

Zaviralci angiogeneze v zdravljenju možganskih tumorjev

Janja Ocvirk

Izvleček

Maligni gliomi so po histologiji in po odgovoru na zdravljenje heterogena skupina možganskih tumorjev. Standardno zdravljenje glioblastomov je kombinacija obsevanja in konkomitantne kemoterapije s temozolomidom. Antiangiogena strategija predstavlja nov pristop v zdravljenju malignih gliomov, saj so to zelo dobro ožiljeni tumorji. Predklinični podatki kažejo, da je rast teh tumorjev močno odvisna od nastajanja novih žil, te pa spodbujajo dejavniki, ki jih izloča tumor, med njimi tudi endotelni žilni rastni dejavnik (VEGF). Bevacizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, ki veže VEGF in je dokazano učinkovit pri številnih solidnih tumorjih. V monoterapiji ali v kombinaciji s citostatiki je učinkovit tudi v zdravljenju glioblastomov, kar so pokazali rezultati kliničnih raziskav. Skupaj z učinkovitostjo zdravljenja se izboljšajo kognitivne funkcije, zmanjša se potreba po kortikosteroidih in izboljša se kakovost življenja. Bevacizumab predstavlja novo možnost zdravljenja bolnikov, pri katerih se glioblastom ponovi oz. napreduje.

Uvod

Gliomi so neoplazme različnih nevroglijskih celic možganov, hrbtenjače, česarke in nevrohipofize. So najpogostejši primarni tumorji osrednjega živčevja, saj predstavljajo 50 % vseh intrakranialnih tumorjev in 15 % vseh tumorjev hrbtenjače. Po podatkih Registra raka je bilo v Sloveniji v letu 2006 odkritih 111 malignih gliomov (1).

Največji delež nevroepitelijskih tumorjev predstavljajo astrocitni tumorji, ki jih glede na stopnjo diferenciacije razdelimo v stopnje od I do IV. Stopnja I ali pilocitni astrocitom je tumor, ki se pojavlja predvsem pri otrocih in mlajših. Pri mlajših odraslih je najpogostejši difuzni astrocitom, ki spada v stopnjo II. Nato se povečuje frekvenca stopnje III (anaplastični astrocitom) in stopnje IV (glioblastom), ki doseže vrh incidence v 6. in 7. desetletju. Redkejši so oligodendrogliomi, ki jih delimo na oligodendrogliome stopnje II in anaplastične oligodendrogliome.

Glioblastom (stopnja IV po SZO) je najbolj malignen hitro rastoči astrocitni tumor z nekrozami in krvavitvami in je med možganskimi tumorji najpogostejši; incidenca glioblastomov je 2 do 3/100.000 prebivalcev na leto (1). Večinoma na novo vznikne v hemisferah velikih možganov, redko v možganskem deblu (otroci), izjemoma pa v malih možganih in v hrbtenjači. Največje tveganje za razvoj primarnega možganskega tumorja imajo ljudje med 45. in 70. letom; pogosteje zbolijo moški. Simptomi in znaki so odvisni od lokacije tumorja in hitrosti njegove rasti. Najpogostejši simptom je posledica povišanega intrakranialnega tlaka – glavobol, ki je običajno zjutraj močnejši kot popoldne. Pogosti so tudi bruhanje, kognitivne in motorične motnje, motnje govora in ravnotežja. Motnje vida in vonja so redkejšje. Epileptični napadi, parcialni in generali-

zirani, pa so pogostejši pri nizko malignih tumorjih.

Zdravljenje bolnikov z glioblastomom

Prognosa bolnikov z glioblastomom multiforme (GBM) je slaba. Ob optimalnem zdravljenju s kirurškim posegom, radioterapijo in kemoterapijo s temozolomidom je srednje pričakovano preživetje zgolj 14,6 meseca (2). Za zdravljenje bolnikov z GBM, ki se jim je bolezen po prvem zdravljenju ponovila oz. je napredovala, so možnosti nadaljnega zdravljenja zelo omejene; primerni sta le paliativna radioterapija in kemoterapija. Bolnike lahko zdravimo s temozolomidom ali BCNU ali pa s kombinacijo citostatikov (CCNU, onkovin in prokarabazin).

Ob napredovanju bolezni so pričakovani učinki zdravljenja slabši kot ob prvem zdravljenju, slabši je odgovor na zdravljenje in krajše je pričakovano srednje preživetje, le 3 do 6 mesecev (3).

