

Follow-up van gliomen: brengen nieuwe perspectieven nieuwe problemen voort?

Editorial bij de bijdrage van M.J. Vos, T.J. Postma en J.J. Heimans

M.J. van den Bent

(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:354-5)

In het overzichtsartikel van Vos et al., pagina 356-61, wordt ingegaan op de vraag hoe bij patiënten met een glioom het effect van de therapie vervolgd moet worden. Op zich onderstreept dit artikel de veranderingen die de afgelopen 10 jaar zijn opgetreden bij de behandeling van gliale tumoren, en in het bijzonder de rol die chemotherapie daarin speelt. Er zijn echter meer effectieve therapieën en het is dus noodzakelijker geworden om de tumoractiviteit bij individuele patiënten te monitoren.

Waarom meten we respons? In de kliniek wordt respons gebruikt voor beslissingen over het al dan niet continueren van de behandeling. In klinische studies wordt respons gebruikt voor het vaststellen van de effectiviteit van een nieuwe behandeling. De achterliggende gedachte van het meten van respons is dat het optreden van een respons geacht wordt op de een of ander wijze een weerspiegeling te zijn van winst die de patiënt heeft: toegenomen levensverwachting, een betere kwaliteit van leven, et cetera. In die zin is een respons, zoals dat wordt gehanteerd in fase II-studies, een surrogaateindpunt, dat geacht wordt een reflectie te zijn van die winst. De relatie tussen respons en klinische winst staat echter niet op voorhand vast. Er zijn vele voorbeelden van interessante responspercentages die niet weerspiegeld werden in een toegenomen overleving in fase III-vervolgstudies.

De veel gebruikte responscriteria voor de behandeling van hersentumoren volgens Macdonald hebben nog een ander, methodologisch, probleem: deze criteria evalueren het behandelingsresultaat aan de hand van veranderingen van het aankleurende tumoroppervlak. Dit is echter geen maat voor tumor grootte, maar voor abnormale doorgankelijkheid van bloedvaten: een weerspiegeling van tumoractiviteit. Bovendien kan

het ook inflammatie, necrose, et cetera weerspiegelen. In feite wordt dus een pseudo-pseudo-eindpunt gebruikt. Daarnaast is de contrastaankeuring van hersentumoren op de MRI vaak moeilijk meetbaar door de grillige contouren (met interobservervariatie tot gevolg), en zijn ook de criteria voor laaggradige en doorgaans niet-aankleurende hersentumoren minder valide.

De nadruk van het meten van succes van chemotherapeutische behandeling van hersentumoren - met name bij het glioblastoom - ligt in klinische studies al langer bij het beoordelen van het percentage patiënten dat na 6 maanden nog steeds progressievrij is. Dit percentage blijkt bij het recidiefglioblastoom bij negatieve fase II-studies consistent tussen de 9 en 15% te liggen. Middelen waarmee in studies 20% of meer van de patiënten een 6 maanden progressievrije overleving behalen zijn daarom in principe interessant genoeg voor verder onderzoek. Het voordeel is dat dit ook bij niet-cytotoxische behandelingen, waarin geen werkelijke respons wordt verwacht, een werkzaam eindpunt is en dat dit eindpunt minder problemen lijkt op te leveren dan het bepalen van de respons.

De Macdonalds-criteria zijn bedoeld voor respons-evaluatie in studies, en zijn voor de dagelijkse praktijk wat minder relevant. In de dagelijkse praktijk worden glioompatiënten doorgaans met MRI vervolgd, maar ook hier is sprake van ontwikkelingen die deze manier van vervolgen ter discussie stellen. Met de komst van gecombineerde chemo-radiotherapie is de behandeling van het glioblastoom aanzienlijk gewijzigd, waarbij patiënten systematisch vervolgd worden met scans. Uit recente studies wordt duidelijk dat ongeveer 50% van de patiënten, waarbij op de eerste postradiotherapie-scans een toename van de aankleurende laesie waarneembaar is, een reactie op de radiotherapie of op radionecrose blijkt te hebben.^{1,2}

Auteur: dhr. prof. dr. M.J. van den Bent, neuroloog, Neuro-Oncologie Unit, Erasmus MC-Daniel den Hoed Oncologisch Centrum, postbus 5201, 3008 AE Rotterdam, tel: +31 (0)10 439 14 15, e-mailadres: m.vandenbent@erasmusmc.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

De rol van chemotherapie neemt ook bij laaggradige gliomen toe. MRI is in het bijzonder bij deze aandoening onvoldoende sensitief en specifiek om in een vroeg stadium de tumorrespons te laten zien.³

En er komt meer aan: uit verschillende Amerikaanse studies blijkt dat behandeling met angiogeneseremmers effectief is bij hooggradige gliomen. Met name van bevacizumab (alleen of in combinatie met irinotecan) en cediranib (AZD2171) zijn interessante resultaten beschreven bij recidiefglioblastomen.^{4,5} Als er een ding uit deze studies duidelijk is geworden, is het dat de conventionele wijze van het vaststellen van een respons niet meer opgaat. Angiogeneseremmers normaliseren namelijk in enkele dagen tijd de abnormale doorgankelijkheid van bloedvaten, zodat de aankleuring verdwijnt. Dit is hetzelfde effect dat steroïden hebben, met eenzelfde effect op de vaststelling van de respons. Afname van aankleuring hoeft dus niet te berusten op een respons van de tumor, maar kan 'slechts' berusten op een normalisatie van de vaatwand.

