

# Angiogeneseremmers en hersentumoren

*J.J.C. Verhoeff, arts-onderzoeker, en D.J. Richel, medisch oncoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam*

**Patiënten met een glioblastoma multiforme hebben een beperkte levensverwachting. De gemiddelde overleving na grondige chirurgische resectie in combinatie met radio- en chemotherapie is 14,6 maanden en de behandelingsmogelijkheden bij recidief zijn beperkt. De hypervascularisatie van deze hooggradige gliomen maakt ze uitermate aantrekkelijk om anti-angiogene strategieën te onderzoeken.**

**Nu angiogeneseremmers bij andere tumoren veelbelovende resultaten hebben laten zien, wordt hun werkzaamheid ook in hooggradige hersentumoren onderzocht. Hoewel de resultaten van niet gerandomiseerde fase-II-onderzoeken met name fraaie kortetermijneffecten hebben laten zien, dienen gerandomiseerde onderzoeken te worden afgewacht om de betekenis van angiogeneseremmers bij de behandeling van hooggradige hersentumoren te kunnen bepalen.**

## **PRIMAIRE HERSENTUMOREN**

Primaire hersentumoren kunnen voortkomen uit de verschillende weefsels van het centrale zenuwstelsel. Naast de niet-invasieve meningeomen bestaat tachtig procent van deze tumoren uit gliomen, ontstaan uit het gliale weefsel dat de neuronen ondersteunt. Tot de gliacellen behoren astrocyten, oligodendrocyten en de cellen in het ependym en de plexus choroideus. De meest voorkomende gliomen zijn astrocytomen en oligodendrogliomen. Gliomen zijn zeer heterogene tumoren en de mate van agressiviteit (uitgedrukt in maligniteitsgraad) kan sterk verschillen. Gliomen worden gegradeerd op basis van histopathologische analyse van weefsel verkregen bij stereotactische biopsie of resectie van de tumor. De WHO onderscheidt vier stadia van toenemende agressiviteit en invasiviteit (tabel 1). Het belangrijkste histologische verschil tussen laaggradige en hooggradige tumoren is de mate van vascularisatie en necrose. Per definitie gaan de tumoren van graad IV gepaard met een uitgebreide woekering van vaten. Deze tumoren hebben de zogeheten angiogene switch ondergaan en produceren grote hoeveelheden VEGF. Hierdoor ontstaan zeer grillige tumorbloedvaten met een sterk toegenomen permeabiliteit. Een gevolg van deze hoge permeabiliteit is dat in hooggradige tumoren oedeem optreedt en dat zij op de MRI sterk aankleuren na toediening van het intravasculaire contrastmiddel gadolinium (figuur 1). Deze hypervascularisatie maakt dat hooggradige gliomen tot uitermate interessant klinisch onderzoeksmateriaal voor degene die de effectiviteit van anti-angiogene strategieën wil uitzoeken.

## **STANDAARDBEHANDELING VAN HOOGGRADIGE HERSENTUMOREN**

De standaard behandeling voor glioblastoma multiforme (GBM) is maximale neurochirurgische resectie. Het grote probleem is echter dat door de lokalisatie en de sterk invasieve groei in normale hersenstructuren optimale resectie vaak niet mogelijk is. Hoewel met een chirurgische resectie snelle decompressie kan worden bereikt, is het effect op

**Tabel 1** WHO-indeling van gliatumoren.

graad	type	relatief voorkomen	prognose	therapie
I	pilocytair astrocytoom	2%	5-10 jaar	afwachtend, resectie, radiotherapie
II	laaggradig astrocytoom	8%	5-10 jaar	afwachtend, resectie, radiotherapie
III	anaplastisch astrocytoom	20%	2-4 jaar	resectie, radiotherapie, (chemotherapie)
IV	glioblastoma multiforme	70%	14,6 maanden	resectie, radiotherapie, chemotherapie

