

Janusz Rolski, Bogdan Gliński,
Paweł Blecharz, Agnieszka Chrostowska

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. med. Bogdan Gliński

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Prof. dr hab. med. Bogdan Gliński,
Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii Instytut im.
M. Skłodowskiej-Curie Oddział
w Krakowie w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
tel. (12) 423 10 49
fax: (12) 426 97 50
e-mail: z5glinsk@cyf-kr.edu.pl

Received: 03.02.2010

Accepted: 05.04.2010

Published: 17.09.2010

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	2128/1761
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	40

Targeted therapy in patients with malignant brain gliomas

Leczenie molekularnie ukierunkowane chorych na złośliwe glejaki mózgu

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

Malignant gliomas are the most common primary brain tumours in adult patients. Despite modest improvement in survival, the prognosis is still far from expected in this disease. Molecularly directed (targeted) therapies investigated to date include inhibitors of the EGFR (epidermal growth factor receptor) and anti-angiogenic agent VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor). Unfortunately, the number of patients with long-term response to these agents remains low. The results of already conducted and preliminary results of ongoing clinical trials assessing the role of monoclonal antibodies against EGFR and VEGF are presented. Rationale for such forms of treatment and of different options of targeted therapy are also discussed. It seems, that identification of biomarkers that will allow a more accurate prediction of which patients are likely to benefit from a specific treatment is of particular importance.

Key words: targeted therapy, malignant brain gliomas

Streszczenie

Złośliwe glejaki mózgu są najczęstszymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego u dorosłych. Postęp w leczeniu tych guzów w ciągu ostatnich lat jest stosunkowo niewielki. Nadzieje na poprawę wyników związane są z wprowadzeniem terapii celowanych, zaprojektowanych do działania na cele molekularne, takie jak inhibitory receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) czy naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR). Wciąż jednak liczba chorych u których można uzyskać długotrwałą remisję pozostaje ograniczona. Podsumowano wyniki przeprowadzonych i wstępne wyniki aktualnie trwających badań nad skutecznością blokerów EGFR i VEGF oraz związków antyangiogennych. Wydaje się, że celem dalszych badań nad zastosowaniem leczenia celowanego, powinna być identyfikacja czynników predykcyjnych pozwalającą na wyselekcjonowanie grup chorych mogących uzyskać istotną korzyść z tego sposobu postępowania.

Słowa kluczowe: terapia celowana, złośliwe glejaki mózgu

Malignant cerebral gliomas are the most prevalent tumours of the central nervous system in adults. Yearly, in Poland, there are around 1500 new malignant cerebral gliomas cases [1].

The basic method of treatment of patients suffering from malignant cerebral gliomas is surgery supplemented with post-surgery radiotherapy in patients with brain anaplastic astrocytomas and simultaneous chemoradiotherapy with adjuvant Temozolomid chemotherapy in patients diagnosed with glioblastoma multiforme (GBM). [2]. The above-described therapeutical standards have significantly influenced the comfort and improved treatment results of patients suffering from malignant cerebral gliomas in the period 2 – 3 years from the start of the therapy, whereas long-term survival still remains rare.

As the efficacy of the above-mentioned methods is limited, more attention is being paid to an aimed therapy (molecular-oriented) consisting in inhibiting specific molecular tracks of the tumours ontogenesis of the central nervous system.

MOLECULAR AND GENETIC LESIONS/CHANGES IN BRAIN TUMOURS

Development in terms of basic research in the last 5 years led to the cognition of pathological changes on molecular and generic levels, taking place during the formation and development of brain tumours. We localized characteristic tracks of transmitting signals responsible for the proliferation, extension and creation of one's own net of blood vessels in the tumour and its stroma [3].

In molecular terms, in the glioma cells there is a receptors modification or over-expression for: EGFR-epidermal growth factor receptor, and the FGFR-fibroblast growth factor receptor. EGFR is a proto-oncogene, which undergoes amplification or overexpression in malignant cerebral tumours, mainly in glioblastoma multiforme (GBM)

Genetic disorders, besides increased proliferation in gliomas cells, lead also to the development of tumour vascularization. This phenomenon concerns mainly glioblastoma multiforme (GBM). That is why EGFR blockers and anti-angiogenic compounds have become the most frequently applied medicines in malignant cerebral gliomas aimed therapy.

