

Respuesta a everolímús en pacientes con astrocitoma de células gigantes asociado al complejo esclerosis tuberosa

M. Elena Mateos-González, Eduardo López-Laso, Josefina Vicente-Rueda, Rafael Camino-León, Joaquín A. Fernández-Ramos, M. Auxiliadora Baena-Gómez, M. José Peña-Rosa

Introducción. Los astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA) se presentan en el 5-20% de los pacientes con complejo esclerosis tuberosa (CET) y son los tumores cerebrales más comunes en el CET. Son tumores benignos, de estirpe glioneural, que se desarrollan fundamentalmente en las primeras dos décadas de la vida, en general cercanos al foramen de Monro, y pueden ocasionar hidrocefalia e hipertensión intracraneal. Constituyen la principal causa de muerte en el CET. Recientemente, los inhibidores mTOR han demostrado ser una alternativa terapéutica a la resección quirúrgica.

Objetivo. Describir nuestra experiencia con everolímús para el tratamiento de pacientes con SEGA y CET.

Pacientes y métodos. Estudio prospectivo de la respuesta de los pacientes con CET y al menos un SEGA en crecimiento.

Resultados. Recibieron tratamiento tres mujeres y tres varones con una edad media de 12,3 años. Un paciente había sido previamente intervenido quirúrgicamente por SEGA con hidrocefalia. El diámetro máximo medio del SEGA al inicio del tratamiento era de 15,3 mm (rango: 11,3-24,8 mm). Se inició tratamiento con everolímús, 2,5 mg/día por vía oral en pacientes con superficie corporal < 1,2 m² y 5 mg/día en pacientes con superficie corporal > 1,2 m². Dos pacientes presentaron hipertrigliceridemia; uno, anorexia; otro, un afta; y una paciente, amenorrea. La reducción media del volumen del SEGA a los tres meses de tratamiento fue del 46%, y la reducción se mantuvo estable en controles posteriores (6-25 meses).

Conclusiones. El tratamiento con everolímús disminuye el tamaño de los SEGA asociados a CET con un perfil de seguridad adecuado, y constituye una alternativa a la cirugía en casos seleccionados.

Palabras clave. Astrocitoma de células gigantes subependimario. Complejo esclerosis tuberosa. Everolímús. Glioma de bajo grado. Hamartomas. Inhibidor mTOR.

Introducción

El complejo esclerosis tuberosa (CET; OMIM 191100) es una enfermedad multisistémica de herencia autosómica dominante con expresividad variable caracterizada por el desarrollo de hamartomas en distintos órganos [1,2]. Se estima que su prevalencia es de un caso por cada 5.800 recién nacidos vivos [3]. Los genes afectados en los pacientes con CET son el *TSC1* y el *TSC2*, que codifican para las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente [4,5]. El 65-80% de los casos de CET se deben a mutaciones *de novo* en dichos genes [6,7]. La hamartina y la tuberina forman un complejo que inhibe la vía de señalización de la diana de la rapamicina en las células de mamífero (mTOR) [8,9]. La mutación de estas proteínas genera niveles elevados de rheb-GTP, una GTPasa de la familia ras que interacciona con el complejo 1 de la diana de la rapamicina en las células de mamífero (mTORC1), causando su activación constitutiva [10]. Esta vía desempeña un papel crítico en la síntesis de proteínas responsables de la

regulación del metabolismo, la migración, la diferenciación y la proliferación celular [11].

Estos conocimientos han permitido avanzar hacia el desarrollo de nuevos tratamientos para algunas de las manifestaciones del CET, como los astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA) [12]. La prevalencia de SEGA en los pacientes con CET oscila, dependiendo de las series, entre el 5-20% [13,14]. Estos tumores de bajo grado pueden detectarse intraútero, aunque lo habitual es que aparezcan durante la infancia o adolescencia, y es raro que los SEGA comiencen como nueva manifestación después de los 20 años [2].

