

Rekurrens glioblastomában szenvedő betegek kezelése bevacizumab-monoterápiával

Sinkó Dániel dr. ■ Nemeskéri Csaba dr.

Uzsoki Utcai Kórház, Semmelweis Egyetem Oktató Kórháza, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest

Bevezetés: A rekurrens glioblastoma multiforme prognózisa igen rossz, az átlagos túlélés nem haladja meg a 6 hónapot. **Célkitűzés:** Jelen vizsgálat célja, hogy a szerzők értékeljék a saját gyakorlatukban előforduló rekurráló glioblastomás betegeken a bevacizumab-monoterápia hatékonyságát. **Módszer:** 2012 áprilisa és 2015 júniusa között 40 betegnél történt bevacizumabkezelés rekurráló glioblastoma miatt, kéthetenként 10 mg/kg dózissal. **Eredmények:** Az átlagos progressziómentes túlélés 6,4 hónap (2–22 hónap), a 6 hónapos progressziómentes túlélés 42,5% volt. A 6 hónapos teljes túlélés 82,5%-nak bizonyult, ami megfelel a nemzetközi irodalomban közölt adatoknak. **Következtetések:** A bevacizumab-monoterápia javítja a progressziómentes túlélést rekurráló glioblastomás betegeknél. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(13), 500–503.

Kulcsszavak: glioblastoma multiforme, bevacizumab, progressziómentes túlélés

Treatment of recurrent glioblastoma with single-agent bevacizumab

Introduction: The prognosis of patients with recurrent glioblastoma is poor, as the median survival does not exceed 6 months. **Aim:** The aim of this study was to evaluate the efficacy of bevacizumab monotherapy in patients with recurrent glioblastoma multiforme. **Method:** From April, 2012 to June, 2015, 40 patients with recurrent glioblastoma multiforme were treated with bevacizumab in a dose of 10 mg/kg every 2 weeks. **Results:** The average progression-free survival was 6.4 months (2–22 months), and the 6-month progression-free survival was 42.5%. The six-month overall survival was 82.5%, which corresponds to those published in the literature. **Conclusions:** Bevacizumab monotherapy improves progression-free survival in patients with recurrent glioblastoma multiforme.

Keywords: glioblastoma multiforme, bevacizumab, progression-free survival

Sinkó, D., Nemeskéri, Cs. [Treatment of recurrent glioblastoma with single-agent bevacizumab]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(13), 500–503.

(Beérkezett: 2016. január 14.; elfogadva: 2016. február 9.)

Rövidítések

3D konformális sugárkezelés = CT-alapon tervezett háromdimenziós alakhú besugárzás; BCNU = carmustin; CCNU = ko-mustin; FDA = Food and Drug Administration; IDH = izocit-rát-dehidrogenáz; MGMT = O-6-metilguanin-metiltranszferáz; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; PCV = procarbazin, lomustin és vincristin kemoterápia; RPA = Recursive Partitioning Analysis; VEGF = vascular endothelial growth factor

Az elsődleges központi idegrendszeri daganatok a ritkább onkológiai megbetegedések közé tartoznak, az összes daganatos betegség kevesebb mint 2%-át alkotják. Ennek nagyobb része, körülbelül 60%-a neuroepithelialis daganat. A Nemzeti Rákgépzőszert adatai szerint 2013-ban 1883 elsődleges agydaganatot regisztráltak Magyarországon, közel azonos arányban férfiaknál és a nőknél [1]. Ebből nagyjából 600–700 esetben fordul elő glioblasto-

ma multiforme, WHO Grade IV, de erről egészen pontos adat nem áll rendelkezésre, ez inkább a szakirodalom alapján becsült érték.

A glioblastoma multiforme kezelése az elmúlt években változáson ment keresztül. Továbbra is a kezelés gerincét a jó radikalitással elvégzett műtét és a 3D konformális sugárkezelés adja, de az elmúlt években a citosztatikus kezelés területén is fejlődés történt. Az első nagy áttörést a radiokemoterápia során bevezetett, majd adjuváns cél adott temozolomid jelentette.

Stupp és mtsai által publikált közleményben először 2005-ben, majd frissített, nagy betegszámú adatokkal 2009-ben igazolták, hogy a radiokemoterápia, majd adjuváns temozolomidkezelés a hároméves túlélést 4,4%-ról 16%-ra, az 5 éves túlélést 1,9%-ról 9,8%-ra növelte [2, 3]. A glioblastoma multiforme „gold standard terápiája” a műtéti ellátás, majd radiokemoterápia és adjuváns temozolomidkezelés lett, amely randomizált fázis III vizsgálatok alapján 1-es szintű ajánlás (NCCN – Categories of Evidence and Consensus).