EGFR MEDICINE BLOCKERS

Tyrosine kinase constitutes an important group of proteins having a basic influence in the process of information transmission. EGFR overexpression causes the activation of signal track of tyrosine, which leads to proliferation stimulation, apoptose inhibition, facilitating post-radiation repair of sublethal injuries and angiogenesis promotion through activation of growth factor of vessels endothelial tissue [4, 5]. In vitro and in vivo tests showed that EGFR activity inhibition may inhibit malignant cerebral tumours development [6]. This became the foundation for testing, in patients suffering from recur-

Złośliwe glejaki mózgu (ZGM) są najczęstszymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego u dorosłych. W skali roku, w Polsce odnotowuje się około 1500 nowych przypadków ZGM [1].

Podstawową metodą leczenia chorych na ZGM jest zabieg operacyjny uzupełniony pooperacyjną radioterapią u chorych na gwiaździaki anaplastyczne mózgu oraz równoczesową chemoradioterapią z adiuwantową chemioterapią Temozolomidem u pacjentów z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego mózgu (GWM). [2]. Opisane standardy terapeutyczne wpłynęły znacząco na komfort i poprawę wyników leczenia chorych na ZGM w okresie 2 – 3 lat od momentu rozpoczęcia terapii, natomiast przeżycia długoletnie nadal należą do rzadkości.

Wobec ograniczonej wydolności opisanych metod leczenia, coraz więcej uwagi poświęca się terapii celowanej (ukierunkowanej molekularnie) polegającej na hamowaniu określonych szlaków molekularnych ontogenezy guzów ośrodkowego układu nerwowego.

ZMIANY MOLEKULARNE I GENETYCZNE W GUZACH MÓZGU

Postęp w zakresie badań podstawowych ostatnich 5-let doprowadził do poznania zmian patologicznych na poziomie molekularnym i genetycznym, zachodzących podczas powstawania i rozwoju guzów mózgu. Zlokalizowano swoiste szlaki przekazywania sygnałów odpowiedzialne za zdolność do proliferacji, naciekania oraz tworzenia własnej sieci naczyń krwionośnych w nowotworze i jego podścielisku [3].

Pod względem molekularnym w komórkach gleju stwierdza się modyfikację lub nadekspresję receptorów dla: naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR-epidermal growth factor receptor*), oraz czynnika wzrostu fibroblastów (*FGFR-fibroblast growth factor receptor*). EGFR jest protoonkogenem, który najczęściej ulega amplifikacji lub nadekspresji w ZGM, przede wszystkim w GWM.

Zaburzenia genetyczne, oprócz zwiększonej proliferacji w komórkach glejowych prowadzą także do rozwoju unaczynienia guza, szczególnie zjawisko to dotyczy GWM. Z tego powodu lekami najczęściej stosowanymi w terapii celowanej ZGM stały się blokery EGFR oraz związki antyangiogenne.

LEKI BLOKUJĄCE EGFR

Ważną grupą białek mającą podstawowe znaczenie w procesie prawidłowego przekazywania informacji stanowi kinaza tyrozynowa. Nadekspresja EGFR powoduje aktywację szlaku sygnałowego kinazy tyrozynowej, co prowadzi do stymulowania proliferacji, hamowania apoptozy, ułatwiania napraw popromiennych uszkodzeń sublethalnych oraz promowania angiogenezy poprzez uczynienie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń [4, 5]. Badania in vitro oraz in vivo wykazały, że zahamowanie aktywności EGFR może hamować wzrost ZGM [6]. Stało się to podstawą do przetestowania u chorych na nawrotowe ZGM drobnocząsteczkowych inhibitorów EGFR

rent malignant cerebral tumours, low-molecular-weight EGFR blockers of the first generation (erlotynib, gefitynib). Objective remission, evaluated on the basis of magnetic resonance imaging, was achieved in 5-20% patients under treatment. Patients with remission lived longer than patients not responding to the treatment [7]. The results of this research proved that the number of patients reacting positively to the therapy is limited. Regarding its cost, it was justified to ask for an eventual defining of predictive factors, allowing to show beneficiaries of this method.

EGFR stimulation may activate different tracks of signal transmission. One of them is the inositol phospholipids wake, whose agent is kinase 3 phosphatidyloinositol (PI3K). Tumours, in which EGFR stimulation does not activate PI3K, are less sensitive to its blockers action [8].

Homologous protein for phosphatase and tensine has a significant influence on PI3K track activity (suppressor gene PTEN). In about 30% patients suffering from malignant cerebral gliomas, we observe its deletion and as a result – constant PI3K track activation and a potentially higher possibility of positive response to the treatment [9]. Mellinghoff et al., Cloughesy et al. and other authors showed that in case of PTEN deficiency, no patient suffering from glioblastoma multiforme (GBM) has reacted to erlotynib, whereas if in the tumour EGFR expression was stated in connection with correct PTEN, the probability of radiological response to the treatment was 40-times higher [7, 10, 11, 12]. So, EGFR status is of important predictive significance.