El inhibidor selectivo de mTOR everolímús se une a la proteína intracelular FKBP-12, formando un complejo que inhibe la actividad del mTORC1 [15, 16]. De este modo, pueden reducirse la proliferación celular y la angiogénesis relacionadas con el desarrollo de SEGA asociados a CET [14]. A continuación describimos la experiencia de nuestro centro con este fármaco para el tratamiento de pacientes pediátricos con SEGA.

Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, IMIBIC (M.E. Mateos-González, E. López-Laso). Unidad de Oncología Pediátrica (M.E. Mateos-González, M.A. Baena-Gómez, M.J. Peña-Rosa), Unidad de Neurología Pediátrica (E. López-Laso, R. Camino-León, J.A. Fernández-Ramos), Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y sus Especialidades; Unidad de Radiología Pediátrica (J. Vicente-Rueda); Unidad de Gestión Clínica de Radiodiagnóstico; Hospital Universitario Reina Sofía. Grupo clínico vinculado CIBERER-ISCIII (E. López-Laso, R. Camino-León). Córdoba, España.

Correspondencia:

Dr. Eduardo López Laso. Unidad de Neurología Pediátrica. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Avda. Menéndez Pidal, s/n. E-14004 Córdoba.

Fax:

+34 957 010 017.

E-mail:

eduardo.lopez.sspa@juntadeandalucia.es

Aceptado tras revisión externa: 30.09.14.

Cómo citar este artículo:

Mateos-González ME, López-Laso E, Vicente-Rueda J, Camino-León R, Fernández-Ramos JA, Baena-Gómez MA, et al. Respuesta a everolímús en pacientes con astrocitoma de células gigantes asociado al complejo esclerosis tuberosa. Rev Neurol 2014; 59: 497-502.

© 2014 Revista de Neurología

Pacientes y métodos

Se estudió prospectivamente la respuesta a everolímús de los pacientes diagnosticados de CET con al menos una lesión compatible con SEGA en la que se hubiera objetivado su crecimiento. Los pacientes habían sido diagnosticados de CET en los últimos 10 años en la unidad de neuropediatría de nuestro centro por los criterios vigentes al inicio de este estudio [17], y debían estar en seguimiento en el momento de su cierre. Para su diagnóstico, los SEGA se identificaron mediante resonancia magnética (RM) como lesiones iso/hipointensas en secuencias ponderadas en T_1 e hiperintensas en secuencias T_2 , con captación de gadolinio y de un diámetro máximo ≥ 10 mm. Se definió como SEGA en crecimiento al aumento del tamaño del SEGA, comparado con el tamaño basal, en al menos dos RM sucesivas. Los pacientes no debían presentar signos de hipertensión intracraneal que precisara cirugía urgente en el momento de incluirse en el estudio.

Hasta la aprobación del everolímús por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el fármaco se administró para uso compasivo. Se requirió consentimiento informado de los tutores de los pacientes. Todas las muestras se obtuvieron de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2000.

Antes de iniciar el tratamiento se realizaron las siguientes pruebas complementarias: electrocardiograma, ecocardiograma, electroencefalograma, ecografía abdominal, hemograma, estudio de coagulación, determinación de inmunoglobulinas, serología para virus de las hepatitis A, B y C, virus de la inmunodeficiencia humana y virus asociados a inmunosupresión, bioquímica sérica (incluyendo iones, función renal y hepática, glucemia en ayunas, fosfato, magnesio, calcio, colesterol y triglicéridos) y aclaramiento de creatinina.

Se administró everolímús por vía oral en una dosis inicial de 2,5 mg/día a los pacientes con una superficie corporal $\leq 1,2$ m² y de 5 mg/día a aquellos pacientes con una superficie $> 1,2$ m² [18].

Tras iniciar el tratamiento, se realizaron controles analíticos, incluyendo niveles de everolímús, y clínicos cada 15 días durante tres controles consecutivos, y después cada 30 días, y se espaciaron posteriormente a 45 y 60 días si no se detectaban complicaciones que requirieran un seguimiento más frecuente. También se monitorizaron más estrechamente los niveles de everolímús tras cualquier cambio en su dosis o en el caso de alguna modificación del tratamiento concomitante con fármacos inhibidores o inductores del CYP3A4.

