

Estado actual de la terapia antiangiogénica en el manejo de gliomas de alto grado

Mariana Sinning O.⁽²⁾, Miguel Fodor B.⁽¹⁾, Pablo Venegas F.⁽²⁾, Eduardo Wiechmann De B.⁽²⁾, Ángela Pugin A.⁽³⁾, David Lemus A.⁽⁴⁾

⁽¹⁾Sección Oncología, HCUCh.

⁽²⁾Departamento Neurología y Neurocirugía, HCUCh.

⁽³⁾Servicio Neurología Infantil, Hospital Roberto del Río.

⁽⁴⁾Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

SUMMARY High grade gliomas are lethal cancers. Despite recent advances in surgery, radiotherapy and chemotherapy, the overall survival is 15 months for glioblastoma. They are among the most vascular of human tumors, making them especially attractive targets for angiogenesis inhibitors. Most clinical trials of these agents as monotherapy have failed to demonstrate survival benefit in unselected high grade glioma patient populations. Several mechanisms of treatment failure have been postulated. In response, there are new intervention strategies on course: the combination of target therapy with classic chemotherapy, multitargeted kinase inhibitors and combinations of single-targeted kinase inhibitors and the identification of correlative biomarkers. These advances provide real opportunities for the development of effective therapies for high grade gliomas.

INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) presentan una incidencia anual en Chile de entre 750 y 1.050 casos nuevos por año. De ellos entre un 20 a un 40% corresponden a gliomas, los que se subdividen según su célula de origen y su grado de malignidad en astrocitoma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma grados I, II, III y IV según la clasificación 2007 de la OMS⁽¹⁾ (Tabla 1).

Pese a la cuantiosa investigación internacional en cáncer y el desarrollo de nuevas terapias, los gliomas de alto grado (astrocitomas, oligodendroglio-

mas y oligoastrocitomas de grado III y IV) siguen siendo una enfermedad de pronóstico ominoso. La sobrevida global en pacientes adultos con glioblastoma (grado IV) es de 15 meses. Los astrocitomas grado III y los oligodendrogliomas grado III, que son de mejor pronóstico, presentan sobrevidas globales de entre 2 - 3 y 4 - 5 años respectivamente. En el grupo de los gliomas de bajo grado (astrocitoma, oligodendroglioma y oligoastrocitoma grado II) se encuentran tumores de mejor pronóstico, pero con tendencia a progresar a estados de mayor malignidad. Los astrocitomas y oligodendrogliomas presentan sobrevidas globales de 6 a 8 y de 4 a 10 años respectivamente, con gran variabilidad de

Tabla 1.

Tumores gliales	Grado OMS	Edad	Alteraciones genéticas y cromosomales
Astrocitoma pilocítico	I	<30	familiar NF1(ras-PTEN)/ SOX3ErbB3 desconocida
Astrocitoma pilomixóide	II		
Xantastrocitoma pleomórfico	II	<30	ganancia cromosoma 3 y 7, delección 9p, 21 y 3
Astrocitoma difuso	II	20-45	TP53(>65%), PDGFR (60%)
Astrocitoma anaplásico	III	40-50	TP53, LOH17p, PTEN
Glioblastoma	IV	50-70	Gb 2rio: p16, Rb Gbde novo: LOH 10q PDGFR TP53 EGFR , p16
Oligodendroglioma	II	40-45	LOH1p19q,
Oligodendroglioma anaplásico	III	45-50	LOH1p19q, PTEN , Rb, p53
Oligoastrocitoma	II	35-45	Algunos perfil de astro y otros de oligo
Oligoastrocitoma anaplásico	III	45-55	Algunos perfil de astro y otros de oligo

evolución y respuesta a las terapias.

Dentro del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de estos tumores contamos con la resección quirúrgica (necesaria también para el diagnóstico histológico de certeza), la radioterapia y la quimioterapia.

El tratamiento de elección en el manejo de primera línea en glioblastoma es la resección quirúrgica total seguida por radioterapia acompañada de temozolamida seguida por quimioterapia con temozolamida por 6 meses. Con este esquema se demostró una supervivencia de 14,6 meses en comparación con 12,1 meses con radioterapia sola ($P < 0.001$)⁽²⁾.

En una selección de pacientes que presentan la metilación del promotor de MGMT (O6-metilguanina-metiltransferasa), lo que silencia la expresión de esta enzima, cuya acción es la reparación en el ADN del daño inducido por la terapia, la supervivencia alcanza los 21,7 meses⁽³⁾.

ANGIOGÉNESIS

Angiogénesis es el desarrollo de nueva vasculatura a partir de una vasculatura preexistente, correspondiendo éste a un proceso fisiológico presente

principalmente en el desarrollo embrionario. En la vida adulta se manifiesta en algunos órganos específicos, como el ovario en el caso de la mujer, manteniendo en todos los tejidos el potencial de manifestarse en relación a ciertos estímulos como son la hipoxia o la inflamación.

