

ÚVAHY O ÚSKALIACH KOMBINOVANEJ LIEČBY NÁDOROV GLIE

REFLECTIONS ON THE PITFALLS OF COMBINED THERAPY IN GLIAL TUMORS

JURGA E. MALÝ M.¹

ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN A TRNAVSKEJ UNIVERZITY V TRNAVE

VYSOKÁ ŠKOLA ZDRAVOTNÍCTVA A SOCIÁLNÝCH VIED SV. ALŽBETY V BRATISLAVE

¹ SLOVENSKÁ ZDRAVOTNÍCKA UNIVERZITA V BRATISLAVE

Napriek pokrokom techník neurochirurgie, plánovania a vpravenia dávky rádioterapie 3D konformálna rádioterapia, intensity modulated radiotherapy - IMRT), novším postupom v chemoterapii, prognóza chorých s primárnymi malígnymi gliómami ostáva zlá. Za posledné 2 dekády sa zaznamenal rast mediánu prežívania len 20 %.

Klinický manažment väčšiny gliových nádorov zahŕňa kontrolu peritumorového edému kortikoidami, kontrolu epileptických záchvatov a pohotovosti k nim antikonvulzívmi a maximálnu bezpečnosť chirurgického debulkingu, po ktorom väčšina autorov podporuje použitie frakcionovanej externej RT nielen na target volume, ale na treatment portal volume kvôli invazívnemu a infiltratívne charakteru rastu nádorov glie. Štúdia PIII (EORTC a NCI of Canada) na základe jej výsledkov odporúča konkurentnú rádiokemoterapiu (1). Napriek štatisticky významnému zlepšeniu mediánu prežívania (14,6 vs 12,1 mesiacov) a 2-ročného prežívania (26 vs 10%), je zrejme, že je potrebné ďalej hľadať efektívnejšie postupy.

Liečba mozgových nádorov podnecuje viacero unikátnych výziev. Hemoencefalická bariéra je funkčne variabilná s heterogénnosťou zreteľnou napr. pri zobrazení nukleárno-magnetickou rezonanciou (NMRI); po podaní gadolína, vidno regionálne narušenie blood-brain (B-B), alebo blood-tumor (B-T) barrier.(2).

Väčšinou sa žiaľ, na MRI zaznamenaná nádorová infiltrácia siahajúca za hranice zosilnenia. Naviac, je ťažké odlišiť nekrózu tkaniva a aktívny reziduálny nádor; obidve lézie vykazujú zosilnenie po podaní kontrastu.(3).

Preto, použitie tradičných kritérií hodnotenia nádorovej odpovede je problematické.

Tiež, súčasná medikácia, zvlášť podávanie antikonvulzív (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital) môžu vážne alterovať farmakokinetiku viacerých cytostatík; tieto totiž indukujú hepatálne cytochrómové P450 enzýmy, ktoré významne menia metabolizmus a clearance cytostatík. Viaceré štúdie PI fázy ukázali, že maximálne tolerovaná dávka irinotekanu po antikonvulzívach indukujúcich hepatálne enzýmy je až 3-krát vyššia (4,5).

Napokon, až 80% tumorov s nízkym G-kódom má sklon k vyššej malignite; t.j. vývoj astrocytóm > anaplastický astrocytóm > glioblastóm (2, 7).

Aká je úloha nových techník v diagnostike nádorov CNS, v hodnotení terapeuticko-odpovede a identifikácii komplikácií kombinovanej liečby