Se ajustó la dosis de everolímús para obtener una concentración sanguínea del fármaco de 5-15 ng/mL determinada mediante un inmunoensayo de quimioluminiscencia a través del analizador Architect® (Abbott Diagnostics) [18].

El primer control de RM se realizó entre los dos y cuatro meses del inicio del tratamiento. Después se repitieron los controles cada tres meses aproximadamente hasta alcanzar la estabilización del tamaño del SEGA. A partir de ese momento se espaciaron los controles de imagen a cada 6-12 meses.

Se recogió información sobre variaciones en la frecuencia de las crisis epilépticas y del comportamiento, así como de otras manifestaciones de CET.

Se recogieron los efectos adversos atribuibles al fármaco y la administración concomitante de otros tratamientos.

Resultados

De 17 pacientes diagnosticados de CET, seis mostraron lesiones que cumplían criterios de SEGA en crecimiento. En dos de los pacientes con SEGA se había realizado un estudio genético previamente, y en uno de ellos se detectó una mutación *de novo* en el gen *TSC2*, mientras que en el otro paciente no se identificaron mutaciones en *TSC1* ni en *TSC2*.

Recibieron tratamiento con everolímús tres varones y tres mujeres, con una edad media de 12,3 años (rango: 4-17 años) a su inicio. Un paciente había sido intervenido en dos ocasiones por SEGA complicado con hidrocefalia.

Tres pacientes presentaban un SEGA y tres pacientes dos SEGA (en dos, bilaterales, y en uno, unilaterales). Su localización fue en el ventrículo lateral derecho en siete casos y en el izquierdo en dos.

Los pacientes siguieron tratamiento con los siguientes fármacos antiepilépticos durante la terapia con everolímús: topiramato, levetiracetam, clobazam, lamotrigina y ácido valproico. Sólo uno de los pacientes presentaba epilepsia refractaria al inicio del tratamiento con el inhibidor de mTOR.

Manifestaban retraso madurativo leve a moderado cinco pacientes. Cuatro asociaban angiomiolipomas renales, todos ellos < 1 cm de diámetro, y cinco, angiofibromas faciales. Un paciente presentaba poliquistosis renal; dos, múltiples quistes renales de distribución corticomedular < 2 cm, y otro, un quiste renal aislado < 1 cm. Un paciente mostraba un rabdomioma cardíaco de 7×5 mm próximo a la válvula tricúspide, sin repercusión hemodinámica.

La media del diámetro máximo de los SEGA al inicio del tratamiento fue de 15,3 mm (rango: 11,3-

24,8 mm). El volumen medio de los SEGA al inicio del tratamiento fue de $0,84 \text{ cm}^3$ (rango: $0,24\text{-}2,12 \text{ cm}^3$). El primer control del volumen de los SEGA se realizó entre los dos y cuatro meses (media: tres meses) del inicio del tratamiento (Figura).

En todos los pacientes se redujo el volumen de los SEGA, y fue más evidente la reducción en el primer control radiológico tras iniciarse el everolímús. Se halló una reducción media de $0,416 \text{ cm}^3$ (rango: $0,056\text{-}0,85 \text{ cm}^3$). La reducción media del tamaño de los SEGA fue del 46% (rango: 16-77%), y la reducción en los controles posteriores durante el tiempo de seguimiento en tratamiento se mantuvo estable. La reducción fue $\geq 30\%$ en cinco pacientes (83%), y $> 70\%$, en dos (el 33%, expresado sobre el total de pacientes tratados).

