a la materia gris y varios grados de realce de contraste. También se informan características adicionales en la RM, como estructuras quísticas, vacíos de señal de eco en con recuperación de gradiente (RGE) y edema perilesional.<sup>8</sup> Los avances recientes en el tratamiento de los gliomas intracraneales caninos han

sido impulsados por una combinación de tratamiento como cirugía, quimioterapia y radioterapia, junto con el reconocimiento del glioma canino con un modelo traslacional confiable para el glioma humano.<sup>9,10</sup> La lomustina (1-(2-Cloretil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea, CCNU) es un agente alquilante a base de nitrosourea que sufre hidrólisis a metabolitos reactivos y ejerce sus efectos mediante alquilación, entrecruzamiento y carbamilación. Los estudios in vitro han demostrado que el tratamiento con Lomustina produce una disminución de la viabilidad de las células de glioma canino similar a la informada para las líneas celulares de glioma humano.<sup>11</sup> Los miembros de la familia de proteínas STAT (transductor de señal y activador de la transcripción) son transductores importantes de muchas citocinas y factores de crecimiento en prácticamente todos los tumores, está bien aceptado que STAT3 sirve como un objetivo posterior de IL-6, que induce la activación de STAT3 y la activación transcripcional de genes diana que están implicados en todo el desarrollo del tumor y en la proliferación, supervivencia, invasión y angiogénesis (*Fig 1*).<sup>12</sup> En un sentido amplio, datos respaldan que la aplicación de un anticuerpo monoclonal bloquea la vía de hipoxia-IL6-p-STAT3-MIR155-3P-CREBF-CREB3-ATG5. Se han hecho varios intentos para regular terapéuticamente la actividad promotora autofágica de la IL6, y el Tocilizumab, un nuevo anticuerpo monoclonal inyectable para la artritis reumatoide que se dirige a la IL-6, podría lograr este efecto terapéutico mediante un bloque específico del receptor IL-6.<sup>13</sup> El siguiente reporte de caso describe el uso en combinación de Lomustina + Tocilizumab en el tratamiento de glioma intracraneal y su evaluación por resonancia magnética. ▶





**Figura 1:** Mecanismo de acción de Tocilizumab. TIM-3 regula su expresión mediante la activación de NF-κB, el Tocilizumab bloquea el circuito de retroalimentación inhibiendo IL-6. Tomado de: Guo Q, Shen S, Guan G, Zhu C, Zou C, Cao J, Cheng W, Xu X, Yu J, Lin Z, Wang G, Chen L, Cheng P, Wu A. Cancer cell intrinsic TIM-3 induces glioblastoma progression. *iScience*. 2022 Oct 10;25(11):105329

### Caso Clínico.

Se presenta al Instituto de Neurología y Rehabilitación Veterinaria (INREVEVET) un Bulldog Inglés hembra de 6 años de edad, con historia clínica de crisis en racimo (dos o más crisis convulsivas con recuperación de consciencia) con evolución ha estado epiléptico (dos crisis convulsivas sin recuperación de la consciencia), se realizaron estudios de laboratorio con valores en hemograma, química sanguínea y uroanálisis sin cambios relevantes. Después de la resolución del estado epiléptico, se llevó a cabo un estudio de resonancia magnética. Se indujo la sedación con Propofol (Movelox Baxter 200 mg/ml) en dosis de 2-4 mg/kg IV, seguida de mantenimiento con isoflurano (CAM 2-4%). Los pacientes fueron colocados en decúbito esternal y se utilizó un resonador abierto de 0.25T (ESAOTE VET MR grande 0.25, Software EVO 16), con múltiples secuencias (T1W, T2W, FLAIR, T2W) en planos múltiples (sagital, dorsal, transversal). Se administró gadolinio (Dotarem 0.5mmol/ml) como medio de contraste, a una dosis de 0.05-0.1 mmol/kg IV.

### Hallazgos en Resonancia Magnética

En las imágenes de resonancia magnética, se identificó una masa en el hemisferio derecho con características específicas. En las imágenes ponderadas en T2W y FLAIR, la masa mostraba hiperintensidad, acompañada de edema peritumoral (*Fig. 1-a*), infiltración amorfa en la sustancia blanca, pobre diferenciación entre la sustancia blanca y desplazamiento de la línea media (hernia subfalcina), lo que obliteraba el ventrículo lateral derecho y el cuerpo calloso (*Fig. 2-a*). Tras la administración de contraste, se observó realce homogéneo con múltiples zonas hipointensas (*Fig. 3-a*). Según los resultados descritos por Amphimaque *et al.*, 2022, el marcado realce de contraste, con cierto patrón de anillo, la presencia de estructuras quísticas tumorales y áreas de necrosis en la resonancia magnética sugirieron un diagnóstico de Oligodendroglioma (OG III). ▶