Medzi novšie prístupy zobrazenia mozgových nádorov a hodnotenia liečebnej odpovede patrí protónová magneticko-rezonančná spektroskopia, difúzne zobrazenie a perfúzne zobrazenie. Pomocou magneticko-rezonančnej spektroskopie možno kvantifikovať metabolické zmeny vnútri nádorového tkaniva poskytujúc tak komplementárne informácie k rutinnému anatomickému zobrazeniu. Potenciálne použitie magneticko-rezonančnej spektroskopie teda prispieva k predchirurgickému plánovaniu, monitorovaniu odpovede na liečbu a k odlišeniu progresie ochorenia, kompletnej/parciálnej remisie a nálezu bez zmeny (CR/PR, NC=SD). Medzi hlavné zmeny v spektre high-grade mozgových nádorov patrí elevácia choline/creatine ratio, strata N-acetylaspartátu (NAA) a objavenie sa laktátu(3). Najpresnejšie určenie zmien v pomere cholin/kreatín by sa dosiahlo ak by sa cholin normalizoval voči kreatínu smerom od ipsilaterálneho/normálneho príľahlého mozgu. Limitácie magnetickej-rezonančnej spektroskopie spočívajú v neschopnosti merať špecifické metabolity záujmu, v slabej priestorovej rozlišovacej schopnosti

a v technických problémoch spočívajúcich v získaní adekvátneho spektra. Kľúčová je obozretná voľba miesta umiestnenia voxelu, pretože množstvo artefaktov môže degradovať signál a spektrá z centrálnej nekrotickej časti malígnych gliómov sú obvykle neinformatívne. Nedávne štúdie naznačovali, že MR spektrá obdržané z mozgového tkaniva príľahlého k tumoru môžu byť užitočné v odlišení primárnych a metastatických nádorov. V primárnych infiltrujúcich nádoroch mozgu v oblasti príľahlej k gadolíniovému zosilneniu je zvýšený pomer cholin/kreatín. Typické je, že v metastatických nádoroch s diskretnou hranicou medzi tumorom a mozgovým tkanivom zvýšený cholin v oblasti mozgu príľahlej k nádoru nevidno. Difúzna tenzorová analýza ukázala, že v primárnych nádoroch je znížená difúzia v oblasti hyperintenzívneho T2 signálu príľahlého ku kontrastom posilnenej masy, azda v dôsledku infiltratívne rastúceho nádoru, v porovnaní s difúziou vo vazogénnom edéme obklopujúcom mozgové metastázy. Kľúčový nádorový vaskularizáciu možno merať dynamic-kou MRI technikou. Nádorová vaskularizácia je charakteristická zvýšením počtu a permeability kapilár. Vyšší počet ciev v tumore vedie v porovnaní s normálnym mozgom, k zvýšeniu relatívneho cerebrálneho krvného objemu (rela-

tive cerebral blood volume-rCBV), ktorý možno merať dynamickou MRI technikou. Permeabilitu možno stanoviť mierou a stupňom enhancementu po podaní kontrastného agens pre zobrazovanie. rCVB koreluje s G-kódom a prežívaním pacientov (3,7). Tieto techniky naznačujú nástup novej éry neurozobrazovania.

Problémy s hodnotením liečebnej odpovede pri štandardnej liečbe a molekulárne - targetovanej terapii malígnych gliómov

Gliómy cerebrálnych hemisfér dospelých sú na rozdiel od iných nádorových ochorení zaujímavé tým, že tu možno pozorovať unikátnu koreláciu medzi histopatologickými charakteristikami, zobrazovacími rysmi a klinickým chovaním. Pri difúznom fibrilárnom astrocytóme je prítomná mierna expanzia postihnutej časti mozgu bez abnormálneho zosilnenia gadolíniom, alebo významného okolitého vazogénneho edému. Histologické vyšetrenie ukáže mierny vzostup celularity bez významnej angiogenézy.

Pri anaplastickom astrocytóme je dokaz nodulárneho zosilnenia gadolíniom odrážajúc prítomnosť novotvorených krvných ciev s abnormálnou B-B bariérou. Prítomná je stredná expanzia postihnutej oblasti mozgu s/bez dôkazu signifikantného okolitého vazogénneho edému.

Pri glioblastóme možno pozorovať výrazný mass effect a heterogénne zosilnenie s centrálne nezosilnenou oblasťou korelujúcou s miestom nekrózy. Extenzívna okolitá hyperintenzita relaxačnej doby T2 ukazuje na prítomnosť vazogénneho edému a infiltrujúceho nádoru.