ANTI-ANGIOGENIC MEDICINES

In the cells of malignant cerebral gliomas, and especially within glioblastoma multiforme (GBM), we observe a very rich pathological vascularisation linked most probably with excessive expression of PDGF- platelet derived growth factor and VEGF - vascular endothelial growth factor. The appearance of cancerous tumour in the cerebral tissue lead to the impairment of the function blood-brain barrier being an effect of expression reduction of some proteins included in the junctures between endothelial tissue cells and fenestration appearing between them [13, 14].

The first stage of angiogenesis consists in increasing the permeability of blood cells and then stimulation of angiopoietine 2p secretion both by endothelial tissue cells and the tumour. Angiopoietine 2, when combining with Tie-2 receptor, causes desintegration both of endothelial cells and spider cells.

VEGF is the strongest pro-angiogenic factor. After combining with characteristic VEGF1 and VEGF2 receptors, it increases the permeability of vessels, acts mitogenically and stimulates the mobilization of endothelial tissue stem cells from the bone marrow [15, 16]. Another significant stage of the angiogenesis process is the proteolysis of the basement membranes of vessels and the matrix. A significant role is played here by uPA- uroki-

pierwszej generacji (erlotynib, gefitynib). Obiektywną remisję ocenioną w oparciu o badania rezonansu magnetycznego uzyskano u 5-20% leczonych. Pacjenci z remisją żyli dłużej, niż chorzy nie odpowiadający na leczenie [7]. Wyniki tego badania wskazały, że liczba chorych pozytywnie reagujących na terapię jest ograniczona i wobec jej kosztów uzasadnionym stało się pytanie o ewentualne określenie czynników predykcyjnych mogących wskazać beneficjentów tego sposobu postępowania.

Pobudzenie EGFR może aktywować różne szlaki przekazywania sygnału. Jednym z nich jest tor fosfolipidów inozytolowych, których przedstawicielem jest kinaza 3 fosfatidyloinozytolu (PI3K). Guzy w których pobudzenie EGFR nie aktywuje PI3K są mniej wrażliwe na działanie jego inhibitorów [8].

Istotny wpływ na aktywność szlaku PI3K ma również białko homologiczne dla fosfatazy i tensyny (gen supresorowy PTEN). U około 30% chorych na ZGM obserwuje się jego delecję a w jej wyniku ciągłą aktywację szlaku PI3K i w efekcie potencjalnie wyższe prawdopodobieństwo pozytywnej odpowiedzi na leczenie [9]. Mellinghoff i wsp., Cloughesy i wsp. oraz inni autorzy wykazali, że w przypadkach niedoboru PTEN, żaden chory na GWM nie zareagował erlotynib, natomiast jeśli w guzie stwierdzono ekspresję EGFR w połączeniu z prawidłowym PTEN, prawdopodobieństwo odpowiedzi radiologicznej na leczenie było 40-krotnie wyższe [7, 10, 11, 12]. Tak więc status EGFR ma istotne znaczenie predykcyjne.

LEKI ANTYANGIOGENNE

W komórkach ZGM, a szczególnie w obrębie GWM stwierdza się bardzo bogate patologiczne unaczynienie związane najprawdopodobniej z nadmierną ekspresją płytkowego czynnika wzrostu (*PDGF- platelet derived growth factor*) oraz czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (*VEGF- vascular endothelial growth factor*). Pojawienie się guza nowotworowego w tkance mózgowej doprowadza do upośledzenia funkcji bariery krew-mózg będącego efektem zmniejszenia ekspresji niektórych białek wchodzących w skład połączeń między komórkami śródbłonna i pojawieniu się pomiędzy nimi fenestracji [13, 14].

Pierwszym etapem angiogenezy jest zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych i w następstwie pobudzenie wydzielania angiopoetyny 2p zarówno przez komórki śródbłonna jak i nowotworu. Angiopoetyna 2 łącząc się z receptorem Tie-2 powoduje dezintegrację zarówno komórek śródbłonna jak i pericytów.

Najsilniejszym czynnikiem proangiogennym jest VEGF, który po połączeniu ze swoistymi receptorami VEGF1 oraz VEGF2 powoduje wzrost przepuszczalności naczyń, działa mitogenicznie oraz pobudza mobilizację macierzystych komórek śródbłonna ze szpiku kostnego [15, 16]. Drugim istotnym etapem procesu angiogenezy jest proteoliza błon podstawowych naczyń i macierzy. Istotną rolę odgrywa tu aktywator plazminogenu typu urokinazy (*uPA- urokinase plasminogen activator*), metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (*MMPs-matri-*

nase plasminogen activator, MMPs-matrixmetalloproteinases and cathepsin B [17, 18, 19]. Interleukin 8 is a factor of a biological activity profile similar to VEGF [20].