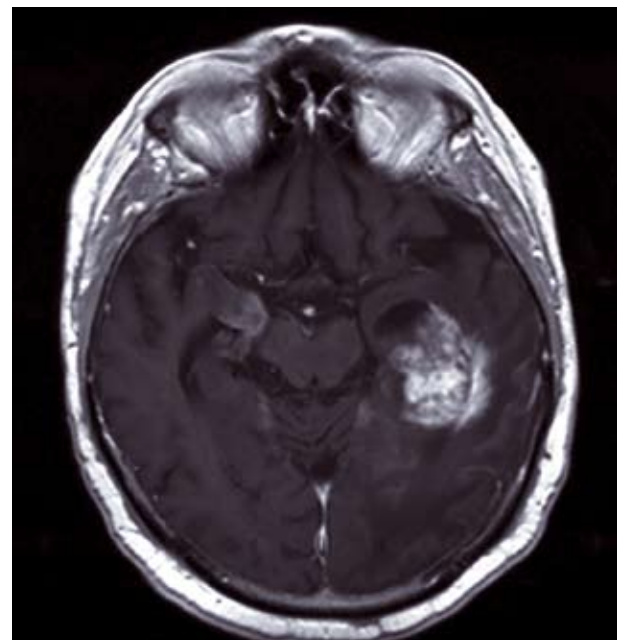
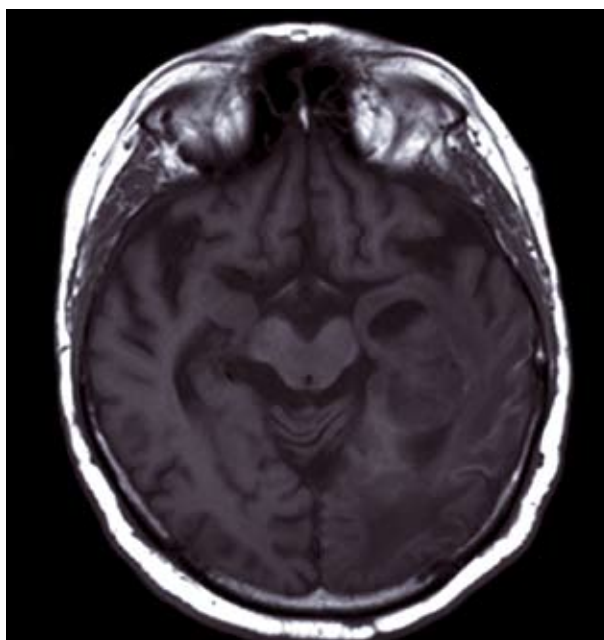
de langetermijnoverleving beperkt en alleen aangetoond indien meer dan 90% van de tumor kan worden verwijderd.<sup>1</sup> De invoering van radiotherapie als post-neurochirurgische behandeling heeft de overleving van GBM-patiënten verlengd van 8 naar 11 maanden.<sup>2</sup> Concomitante en adjuvante chemotherapie met temozolomide (TMZ) verlengde de overleving naar 14,6 maanden.<sup>3</sup> Bij een recidief GBM zijn de behandel mogelijkheden uitermate beperkt. Tot de mogelijkheden behoren resectie, herbestraling en weinig effectieve chemotherapie. Omdat angiogeneseremmers bij andere tumoren veelbelovende resultaten hebben laten zien, wordt hun werkzaamheid nu ook in hooggradige hersentumoren onderzocht.

#### ANGIOGENESEREMMERS EN HERSENTUMOREN

In 2006 verscheen een eerste publicatie over de behandeling

van recidief hooggradige hersentumoren met de angiogeneseremmer bevacizumab, een monoklonaal antilichaam tegen VEGF.<sup>4</sup> De sterke afname van de door gadolinium aangekleurde tumormassa op de MRI was opvallend. Uit een ander onderzoek bleek dat radionecrose, een bekende complicatie van hersenbestraling met onder andere vasogeen oedeem en verhoogde interstitiële druk, gunstig reageert op behandeling met bevacizumab.<sup>5</sup> Proefdieronderzoek toonde eerder aan dat kort na toediening van angiogeneseremmers een tijdelijke normalisatie van de vascularisatie ontstaat, mogelijk door de snelle afname van de vasculaire hyperpermeabiliteit, het oedeem en daarmee de interstitiële tumordruk. Tijdens dit zogenoemde 'normalization window' zou de oxygenatie van de tumor verbeteren, wat het anti-tumoreffect van de radiotherapie zou vergroten.<sup>6</sup> Deze vasculaire

**Figuur 1** Graad-IV-GBM op MRI voor en na contrasttoediening.



normalisatie werd ook gezien bij recidief-GBM-patiënten die behandeld werden met cediranib (AZD2171) gedurende de eerste 28 dagen van de behandeling.<sup>7</sup> Hoewel in dit kleine fase-I-onderzoek geen verbeterde overleving werd gevonden, was het hersenoedeem significant afgenomen, de kwaliteit van leven verbeterd en konden corticosteroïden bij veel patiënten worden afgebouwd.