Dôležité je, že difúzny astrocytóm je diseminovaný v mozgu už v čase stanovenia diagnózy; v tomto prípade nie vždy je prítomná dobrá korelácia s výsledkami zobrazovacích metód. Z toho vyplýva nutnosť neodkladného nasadenia intenzívnej liečby, ktorá odďaľuje čas k lokálnej recidíve/progresii a súčasne zlepšuje celkové prežívanie.

Low-grade gliómy cerebrálnych hemisfér rastú pomaly behom niekoľkých rokov. Pri oligodendroglióme nízkej malignity rastie diameter o 4 mm/rok (8). Odhaduje sa, že a low-grade gliómov dlhodobo postupne zväčšuje svoju veľkosť >objavujú sa ložiská abnormálneho zosilnenia gadolíniom; >svedčí to o rýchlom raste nádoru — > vznik sekundárnych glioblastómov. Približne 1/5 glioblastómov pochádza z low-grade lézií kde došlo k inaktivácii supresorového génu p53, pričom býva prítomná expresia receptora epidermálneho rastového faktoru (EGFR).

Ostatných 4/5 chorých nemá dlhú neurologickú anamnézu, tzn., že ide o primárne de novo glioblastómy. Genetické štúdie ukazujú, že tieto dve cesty formácie glioblastómov sú unikátne. Sekundárny glioblastóm má inaktiváciu p53 a normálny status EGFR, kým primárne glioblastómy nevykazujú abnormalitu p53, majú však overexpresiu EGFR.

Pre hodnotenie odpovede gliómov na RT a/alebo CT, osobitne v klinických triáloch, je potrebné použiť metódy rozhodovacích postupov (validita zobrazenia). V PI fáze ako end-point sa sleduje toxicita, v PII fáze rádiograficky overená response rate ako end-point, v PIII fáze ako end-point sa bude hodnotiť celkové prežívanie chorých. Štandardné kritéria definovania odovede CR, PR, NC=SD, PD sú zriedkavo použiteľné; CR a PR sú totiž vzácne. Z toho vyplýva, že ostáva hodnotiť progression-free survival (PFS) v 6-12 mesačných intervaloch ako primárny endpoint v triáloch fázy PII.

Súčasná liečba pestrého glioblastómu, anaplastického astrocytómu a oligodendrogliómu

Gliómy cerebrálnych hemisfér dospelých sú na rozdiel od iných nádorových ochorení zaujímavé tým, že tu možno pozorovať unikátnu koreláciu medzi histopatologickými charakteristikami, zobrazovacími rysmi a klinickým chovaním.

Pestry glioblastóm je najčastejší z nádorov glie, žiaľ za posledných 30 rokov sa celkové prežívanie chorých zmenilo málo. Ťažiskovou lečbou je chirurgická exeréza a RT, i keď vzhľadom k spôsobu rastu je chirurgicky inkurabilný. Chirurgická liečba však napriek tomu znamená pre pacienta benefit, pretože dochádza k ústupu intrakraniálnej hypertenzie, následne k redukcii potreby kortikoidov a vďaka debulkingu k zmenšeniu nádorového bremena a k odstráneniu hypoxického centra (core) nádora, ktorý je vzhľadom k jeho hypoxii rezistentný na RT a neodstupný pre cytostatiká. Pri zobrazovacích metódach (CT, MRI) sa zobrazí centrálna nekrotická oblasť obkolesená hrubým okrajom kontrastného enhancementu, rozsiahlym edémom a mass efektom. Bežne sa aplikuje 50 - 60 Gy na celý mozog, resp. 45 Gy na celý mozog + boost 15 Gy. K určitému zlepšeniu výsledkov RT prispieva alterovaná frakcionácia a podávanie rádiosenzibilizátorov.

Blood - brain barrier obmedzuje vstup neliposolubilných cytostatík do mozgu, naviac sa prejavuje efekt hepatálneho cytochrómu P450 enzýmu indukovaného antikonvulzívmi, čo môže významne ovplyvniť farmakokinetiku a farmakodynamiku cytostatík.

Anaplastický astrocytóm tvorí 8,2% všetkých gliómov a je charakterizovaný veľkou nádorovou heterogenitou. Určitý liečebný zisk predstavuje chirurgická exeréza a RT, ev. chemoterapia (CT) založená na derivátoch nitrózurey, resp. monochemoterapia temozolomidom.