In the last stage of angiogenesis, we observe a stabilization of newly created blood vessels under the influence of endogenous proteolysis blockers as endostatin, angiostatin and tumstatin [21]. Endothelial tissue cells, moreover, secrete PDGF-platelet derived growth factor, under the influence of which take place recruitment of spider cells covering basement membranes of blood cells [22]. Statement of dependence between the level of glioma vascularity development and its aggressivity became a prerequisite to undertake attempts for a therapy molecularly aimed on proteins taking part in angiogenesis process. One of the first attempts of anti-angiogenic therapy was a test with the use of semaxsantib (SU5416). Its results have not been published, as the producer of the medicine – Gusen- Stoppel its production at the phase III, as the preliminary observations have not showed any therapeutical activity of the preparation.

Another evaluated compound was the low-molecular-weight blocker of VEGF and PDGF receptor and c-kit, walaatanib (PTK787/ZK222584). In the examination of phase I, carried out on the material of 43 patients suffering from malignant cerebral gliomas, we observed in one patient an objective remission in imaging tests, and in further seven – stabilization of the illness-related process lasting at least 3 months. It was also proved that the medicine may be safely associated with cytostatics penetrating to the central nervous system, such as lomustine and temozolomid. Now we plan phase III examination [23].

Enzastaurine is a potentially promising medicine (LY317615). It is a blocker of protein kinases, transmitting intercellular signals linked with VEGFR activation. Preclinical tests showed that apart from influencing angiogenesis it also has a cytotoxic effect on the glioma cells. Glioma remission was stated in 20-25% of treated patients in phase I and II tests, with a 12% amount of 6-months periods free from progression. Perhaps the future of the medicine should be linked with in association with enzastaurine with irradiation or other aimed therapies [24]. In the research project comparing the efficacy of enzastaurine with lomustine in relation to patients suffering from recurring malignant cerebral gliomas, no supremacy of aimed therapy was observed over standard chemotherapy [23].

Most clinical data were provided by research over monoclonal antibody directed against VEGF ligand as bevacizumab (Avastin). Vredenburgh et al., administering Avastin together with irynotekan, recorded radiological remission in 61% cases, median of survival free from progression and complete amounted to 20 weeks and 40 weeks respectively [25]. Only patients suffering from glioblastoma multiforme (GBM) were included in the examination. In some patients, we observed thrombo-embolic disorders, we haven't observed any hemor-

metalloproteinases) oraz katepsyna B [17, 18, 19]. Czynnikiem o podobnym do VEGF profilu aktywności biologicznej jest interleukina 8 [20].

W końcowym etapie angiogenezy dochodzi do stabilizacji nowo powstałych naczyń krwionośnych pod wpływem endogennych inhibitorów proteolizy takich jak endostatyny, angiostatyny i tumstatyny [21]. Komórki śródbłonna wydzielają ponadto płytkowy czynnik wzrostu (*PDGF-platelet derived growth factor*), pod wpływem którego dochodzi do rekrutacji pericytów pokrywających błony podstawne naczyń krwionośnych [22]. Stwierdzenie zależności pomiędzy stopniem rozwoju unaczynienia guza a jego agresywnością stało się przesłanką do podjęcia prób terapii ukierunkowanej molekularnie na białka biorące udział w procesie angiogenezy. Jedną z pierwszych prób terapii antyangiogennej było badanie z użyciem semaksanibu (SU5416). Jego wyników nie opublikowano gdyż producent leku firma Sugen przerwał je na etapie III fazy, ponieważ obserwacje wstępne nie wykazały aktywności terapeutycznej preparatu.

Innym związkiem poddanym ocenie był drobnocząsteczkowy inhibitor receptorów VEGF i PDGF oraz c-kit, walaatanib (PTK787/ZK222584). W badaniu fazy I, przeprowadzonym na materiale 43 chorych na ZGM, u jednego pacjenta stwierdzono obiektywną remisję w badaniach obrazowych, a u siedmiu dalszych stabilizację procesu chorobowego trwającą co najmniej 3 miesiące. Wykazano również, że lek może być bezpiecznie kojarzony z cytostatykami penetrującymi do ośrodkowego układu nerwowego, takimi jak lomustyna oraz temozolomid. Obecnie planowane jest badanie fazy III [23].