### Tratamiento

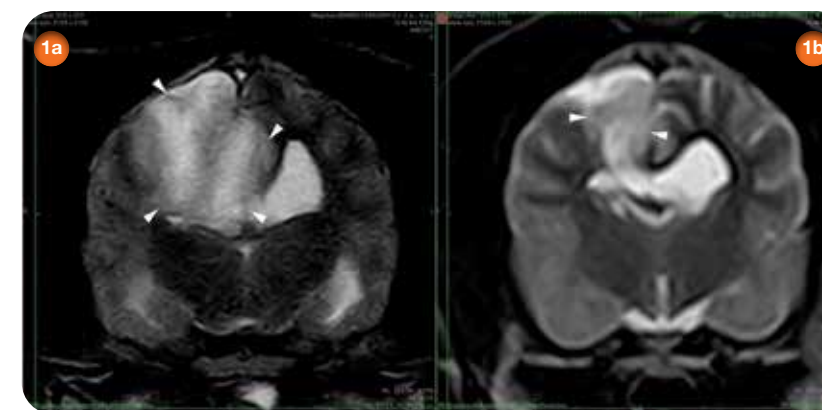
Se instauró un protocolo quimioterapéutico basado en lomustina (70mg/m<sup>2</sup>) con intervalo de administración de 21 días en 4-6 tomas<sup>15</sup>, Tocilizumab (RoActema® 200mg/10ml) con una dosificación de 12mg/kg<sup>16</sup> cada 8 semanas en infusión de rango constante (IRC) de 1 hora; prednisona (Meticorten®) 1mg/kg cada 12 horas. Fármacos anticonvulsivos: levetiracetam LEV (Keppra®) 30mg/kg cada 8 horas; topiramato TPM (Aurax®) 2.5mg/kg cada 12 horas.

### Resultados

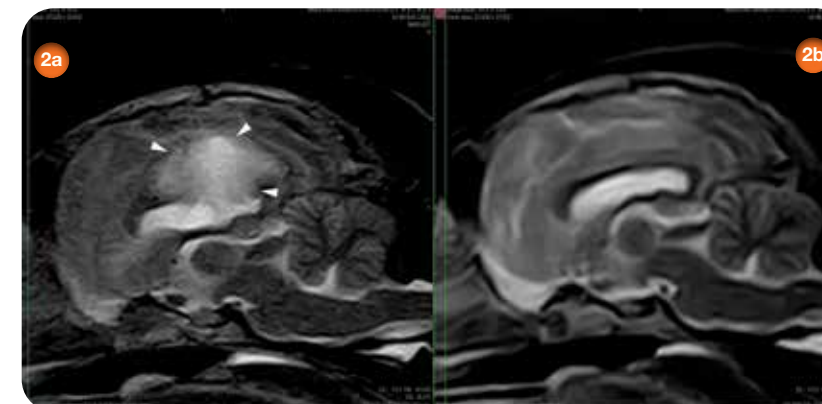
Se realizó estudio de resonancia control al día 88 post diagnóstico, en las cuales se apreció disminución del edema peritumoral, corrección de la hernia subfalcina y diferenciación de la sustancia gris y blanca (*Fig. 1-b*), ligera obliteración del ventrículo lateral derecho (*Fig. 2-b*), aun persistiendo el realce de contraste con menor intensidad respecto al estudio inicial (*Fig. 3-c*). La paciente continuaba con crisis convulsivas focales y crisis tónico clónico-generalizadas con una media de 21 días (intervalo de 15-23 días). La paciente ingresó en estado epiléptico por segunda ocasión, al día 98 de su presentación inicial, por este motivo, tutores optan por eutanasia.