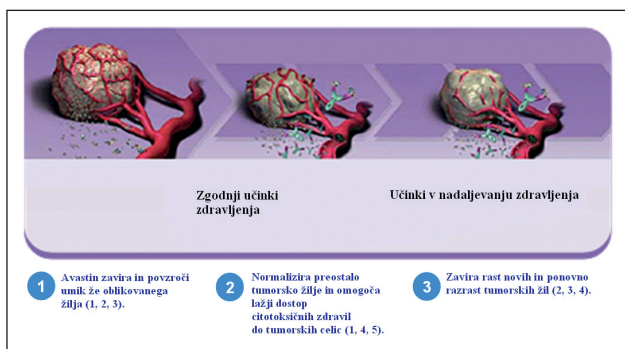
Odgovor na zdravljenje s kemoterapijo dosegamo pri manj kot 10 % bolnikov, zdravljenih s temozolamidom, in pri manj kot 5 % bolnikov, zdravljenih z drugimi vrstami kemoterapije.

Novo tarčno zdravljenje

Ker je bolezen neozdravljiva, ima poleg podaljšanja življenja ključni pomen obdobje brez napredovanja bolezni. V kliničnih raziskavah faze II je pogost primarni cilj 6-mesečno preživetje brez napredovanja bolezni, kar je doseženo v 9 do 28 % (4).

Glede na slabe rezultate je bila potreba po novih raziskavah v zdravljenju glioblastomov velika. Ena izmed novih tarč (angiogeneza) je zelo pomembna tudi pri glioblastomih, saj so to zelo ožiljeni tumorji. Boljše poznavanje molekularne patogeneze je vodilo v razvoj tarčnega zdravljenja. Vaskularni endotelijski rastni dejavnik je ključni mediator angiogeneze tudi v gliomih. Stopnja ekspresije je tesno povezana z gostoto ožiljenja, stopnjo malignosti tumorja in prognozo bolezni (2). Bevacizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo, ki se veže na endotelijski rastni dejavnik, s čimer zavira vezavo VEGF na njegova receptorja Flt-1 (VEGFR-1) in KDR (VEGFR-2) na površini endotelijskih celic. Ker preprečuje biološko delovanje VEGF, zmanjša ožiljenje tumorja in tako zavre njegovo rast (slika 1) (5).

Bevacizumab je prvo tarčno zdravilo z antiangiogenim delovanjem, ki je pokazalo dobre klinične rezultate pri bolnikih z različnimi vrstami solidnih tumorjev. Bevacizumab je bil za zdravljenje napredovalega raka debelega črevesa in danke v EU odobren januarja 2005. Sprva smo ga uporabljali v zdravljenju raka debelega črevesa in danke, nato pa za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom dojke, metastatskim nedrobnoceličnim rakom pljuč in rakom ledvičnih celic. Raziskujejo tudi njegovo učinkovitost pri drugih vrstah malignih tumorjev (5) (slika 1).



Slika 1. Mehanizem delovanja bevacizumaba.

Doslej objavljeni podatki o učinkovitosti in varnosti zdravljenja bolnikov z napredovalimi GBM z bevacizumabom temeljijo na kliničnih raziskavah faze II. Klinična raziskava faze II Vredenburgha in sodelavcev (3) je preučevala, kako učinkovito je po napredovanju bolezni zdravljenje GBM z bevacizumabom v kombinaciji z irinotekanom v dveh različnih odmerjanjih (odvisno od siceršnjega antiepileptičnega zdravljenja) in v dveh različnih shemah. Učinkovitost zdravljenja je bila ovrednotena na 35 bolnikih. Pri 57 % bolnikov so dosegli vsaj delni odgovor na zdravljenje. Podatke o učinkovitosti so primerjali s historičnimi podatki o učinkovitosti zdravljenja s temozolomidom po prvi ponovitvi bolezni (6). 6-mesečno preživetje brez napredovanja bolezni (6-mesečni PFS) v celotni skupini je bilo 46-odstotno, 6-mesečno skupno preživetje (OS) pa 77-odstotno, kar je pomembno podaljšanje glede na historične podatke (6-mesečni PFS 21 %) (6). Rezultate so primerjali tudi z izsledki raziskave Wonga in sodelavcev (7). Avtor je menil, da je kombinacija učinkovita in neželeni učinki sprejemljivi, kar je prikazano tudi v tabeli 1.

	Wong in sod. (7)	Vredenburgh in sod. (3)
6-mesečni PFS	15 %	46 %
Mediana PFS	9 tednov	24 tednov
12-mesečni OS	21 %	37 %

Tabela 1. Primerjava preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih, zdravljenih z bevacizumabom, s historičnimi kontrolami (PFS – preživetje brez napredovanja bolezni, OS – skupno preživetje).

Na podlagi vzpodbudnih objavljenih izsledkov so bile zasnovane nadaljnje klinične raziskave.

