

G. Tabatabai¹ · R. Stupp²

¹ Neurologische Klinik, Universitäts-Spital Zürich

² Multidisziplinäres Onkologie-Zentrum,
 Centre Hospitalier Universitaire Vaudois & Universität Lausanne

Angiogenesehemmung in der Neuroonkologie

Eine vielversprechende Therapiestrategie gegen maligne Gliome

Maligne Gliome sind sehr gefäßreiche Tumoren [13], und der Nachweis mikrovaskulärer Gefäßproliferation gilt als ein histopathologisches Kriterium für die Diagnose eines Glioblastoms [14]. Trotz substanzieller Fortschritte durch interdisziplinäre und multimodale Behandlungen bleiben maligne Gliome in der Regel unheilbar, und Tumorrezidive treten meist innert weniger Monate auf [22, 23].

Das Tumorwachstum hängt wesentlich von einer adäquaten Blutversorgung ab. Hierzu fördert der Tumor die Bildung eigener Gefäße. Ferner bildet die sog. perivaskuläre Nische ein Reservoir für tumorinitiierende (Stamm-)Zellen, einer Subpopulation von Tumorzellen mit multipotentem Differenzierungspotenzial und der Kapazität, sich selbst zu erneuern. Diese tumorinitiierenden Zellen sind resistent gegenüber Strahlentherapie und produzieren selbst proangiogene Moleküle. Sie gelten derzeit als eine mögliche Ursache für die Entstehung von Tumorrezidiven. Das Ziel der Angiogenesehemmung besteht somit darin, die Blutversorgung des Tumors zu unterbinden und durch eine Zerstörung der perivaskulären Nische die tumorinitiierenden Zellen zu eliminieren [1, 2, 5].

Tumorgefäße in malignen Gliomen sind durch starke Endothelzellproliferation und mehrlagige Endothelzellschichten charakterisiert, die jedoch häufig ein chaotisches und wenig effizientes Netzwerk bil-

den. Das führt dazu, dass hypoxische und schlecht perfundierte Gefäßareale entstehen. In diesem hypoxischen Mikromilieu ist die Wirkung von Strahlentherapie und Chemotherapie verringert. Durch eine Hemmung der proangiogenen Zytokine kann dieses wuchernde und funktionell ineffiziente Gefäßnetzwerk normalisiert werden, sodass die Perfusion verbessert wird. Dadurch wird die Zufuhr von Sauerstoff und auch von zytotoxischer Chemotherapie verbessert. Darauf basiert die Annahme, dass eine Kombination aus gefäßnormalisierender Angiogenesehemmung und gleichzeitiger Radio- und/oder Chemotherapie synergistisch wirksam sein sollte [9, 28]. Die folgende Übersicht diskutiert kurz die Angiogenesehemmer, die derzeit in der Neuroonkologie evaluiert werden.

Bevacizumab

Bevacizumab (BEV) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF (Avastin®, Genentech, South San Francisco, CA und Roche, Basel). VEGF ist ein u. a. von Glioblastomzellen freigesetztes Schlüsselmolekül und ein maßgeblicher Induktor intratumoraler Gefäßbildung.

➤ BEV reduziert vaskuläre Permeabilität und das peritumorale Ödem

BEV ist der erste Angiogenesehemmer, der eine Marktzulassung erreicht hat. Die

Wirksamkeit wurde zuerst bei metastatischen Kolonkarzinomen in Kombination mit Chemotherapie nachgewiesen. Eine BEV-Monotherapie bei metastasierten Kolonkarzinomen war nicht wirksam, ebenso wenig die adjuvante postoperative BEV-Therapie bei lokaler Tumorprogression [8]. Etwas überrascht haben die Hirntumorforscher 2006 die Nachricht aufgenommen, dass das von Kolonkarzinomen bekannte Therapie-schemata von BEV und CPT11 (Irinotecan, Campt®, Pfizer, New York, NY) auch bei rezidivierenden malignen Gliomen wirksam sein soll [21]. Nachfolgende prospektive klinische Studien berichteten über eine hohe initiale radiologische Ansprechrate von bis zu 60%, bei einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von knapp 5 Monaten bei Patienten mit rezidiviertem Glioblastom bzw. 7 Monaten bei Patienten mit rezidiviertem anaplastischem Astrozytom. Das Ausmaß der Nebenwirkungen war gering, insbesondere bestätigte sich die Befürchtung intrakranieller Blutungen nicht [11, 26]. In einer randomisierten Phase-II-Studie wurde in parallelen Gruppen die Irinotecan-BEV-Kombinationstherapie und die BEV-Monotherapie mit Zugabe von Irinotecan bei Tumorprogress untersucht. Das Gesamtüberleben in beiden Gruppen war vergleichbar bei ca. 8 bis 9 Monaten [4].