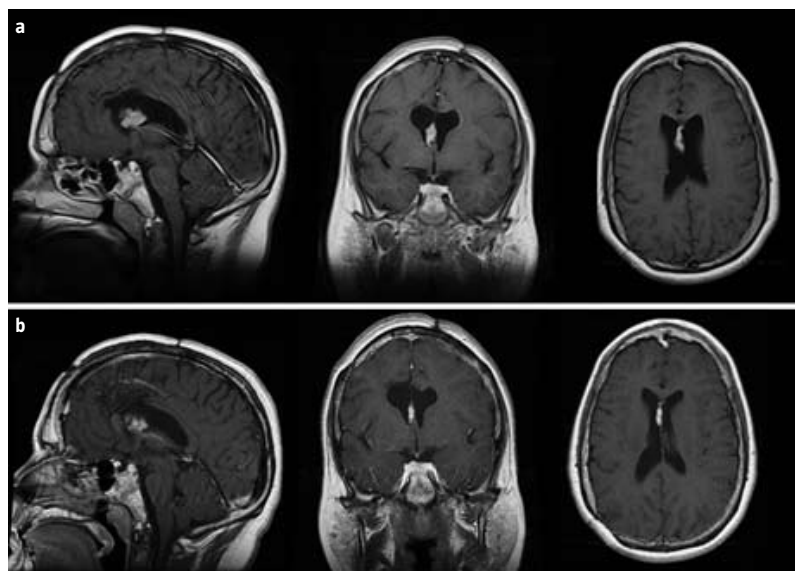
La duración media del tratamiento con everolímús fue de 16 meses (rango: 6-25 meses). Durante el período de seguimiento ningún paciente desarrolló nuevas lesiones compatibles con SEGA o empeoramiento de la hidrocefalia. Tampoco se observó crecimiento de los SEGA durante el tratamiento con everolímús. Ningún paciente requirió cirugía u otro tratamiento para el SEGA además del everolímús. En un paciente se suspendió el tratamiento al alcanzar una reducción estable del volumen del SEGA tras un año de tratamiento con everolímús por deseo de sus padres, pero precisó su reintroducción seis meses después al evidenciarse nuevamente un crecimiento del tumor.

Se observaron variaciones en las concentraciones de everolímús que pueden atribuirse al uso concomitante de inductores del citocromo CYP3A4, y por variabilidad intrapaciente e interpaciente. Dos pacientes presentaron hipertrigliceridemia durante la administración de everolímús; uno, disminución del apetito; otro, un afta oral; y una paciente, amenorrea. Estos eventos fueron de grado 1-2, y se requirieron ajustes de la medicación en dos pacientes. Ninguno constituyó un efecto adverso grave. En ningún paciente tuvo que interrumpirse el tratamiento debido a los efectos adversos. Todos se han descrito como posibles efectos adversos del everolímús [18].

Se observó una disminución del número de crisis epilépticas en el paciente con epilepsia refractaria cuando sus niveles plasmáticos se encontraban por encima de 10 ng/mL . Asimismo, se observó disminución en el número y extensión de los angiofibromas faciales en todos los pacientes afectados. No se observaron cambios en el tamaño de los angiomiolipomas renales ni del rabdomioma cardíaco.

En la paciente en que se suspendió el tratamiento con everolímús y se reintrodujo posteriormente por crecimiento del tumor, se obtuvo una disminu-

Figura. a) Imágenes ponderadas en T_1 con administración de gadolinio en planos sagital, coronal y axial de un paciente que había sido intervenido previamente de SEGA en dos ocasiones con resección parcial; a los cuatro años de la intervención se observó crecimiento del resto tumoral situado próximo al foramen de Monro derecho y al septo pelúcido de un tamaño de $17,8 \times 9,6 \times 24,8 \text{ mm}$; b) Control del mismo paciente a los cuatro meses de tratamiento con everolímús; se observa disminución del tamaño del resto tumoral en las tres secuencias: $13,7 \times 4,8 \times 18,2 \text{ mm}$.



ción del tamaño del SEGA derecho del 28,6% y del izquierdo del 48% en el primer control realizado a los cuatro meses de reiniciar el tratamiento. No se objetivaron efectos adversos con la reintroducción del fármaco.