Este proceso está regulado por un balance entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos liberados tanto por la célula endotelial como por su entorno (pericitos, células musculares, estroma y células hematológicas).

De entre los factores proangiogénicos uno de los más reconocidos es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF subtipos A, B, C y D) el que promueve la división celular endotelial, su migración y supervivencia⁽⁴⁾. La expresión de este factor puede inducirse en forma epigenética por una serie de factores como hipoxia (mediado por el factor inducido por hipoxia, HIF), bajo pH, citoquinas inflamatorias (IL 6) y factores de crecimiento (bFGF, factor de crecimiento fibroblástico básico) o bien ser liberado directamente por una célula tumoral.

Otros intermediarios involucrados en la promoción de la angiogénesis son el factor de crecimiento epidermal (EGF), el factor de crecimiento

placentario (PlGF), las angiopietinas (ang 1 y 2 que promueven la maduración endotelial) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el que promueve la estabilidad del vaso neoformado y actuando en el pericito.

Otros actores reconocidos recientemente son las células angiogénicas derivadas de la médula ósea (BMC): células circulantes CD45+ (promotoras de angiogénesis) y CD45- (células progenitoras endoteliales), y las proteínas transmembranas NOTCH con su ligando Dll4 complejo que se encuentra involucrado en la diferenciación y proliferación endotelial⁽⁴⁻⁶⁾.

ANGIOGÉNESIS Y DESARROLLO TUMORAL

Dentro del proceso de desarrollo tumoral, la angiogénesis juega un rol gravitante, ya que es a través de los vasos de neoformación que la célula tumoral recibe los nutrientes necesarios para la mantención de su metabolismo. Recientemente se ha descrito en gliomas la producción de VEGF y la presencia del receptor para VEGF (VEGFR) en la misma célula, tanto a nivel de membrana como en su interior. De esta forma funcionaría dicho mediador como un promotor autocrino para la división celular tumoral, efecto que se describe con otros receptores como EGFR, PDGFR⁽⁴⁾.

Los mediadores involucrados son producidos tanto por la célula tumoral como por células del estroma adyacente en respuesta a hipoxia o a mediadores secretados por la célula tumoral, que actúan en diversos receptores de tirosina kinasa que transducen su señal por diversas vías (Figura 1). Dentro de las vías involucradas se reconocen⁽⁷⁾:

- Vía RAS-RAF-MER-ERK: interviene en la proliferación y diferenciación celular, en el citoesqueleto, el tráfico de proteínas y la producción de factores angiogénicos.

- Vía PI3K- AKT- mTOR: interviene en mecanismos de proliferación celular y antiapoptosis. Su funcionamiento exacerbado se asocia con mal pronóstico en gliomas.
- Vía proteína kinasa C: interviene en la proliferación e invasión celular y en angiogénesis.

ANGIOGÉNESIS Y TUMORES CEREBRALES

Los gliomas de alto grado son tumores altamente vascularizados⁽¹⁾. En ellos el grado de vascularización se relaciona en forma directa con el grado de malignidad⁽⁸⁾. Conocidas son las alteraciones en mediadores proangiogénicos en estos tumores como la amplificación de los receptores de EGF y PDGF (Tabla 1). Otras mutaciones frecuentemente encontradas en los gliomas son la pérdida de heterocidad 10q (LOH10q) o la fosfatasa y

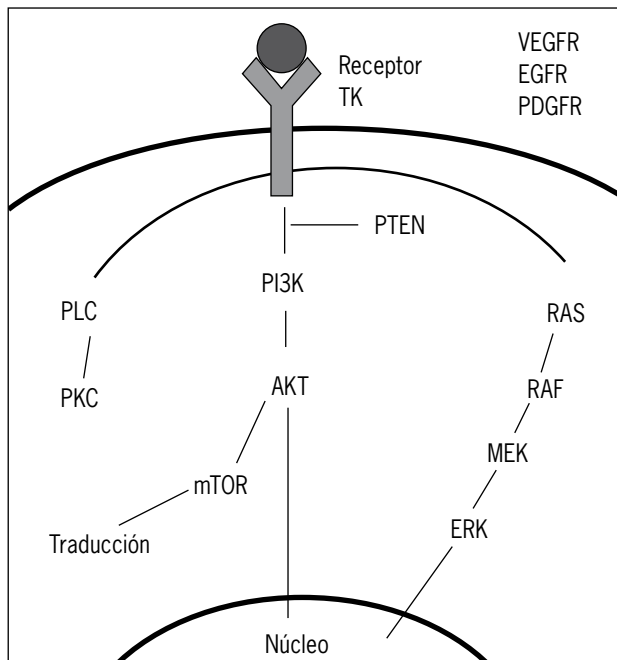


Figura 1: Los receptores de tiosina kinasa por las vías: RAS (encogen homólogo de sarcoma viral de rata), RAF encogen homólogo de leucemia viral murina, MEK proteína kinasa mitogénica activada y ERK kinasa regulada por señal extracelular.