Potencjalnie obiecującym lekiem jest enzastauryna (LY317615) będąca inhibitorem kinaz białkowych przewodzących sygnały wewnątrzkomórkowe związane z aktywacją VEGFR. Badania przedkliniczne wykazały, że poza wpływem na angiogenezę ma ona również działanie cytotoksyczne na komórki gleju. W badaniach fazy I i II remisję guza stwierdzono u 20- 25% leczonych, przy odsetku 6-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wynoszącym 12%. Być może przyszłość leku należy wiązać w skojarzeniu enzastauryny z napromienianiem lub innymi terapiami celowanymi [24]. W projekcie badawczym porównującym skuteczność enzastauryny z lomustyną w odniesieniu do chorych na nawrotowe ZGM nie stwierdzono przewagi terapii celowanej nad chemioterapią standardową [23].

Najwięcej danych klinicznych dostarczyły badania nad przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw ligandowi VEGF jaki jest bewacyzumab (Avastin). Vredenburgh i wsp. podając Avastin wraz z irynotekaniem odnotowali remisję radiologiczną w 61% przypadków, mediany przeżycia wolnego od progresji oraz całkowitego wyniosły odpowiednio 20 tygodni i 40 tygodni [25]. Badaniem objęto wyłącznie chorych na GWM. U części leczonych obserwowano zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, nie odnotowano natomiast krwotoku z guza. Należy jednak podkreślić, że do badania kwalifikowano jedynie przypadki, w których przed leczeniem, radiologicznie nie

rhage from the tumour. It should be underlined, however, that we were qualifying to the examination only cases, in whom before the treatment, no hemorrhage symptoms were observed. The proportion of selected patients in this way amounted to almost 30%. Irynotecan was applied in this test research as it was previously proved efficacy in association with bevacyzumabem in patients suffering from large bowel cancer. According to other authors, this is aimless, as it has no significant influence on the improvement of the results, and it increases the risk of occurrence of thrombo-embolic complications [26, 27]. In this context, conclusions resulting from a research carried out by Friedman et al. on the material of 167 patients suffering from recurrent malignant gliomas seem to be very interesting. In one part of the experience, bevacyzumab was exclusively applied, in the other one it was associated with irynotecan. A 6-month survival free from progression was obtained in 46% patients from the first group and in 50% of the second group. The average survival time was 9,2 months and 8,7 months (non-significant difference for $p=0,005$). Intensified complications were stated in 46% and 66% patients under treatment respectively, with most frequently observed for monotherapy bevacyzumab were: arterial hypertension (8%) and convulsive disorders (6%), and in the group with combined treatment convulsive disorders (13%) and neutropeny (9%). The most serious complications in the form of intracranial hemorrhage were observed in 2% and 4% of treated patients respectively [28]. Also retrospective analysis of results obtained in the group of 51 patients suffering from malignant cerebral gliomas, treated in Henry Ford Hermelin Brain Tumor Center between 2005-2008, confirmed the efficacy of combining the medicines in question. 86% patients suffering from anaplastic astrocytoma and 78% patients suffering from glioblastoma multiforme survived 6 months without neoplastic process progression, yearly survival reached by 78% and 43% respectively. These results were better in comparison to those obtained in the historical group [29]. Similar data were presented by Poulsen et al. [30].

The mechanism of action of bevacyzumab arises a lot of controversion resulting from the fact that glioma remission imaging tests are observed already 12 to 24 hours in the patients after receiving the first medicine dose. Such quick action anti-neoplastic effect seems not to be very probable. Perhaps such 'quick' response to the treatment results from the rise in blood vessel permeability which causes, similarly to the case of sterides, an antiedema affect and as a result of it – alleviation of intracranial compartment symptoms. On the other side, in around 30% of treated patients, we state an at least 6-months survival free from neoplastic progression and this cannot be explained only by means of above-mentioned mechanism.