Sowohl der Stellenwert des Kombinationspartners Irinotecan als auch die lebensverlängernde Wirkung von BEV bleiben umstritten [27]. Unbestritten ist al-

lerdings, dass BEV vaskuläre Permeabilität und das peritumorale Ödem reduziert. Dieser steroidähnliche Effekt hat sich auch in der Behandlung von Radionekrosen als günstig erwiesen [6]. Im Rahmen laufender randomisierter Studien wird die Kombination von BEV mit Standard-Radio-Chemo-Therapie in der Primärtherapie untersucht, nachdem die Verträglichkeit in kleinen Phase-II-Studien gezeigt wurde [7, 12].

Cediranib

Cediranib (AZD2171, Recentin™, AstraZeneca, London, UK) ist ein oral verfügbarer Multi-Tyrosin-Kinase-Inhibitor, der den VEGF-Rezeptor intrazellulär bindet, aber gleichzeitig auch andere proangiogene Signalwege inhibiert. Batchelor und Mitarbeiter untersuchten die Wirksamkeit von Cediranib bei 16 Patienten mit rezidiviertem Glioblastom. Das Tumorstadium während der Therapie wurde 24 h nach Therapiestart und danach weiter in regelmäßigen Abständen mit modernen MRT-Sequenzen dokumentiert. Bei 9 Patienten wurde neuroradiologisch ein partielles Ansprechen beobachtet, und bei 3 weiteren Patienten kam es zu einer Stabilisierung des Tumorstadiums. Zudem wurden ein steroidsparender Effekt und eine Reduktion des Ödems beobachtet. Die mediane progressionsfreie Zeit betrug 4 Monate [3]. Unter Cediranib-Therapie wurde die Gefäßpermeabilität deutlich reduziert, ein Hinweis darauf, dass die oben erwähnte Normalisierung des chaotischen Gefäßnetzes im Tumor durchaus erfolgte. Cediranib als Monotherapie und in Kombination mit Lomustin (CCNU, Ceenu®, Bristol-Myers Squibb, New York, NY) wird derzeit im Rahmen einer randomisierten internationalen Phase-III-Studie bei über 300 Patienten mit rezidivierendem Glioblastom untersucht. Erste Resultate werden Ende 2010 erwartet.

Interessante Ergebnisse aus präklinischen Studien mit dieser Substanz lassen zudem vermuten, dass diese Normalisierung der Gefäßstrukturen mit steigenden Serumkonzentrationen von Kollagen IV einhergeht [10]. Somit wird es in künftigen prospektiven klinischen Studien wichtig sein, zu evaluieren, ob Kol-

Zusammenfassung · Summary

Nervenarzt 2010 · 81:936–939 DOI 10.1007/s00115-010-2957-0
© Springer-Verlag 2010

G. Tabatabai · R. Stupp

Angiogenesehemmung in der Neuroonkologie. Eine vielversprechende Therapiestrategie gegen maligne Gliome

Zusammenfassung

Der Einsatz angiogenesehemmender Substanzen in der Hirntumorthherapie nimmt zu. Der initialen Euphorie bezüglich der überraschend hohen Ansprechraten bei Hemmstoffen des VEGF („vascular endothelial growth factor“-Signalwegs ist mittlerweile eine Ernüchterung gefolgt, da die progressionsfreie Zeit und das mediane Überleben langfristig nicht zufriedenstellend sind. Die Tumorprogression kann während/nach antiangiogener Therapie mit rapider klinisch-neurologischer Verschlechterung einhergehen und weist

häufig einen gliomatosisähnlichen diffus-infiltrativen Phänotyp auf. Somit bestehen die aktuellen Herausforderungen darin, Kriterien für den individuellen Einsatz von Angiogenesehemmern zu definieren sowie die unter der Therapie auftretenden Resistenzmechanismen zu entschlüsseln.