- PI3k fosfoinositor / 3 kinasa.
- PTEN homólogo de fosfato y tensina.
- mTOR blanco mamífero de rapamicino.
- Vía proteína kinasa C (PKC) PLC fosfolipasa C.

tensina homóloga (PTEN) (las que potencian la vía de transducción PI3K- AKT- mTOR) y los mediadores liberados localmente como VEGF por estos tumores y su entorno^(5,9,10).

Estudios recientes sugieren que la célula progenitora de los gliomas produce VEGF y promueve la angiogénesis en el nicho, la cual sería determinante para su desarrollo inicial y resistencia a terapias convencionales⁽⁴⁾.

TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA Y TUMORES CEREBRALES

Ya en 1971 Folkman⁽¹¹⁾ postula el potencial rol en una terapia antiangiogénica en el tratamiento del cáncer. Varias décadas después, y gracias a una abundante investigación básica en angiogénesis, contamos con una serie de moléculas que antagonizan dicho mecanismo a varios niveles, las que están siendo evaluadas en distintos estudios en cáncer y especialmente en gliomas. Al no intervenir el ciclo celular en forma directa, como la quimioterapia citotóxica, estas moléculas presentan un perfil de menor toxicidad colateral, procurando una mejor calidad de vida para los pacientes.

Se han realizado numerosos estudios fase II con moléculas de efecto antiangiogénico en pacientes con gliomas de alto grado recurrente.

Entre las moléculas estudiadas se encuentran el gefitinib, erlotinib, imatinib, valatinib, bevacizumab, lapatinib, nimotuzumab, vandetinib, aflibercept y cetuximab entre otras, moléculas que bloquean distintos receptores o la combinación de varios de ellos (EGFR, PDGFR, VEGFR). También se han realizado estudios con sorafenib (vía RAF), temsirolimus (vía mTor) y enzastaurina (vía prot kinasa C), moléculas que bloquean la vía de transducción de señal de estos receptores^(4,9,10).

Una serie de estudios fase II con estas moléculas

en monoterapia en glioblastoma recurrente (que ya han recibido la terapia convencional) han mostrado resultados modestos con grados de respuesta de entre 0-15% en controles imagenológicos y sin prolongación de sobrevida libre de progresión a 6 meses (% de pacientes sin evidencia de crecimiento tumoral en este período) o sobrevida global en comparación con controles históricos^(4,9,10).

Como explicación a la falta de respuesta se han planteado varias posibilidades:

- No todos los agentes penetrarían la barrera hematotumoral.
- En la mayoría de los glioblastomas habría una hiperactivación redundante de diversas vías o a varios niveles en una misma vía. Es decir, estaríamos bloqueando el receptor, pero al haber una hiperactividad de la vía de transducción, la señal seguiría llegando amplificada al núcleo.
- Las alteraciones moleculares pesquiasadas serían un epifenómeno y no un mecanismo indispensable en el desarrollo tumoral.
- Ante la diversidad de mutaciones pesquiasadas en distintos tumores que caen dentro de la categoría histológica de glioblastoma y la diversidad de respuesta reportada en los estudios fase II, una molécula determinada podría presentar un efecto favorable únicamente en tumores que presenten una determinada alteración en la vía en que interviene.

Planteadas estas causas de resistencia, actualmente existen trabajos en curso aplicando distintas estrategias:

1. Combinar moléculas antiangiogénicas con citotóxicas. La asociación de bevacizumab (un anticuerpo anti VEGF) e irinotecan (inhibidor de la topoisomerasa), muestra grados de respuesta radiológica de entre 57 a 63%^(12,13) sin aumento significativo de complicaciones hemorrágicas.

Estos resultados deben ser evaluados con cuidado, dado que el bevacizumab, al reducir el efecto de VEGF, reduce la permeabilidad vascular, disminuyendo así tanto el edema peritumoral como la captación de medio de contraste imagenológico, lo que podría explicar la evidencia de respuesta por este método.

De mayor importancia es el efecto clínico reportado con este esquema en estudios fase II en recidiva de glioblastoma, los que logran sobrevividas libres de enfermedad a 6 meses de 46 - 50%, comparado con el 21% del control histórico^(12,13).