De effectiviteit van angiogeneseremmers, met name bevacizumab, als monotherapie bij solide tumoren is beperkt en komt het best tot zijn recht in combinatie met chemotherapie. In een fase-II-onderzoek met 35 recidief-GBM-patiënten werd bevacizumab met irinotecan gecombineerd.<sup>8</sup> Een partiële respons werd gezien bij 57% van de patiënten. De zesmaands progressievrije overleving (PFS6) van 46% en de zesmaands overall survival (OS6) van 72% lijkt een aanzienlijke verbetering vergeleken met historische gegevens (een PFS6 van 20% en een OS6 van 60%). In dit onderzoek trad echter waarschijnlijk een aanzienlijke selectiebias op omdat veel patiënten werden geïnculdeerd die al een aanzienlijke overleving hadden bereikt na voorgaande therapie, en dus een relatief gunstige subgroep onderzocht werd. Daarnaast is het belangrijk zich te realiseren dat de responseevaluatie bij het GBM gebaseerd is op vermindering van de gadoliniumuptake in de tumor. Deze parameter is niet goed bruikbaar bij anti-VEGF- of anti-VEGFR-therapie, omdat deze direct de vaatpermeabiliteit en daarmee de opname van gadolinium in de tumor vermindert, een fenomeen dat bij veel patiënten al binnen 24 uur zichtbaar is. De gekozen combinatie met irinotecan is opmerkelijk, gezien het feit dat irinotecan als monotherapie amper werkzaam is bij het GBM. Irinotecan is echter wel een van de weinige cytostatica die de bloedhersenbarrière gemakkelijk passeren, en is in combinatie met bevacizumab een relatief veilige en effectieve combinatie bij andere solide tumoren.

Potentiële bijwerkingen van bevacizumab zijn met name bloedingen en trombo-embolische complicaties (TE's). In bovenbeschreven onderzoek trad bij één patiënt een bloeding op in de tumor en bij drie patiënten werden TE's gezien. Deze complicaties worden ook zonder bevacizumab regelmatig bij GBM-patiënten gezien.

Het is op dit moment nog onduidelijk in hoeverre de door angiogeneseremmers geïnduceerde 'vasculaire responsen' ook resulteren in echte tumorregressies en verlenging van overleving. In het AMC is een fase-II-onderzoek verricht met bevacizumab (10 mg/kg iedere 3 weken), in combinatie met een lage dosis temozolomide (50 mg/m<sup>2</sup> per dag) bij 23 pati-

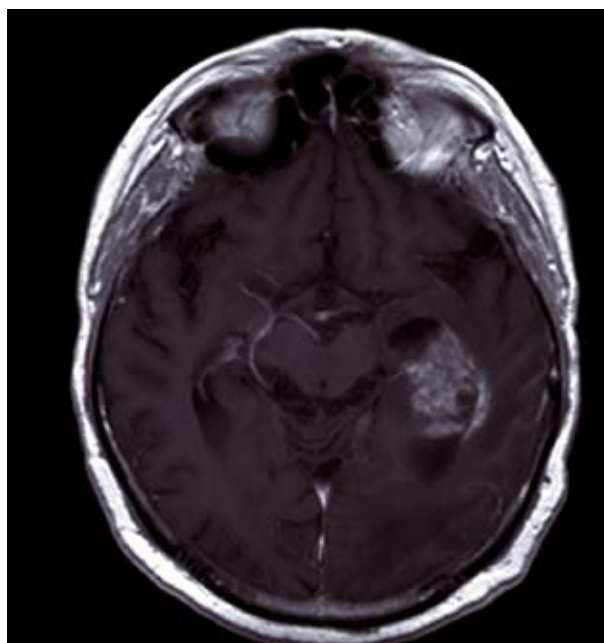
ënten met een recidief GBM. Ook hier werden fraaie vasculaire responsen gezien. De PFS6 was echter slechts 17,4% en de gemiddelde PFS 3,4 maanden.

Gerandomiseerde onderzoeken met totale of progressievrije overleving als primair eindpunt zijn noodzakelijk. In een preliminaire analyse van een fase-III-onderzoek, waarbij bevacizumab monotherapie werd vergeleken met combinatietherapie met irinotecan, werd een verschil in PFS6 aangetoond van 15% ten gunste van de combinatiearm.<sup>9</sup> Onderzoek naar de combinatie van chemotherapie met angiogeneseremmer is recent gestart.

### VERANDERD TUMORPROGRESSIEPATOON ONDER INVLOED VAN ANGIOGENESEREMMERS

Het vasculaire effect van bevacizumab treedt met name op in meer centraal gelegen delen van de tumor met veel aberrante, hyperpermeabele bloedvaten. Wat er gebeurt in de periferie van de tumor, waar zich het zogeheten 'invasieve front' bevindt, is echter onduidelijk.