Schlüsselwörter

Neuroonkologie · Angiogenesehemmung · Vascular endothelial growth factor · Resistenzmechanismen · Phänotyp

Angiogenesis inhibition in neurooncology. A very promising therapy strategy for malignant glioma

Summary

The application of angiogenesis inhibitors in neurooncology is increasing. Initially, these drugs seemed to be very promising because of the surprisingly high neuroradiological response rates that were observed in first clinical trials. Meanwhile, this enthusiasm is waning, as the high response rates did not translate into substantial improvements in progression-free and overall survival. Tumor progression during or after antiangiogenic therapy is often associated with rapid clinical neu-

rological deterioration and sometimes even with diffuse infiltrative gliomatosis-like neuroradiological phenotypes. Thus, the characterization and understanding of escape mechanisms are needed. The identification of criteria for defining the personalized use of angiogenesis inhibitors remains a challenge.

Keywords

Neurooncology · Angiogenesis inhibition · Vascular endothelial growth factor · Resistance mechanisms · Phenotype

lagen IV ein verlässlicher und diagnostisch wegweisender Serumbiomarker für Normalisierung während antiangiogener Therapie sein kann.

Cilengitide

Cilengitide (EMD121974, Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) ist ein Integrin-inhibitor. Integrine fördern die Proliferation von Endothelzellen und begünstigen die Migration von Endothelzellen und auch Tumorzellen. Durch die zyklische Arginin-Glycin-Aspartat-Pentapeptid-Struktur hemmt Cilengitide die tumorgefäßspezifischen $\alpha\beta_3$ - und $\alpha\beta_5$ -Integrine. Eine Hemmung $\alpha\beta_3$ - und $\alpha\beta_5$ -Integrine führt zu einer Hemmung der Angiogenese, zu Tumorzelltod und zu einer verstärkten Wirksamkeit der Strahlentherapie [16, 17, 25].

► Angiogenesehemmung ist unter zytotoxischer Therapie am wirksamsten

Zwei Phase-I-Studien bei kindlichen und adulten rezidierten Gliomen zeigten eine sehr gute Verträglichkeit ohne dosislimitierende Toxizität und gute nachhaltige Antitumorwirkung bei einigen Patienten mit rezidierten Gliomen [15, 18]. Ein prospektiv randomisierter Vergleich für eine 2-mal wöchentlich intravenös applizierte Dosis von 500 mg vs. 2000 mg wurde bei 81 Patienten mit Glioblastomrezidiv durchgeführt. Beide Dosierungen waren sehr gut verträglich und ohne wesentliche systemische Toxizität. Die objektive Ansprechrates war 5% in der 500-mg- und 13% in der 2000-mg-Dosierung. Auch die Ergebnisse für progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten (10% vs. 15%) und das Gesamtüberleben (6,6 vs. 9,5 Monate) scheinen die höhere Dosis zu favorisieren [20].

Zwei Phase-II-Studien haben Cilengitide in neu diagnostizierten Gliomen zusammen mit Standardradio- und Temozolomid-Chemotherapie untersucht [24]. In der europäischen Studie wurden 52 Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom zusätzlich zur Standard-Radio-Temozolomid-Chemo-Therapie mit 500 mg Cilengitide 2-mal wöchentlich behandelt. Nebenwirkungs- und To-

xizitätsprofil unterschieden sich nicht von der Standardtherapie, das Gesamtüberleben nach 12 Monaten betrug 67%, das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten lag bei 69% [24]. Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren bei unmethyliertem MGMT (O^6 -Methylguanylmethyltransferase)-Promoter lag bei 47%, während es bei methyliertem MGMT-Promoter bei 75% lag. Die Beobachtung, dass eine Kombination von Cilengitide und Standardtherapie besonders gut bei MGMT-Methylierung wirksam ist, unterstützt die Hypothese, dass Angiogenesehemmung am wirksamsten ist, wenn sie mit einer effizienten zytotoxischen Therapie verabreicht wird.

Die Kombination von Cilengitide mit der Standardtherapie bei neu diagnostiziertem Glioblastom wird gegenwärtig im Rahmen einer randomisierten internationalen Phase-III-Studie untersucht. Viele europäische Zentren nehmen an dieser von Merck KGaA, Darmstadt und der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) gemeinsam getragenen Studie teil.