2. Combinar un inhibidor de receptor de tirosina kinasa con un inhibidor de la vía de transducción. En esta línea se estudian actualmente diversas combinaciones como erlotinib con temsirolimus, gefitinib con everolimus, gefitinib con sirolimus⁽⁴⁾. Otra opción por esta línea es utilizar fármacos con acción a distintos niveles como el sorafenib que actúa en la vía RAF y en VEGFR el que está siendo probado, en la actualidad, asociado con radioquimioterapia en tratamiento inicial.
3. Dada la respuesta heterogénea de distintos pacientes a un mismo esquema, varios grupos están en la búsqueda de marcadores que se co-

rrelacionen con una respuesta favorable a un determinado tratamiento.

Un estudio pequeño de cuantificación mediante inmunohistoquímica de VEGF en muestras histológicas tumorales, muestra una correlación directa entre el grado de expresión de VEGF y la respuesta al tratamiento combinado (bevacizumab - irinotecan)⁽¹⁴⁾.

Si bien el uso de imatinib en pacientes no seleccionados no muestra eficacia, en pacientes con recidiva de glioblastoma que sobreexpresan PDGFR (receptor de PDGF) presentan cifras de sobrevivida libre de enfermedad a 6 meses de 32,4%, lo que está por sobre los controles históricos⁽¹⁵⁾.

El tratamiento con inhibidores de EGFR (erlotinib y gefitinib) ha mostrado ser más efectivo en glioblastomas con la mutación EGFRvIII y PTEN intacta⁽¹⁶⁾.

CONCLUSIÓN

Existe una sólida evidencia de que el mecanismo de angiogénesis juega un rol gravitante en el desarrollo tumoral de los gliomas de alto grado. Si bien los primeros ensayos clínicos con moléculas que intervienen en estos mecanismos no cumplieron

REFERENCIAS

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of tumors of the central nervous system: ISBN 978-92-832-2430.
2. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ *et al.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005;352:987-96.
3. Hegi ME, Diserens A, Gorlia, T, Hamou M, de Tribolet N, Weller M *et al.* MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 2005;352:997-1003.
4. Kerbel R. Tumor angiogenesis. N Engl J Med 2008;258:2039-49.
5. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. Nature 2005;438:932-6.

6. Ferrara N, Kerbel R. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005;438:967-74.
7. Sathornsumetee S, Reardon D, Desjardins A, Quinn J, Vredenburgh J, Rich J. Molecularly targeted therapy for malignant glioma. *Cancer* 2007;110:13-24.
8. Leon SP, Folkerth RD, Black PM. Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer* 1996;77:362-72.
9. Omuro AMP, Faivre S, Raymond E. Lessons learned in the development of targeted therapy for malignant gliomas. *Mol Cancer Ther* 2007;6:1909-19
10. Jain R, di Tomaso E, Duda D, Loeffler J, Sorensen A, Batchelor T. Angiogenesis in brain tumours. *Nature* 2007;8:610-22.
11. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-6.
12. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Herndon JE, Dowell JM, Reardon DA *et al.* Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1253-9.
13. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA *et al.* Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *Clin Oncol* 2007;25:4722-9.
14. Sathornsumetee S, Cao Y, Marcello JE, Rendón JE, McLendon JE, Desjardins A *et al.* Tumor angiogenic and hypoxic profiles predict radiographic response and survival in malignant astrocytoma patients treated with bevacizumab and irinotecan. *J Clin Oncol* 2008;26:271-8.
15. Marosi C, Vedadinejad M, Haberler C, Hainfellner JA, Dieckmann K, Rössler K *et al.* Imatinib mesylate in the treatment of patients with recurrent high grade gliomas expressing PDGF-R. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:1526.
16. Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, Haas-Kogan DA, Zhu S, Dia EQ *et al.* Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:2012-24.

CORRESPONDENCIA



Dra. Mariana Sinning Opazo
 Departamento Neurología y Neurocirugía
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 Fono: 978 8260
 Email: msinning@redclinicauchile.cl

FE DE ERRATAS

En la Revista N°3, año 2008 (volumen 19), en la página 243 publicamos las conclusiones del trabajo **Estado actual de la terapia antiangiogénica en el manejo de gliomas de alto grado** de los autores Sinning, Fodor, Venegas, Wiechmann, Pugin y Lemus. Sin embargo, la conclusión no fue publicada en forma íntegra, razón por lo cual a continuación la incluimos correctamente en este número. Pedimos a los autores y a los lectores de la Revista nuestras más sinceras disculpas por este lamentable error.

CONCLUSIÓN

Existe una sólida evidencia de que el mecanismo de angiogénesis juega un rol gravitante en el desarrollo tumoral de los gliomas de alto grado. Si bien los primeros ensayos clínicos con moléculas que intervienen en estos mecanismos no cumplieron con las expectativas depositadas en ellos, los resultados ante las nuevas estrategias de combinación y selección de pacientes impresionan promisorios.