Er is dus behoefte aan betrouwbare biomarkers die differentiëren tussen respons en tumorprogressie, en in geval van progressieve MRI-afwijkingen tussen tumorprogressie en radionecrose of andere therapie-effecten. Er is een aantal potentiële kandidaten: deels MRI-gebaseerd (spectroscopie, 'diffusion weighted MR', perfusie-MR), PET (met name met aminozuurlabels als C11-methionine en 18F-fluoroethyltyrosine; FET). Het is nog onduidelijk of de thallium-SPECT-scan, die de auteurs voorstaan, een bijdrage vormt. Uit hun literatuuroverzicht blijkt dat daar nog twijfels over bestaan.

Serumbiomarkers, als YKL-40 and matrixmetalloproteinase-9 (MMP-9), worden momenteel ook onderzocht op hun waarde voor het vaststellen van prognose en ziekteactiviteit.⁶ Indien deze markers betrouwbaar blijken te zijn dan kunnen die follow-up met beeldvorming (deels) overbodig maken. Bovendien zijn er aanwijzingen dat serum 'glial fibrillary acidic protein' (GFAP) een betrouwbaar diagnosticum is voor grotere glioblastoma multiforme met necrose.⁷ Wellicht houdt dit in dat in de toekomst in geselecteerde gevallen een biopsie niet meer nodig zal zijn. Het voordeel van deze markers boven de markers die Vos et al. onderzoeken (S-100B-eiwit en neuronspecifiek enolase; NSE) is dat de eerstgenoemde markers specifieke tumorprocessen weerspiegelen, terwijl S-100-B en NSE bij tal van aandoeningen (CVA, bloeding, hoofdtrauma) de mate van hersenbeschadiging weerspiegelen: prog-

nostisch relevant, maar aspecifiek. De vraag rijst dan ook of dat zal differentiëren tussen radionecrose en tumorprogressie?

Het grote belang van de Macdonalds-criteria is geweest, dat die door vrijwel alle groepen zijn overgenomen. Die homogenisatie van responscriteria vergemakkelijkt de vergelijking tussen studies. Bovendien is de MRI vrijwel overal beschikbaar. Dat zijn nu precies de zaken waaraan de nieuwe wijze van responsmonitoring moet voldoen: het moet goed toegankelijk zijn, overal op ongeveer dezelfde wijze worden uitgevoerd en met dezelfde criteria worden beoordeeld, het moet goed correleren met de tumoractiviteit en liefst specifiek daarvoor zijn, en het moet een goede weerspiegeling zijn van een klinisch relevant eindpunt. Bovendien zou het idealiter in een vroeg stadium een indruk moeten geven over het aanslaan van de therapie, en -'last but not least' - het moet kosteneffectief zijn. Prospectieve studies van voldoende grootte en multicenter zijn nodig om nieuwe technieken voor het vaststellen van de tumorstatus te valideren en algemeen geaccepteerd te maken. Geen van de thans voorgestelde technieken voldoet daar momenteel aan, en hier ligt dus een terrein voor verder onderzoek. Het overzicht van Vos et al. geeft hier richting aan.

Referenties

1. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, Van Horn A, Sloan AE. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2007;82:81-3.
2. Taal W, Brandsma D, De Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Eijkenboom WM, et al. The incidence of pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemo-radiation with temozolomide. *Proc Am Soc Clin Oncol* 25, abstract # 2009. 2007.
3. Biemond-ter Stege E, Kros JM, De Bruin HG, Enting RE, Van Heuvel I, Looijenga LH, et al. Treatment of low grade oligodendroglial tumors with PCV chemotherapy. *Cancer* 2005;103:802-9.
4. 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;11:83-95.
5. 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; 25:4722-9.
6. Hormigo A, Gu B, Karimi S, Riedel E, Panageas KS, Edgar MA, et al. YKL-40 and matrix metalloproteinase-9 as potential serum biomarkers for patients with high-grade gliomas. *Clin Cancer Res* 2006;12:5698-704.
7. Brommeland T, Rosengren L, Fridlund S, Hennig R, Isaksen V. Serum levels of glial fibrillary acidic protein correlate to tumour volume of high-grade gliomas. *Acta Neurol Scand.* 2007;116:380-4.