Therapieresistenz durch Angiogenesehemmung

Trotz der initial hohen Ansprechrates, die für die oben diskutierten Substanzen belegt worden ist, treten Tumorrezidive auf bzw. führt oft auch ein nur kurzzeitiges Sistieren oder Pausieren der Angiogenesehemmer zu einer raschen Tumorprogression. Somit müssen sich die Neuroonkologen auch bei dieser Substanzklasse dem Problem der Therapieresistenz widmen. Derzeit herrscht jedenfalls noch keine Einigkeit darüber, wie Hirntumorpatienten, die während/nach Angiogenesehemmung ein Tumorrezidiv oder eine -progression erleiden, behandelt werden sollen. Das Einsetzen oder Weiterführen einer zytotoxischen Chemotherapie war wenig effektiv, wie in einer Fallserie von 55 Patienten berichtet [19]. Die neuroradiologischen Muster von Rezidivtumoren zeigten oft eine starke Zunahme der Tumordinvasion in der FLAIR-Sequenz und eine gliomatöse ähnliche Tumormanifestation. Es könnte daher sinnvoll sein, Angiogenesehemmer mit Migrationshemmer zu kombinieren. Welche Kombination hier effek-

tiv sein kann, wird allerdings maßgeblich davon abhängen, welche exakten Signaltransduktionswege an diesem proinvasiven Phänotyp beteiligt sind. Wenn es gelingt, diese in präklinischen Untersuchungen zu identifizieren, wäre ein wichtiger Beitrag für eine klinisch wirksame Therapie geleistet.

Fazit

Während Angiogenese in Hirntumoren eine der entscheidenden Voraussetzungen für malignes Tumorwachstum ist, trifft der simplifizierte Umkehrschluss, dass jede undifferenziert eingesetzte Angiogenesehemmung in Hirntumoren zu einer lang anhaltenden effektiven Behandlung für den Patienten führt, definitiv nicht zu. Unter Angiogenesehemmung kommt es zu einer Resistenzentwicklung. Invasives Wachstum und diffuse Tumorprogression werden beobachtet, meist begleitet von schneller klinisch-neurologischer Verschlechterung des Patienten. Das stellt eine bislang nicht gelöste neuroonkologische Herausforderung dar.

Aus unserer Sicht sind derzeit folgende Fragestellungen essenziell:

- **Bildgebungstechniken und die Bestimmung von Endpunkten klinischer Studien** Angiogenesehemmer beeinflussen die Permeabilität der Gefäße und somit auch die Kontrastmittelanreicherung in neuroradiologischen Bildsequenzen. Eine Beurteilung des Tumoransprechens, das lediglich auf Kontrastmittelanreicherung beruht, ist daher inadäquat und überschätzt möglicherweise die Wirksamkeit. Gleichzeitig ist aber auch die exakte Bestimmung des Progressionszeitpunktes nicht einfach. Eine internationale Arbeitsgruppe aus neuroonkologischen Forschern und Klinikern hat daher diesbezüglich einige Empfehlungen zusammengefasst [29]. Die breite Anwendbarkeit dieser Empfehlungen werden klinische Studien ermitteln.
- **Biomarker** Zusätzlich zu modifizierten bildgebenden Verfahren wird es wichtig sein, zirkulierende Serumbiomarker zu identifizieren, die es erlauben, das Therapieansprechen prognostisch

zu beurteilen und Therapieverläufe zu überwachen.

- **Zeitpunkt der Therapie** Basierend auf Daten aus prospektiv randomisierten Studien wird es wichtig sein, den optimalen Zeitpunkt für den Einsatz von Angiogenesehemmern für den einzelnen Patienten zu definieren. Es wird wichtig sein, Kriterien zu formulieren, die eine zuverlässige Entscheidung darüber zulassen, ob der einzelne Patient eher in der Primär- oder in der Rezidivtherapie von Angiogenesehemmern profitieren wird.
- **Kombinationspartner** Synergistische Effekte sind vermutlich durch Kombinationen der Angiogenesehemmern mit zytotoxischen Chemotherapeutika und/oder Strahlentherapie zu erwarten. Zu bedenken sind aber auch hierdurch möglicherweise verstärkte Nebenwirkungen, z. B. erhöhte Toxizität und vor allem das erhöhte Risiko von Hirnblutungen. Somit sind das Entwerfen geeigneter Kombinationstherapieschemata und eine Bestimmung ihres optimalen Einsatzes im Hinblick auf den einzelnen Patienten entscheidend.