### Discusión

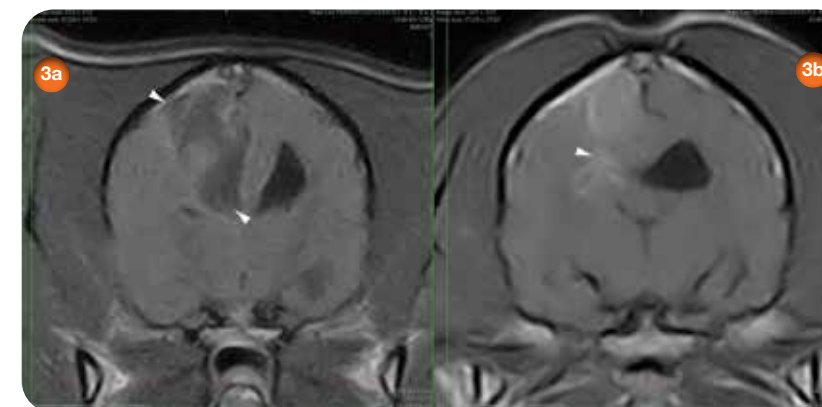
La cría selectiva de perros domesticados ha resultado en una alta incidencia de tumores cerebrales espontáneos. Entre los tumores primarios que desarrollan los perros se encuentran los meningiomas, astrocitomas, glioblastomas (GBM), oligodendrogliomas, tumores de plexo coroideo, adenomas



**Fig 2.** Trans T2W



**Fig 3.** Sag T2W



**Fig 4.** Trans T1 post contraste

hipofisarios, entre otros. Se ha observado una mayor frecuencia de gliomas en razas braquicéfalas derivadas del bulldog ancestral, como el Boxer, Bulldog Inglés, Bulldog Francés y el Boston Terrier, con porcentajes que oscilan entre el 48% y el 78%.

Los signos clínicos más comunes asociados con los tumores intracraneales en perros son las crisis convulsivas. Se estima que entre el 50% y el 75% de los perros con tumores cerebrales presentan epilepsia estructural, y en casos de gliomas cerebrales, este porcentaje puede alcanzar del 62% al 92%. ▶



El mecanismo subyacente de las convulsiones secundarias a tumores cerebrales es complejo y aún no se comprende completamente, involucrando posibles distorsiones físicas del parénquima cerebral, desequilibrios de neurotransmisores, compromiso vascular, entre otros factores.



La resonancia magnética se ha establecido como una herramienta diagnóstica crucial en medicina veterinaria. Los protocolos de adquisición de resonancia magnética deben incluir imágenes T2W y T1W multiplanares, imágenes antes y después de la administración de contraste, secuencias FLAIR y T2\*GRE. Estos protocolos permiten una mejor caracterización de las lesiones cerebrales, facilitando la diferenciación entre etiologías neoplásicas y no neoplásicas, así como la priorización de diagnósticos diferenciales.



En cuanto a los enfoques terapéuticos, la temozolamida oral y la lomustina oral son los más documentados, aunque la evidencia sobre su eficacia es limitada y parecen tener algún efecto positivo sobre la supervivencia en comparación con el tratamiento paliativo.

En conclusión, la combinación de Lomustina + Tocilizumab ha mostrado una reducción de la lesión por resonancia magnética en un caso descrito. Sin embargo, se necesitan más estudios y diseños estandarizados que evalúen los efectos a mediano y largo plazo de esta combinación de quimioterapia en gliomas intracraneales de perros en México ■

## Bibliografía.

1. Miller, A.D., Miller, C.R., Rossmeisl, J.H. 2019. Canine primary intracranial cancer: a clinicopathologic and comparative review of glioma, meningioma, and choroid plexus tumors. *Front. Oncol*, 9, 1151.
2. Dorn, C.R., Taylor, D.O., Frye F.L., Hibbard, H.H. 1968. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. I Methodology and description of cases. *J Natl Cancer Inst.* 40:295-305.
3. Snyder, J.M., Shofer, F.S., Van Winkle, T.J., Massicotte, C. 2006. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med.* 20:669-75.
4. José-López, R., Gutierrez-Quintana, R., de la Fuente, C. Manzanilla, E.G. Suñol, A., Castro, D.P., Añor, S., Sánchez-Masian, D., Fernández-Flores, F., Ricci, E., 2021. Clinical features, diagnosis, and survival analysis of dogs with glioma. *J. Vet. Intern. Med.* 35, 1902-1917.
5. Truve, K., Dickinson, P., Xiong, A., York, D., Jayashankar, K., Pielberg, G. 2016. Utilizing the dog genome in the search for novel candidate genes involved in glioma development-genome wide association mapping followed by targeted massive parallel sequencing identifies a strongly associated locus. *PLoS Genet.* 12: e1006000
6. Trofimov, A., Dobrzenieck, M., Bragin, D.E. 2020. Cerebral Arterial Compliance in Polytraumatized Patient with Cerebral Vasospasm. *Acta Neurochir Suppl.* 127:185-190
7. Shores A 1993. A Magnetic resonance imaging. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 23:437-459.
8. Young, B.D., Levine, J.M., Porter, B.F. 2011. Magnetic resonance imaging features of intracranial astrocytomas and oligodendrogliomas in dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 52:132-141.
9. Dickinson, P.J., 2014. Advances in diagnostic and treatment modalities for intracranial tumors. *J Vet Intern Med.* 28:1165—85.
10. Jose-Lopez, R. 2023. Chemotherapy for treatment of intracranial glioma in dogs. *Front Vet. Sci.* 10:1273122
11. Boudreau, C.E., York, D., Higgins R.J., LeCouteur, R.A., Dickinson, P.J. 2017. Molecular signalling pathways in canine gliomas. *15:133-50.*
12. Greenhill, C.J., Rose-John, S., Lissilaa, R., Ferlin, W., Ernst, M., Hertzog, P.J., Mansell, A., Jenkins, B.J. 2011. IL-6 trans signaling modulates TLR4-dependent inflammatory responses via STAT3. *J Immunol*;186:1199-208.

