



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Angiogenesis inhibition in high grade glioma

Verhoeff, J.J.C.

Publication date
2009

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Verhoeff, J. J. C. (2009). *Angiogenesis inhibition in high grade glioma*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Nederlandse samenvatting voor niet-ingewijden

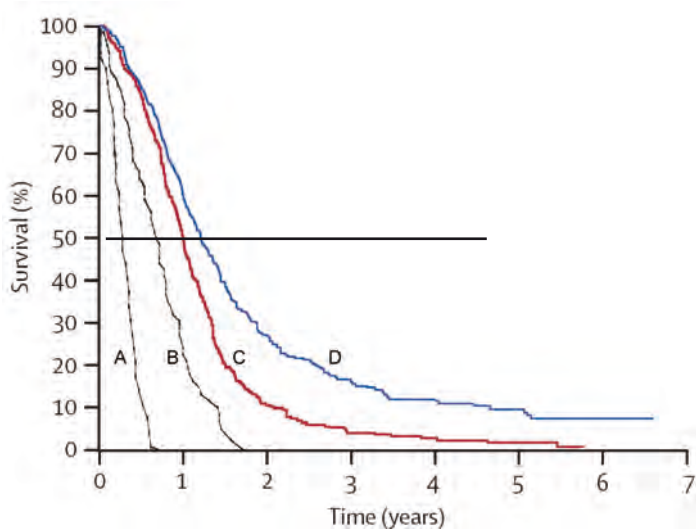
Hersentumoren

In Nederland wordt elk jaar bij ongeveer 10.000 mensen een tumor in de hersenen gevonden. Dit is een van de meest ingrijpende vormen van kanker, die meestal pas wordt ontdekt als de tumor groot genoeg is om tot klachten te leiden. Deze variëren van subtiele klachten als hoofdpijn of duizeligheid tot ernstige epileptische aanvallen of gedragsveranderingen.

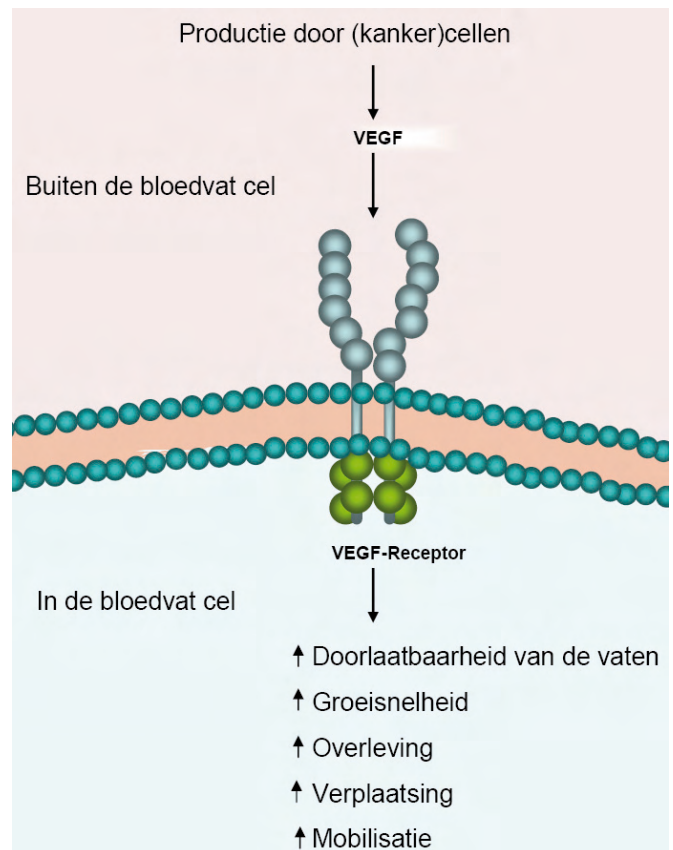
In 90 procent van de gevallen is de tumor een uitzaaiing van een tumor elders in het lichaam. In 800 gevallen per jaar gaat het om een kwaadaardige tumor die ontstaan is uit het hersenweefsel zelf. Deze tumor, ook wel glioblastoma multiforma of glioom genaamd, groeit sterk het omliggende hersenweefsel in, waardoor hij moeilijk te behandelen is zonder het gezonde weefsel te beschadigen.