Oligodendrogliómy sú charakterizované typickým genetickým profilom spočívajúcim v strate krátkeho ramienka chromozómu 1(1p) a dlhého ramienka 19 (19q); ide o klinickú entitu charakterizovanú dobrou odpoveďou chemoterapiu a lepšou prognózou. Prediktívna hodnota týchto genetických zmien je vyššia než hodnota charakteristického histopatologického vyšetrenia (nález okrúhlych až oválnych buniek s okrúhlym jadrom a „bland“ chromatinom dávajúci obraz „fried eggs“ s perinukleárnym „halo“). Ťažiskovou lečbou je extenzívna chirurgická exeréza a RT (low grade 50 - 55 Gy, high grade 60 - 65 Gy) pri dennej frakcii 1,8 Gy.

V I. línii chemoterapie sa uplatňuje režim PCV (prokarbazín+CCNU+vinkristín), v II. línii opäť temozolomid.

Miesto molekulárno - targetovanej liečby v rámci multimodálneho prístupu k manažmentu nádorov glie

Kladné výsledky liečby chronickej lymfatickej leukémie a gastrointestinálneho strómálneho nádoru imatinibom viedli k nereálnemu entuziazmu pri pokusoch s jeho aplikáciou u viacerých zhubných nádorov, vrátane neoplaziem glie. Oprávnenosť selektívneho pôsobenia na špecifické molekulárne ciele a na cesty prenosu signálu podporovala skutočnosť, že prostriedky molekulárno-targetovanej liečby majú nízku molekulovú hmotnosť, teda prechádzajú cez hemoencefalickú membránu (9). Väčšina štúdií ukázala overexpresiu receptora epidermálneho rastového faktora

(EGFR, často s jeho vIII mutáciou) u viac než 40% glioblastómov (10). Je tu tiež vysoká miera mutácie, alebo inaktívacie PTEN génu, čo vedie k nekontrolovanej aktivite AKT pathway. Prominentnú úlohu angiogenézy v biológii gliových nádorov dokumentuje vysoká aktivita VEGF pathway (11).

Nedávny objav prediktívnej hodnoty molekulárnych zmien u anaplastického oligodendrogliómu (strata allely 1p a 19q) viedol rozšíreniu tradičnej definície molekulárne targetovanej liečby o stanovovanie špecifických molekulových profilov (genetických polymorfizmov) dovoľujúcich poskytovať prognostické informácie a predpovedať pravdepodobnosť nádorovej odpovede a toxicity protinádorovej terapie u individuálneho chorého (12). Nedávne štúdie naznačujú, že stav exprese alebo metylácie oblasti promótorového DNA reparačného génu (MGMT) môžu predpovedať mieru odpovede glioblastómu na určité cytostatiká. Pacienti s nádorom s nízkou aktivitou 06 - alkyl guanín DNA alkyltransferázy (proteínový produkt MGMT génu) vykazovali lepšiu odpoveď na deriváty nitrózoarey (13). Podobné výsledky sa pozorovali pri derivátoch karbamidu a pri temozolomide, keď metylácia promótorovej oblasti MGMT génu sa javila ako determinant génovej exprese. (14). Abnormality predisponujú k génovej nestabilite a tým k rádio- a chemorezistencii. Z dobre známych aberantne aktivovaných cell signaling pathways u malígneho gliómu ide o mitogen - activated protein kinase (MAPK) a fosfatidylinositol 3-kinase pathways. Aktivácia týchto ciest môže byť spustená cestou mnohopočetných GFR-tyrosine kináz abnormálne aktivovaných autokrinnými a parakrinnými faktormi. Prvá generácia triálov s molekulárne - targetovanou liečbou sa realizovala cestou monoterapie; išlo o inhibítory EGFR (erlotinib, gefetinib), PDGFR (imatinib, PTK 787), molekulárny cieľ rapamycínu (tenosirolimus, sirolimus), farnesyltransferázy (tipifarnib), VEGFR (PTK7 787). Možno konštatovať, že ich tolerancia bola dobrá, avšak účinnosť bola minimálna. Preto dnes sme svedkami o kombinovaný prístup s použitím viacerých molekulárne - targetovaných agens a cytostatík (11,15).