Discusión

Los SEGA son tumores de estirpe glioneural de grado I de la Organización Mundial de la Salud de crecimiento habitualmente lento y circunscrito que no regresan espontáneamente [14]. Generalmente aparecen asociados a CET, aunque se han descrito fuera de este contexto, y estos casos pueden representar una forma *frustra* de CET [19]. Los SEGA constituyen la principal causa de muerte en el CET en pacientes menores de 20 años [13,20].

Se considera que los SEGA tienen su origen en los nódulos subependimarios, en especial en aquellos localizados en la pared de los ventrículos laterales, próximos a los forámenes de Monro, por lo que al crecer, pueden llegar a dificultar la circulación del líquido cefalorraquídeo, causando un au-

mento del tamaño de los ventrículos, hidrocefalia e hipertensión intracraneal [21]. Otras localizaciones menos frecuentes son el atrio de los ventrículos laterales, las astas temporales, el cuarto ventrículo y el tercer ventrículo. Para su diagnóstico, estas lesiones deben medir más de 10 mm de diámetro y existir crecimiento constatado en controles seriados de imagen o hidrocefalia progresiva asociada [22,23]. Un tercio de los SEGAs son bilaterales [24]. En la tomografía computarizada son lesiones iso o levemente hipertenues, con escasas calcificaciones [25]. Mediante RM se muestran como tumores iso/hipointensos en secuencias ponderadas en T_1 e hiperintensos en secuencias T_2 , con una marcada, pero no homogénea, captación de gadolinio [22]. Histológicamente, los SEGAs y los nódulos subependimarios son muy similares, y se ha descrito la existencia de figuras mitóticas esporádicas en relación con el potencial de crecimiento en los primeros [26].

Debido a que pueden obstruir la circulación del líquido cefalorraquídeo, es recomendable en pacientes con CET realizar la monitorización del crecimiento del tumor mediante RM con gadolinio a partir de los 2 años de edad en intervalos de uno a tres años, y en un período inferior en los pacientes de menor edad, SEGAs grandes o en los que se objeque crecimiento, y en los individuos con afectación cognitiva importante que no puedan comunicar cambios sutiles en sus síntomas [2,22,27].

El tratamiento estándar de los SEGAs según las guías clínicas es su resección completa, aunque establecer cuál es el mejor momento para la intervención quirúrgica es controvertido [28,29]. Los SEGAs pueden requerir intervención terapéutica o un seguimiento más estrecho, tanto clínico como radiológico, si se produce un paulatino incremento del tamaño ventricular, cambios por otra parte inexplicados en el estado neurológico basal del paciente (como empeoramiento de la epilepsia), alteraciones visuales y empeoramiento de los problemas cognitivos y conductuales [26,30]. Una aproximación conservadora a estas situaciones sería la de observar y esperar, con una monitorización regular del crecimiento del tumor y de los síntomas. La cirugía se reservaría para aquellos casos en que las lesiones se hicieran sintomáticas [14,31]. Otra opción sería la resección del tumor en pacientes asintomáticos con lesiones compatibles con SEGAs en crecimiento detectadas en las pruebas de imagen de seguimiento con el fin de reducir la morbilidad, la mortalidad y el riesgo de recurrencia asociados a la resección de un SEGAs grande o sintomático [14,26,32]. Cuando aparece sintomatología aguda de hipertensión intracraneal, la cirugía se considera de elección [23,24].

Las complicaciones derivadas de la cirugía en los pacientes con SEGAs en el primer año de seguimiento alcanzaron el 48,9% en la revisión de Sun et al [32] y se atribuyeron, principalmente, a complicaciones inherentes al propio procedimiento quirúrgico. Según esta revisión, hasta el 12,8% de los pacientes precisó una reintervención en el primer año postoperatorio. En otras series, la morbilidad permanente o transitoria alcanza hasta el 20%, y la mortalidad posquirúrgica, el 10%, siendo mayor si el procedimiento se realiza de urgencia [20,27,28].

El uso de radiocirugía está prácticamente abandonado por el riesgo de segundas neoplasias, más aún en pacientes con CET que, por carecer de una copia de un gen supresor tumoral, poseen un riesgo incrementado de desarrollar tumores secundarios a la radiación [31].