Zelfs met de meest optimale behandeling leven de sterkste patiënten gemiddeld slechts 14,6 maanden na het stellen van de diagnose (**hoofdstuk 1**). Deze drieledige behandeling bestaat uit het zoveel mogelijk weghalen van de tumor, gevolgd door een bestraling van 30 sessies en chemotherapie met pillen temozolomide. Temozolomide remt een van de mechanismen van schadeherstel en is de enige chemotherapie die overlevingswinst oplevert, al is het slechts 2 maanden. Bij alle patiënten komt de tumor terug, een recidief glioom. De behandelopties zijn voor het recidief glioom erg beperkt, geen enkele therapie die wel werkt bij tumoren elders in het lichaam werkt bij het recidief glioom.

Dit proefschrift beschrijft het onderzoek naar de behandeling van het recidief glioom met een nieuwe therapie, de angiogeneseremmers, stoffen die de bloedvatgroei remmen door in te grijpen op de communicatie tussen de



Zelfs met de meest optimale behandeling leven de sterkste patiënten gemiddeld slechts 14,6 maanden na het stellen van de diagnose (**hoofdstuk 1**). Deze drieledige behandeling bestaat uit het zoveel mogelijk weghalen van de tumor, gevolgd door een bestraling van 30 sessies en chemotherapie met pillen temozolomide. Dit is lijn D in de grafiek.



Tumorcellen maken grote hoeveelheden van het boodschapperstofje van bloedvatgroei VEGF. Als weefsels bestraald worden geven ze ook meer VEGF af, zodat bloedvaten worden aangelegd en de weefselschade kan worden hersteld.

bloedvaten en andere weefsels. Het blijkt dat de tumor minder voeding krijgt door het onderdrukken van de vorming van nieuwe bloedvaten en minder groeit of zelfs kleiner wordt. Tumorcellen maken grote hoeveelheden van het boodschapperstofje van bloedvatgroei VEGF (spreek uit *Vedg-Ef*). Als weefsels bestraald worden geven ze ook meer VEGF af, zodat bloedvaten worden aangelegd en de weefselschade kan worden hersteld. Bloedvatgroeiremmers vangen VEGF weg, of blokkeren op een andere manier de doorgave van dit groeisignaal. Het toevoegen van bloedvatgroeiremmers aan bestraling kan daarom theoretisch de behandeling verder verbeteren.

Modellen van kanker

In de wetenschap wordt gebruik gemaakt van modellen. Tot zeer recent ging met ervan uit dat tumorcellen allemaal dezelfde eigenschappen bezitten, te weten onsterfelijkheid en ongebreideld dochtercellen aanmaken. Met de nieuwste technieken is echter ontdekt dat tumorcellen niet allemaal gelijk zijn, maar dat er (net als in gezonde organen) een rangorde bestaat. Een tumor blijkt voor het grootste deel te zijn opgebouwd uit een bulk van cellen die niet onbeperkt kan vermenigvuldigen en niet onsterfelijk is. Slechts een beperkt aantal cellen bezit deze cruciale eigenschappen. Deze tumorcellen worden kankerstemcellen genoemd.

Tot op heden werd het hersentumoronderzoek in laboratoria uitgevoerd met tumorcellijnen. Deze lijnen zijn gemakkelijk

te kweken omdat ze onsterfelijk zijn geworden en alle cellen gelijke groeipotentie hebben. Ze staan daardoor echter behoorlijk ver van de tumoren af die patiënten in de kliniek hebben. Het is daarom vaak zo dat de therapie die in het petrischaaltje goed werkt, het bij de patiënten niet doet. Wij hebben voor hersentumoren een speciale kweek opgezet voor stukjes tumorweefsel die verwijderd zijn uit patiënten. Hierbij is het gelukt om zowel de kankerstemcellen als de bloedvaten op te kweken (**hoofdstuk 2**).

Eerder onderzoek geeft aanwijzingen dat kankerstemcellen worden beschermd door de bloedvatcellen. Met dit verbeterde kweekstelsel kunnen we de communicatie tussen de kankercellen en de bloedvaten onderzoeken. Uit het hier beschreven onderzoek is duidelijk geworden dat een direct contact tussen kankerstemcel en bloedvatcel nodig is voor het overleven van de kankerstemcel. In de toekomst wordt het misschien mogelijk om het contact te verstoren, zodat de kankerstemcellen niet kunnen overleven en de tumor niet groter wordt of zelfs afsterft.