V klinično raziskavo faze II Cloughesyja in sodelavcev je bilo vključenih 167 bolnikov z napredovalim GBM, namen raziskave pa je bil ovrednotiti učinkovitost in varnost bevacizumaba v monoterapiji in v kombinaciji z irinotekanom pri bolnikih, pri katerih se je bolezen po predhodnem zdravljenju ponovila ali je napredovala (8). Bolniki v prvi skupini so prejeli bevacizumab v odmerku 10 mg/kg na 2 tedna, bolniki v drugi skupini pa poleg enake količine bevacizumaba še irinotekan v odmerkih, ki so bili prilagojeni antikonvulzivnemu zdravljenju. Primarni cilj raziskave je bilo 6-mesečno preživetje brez napredovanja bolezni (PFS 6) in stopnja objektivnega odgovora na zdravljenje (ORR). Rezultati so predstavljeni v tabeli 2. Raziskava je bila oblikovana tako, da so podatke o učinkovitosti primerjali s historičnimi podatki za standardna zdravljenja.

Klinična raziskava je dosegla postavljene cilje, saj se je pomembno povečalo 6-mesečno preživetje brez napredovanja bolezni in stopnja objektivnega odgovora (ORR), kar kaže na smiselnost zdravljenja z novim zdravilom – bevacizumabom. Glede na rezultate raziskave, kjer je odgovor na zdravljenje večji v skupini, zdravljeni s kombinacijo bevacizumaba in irinotekana (32,9 %), kot v skupini, zdravljeni z bevacizumabom (20 %), srednje preživetje in 6-mesečno preživetje brez napredovanja bolezni pa primerljiva, lahko rečemo, da je bevacizumab učinkovit, vloga dodatka kemoterapije pa nejasna.

Randomizirani bolniki	BV (n = 85)	BV + CPT (n = 82)
Mediana OS (meseci) (95 % CI)	9,7 (8,2–11,8)	8,9 (7,8–11,9)
PFS 6 (%) (97,5 % CI)	35,1 (23,2–47,0)	50,2 (36,6–63,8)
ORR (%) (97,5 % CI)	20 (12,7–29,5)	32,9 (23,4–43,5)
Zdravljeni bolniki	BV (n = 84)	BV + CPT (n = 79)
Stopnja > 3 neželenih učinkov (%)	47,6	67,1
Stopnja 5 AE (%)	2,4	1,3
Ukinitiv zdravljenja zaradi AE (%)	3,5	13,9

Tabela 2. Rezultati zdravljenja bolnikov z glioblastomom v drugi liniji z bevacizumabom, v primerjavi s kombiniranim zdravljenjem z bevacizumabom in irinotekanom. (OS – skupno preživetje, PFS 6 – 6-mesečno preživetje brez napredovanja bolezni, ORR – stopnja objektivnega odgovora, AE – neželeni učinek, CI – interval zaupanja, BV – bevacizumab, CPT – irinotekan)

Objavljene so bile tudi retrospektivne klinične raziskave, ki so ravno tako potrdile učinkovitost omenjenega zdravljenja (2, 9). Glede na vzpodbudne rezultate kliničnih raziskav pričakujemo, da bomo bolnike s ponovljenim ali napredovalim glioblastomom multiforme lahko zdravili z bevacizumabom. Nova možnost zdravljenja bolnikov s ponovitvijo bolezni bo pomenila daljše preživetje brez ponovnega napredovanja bolezni in s tem bolj kakovostno življenje. To zdravljenje je kot standardno že uvrščeno v smernice NCCN (10). Potekajo pa že nove raziskave, ki preučujejo kombinirano zdravljenje z bevacizumabom, temozolomidom in obsevanjem v adjuvantnem zdravljenju glioblastomov.

Bevacizumab daje novo možnost zdravljenja bolnikov z GBM, ki se jim je bolezen po predhodnem zdravljenju ponovila ali je napredovala in so v zadovoljivem stanju zmogljivosti ter nimajo kontraindikacij za zdravljenje z bevacizumabom.

Viri

1. Register raka za Slovenijo 2005, Poročilo RR št. 48.
2. Norden AD, Young GS, Setayesh K in sod. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas. *Neurology* 2008; 70: 779–787.
3. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Hemdon JE in sod. Bevacizumab plus irinotekan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4722–4729.
4. Lamborn KR, Yung WKA, Chang SM, in sod. Progression-free survival: an important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas. *Neuro-Oncology*. 2008; 10(2): 162–170.
5. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Avastin, zadnja revizija besedila 23. 7. 2009.
6. Yung WK A, Albright RE, Olson J in sod. *Br J Cancer* 2000; 83: 588–593.

7. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ in sod. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled into phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2572–2578.
8. Cloughesy TF, Prados MD, Wen PY, in sod. A phase II, randomized, non-comparative clinical trial of the effect of bevacizumab (BV) alone or in combination with irinotecan (CPT) on 6-month progression free survival (PFS6) in recurrent, treatment-refractory glioblastoma (GBM). *J Clin Oncol*, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 26, Issue 15S (May 20 Supplement), 2008: abstract 2010b.
9. Nghiemphu P, Graham C, Liu W in sod. A retrospective single institutional analysis of bevacizumab and chemotherapy versus non-bevacizumab treatment for recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 26, Issue 15S (May 20 Supplement), 2008: abstract 2023.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, CNS V.2.2009.