En los casos de un SEGAs en el que se objeque su crecimiento en sucesivos controles de neuroimagen asociado a otras manifestaciones de CET o SEGAs múltiples o infiltrantes en que la resección completa se prevea poco probable, siempre y cuando no se precise una derivación de líquido cefalorraquídeo de forma inminente, y en aquellos pacientes sometidos a varios procedimientos neuroquirúrgicos, podría considerarse como alternativa a la cirugía el empleo de fármacos inhibidores de mTOR [24,30,31]. La inhibición de la vía de señalización mTORC1 interfiere con la traducción y síntesis de proteínas, reduciendo la actividad de la proteínasa ribosomal S6 (S6K1) y la proteína de unión 4E del factor de elongación eucariótico (4EBP-1), que regula las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis [8]. El primer inhibidor de mTOR empleado con éxito en individuos con lesiones asociadas a CET fue la rapamicina [33]. El everolimús es muy similar a la rapamicina en su composición química, y la diferencia estriba en la introducción de un grupo 2-hidroxi en la posición 40 que le confiere un ligero incremento de su biodisponibilidad y una menor vida media, con unos efectos adversos parecidos [31]. La eficacia y seguridad del everolimús se han evaluado en varios ensayos [18,34]. En estos ensayos se ha observado una reducción del tamaño del SEGAs $\geq 30\%$ respecto al tamaño basal en el 75% de los pacientes, y aproximadamente en un tercio de los pacientes, la reducción alcanzada ha sido al menos del 50% a los tres meses de iniciar el tratamiento [18,34,35]. La mayoría de los pacientes desarrollaron efectos adversos de grado 1-2 [18]. En nuestra serie se obtuvo una reducción del tamaño de los SEGAs $\geq 30\%$ en el 83% de los pacientes, y $> 70\%$ en un tercio de ellos, presentando efectos adversos cinco casos, todos de grado 1-2 con resolución posterior.

Según los estudios referidos, el everolímús consigue una regresión del tumor, aunque no de forma completa, con crecimiento de éste tras la suspensión del fármaco. Sólo se ha descrito en un caso crecimiento del SEGA durante el tratamiento [35]. En nuestros pacientes se obtuvo una regresión tumoral en todos los casos, sin progresión del tamaño de los SEGA durante el tratamiento en ninguno de ellos. El tiempo de crecimiento del tumor tras la suspensión del tratamiento no se ha establecido. En nuestros pacientes, en el único caso en que se suspendió la administración de everolímús se objetivó un leve crecimiento tumoral a los tres meses, que fue claramente evidente a los seis meses de la discontinuación del tratamiento. En la bibliografía se describe estabilidad del tamaño tumoral hasta nueve meses como máximo tras la suspensión del everolímús [35].

El tratamiento deberá mantenerse de forma crónica durante un tiempo aún no establecido, y queda por dilucidar si será suficiente el tratamiento farmacológico para controlar el crecimiento del tumor o si finalmente será precisa la cirugía [30]. Parece razonable mantener el tratamiento durante el período de mayor riesgo de crecimiento de los SEGA, hasta principios de la tercera década de la vida [24].

Se ha descrito mejoría en otras manifestaciones del CET en los pacientes tratados con everolímús, como sobre los angiomiolipomas renales, la linfangioleiomiomatosis pulmonar, los angiofibromas faciales y los rabdomiomas cardíacos, así como una disminución en el número de crisis epilépticas de estos pacientes [36-38]. Entre nuestros pacientes no se observaron cambios en el tamaño de los angiomiolipomas renales, aunque ello puede deberse a su pequeño tamaño (< 1 cm), en todos los pacientes que los presentaban. Tampoco se evidenció variación en el tamaño del rabdomioma cardíaco. Sin embargo, se obtuvo una respuesta positiva en el paciente con epilepsia refractaria, disminuyendo el número de crisis epilépticas con concentraciones plasmáticas de everolímús > 10 ng/mL, y en la extensión y número de los angiofibromas faciales en todos los pacientes que los exhibían.