A vizsgálatok további analízise rámutatott arra, hogy a glioblastoma multiforme nem homogén betegcsoport, prognózis szempontjából fontos szövettani altípusok jelennek meg, például az izocitrát-dehidrogenáz (IDH) -mutáció státuszának, az O-6-metilguanin-metiltranszferáz (MGMT) -metiláció vagy 1p/19q codeletio státuszának függvényében.

A hagyományos kemoterápiás szerek főként rekurráló high grade glioma vagy glioblastoma multiforme esetében jönnek szóba, de a nitrozoureaszármazékok, a procarbazin, lomustin és vincristin (PCV), carmustin (BCNU) vagy a platinabázisú kemoterápiák szerény eredményt nyújtanak, 2B ajánlási kategóriába tartoznak [4, 5].

Leginkább a hagyományos kemoterápiák sikertelensége miatt intenzív vizsgálatok folytak célzott biológiai kezelésekkel. Tekintettel arra, hogy a glioblastoma igen gazdag vérellátással bír, logikus célpontnak tűnt az angiogenezis gátlása monoklonális antitesttel. A vascular endothelial growth factort (VEGF-) gátlók csoportjába tartozó bevacizumabot 2009-ben hagyta jóvá gyorsított eljárással az FDA (Food and Drug Administration) rekurrens glioblastoma indikációban. A törzskönyvezés 2 publikáció alapján történt, aminek érdekessége, hogy a leközlött eredmények nem randomizált, placebokontroll vizsgálatok voltak. Kontroll- vagy placebókar nélkül minden vizsgálatban részt vevő beteg kapott bevacizumabot, ráadásul az egyik vizsgálatba csak 35 beteget válogattak be [6, 7]. Ez az oka annak, hogy egészen pontosan nincs információ arról, hogy a bevacizumab ténylegesen mennyi előnyt jelent a progressziómentes túlélésben vagy a teljes túlélésben. Az említett vizsgálatok során legtöbb esetben irinotecan kombinációs vagy bevacizumab-monoterápia történt, amely szintén heterogénné tette a betegpopulációt és nehezítette a további összehasonlítás lehetőségét [8].

A 23 ország részvételével lefolytatott AVAglio vizsgálat nagyrészt tisztázta a bevacizumab szerepét a glioblastoma primer terápiájában. A 2014-ben lezárult vizsgálat szerint temozolomidalapú radiokemoterápia mellé adva a bevacizumab javítja a progressziómentes túlélést (6,2 hónapról 10,6 hónapra), de a teljes túlélésre nincs hatással. Kiemelendő, hogy az életminőség lényegesen jobb volt a bevacizumabkaron, valamint a betegek jóval kevesebb kortikoszteroidmedikációra kényszerültek [9]. 2015-ben publikált fázis III randomizált vizsgálat szerint viszont a progressziómentes időszakban az életminőségre nincs egyértelmű hatással a bevacizumab [10].

A vizsgálatok a bevacizumab és szinkrón radiokemoterápia előnyeit igazolták, de továbbra is kérdéses a bevacizumab szerepe a rekurráló glioblastoma kezelésében, valamint a pontos dozírozás, a betegszelekció kérdése, és a kezelések időtartamának meghatározása is várat magára [11].

Tisztázatlan továbbá a monoterápia vagy citotoxikus szerrel való kombináció kérdése is. Leggyakrabban az irinotecan/bevacizumab kombináció terjedt el, amely a teljes túlélésben akár előnyt is jelenthet, de újabb tanulmányok (például a BELOB vizsgálat) jelentek meg bevacizumab/CCNU kombinációról rekurráló glioblastomás betegek esetében, ahol a hozzáadott CCNU egyértelműen javította mind a progressziómentes túlélést, mind a teljes túlélést [12–14].

Kombinált kezelések során lényegesen változik a mellékhatásprofil, de önmagában adott bevacizumab jól tolerálható, biztonságos, leginkább hypertonia és proteinuria jelentkezik, amelyek hosszú távon az esetek nagyobb részében egyensúlyban tarthatók [15].