Korrespondenzadresse

Dr. Dr. G. Tabatabai
Neurologische Klinik,
UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 26,
8091 Zürich, Schweiz
ghazaleh.tabatabai@usz.ch

Interessenkonflikt. Keine Angaben

Literatur

1. Bao S, Wu Q, Sathornsumetee S et al (2006) Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor. *Cancer Res* 66:7843–7848
2. Bao S, Wu Q, Mc Lendon RE, Hao Y et al (2006) Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 444:756–760
3. Batchelor TT, Sorensen AG, Tomaso E et al (2007) AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 11:83–95
4. Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al (2009) Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27:4733–4740
5. Gilbertson RJ, Rich JN (2007) Making a tumour, s bed: glioblastomas stem cells and the vascular niche. *Nat Rev Cancer* 7:733–736
6. Gonzales J, Kumar AJ, Conrad CA et al (2009) Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol* 67:323–326
7. Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K et al (2009) Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol* 75:156–163
8. Hurtwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335–2342
9. Jain RK (2001) Normalizing tumor vasculature with antiangiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 7:987–989
10. Kamoun WS, Ley CD, Farrar CT et al (2009) Edema control by cediranib, a vascular endothelial growth factor receptor-targeted kinase inhibitor, prolongs survival despite persistent brain tumor growth in mice. *J Clin Oncol* 27:2542–2552
11. Kreisl TN, Kim L, Moore K et al (2009) Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27:740–745
12. Lai A, Filka E, McGibbon B et al (2008) Phase II pilot study of bevacizumab in combination with temozolomide and regional radiation therapy for up-front treatment of patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: Interim analysis of safety and tolerability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:1372–1380
13. Louis DN (2006) Molecular pathology of malignant gliomas. *Annu Rev Pathol* 1:97–117
14. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al (2007) The WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114:97–109
15. MacDonald TJ, Stewart CF, Kocak M et al (2008) Phase I clinical trial of cilengitide in children with refractory brain tumors: pediatric brain tumor consortium study PBTC-012. *J Clin Oncol* 26:919–924
16. Maurer GD, Tritschler I, Adams B et al (2009) Cilengitide modulates attachment and viability of human glioma cells, but not sensitivity to irradiation or temozolomide in vitro. *Neuro-oncol* 11:747–756
17. Mikkelsen T, Brodie C, Finiss S et al (2009) Radiation sensitization of glioblastoma by cilengitide has unanticipated schedule-dependency. *Int J Cancer* 124:2719–2727
18. Nabors LB, Mikkelsen T, Rosenfeld SS et al (2007) Phase I and correlative biology study of cilengitide in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol* 25:1651–1657
19. Norden AD, Young GS, Setayesh K et al (2008) Bevacizumab for recurrent malignant gliomas. Efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 70:779–787
20. Reardon D, Fink KL, Mikkelsen T et al (2008) Randomized phase II study of cilengitide, an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastomas multiforme. *J Clin Oncol* 26:5610–5617
21. Stark-Vance V (2005) Bevacizumab and CPT-11 in the treatment of relapsed malignant glioma. In: World Federation of Neuro-Oncology Second Quadrennial Meeting, Edinburgh, Scotland (Abstr 342)
22. Stupp R, Mason WP, Bent MJ van den et al (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 10:997–1003
23. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al (2009) Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastomas in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10:459–466
24. Stupp R, Hegi ME, Neyns B et al (2010) Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* epub ahead of print
25. Taga T, Suzuki A, Gonzales-Gomez I et al (2002) Alpha v-integrin antagonist EMD 121974 induces apoptosis in brain tumor cells growing on vitronectin and tenascin. *Int J Cancer* 98:690–697
26. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE et al (2007) Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 25:4722–4729
27. Wick W, Weller M, Bent M van den et al (2010) Bevacizumab and recurrent malignant gliomas: a European perspective. *J Clin Oncol* 28:e188–e189
28. Winkler F, Kozin SV, Tong RT et al (2004) Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1 and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell* 6:553–563
29. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA et al (2010) Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 28:1963–1972