El everolímús puede constituir una alternativa frente a la neurocirugía en determinados pacientes, en especial en aquellos con múltiples SEGA, localización profunda o en los que se prevea una resección incompleta con el consiguiente riesgo de crecimiento tumoral posterior [28,30]. También puede tener un beneficio añadido en aquellos pacientes con otras manifestaciones del CET. Su uso ha sido autorizado por la Food and Drug Administration estadounidense en 2010 y por la Agencia Europea del Medicamento un año más tarde para el trata-

miento de los SEGA y angiomiolipomas renales, y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en 2013 para el tratamiento de los SEGA en determinadas situaciones, como la existencia de contraindicación quirúrgica.

El tratamiento con everolímús como alternativa a la cirugía en los pacientes pediátricos con SEGA se ha tolerado bien y con escasos efectos secundarios de relevancia en nuestra serie. Este tratamiento ha reducido el tamaño de los SEGA de forma significativa mientras se ha mantenido en dichos pacientes.

Bibliografía

1. Baskin HJ. The pathogenesis and imaging of the tuberous sclerosis complex. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 936-52.
2. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657-68.
3. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615: 125-7.
4. Fryer AE, Chalmers A, Connor JM, Fraser I, Povey S, Yates AD, et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1987; 1: 659-61.
5. Kandt RS, Haines JL, Smith M, Northrup H, Gardner RJ, Short MP, et al. Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker for polycystic kidney disease. *Nat Genet* 1992; 2: 37-41.
6. Yates JR. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 1065-73.
7. Crino PB. The pathophysiology of tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010; 51 (Supl 1): S27-9.
8. Astrinidis A, Henske EP. Tuberous sclerosis complex: linking growth and energy signaling pathways with human disease. *Oncogene* 2005; 24: 7475-81.
9. Zhang H, Cicchetti G, Onda H, Koon HB, Asrican K, Bajraszewski N, et al. Loss of Tsc1/Tsc2 activates mTOR and disrupts PI3K-Akt signaling through downregulation of PDGFR. *J Clin Invest* 2003; 112: 1223-33.
10. Kwiatkowski DJ, Manning BD. Tuberous sclerosis: a GAP at the crossroads of multiple signaling pathways. *Hum Mol Genet* 2005; 14 (Suppl 2): S251-8.
11. Chan JA, Zhang H, Roberts PS, Jozwiak S, Wieslawa G, Lewin-Kowalik J, et al. Pathogenesis of tuberous sclerosis subependymal giant cell astrocytomas: biallelic inactivation of TSC1 or TSC2 leads to mTOR activation. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63: 1236-42.
12. Ruiz-Falcó Rojas ML. Actualización terapéutica en el complejo esclerosis tuberosa: el papel de los inhibidores de la vía mTOR. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 3): S19-24.
13. Adriaansen ME, Schaefer-Prokop CM, Stijnen T, Duyndam DA, Zonnenberg BA, Prokop M. Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature. *Eur J Neurol* 2009; 16: 691-6.
14. Goh S, Butler W, Thiele EA. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2004; 63: 1457-61.
15. Jozwiak J, Jozwiak S, Oldak M. Molecular activity of sirolimus and its possible application in tuberous sclerosis treatment. *Med Res Rev* 2006; 26: 160-80.
16. Sampson JR. Therapeutic targeting of mTOR in tuberous sclerosis. *Biochem Soc Trans* 2009; 37: 259-64.
17. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13: 624-8.
18. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1801-11.
19. Altermatt HJ1, Scheithauer BW. Cytomorphology of subependymal giant cell astrocytoma. *Acta Cytol* 1992; 36: 171-5.