In de diverse onderzoeken, met name in de VS, zijn thans enkele honderden GBM-patiënten behandeld met bevacizumab. Opmerkelijk is dat het biologische gedrag van de ziekte onder invloed van de therapie lijkt te veranderen. Norden en medewerkers vergeleken het recidiefpatroon van GBM-patiënten die werden behandeld met bevacizumab, en het patroon van patiënten die niet met bevacizumab waren behandeld.<sup>10</sup> Patiënten die recidiveerden onder bevacizumab lieten op een FLAIR MRI vaker een diffuus infiltratieve tumorgroei zien zonder gadoliniumuptake, en ook werden



**Figuur 2** Hersentumor na contrasttoediening tijdens behandeling met angiogeneseremmers, waarbij duidelijk minder contrast de tumor inlekt.

bij hen vaker satellietumorhaarden aangetroffen. Bij sommige patiënten bleek er sprake van een soort gliomatosis cerebri, een infiltratieve diffuse astrocytose met sterk door het brein verspreide gliale tumorcellen. Dit fenomeen is in overeenstemming met preklinische onderzoeken. Onder invloed van angiogeneseremmers is een toename geconstateerd van kankercelmigratie langs bestaande bloedvaten in hersenweefsel.<sup>11</sup>

### ANGIOGENESEREMMING TIJDENS BESTRALING

Het effect van angiogeneseremming op radiotherapie ('radiosensitizing') wordt op dit moment onderzocht voor diverse solide tumoren. Waarschijnlijk is een verbeterde vascularisatie en daarmee oxygenatie in de beginfase van de antiangiogene behandeling verantwoordelijk voor het radiosensitiserende effect. In preklinisch onderzoek is aangetoond dat radiotherapie vaak de VEGF-concentratie in een tumor verhoogt, een aspect dat zou kunnen bijdragen aan radioresistentie. Gelijktijdige toediening van een VEGF- of VEGFR-remmer zou dit effect teniet kunnen doen.

Bij verschillende tumoren, zoals rectumcarcinoom, pancreascarcinoom en hoofd-halskanker, wordt deze strategie onderzocht en toegepast. De ervaring met de combinatie van angiogeneseremmers en radiotherapie bij GBM is uitermate beperkt, de eerste onderzoeken laten echter geen ernstige toxiciteit zien.<sup>12</sup> In een onderzoek van de UCLA (preliminaire data van dr. Albert Lai) naar toxiciteit van angiogeneseremmers bij recidief-GBM-patiënten werden geen intracraniele bloedingen gezien, wel ontwikkelde 20% van de geopereerde patiënten problemen met de wondgenezing. Op dit moment lopen er verschillende onderzoeken naar de veiligheid en effectiviteit van deze combinatietherapie voor hooggradige primaire en recidief gliomen.

### CONCLUSIE

De resultaten van de eerste klinische onderzoeken met angiogeneseremmers in combinatie met chemotherapie bij hooggradige gliomen lijken opmerkelijk, doch enige reserve is op zijn plaats. De door bevacizumab en VEGFR-remmers geïnduceerde vasculaire veranderingen in hooggradige gliomen doen de gadoliniumuptake, het oedeem, de interstitiële druk en daarmee ook de klinische symptomen snel afnemen. Dit effect komt overeen met dat van dexamethason, maar lijkt veel groter. In hoeverre dit ook resulteert in een betere overleving is op dit moment nog volstrekt onduidelijk en het wachten is op de uitkomst van gerandomiseerde trials.

### LITERATUUR

1. Lacroix M, Abi-Said D, Fourny DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of

- 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;2:190-8.
2. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980;23:1323-9.
3. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;10:987-96.
4. Pope WB, Lai A, Nghiemphu P, Mischel P, Cloughesy TF. MRI in patients with high-grade gliomas treated with bevacizumab and chemotherapy. *Neurology* 2006; 8:1258-60.
5. Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;2:323-6.
6. Winkler F, Kozin SV, Tong RT, Chae SS, Booth MF, Garkavtsev I, et al. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell* 2004;6:553-63.
7. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, Zhang WT, Duda DG, Cohen KS et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 2007;1:83-95.
8. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007;30:4722-9.
9. Cloughesy T. SNO: bevacizumab-irinotecan combination boosts progression-free survival in relapsed glioblastoma. *Medpagetoday*, 20 november 2007. <http://www.medpagetoday.com/HematologyOncology/BrainCancer/tb/7439>
10. Norden AD, Young GS, Setayesh K, Muzikansky A, Klufas R, Ross GL, et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 2008;10:779-87.
11. Claes A, Gambarota G, Hamans B, van Tellingen O, Wesseling P, Maass C et al. Magnetic resonance imaging-based detection of glial brain tumors in mice after antiangiogenic treatment. *Int J Cancer* 2008; 1;122(9):1981-6.
12. Mohile NA, Abrey LE, Lymberis SC, Karimi S, Hou BL, Gutin PH. A pilot study of bevacizumab and stereotactic intensity modulated re-irradiation for recurrent high grade gliomas. *J Clin Oncol* 2007;18S:2028.