I v prípade molekulárne - targetovanej liečby malígnych gliómov sa potvrdilo, že povaha väčšiny nádorov je príliš zložitá, aby mohli byť liečené jedinou „zbraňou“/prostriedkom. Molekulové abnormality prispievajúce k fenotypu malígnych gliómov sú početné a komplexné. Abnormality TP53 predisponujú bunky k vystupňovanej genetickej nestabilite a tým k rádio-chemorezistencii. Abnormality pRB pathway a p15 INK4B uvoľňujú brzdy bunkovej proliferácie a dochádza k dysregulovanému bunkovému rastu. Významná je rezistencia k apoptóze, sprevádzaná vystupňovanou invazivitou a proliferujúcou angiogenézou; ide o dôležité fenotypické charakteristiky nádoru (16).

U malígnych gliómov sú známe a dobre preštudované aberantne aktivované cell signaling pathways (mitogen - activated protein kinase - MAPK + fosfatidyl inositol 3 - kinase - PI3K). K aktivácii týchto ciest dochádza prostredníctvom početných rastových faktorov s ich receptormi (GFR-tyrosine kinases - EGFR, IGF-1, VEGFR, FGFR, PDGFR); sú abnormálne aktivované autokrinnými a parakrinnými faktormi (16,17).

Ako definujeme úspech?

Po RT ako ťažiskovej liečebnej modalite pri malígnych gliómoch sa pri histopatologickom vyšetrení ukázalo, že enhancing mass je prevažne nekrotické tkanivo ako výsledok odpovede na liečbu. Použitie klasických kritérií odpovede diktované tradičnými end-pointami (RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) môže byť problematické. Užitočným kritériom bezprostrednej liečebnej odpovede pri mozgových nádoroch je absencia progresie. Klasické miery účinnosti sa sústreďujú na klinický benefit (response rate, predĺženie prežívania). V prípade modulátorov prenosu signálu je dôležité odlišovať klinickú s biologickú účinnosť. Sériové zobrazovacie metódy často nekorelujú s benefitom v prežívaní chorých a preto sa v týchto prípadoch musíme vrátiť ku konvenčným kritériám hodnotenia redukcie nádoru (najdlhší diameter x diameter kolmý naň). Často sme potom odkázaní na použitie alternatívnych end-pointov (6-mesačný progression-free survival).

Novou výzvou je hodnotenie účinnosti molekulárne - targetovanej liečby, ktorá ako monoterapia zlyhala. Na rozhraní fázy II a III. sú klinické triály s použitím viacerých molekulárne targetovaných agens v kombinácii s tradičnými cytostatikami. Problémom klinických triálov pri nádoroch glie je ich nízka incidencia, nízka miera zaradenia do triálov kvôli nespĺneniu kritérií vhodnosti; je tu teda značná časová náročnosť.

Nevyhnutná je preto inovácia designu klinických triálov pri malígnych gliómoch (factorial design/adaptive allocation strategy/Bayes's approach). Tieto postupy vystačia s ďaleko menšími súbormi než sekvenčné štúdie fázy II.

Záver

Napriek pokrokom v neurochirurgii, rádioterapii, novším postupom v chemoterapii a zavedeniu molekulárne - targetovanej liečby ostáva prognóza nádorov glie zlá. V zobrazovacej diagnostike nádorov glie, predovšetkým však pri hodnotení liečebnej odpovede sa študujú novšie postupy (protónová magneticko - rezonančná spektroskopia, dynamická MRI technika, relative cerebral blood volume - rCBV); tieto metódy predstavujú novú éru neurozobrazovania.

Histopatologická diagnostika neadekvátne predpovedá odpoveď na liečbu. rozvíja sa preto úsilie stratifikovať chorých na základe stanovenia špecifických molekulových profilov, molekulových alterácii. Detekcia týchto genetických polymorfizmov dovoľuje predikciu liečebnej odpovede, toxicity terapie a odhad prognózy.