13. Xue, H., Yuan, G., Guo, X., Liu, Q., Zhang, J., Gao, X., ... Li, G. 2016. A novel tumor-promoting mechanism of IL6 and the therapeutic efficacy of tocilizumab: Hypoxia-induced IL6 is a potent autophagy initiator in glioblastoma via the p-STAT3-MIR155-3p-CREBRF pathway. *Autophagy*, 12(7), 1129–1152.

14. Amphimaque, B., Durand, A., Oevermann, A., Vidondo, B., Schweizer, D. 2022. Grading of oligodendroglioma in dogs based on magnetic resonance imaging. *J Vet Intern Med.* Nov;36(6):2104-2112

15. Moirano, S.J., Dewey, C.W., Wright, K.Z., Cohen, P.W. 2018. Survival times in dogs with presumptive intracranial gliomas treated with oral lomustine; a comparative retrospective study (2008-2017). *Vet Comp Oncol.* 16:459-66

16. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, Armangue T, Benseler SM, Cellucci T, Deiva K, Gallentine W, Gombolay G, Gorman MP, Hacoheh Y, Jiang Y, Lim BC, Muscal E, Ndong A, Neuteboom R, Rostásy K, Sakuma H, Sharma S, Tenenbaum SN, Van Mater HA, Wells E, Wickstrom R, Yeshokumar AK, Irani SR, Dalmau J, Lim M, Dale RC. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Jul 22;8(5):e1052.

17. Smith, C.J., Perfetti, T.A., Chokshi, C., Venugopal, C., Ashford, J, W., Sing, S.K. 2024. Risk factors for glioblastoma are shared by other brain tumor types. *Hum Exp Toxicol.* Jan-Dec; 43:960327124141796

18. Moirano, S.J.; Dewey, C.W.; Wright, K.Z.; Cohen, P.W. 2018. Survival times in dogs with presumptive intracranial gliomas treated with oral lomustine: A comparative retrospective study (2008–2017). *Vet. Comp. Oncol.* 16, 459–466

19. Pons-Sorolla, M., Dominguez, E., Czopoxicz, M., Suñol, A., Maeso Ordás, C., Morales Moliner, C., Pérez Soteras, M., Mntoliu, P. 2022. Clinical and Magnetic Resonance Imagint (MRI) Features, Tumour Localisation, and Survival of Dogs with Presumptive Brain Gliomas. *Vet Sci.* May 27;9(6):257.

20. Liebel, F.X.; Smith, P.M. 2014. Cental nervous system neoplasia. *FOCUS*, 36, 24–29.

21. Nagashima, N.; Tanaka, K.; Sasayama, T.; Irino, Y.; Sato, N.; Takeuchi, Y.; Kyotani, K.; Mukasa, A.; Mizukawa, K.; Sakata, J. 2016. Diagnostic value of glutamate with 2-hydroxyglutarate in magnetic resonance spectroscopy for IDH1 mutant glioma. *Neuro Oncol.* 18, 1559–1568.

22. Johnson, K.A., Sutherland-Smith, J., Oura, T.J, Sato, A.F., Barton, B. 2023. Rapid brain MRI protocols result in comparable differential diagnoses versus a full brain protocol in most canine and feline cases. *Vet Radiol Ultrasound.* Jan;64(1):86-94.

23. Wisner, E.R.; Dickinson, P.J.; Higgins, R.J. 2011. Magnetic resonance imaging features of canine intracranial neoplasia. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 52 (Suppl. S1), S52–S61

24. Bentley, R.T. 2015. Magnetic resonance imaging diagnosis of brain tumors in dogs. *Vet. J.* 205, 204–216.