Another aspect of antiangiogenic therapy is providing the glioma withv cytostatics administered through blood. Despite impaired function of the blood-brain barrier, the penetration of medicines to the brain is not effective. In

stwierdzono objawów krwawienia. Odsetek wyselekcjonowanych w ten sposób pacjentów wyniósł blisko 30%. Irynotekan został zastosowany w tym badaniu, ze względu na wykazaną wcześniej jego skuteczność w połączeniu z bevacyzumabem u chorych na raka jelita grubego. W opinii innych autorów jest to niecelowe, ponieważ nie ma on znaczącego wpływu na polepszenie wyników a zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych [26, 27]. W tym kontekście interesujące wydają się wnioski wypływające z badania przeprowadzonego przez Friedmana i wsp. na materiale 167 chorych na nawrotowe ZGM. W jednym ramieniu doświadczenia stosowano wyłącznie bevacyzumab, w drugim kojarzono go z irynotecanem. Wolne od progresji przeżycie 6-miesięczne uzyskano u 46% chorych z pierwszej grupy oraz u 50% grupy drugiej. Średni czas przeżycia wyniósł 9,2 miesiąca i i 8,7 miesiąca (różnica nieistotna dla $p=0,005$). Nasilone powikłania stwierdzono odpowiednio u 46% i 66% leczonych, przy czym najczęstszymi obserwowanymi dla monoterapii bevacyzumabem były nadciśnienie tętnicze (8%) i drgawki (6%), a w grupie z leczeniem skojarzonym drgawki (13%) i neutropenia (9%). Najpoważniejsze powikłania w postaci krwotoku śródczaszkowego obserwowano odpowiednio u 2% i 4% leczonych [28]. Również retrospektywna analiza wyników uzyskanych w grupie 51 chorych na ZGM leczonych w Henry Ford Hermelin Brain Tumor Center w latach 2005-2008, potwierdziła celowość kojarzenia omawianych leków. Sześć miesięcy bez progresji procesu nowotworowego przeżyło 86% chorych na gwiaździki anaplastyczne i 78% chorych na glejaka wielopostaciowego, przeżycia roczne wyniosły odpowiednio 78% i 43%. Wyniki te były lepsze w porównaniu do uzyskanych w grupie historycznej [29]. Zbliżone dane przedstawił Poulsen i wsp. [30].

Mechanizm działania bevacyzumabu budzi sporo kontrowersji wynikających z faktu, że remisję guza w badaniach obrazowych obserwuje się już w 12 do 24 godzin po otrzymaniu przez chorego pierwszej dawki leku. Tak szybki efekt działania przeciwnowotworowego wydaje się mało prawdopodobny. Być może tak „szybka” odpowiedź na leczenie jest efektem wzrostu przepuszczalności naczyń krwionośnych, co powoduje, podobnie jak w przypadku sterydów efekt przeciw obrzękowy i w jego wyniku złagodzenie objawów ciasnoty śródczaszkowej. Z drugiej strony u około 30% leczonych stwierdza się co najmniej sześciomiesięczne przeżycie wolne od progresji nowotworu i nie można tego tłumaczyć jedynie opisanym powyżej mechanizmem.

Innym aspektem terapii antyangiogennej jest dostarczenie do guza cytostatyków podawanych drogą krwi. Mimo upośledzonej funkcji bariery krew-mózg penetracja leków do mózgowia jest nieefektywna. W dużym stopniu wynika to z wysokiego ciśnienia śródguzowego utrudniającego transport leku z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do tkanki mózgowej. Istotnym skutkiem terapii antyangiogennej jest więc normalizacja patologicznego unaczynienia i zmniejszenie ciśnienia w obrębie samego guza [31, 32].

a considerable measure it results from a high intraglioma pressure impeding the transport of the medicine from intravascular space to brain tissue. A significant effect of anti-angiogenic therapy is so the normalization of the pathological vascularization and reduction of pressure within the glioma itself [31, 32].

VEGF trap consists of extracellular part of human VEGFR 1 and VEGFR 2, and a stable part of human IgG 1. Its action mechanism consists in abstracting circulating VEGF molecules, which present its combination with receptors lying on the surface of endothelial tissue cells within the tumour. This compound is at present tested on patients suffering from glioblastoma multiforme in a therapy associated with temozolomid [33].

Research on mTOR-u blockers in the treatment of recurrent malignant gliomas ended on the stage of phase II, whereas sorafenib, erlotynib and tipifarnib efficacy is at present subject to clinical tests phase I and II [34, 35].

Thalidomide is a medicine of some different antiangiogenic action, consisting in inhibiting the creation of TNF α -tumor necrosing factor and interleukine 6 (IL-6). In the research of phase II it proved to be slight efficient in the treatment of patients with glioblastoma multiforme recurrence, whereas a significant therapeutical benefit was achieved when associated with cytostatics, mainly carboplatine, karmustine and temozolomide [36, 37, 38, 39].

The analogue of Thalidomide is Lenalidomid having similar biopharmacological properties. It acts in an immunomodulating way and anti-angiogenically. Moreover, it increases the glioma oxygenation. Preliminary communication on combining this medicine with radiotherapy show a good extemporaneous treatment tolerance [40].