Vzhľadom k nízkej incidencii nádorov glie je žiadúci novší design klinických štúdií (factorial design, Bayesian probability, adaptive allocation strategy).

Liečba malígnych gliómov konvenčnou chemoterapiou je sklamaním. To isté platí pre monoterapiu pomocou molekulárne - targetovaných agens. Perspektíva je kombinácia viacerých molekulárne - targetovaných agens a konvenčnej cytostatickej liečby.

Targetované agens však žiaľ nespĺnili očakávané prísluby. Domnievam sa, že výsledky boli zvrhľované príliš skoro, pretože ich klinický benefit je nateraz malý, kým finančné bremeno je značné.

Literatúra

1. Stupp R., Mason WP, van den Bent et al: Concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM). Conclusive results of randomised phase III trial by the EORTC Brain and RT groups and NCIC Clinical Trial Group. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 23:1,2004 (abstr.2)
2. Lesniak MS, Langer R, Brem H: Drug delivery to tumors of the central nervous system. *Curr.Neurol.Neurosci. Rep.*1:21 0-216,2000.
3. Forsyth PA, PetrovE , Mahallati H et al: Prospective study of postoperative magnetic resonance imaging in patients with malignant glioma. *J. Clin. Oncol.* 15:2076-2081, 1997
4. Gilbert MR: Molecularly targeted therapy for malignant gliomas: An introduction. s.155-160 In: Perry MC: 2005 American Society of Clinical Oncology. Educational Book, Alexandria VA, 975 s. 41st Annual Meeting , May 13-17, 2005, Orlando, FL
5. Gilbert MR, Supko JG, Batchelor T. et al: Phase I clinical trial and pharmacokinetic study of irinotecan in adults with recurrent malignant glioma. *Clin. Cancer Res.* 9:2940-2949, 2203
6. Prados MD, Scott CB, Rotman M et al: Influence of bromdoexyuridine radiosensitization on malignant glioma patient survival: A retrospective comparison of survival data from the Northern California Oncology Gruoup_NCOG and Radiation Therapy Oncology Group Trials (RTOG) for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* , 40:653-659, 2004
7. Vertosick FT, Selker,RG, Arena VC, : Survival of patients with well differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery* 28:496-501,1991
8. Mandonnet E., Delattre JY, Tanguy ML et al: Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann. Neurol.* 53:524-528,2003
9. Tremont-Lukats IW, Gilbert MR: Advances in molecular therapies in patients with brain tumor. *Cancer Control* 10: 125-137, 2003.
10. Chakravarti A, Dicker A, Mehta,M.: The contribution of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling pathway to radioresistance in human gliomas: A review of preclinical and correlative clinical data. *Int. J. Radiat. Oncol.,Biol. Phys.*58:927-931, 2004
11. Mischel PS, Nelson SF, Cloughesy TF: Molecular analysis of glioblastoma: pathway profiling and its implications for patient therapy. *Cancer Biol. Ther.* 2:242-247,2003
12. Bauman GS, Ino Y, Ueki K et al: Allelic loss of chromosome 1p and radiotherapy plus chemotherapy in patients with oligodendrogliomas. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 48:825-830,2002
13. Jaeckle KA, Eyre H, Townsend JJ et al: Correlation of tumor 06 methylquanine -DNA methyltransferase levels with survival of malignant astrocytoma patients treated with bischloroethylnitrosourea: a Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.*, 16: 3310-3315,1998
14. Hegi M, Discrens, AC, Godard S, et al: Clinical trial substantiates the predictive value of 0-6-methylquanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin. Cancer Res.*10:1871-1874,2004
15. Rich JN, Reardon DA, Perry T, et al: Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J.Clin. Oncol.*22:133-142,2004
16. Rich JN, Brigner, DD: Development of novel targeted therapies in the treatment of malignant glioma. *Nature Rev. Drug Disc.* :430-446,2004
17. Druker BJ: Perspectives on the development of a molecularly targeted agent. *Cancer Cell* 1: 31-36,2002

Došlo: 17. 7. 2006
Přijato: 25. 9. 2006