Betegek és módszer

2012. április 13. és 2015. június 20. között 50 betegnél adtunk be egyedi méltányossági kérelmet rekurráló glioblastoma indikációban bevacizumab (Avastin) -kezelés elbírálására. A betegek mindegyikénél történt műtét vagy szövettani mintavétel, sugárkezelés (radiokemoterápia) és temozolomidkezelés.

50 betegből 40 beteg primer glioblastomás és 10 beteg transzformálódott, szekunder glioblastomás volt. Szekunder glioblastomás betegnél mind a progressziómentes túlélést, mind a teljes túlélést a glioblastoma multiforme szövettan igazolásától számoltuk. MR-vizsgálattal igazolt progresszió mellett, oncoteam döntése után kezdeményeztük a bevacizumabkezelést. A betegek Karnofsky performance statusa 60–100 között volt, RPA-klasszifikáció szerint III–V. szint (RPA: Recursive Partitioning Analysis). Az egyedi méltányossági kérelem elbírálása átlag 6 hetet vett igénybe (3–12 hét). Az átlagos követési idő 14 hónap volt (6–22 hónap). A bevacizumab dózisa 10 mg/kg volt kéthetenként radiológiai vagy klinikai progresszióig. Képalkotó kontrollvizsgálatok 90 naponként történtek.

Állapotromlás miatt 50 betegből 10 betegnél nem tudtuk a kezelést megkezdeni, ezért 40 beteg adatai kerültek végül feldolgozásra (80%). Abból a 10 betegből, aki már nem volt alkalmas a kezelés megkezdésére, 4 beteg státusza az adminisztráció elindításakor KPS 70 vagy a felett volt, és 6 betegnél volt a performance status 60 körül. Az egész vizsgálati csoportban, vagyis a kezelést megkapó és kezelésre nem alkalmas betegek között összesen nyolc esetben volt a KPS 60 körül. Ezek közül 6 esetben nem tudtuk a már jóváhagyott kezelést megkezdeni, de a maradék 2 esetben sikerrel megkezdjük, majd folytatni is tudtuk a terápiát.

Eredmények

A progressziómentes túlélés 40 beteg esetében 6,43 hónap (2–22 hónap) volt. A betegek 42,5%-a (17/40) élt hat hónapon túl progresszió nélkül. A hat hónapos teljes túlélés a bevacizumabkezelés alatt 82,5%-nak bizonyult (33/40) (1. táblázat).

1. táblázat | A kezelés eredményei

Betegszám	N = 40
6 hónapos progressziómentes túlélés	42,5%
6 hónapos teljes túlélés	82,5%
Átlagos progressziómentes túlélés	6,4 hónap
Átlagos teljes túlélés	21,7 hónap

Tíz szekunder glioblastomás beteg közül egy esetben nem tudtuk a kezelést elkezdni, ezért a végleges kiértékelésben 9 eset jelent meg. Szekunder glioblastómások esetében a progressziómentes túlélés 4,55 hónap (2–8 hónap) volt, és a betegek 33,3%-a (3/9) élt hat hónapon túl.

Egy betegnél a harmadik kezelés után leállítottuk a bevacizumab adását CT-, majd MR-vizsgálattal is igazolt intracranialis vérzés miatt, de a betegnek neurológiai deficitje nem maradt vissza. Egy beteget az onkológiai kezeléstől függetlenül, akut hasi kórkép miatt elvesztettünk. Két betegnél tapasztaltunk proteinuriát, de egyik betegnél sem haladta meg a 24 órás proteinürítés az 1 grammot (grade I proteinuria). A többi kezelés érdemi mellékhatások nélkül lezajlott.

A teljes túlélés mind a primer, mind a szekunder glioblastomás betegeknek 21,7 hónap (4–61 hónap). Itt meg kell jegyezni, hogy a teljes túlélés eredménye mindenképpen tájékoztató jellegű, mert például a bevacizumabkezelés után progrediáló, de jó általános állapotú betegeknek további ellátás is történt lokalizációtól függően (reoperáció, reirradiáció, BCNU, CCNU, temozolomid kemoterápiás kezelés). Ez viszont heterogénne teszi a betegpopulációt és befolyásolja a statisztikai feldolgozás lehetőségét.

Megbeszélés

Saját eredményeink alapján kimondható, hogy a bevacizumabkezelés több mint hat hónappal megnyújtja a progresszióig eltelt időt, amely eredmények megfelelnek az idevonatkozó szakirodalomban leírtaknak. Egyértelműen rosszabb prognózissal bírnak a transzformálódott, szekunder glioblastomás betegek, mind a progressziómentes időszak, mind a túlélés vonatkozásában.