SUMMARY

In recent years, we have been observing a significant development in the cognition of changes on molecular and genetic levels in the formation and development of malignant cerebral gliomas. As a result, there is a chance for a better use of medicines with molecular-aimed actions such as EGFR blockers, or anti-angiogenic compounds. The connection of a treatment consisting in interfering with molecular track within the tumour and its stroma has brought so far an insignificant improvement of results in the group of patients suffering from recurrent malignant cerebral gliomas. The criteria of patients' selection for specific methods of aimed therapy remain unclear and in this one should look for a relatively small improvement in the value of this method therapeutical index. In this context, the main subject of further research should be attempts to identify predictive factors, allowing for the selection of a group of patients who may benefit from these measures.

VEGF trap składa się z części zewnątrzkomórkowych domen ludzkiego VEGFR 1 i VEGFR 2, oraz stałej części ludzkiego IgG 1. Mechanizm jego działania polega na wychwytywaniu krążących cząsteczek VEGF co zapobiega jego łączeniu się z receptorami położonymi na powierzchni komórek śródbłonna w obrębie guza. Związek ten badany jest obecnie u chorych na GWM w terapii skojarzonej z temozolomidem [33].

Badania inhibitorów mTOR-u w leczeniu nawrotowych ZGM zakończyły się na etapie fazy II, natomiast skuteczność sorafenibu, erlotynibu i tipifarnibu jest obecnie przedmiotem badań klinicznych fazy I i II [34, 35].

Lekiem o nieco innym działaniu antyangiogenym, polegającym na hamowaniu wytwarzania czynnika martwicy guza (TNF α -tumor necrosing factor) oraz interleukiny 6 (IL-6) jest Talidomid. W badaniach fazy II wykazał się niewielką skutecznością w leczeniu chorych ze wznową GWM, natomiast istotną korzyść terapeutyczną osiągnięto kojarząc go z cytostatykami, przede wszystkim karboplatiną, karmustyną i temozolomidem [36, 37, 38, 39].

Analogiem Talidomidu jest Lenalidomid mający zbliżone własności biofarmakologiczne. Działa on immunomodulująco i antyangiogenie, a ponadto zwiększa oksigenację guza. Wstępne doniesienia dotyczące kojarzenia tego leku z radioterapią wskazują na dobrą doraźną tolerancję leczenia [40].

PODSUMOWANIE

Ostatnie lata przyniosły znaczący postęp w poznaniu zmian na poziomie molekularnym i genetycznym w powstawaniu i rozwoju ZGM. Dzięki temu powstała szansa na lepsze wykorzystanie leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie takich jak blokery EGFR, czy związki antyangiogenne. Połączenie leczenia polegającego na interferowaniu ze szlakami molekularnymi w obrębie guza i jego podścieliska przyniosło jak do tej pory niewielką poprawę wyników w grupie chorych na nawrotowe ZGM. Nadal niejasne są kryteria doboru pacjentów do poszczególnych sposobów terapii celowanej i w tym należy upatrywać stosunkowo niewielkiej poprawy wartości indeksu terapeutycznego tej metody. W tym kontekście głównym przedmiotem dalszych badań powinny być próby identyfikacji czynników predykcyjnych, pozwalającej na wyselekcjonowanie grupy chorych, która może odnieść istotne korzyści z tego sposobu postępowania.

References/Piśmiennictwo:

- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2005 roku. Centrum Onkologii Warszawa 2006.
- Duray F, Dutertre D, Ricard D, et al. Actualités dans la biologie, l'imagerie et le traitement des gliomes de l'adulte. *Bull Cancer* 2010; 97: 17-37.
- Takeshima H, Savanura Y, Gilbert M, et al. Application of advances in molecular biology to the treatment of brain tumors. *Curr Oncol Rep* 2000; 2: 425-433.
- Humprey PA, Wong AJ, Vogelstein B, et al. Amplification and expression of the epidermal growth factor receptor gene in human glioma xenografts. *Cancer Res* 2008; 48: 2231-2238.
- Pelloski CE, Balman KV, Furth AE, et al. Epidermal growth factor receptor variant III status defines clinically distinct subtypes of glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2288-2294.
- Kang CS, Zhang ZY, Jia F, et al. Suppression of EGFR expression by antisense or small interference RNA inhibits U251 glioma cell growth in vitro and in vivo. *Cancer Gene Ther* 2006; 13: 530-538.
- Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco Y, et al. Molecular determinant of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353: 2012-2024.
- Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigation down stream. *Cell* 2007; 129: 1261-1274.
- Li Y, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein-tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast and prostate cancer. *Science* 1999; 274: 1943-1947.
- Cloughesy TF, Yung WA, Vrederberg J, et al. Phase II study of erlotinib in recurrent glioblastoma: molecular predictor of outcome. *J Clin Oncol* 2005; 23: 115s.
- Choe G, Horvath S, Cloughesy TF, et al. Analysis of the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway in glioblastoma patients in vivo. *Cancer Res* 2003; 63: 2742-2746.
- Li B, Yuan M, Kim IA, et al. Mutal epidermal growth factor receptor displays increase signaling pathway and promote radioresistance in cell of atrophic origin. *Oncogene* 2004; 23: 4594-4602.
- Fidler IJ, Yano S, Zhang RD, et al. The seed and soil hypothesis: vascularization of brain metastases. *Lancet Oncol* 2002; 3: 53-57.
- Yuan M, Salehi SA, Boucher Y, et al. Vascular permeability and microcirculation of gliomas and mammary carcinomas transplanted in rat and mouse cranial window. *Cancer Res* 1994; 54: 4564-4568.
- Gille H, Kowalski J, Li B, et al. Analysis of biological effect and signaling properties of Fit1 (VEGFR1) and KDR (VEGFR2). A reassessment using novel receptor specific vascular endothelial growth factor mutants. *J Biol Chem* 2001; 276: 3222-3230.
- Garmy-Susini, Varner JA, Circulating endothelial progenitor cells. *Br J Cancer* 2005; 93: 855-858.
- Gladson CL, Pujuan-Thompson V, Olman NA, et al. Up regulation of urokinase and urokinase receptor genes in malignant astrocytoma. *Am J Pathol* 1995; 146: 1150-1160.
- Raithatha SA, Muzik HR, Newcastle NB, et al. Localization of gelatinase-A and gelatinase-B mRNA and protein in human gliomas. *Neurol Oncol* 2000; 2: 145-150.
- Sivaparvathi M, Sawaya R, Wang SW, et al. Over expression and localization of cathepsin B in the human glioma progression. *Clin Exp Metastasis* 1995; 13: 49-56.
- Brat DJ, Bellail AC, Meir EG, et al. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neurol Oncol* 2005; 7: 122-133.
- Kalluri R. Basement membranes: structure assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 422-433.
- Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005; 438: 967-974.
- Fine AH. Promising new therapies for malignant gliomas. *Cancer J* 2007; 13: 349-354.
- Graff JR, Mc Naulty M, Hanna KR, et al. The protein kinase C-selective inhibitor, Enzastaurin (LY317615HCl) suppresses signaling through the AKT pathway, induces apoptosis, and suppresses growth of human colon cancer and glioblastoma xenografts. *Cancer Res* 2005; 65: 7462-7469.
- Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant gliomas. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1253-1259.
- Batchelor TT, Gilbert MR, Supko JG, et al. Phase 2 study of weekly irinotecan in adults with recurrent malignant glioma final report of NABTT 97-11. *Neurol Oncol* 2004; 6: 21-27.
- Prados MD, Lamborn K, Zung WK, et al. A phase 2 trial of irinotecan (CPT11) in patients with recurrent malignant gliomas: a North American Brain Tumor Consortium study. *Neurol Oncol* 2006; 8: 189-193.
- Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 28: 4733-4740.
- Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, et al. Efficacy, safety and patterns of response in patients with high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol* 2009; 91: 329-336.
- Poulsen HS, Grunnet K, Sorensen K, et al. Bevacizumab plus irinotecan in the treatment of patients with progressive recurrent malignant brain tumors. *Acta Oncol* 2009; 48: 52-58.
- Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in anti-angiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58-62.
- Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001; 7: 987-989.
- Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 393-398.
- Chang SM, Wen P, Cloughesy T, et al. Phase II study of CCI-779 in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Invest New Drugs* 2005; 23: 357-361.
- Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, et al. Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme. North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5294-5304.
- Schort SC, Tarish D, Dowe A, et al. Thalidomide as anti-angiogenic agent in relapsed gliomas. *J Neurooncol* 2001; 51: 41-45.
- Glass J, Gruber M, Nirenberg A. Phase I/II study of carboplatin and thalidomide in recurrent glioblastoma multiforme. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 21: 2299-2304.
- Fine HA, Wen PY, Maher EA, et al. Phase II trial of thalidomide and carmustine for patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2299-2304.
- Bauman F, Bjeljac M, Kollias SS, et al. Combined thalidomide and temozolomide in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2004; 67: 191-200.
- Drappatz J, Wong E, Schiff D, et al. A pilot safety study of lenalomide and radiotherapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 7: 222-227.