20. Shepherd CW, Gomez MR. Mortality in the Mayo Clinic Tuberous Sclerosis Complex Study. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 615: 375-7.
21. Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19: 643-9.
22. Rovira A, Ruiz-Falcó ML, García-Esparza E, López-Laso E, Macaya A, Málaga I, et al. Recommendations for the radiological diagnosis and follow-up of neuropathological abnormalities associated with tuberous sclerosis complex. *J Neurooncol* 2014; 118: 205-23.
23. Roth J, Roach ES, Bartels U, Józwiak S, Koenig MK, Weiner HL, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 439-44.
24. Moavero R, Pinci M, Bombardieri R, Curatolo P. The management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis: a clinician's perspective. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 1203-10.
25. Nabbout R, Santos M, Rolland Y, Delalande O, Dulac O, Chiron C. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 370-5.
26. De Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C, Fohlen M, Pinard JM, Chiron C, et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? *Neurosurgery* 2007; 60: 83-9.
27. Clarke MJ, Foy AB, Wetjen N, Raffel C. Imaging characteristics and growth of subependymal giant cell astrocytomas. *Neurosurg Focus* 2006; 20: e5.
28. Beaumont TL, Limbrick DD, Smyth MD. Advances in the management of subependymal giant cell astrocytoma. *Childs Nerv Syst* 2012; 28: 963-8.
29. Nagib MG, Haines SJ, Erickson DL, Mastro AR. Tuberous sclerosis: a review for the neurosurgeon. *Neurosurgery* 1984; 14: 93-8.
30. Józwiak S, Nabbout R, Curatolo P; participants of the TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17: 348-52.
31. Campen CJ, Porter BE. Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) treatment update. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13: 380-5.
32. Sun P, Kohrman M, Liu J, Guo A, Rogerio J, Krueger D. Outcomes of resecting subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) among patients with SEGA-related tuberous sclerosis complex: a national claims database analysis. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 657-63.
33. Franz DN, Leonard J, Tudor C, Chuck G, Care M, Sethuraman G, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2006; 59: 490-8.
34. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, 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: 125-32.
35. Franz DN, Agricola KD, Tudor CA, Krueger DA. Everolimus for tumor recurrence after surgical resection for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2013; 28: 602-7.
36. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 817-24.
37. Tiberio D, Franz DN, Phillips JR. Regression of a cardiac rhabdomyoma in a patient receiving everolimus. *Pediatrics* 2011; 127: e1335-7.
38. Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, Anderson AE, Agricola K, Tudor C, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2013; 74: 679-87.

Response to everolimus in patients with giant cell astrocytoma associated to tuberous sclerosis complex

Introduction. Subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) appear in 5-20% of patients with tuberous sclerosis complex (TSC) and are the most common brain tumours in TSC. They are benign tumours, of a glioneural stock, that develop mainly in the first two decades of life, generally close to the foramen of Monro, and can trigger hydrocephalus and intracranial hypertension. It is one of the leading causes of death in TSC. Recently mTOR inhibitors have proved to be a therapeutic alternative to surgical excision.

Aim. To describe our experience of using everolimus to treat patients with SEGA and TSC.

Patients and methods. We conducted a prospective study of the responses of patients with TSC and at least one SEGA undergoing growth.

Results. Three females and three males with a mean age of 12.3 years received treatment. One patient had previously undergone surgery due to SEGA with hydrocephalus. The maximum mean diameter of the SEGA on beginning treatment was 15.3 mm (range: 11.3-24.8 mm). Treatment was established with everolimus, 2.5 mg/day administered orally in patients with a body surface area < 1.2 m², and 5 mg/day in patients with a body surface area > 1.2 m². Two patients presented hypertriglyceridemia; one, anorexia; another, a mouth ulcer; and one, amenorrhoea. The mean reduction in the volume of the SEGA at three months of treatment was 46%, and the reduction remained steady in later control examinations (6-25 months).

Conclusions. Treatment with everolimus reduces the size of SEGA associated with TSC with an adequate safety profile, and constitutes an alternative to surgery in certain cases.

Key words. Everolimus. Hamartomas. Low-grade glioma. mTOR inhibitors. Subependymal giant cell astrocytoma. Tuberous sclerosis complex.