A kezelések biztonsággal, alacsony toxicitás mellett kivitelezhetőek, esetünkben számottevő súlyos mellékhatás nélkül le tudtuk bonyolítani őket. Fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a progressziómentes időszak átlag hat hónapos értéke igen széles határok között mutatkozott. Két beteg is van, akik több mint 22 hónapja kapják a bevacizumabkezelést és a kontroll-MR-vizsgálatok végig stabil betegséget igazolnak.

Viszonylag nagy arányban, a betegek 20%-ánál(!) nem tudtuk elkezdni a már jóváhagyott kezelést. Fontos, hogy e betegek közel felének állapota hamar, néhány héten belül rosszabbodott, és ez idő alatt romlott a performance statusuk. Másfelől mindenképpen fontos információt nyertünk azáltal, hogy a kezelések során rosszabb állapotú betegeknek is kezdtünk kezelést (KPS = 60, RPA IV–V.), főként fiatal betegeknek, mert ebben a csoportban is voltak, akiknél hasznosnak bizonyult a bevacizumabkezelés.

Végül meg kell említeni, hogy a 6 hónapos progressziómentes időszakot figyelembe véve az átlag másfél hónap adminisztráció igen nagy jelentőséggel bír, feltételezhető, hogy idejében megkezdett terápia még jobb eredményeket mutatna.

Következtetések

A bevacizumab monoterápiában biztonsággal adható rekurrens glioblastomás betegeknek. A kezelés egyértelműen meghosszabbítja a progressziómentes túlélést. Szekunder glioblastomás betegek esetében az eredmények jóval szerényebbek. A progressziómentes túlélés igen széles határok között változik.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: S. D.: A vizsgálat lefolytatása, statisztikai elemzések, a kézirat megszövegezése. N. Cs.: A kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] National Cancer Registry 2013. [Nemzeti Rákregiszter 2013.] <http://www.onkol.hu/hu/rakregiszter-statisztika> [Hungarian]
- [2] Stupp, R., Mason, W. P., van den Bent, M. J., et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352(10), 987–996.
- [3] Stupp, R., Hegi, M. E., Mason, W. P., et al.: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.*, 2009, 10(5), 459–466.
- [4] National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Central Nervous System Cancers. 2015 NCCN. Version 1.2015. <http://www.nccn.org/professionals>
- [5] Triebel, V. H., Taphoorn, M. J., Brandes, A. A., et al.: Salvage PCV chemotherapy for temozolomide-resistant oligodendrogliomas. *Neurology*, 2004, 63(5), 904–906.
- [6] Friedman, H. S., Prados, M. D., Wen, P. Y., et al.: Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(28), 4733–4740.
- [7] Vredenburgh, J. J., Desjardins, A., Herndon, J. E. 2nd, et al.: Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25(30), 4722–4729.
- [8] Kreisl, T. N., Kim, L., Moore, K., et al.: Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(5), 740–745.
- [9] Chinot, O. L., Wick, W., Mason, W., et al.: Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(8), 709–722.
- [10] Taphoorn, M. J., Henriksson, R., Bottomley, A., et al.: Health-related quality of life in a randomized phase III study of bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(19), 2166–2175.
- [11] Chamberlain, M. C.: Bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma. *Clin. Med. Insights Oncol.*, 2011, 5, 117–129.
- [12] Taal, W., Oosterkamp, H. M., Walenkamp, A. M., et al.: Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 2014, 15(9), 943–953.
- [13] Blumenthal, D. T., Mendel, L., Bokstein, F.: The optimal regimen of bevacizumab for recurrent glioblastoma: does dose matter? *J. Neurooncol.*, 2015 Dec 31. [Epub ahead of print]
- [14] Heiland, D. H., Masalba, W., Franco, P., et al.: Progression-free and overall survival in patients with recurrent glioblastoma multiforme treated with last-line bevacizumab versus bevacizumab/lomustine. *J. Neurooncol.*, 2016, 126(3), 567–575.
- [15] Narita, Y.: Bevacizumab for glioblastoma. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2015, 11, 1759–1765.

(Sinkó Dániel dr.,
Budapest, Uzsoki u. 29., 1149
e-mail: sinkodaniel@yahoo.com)

A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akkr.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.