In vivo behandeling

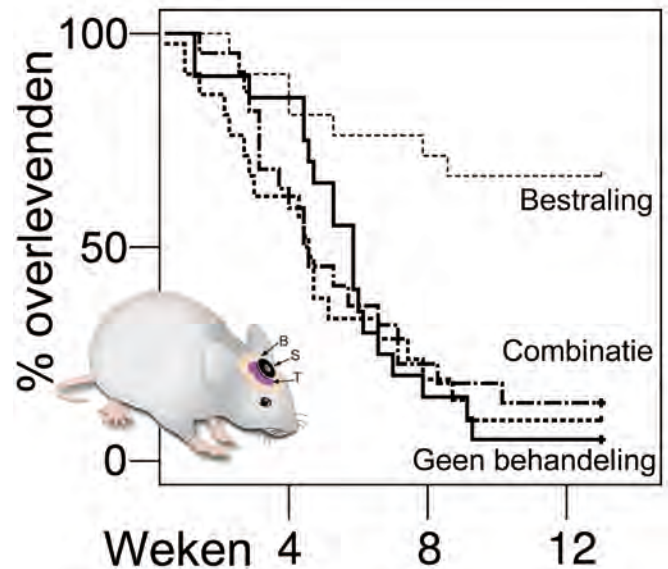
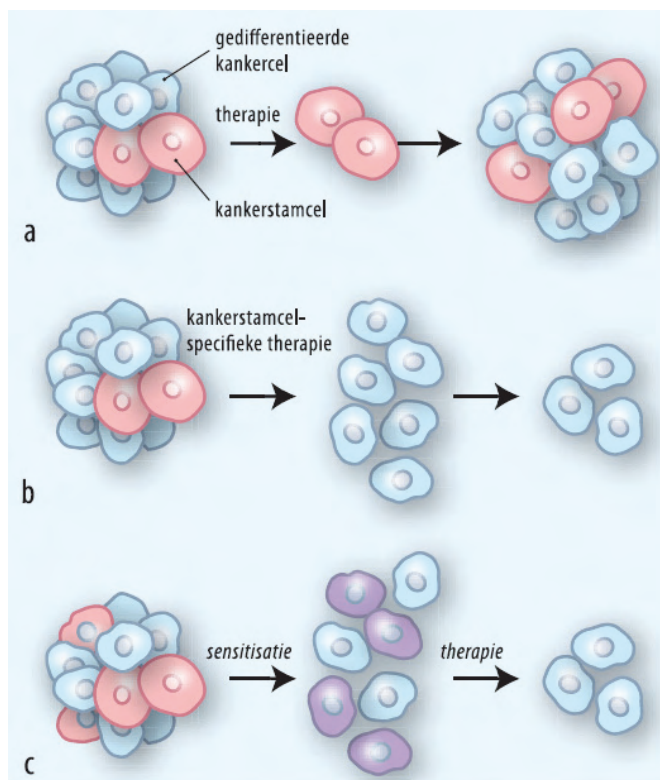
We willen de behandeling met bloedvatgroeiremmers testen in een model dat relevant is voor de situatie bij de patiënten. Daarom hebben we ervoor gekozen om muizen te injecteren met glioomcellen en deze te behandelen. Een muis is erg klein, daardoor is bestraling van het kopje niet mogelijk

Mogelijke nieuwe behandelingsopties b en c.

Optie a. De huidige therapieën dringen de tumormassa succesvol terug, maar zijn niet in staat de kankerstemcellen aan te pakken. Deze cellen kunnen vervolgens weer uitgroeien en voor een recidief zorgen.

Optie b. Nieuwe therapieën worden specifiek gericht tegen de populatie kankerstemcellen. Als de kankerstemcellen zijn uitgeschakeld, kan de tumor zichzelf niet meer vernieuwen en zal deze uiteindelijk in remissie gaan.

Optie c. Nieuwe therapieën maken de kankerstemcellen gevoelig voor bestaande therapieën (Overgenomen uit Vermeulen et al, 2009)



Muizen die bestraald werden leefden langer dan onbehandelde muizen. Tegen de verwachting in bleek dat muizen die de combinatiebehandeling kregen het net zo slecht deden als onbehandelde muizen. Analyse liet zien dat (darm) toxiciteit hiervan mogelijk de oorzaak was. S: Injectieschroef, B: brein, T: Tumor

zonder gezond weefsel te beschadigen waardoor de muis ernstig ziek wordt.

Onderzoekers hebben daarom de gliomen in de achterpoot geplaatst, een plek waar geen vitale weefsels zijn. Deze locatie is echter zeer afwijkend van de hersenen, wat de waarde van de resultaten van deze experimentele behandelingen vermindert. Wij hebben een bestralingsmodel ontwikkeld dat gebaseerd is op het implanteren van een radioactief jodiumzaadje (**hoofdstuk 3**). Deze techniek wordt in de kliniek bijvoorbeeld bij prostaatcancerpatiënten toegepast. Bij de muizen is eerst een richtschroefje in het kopje geplaatst waar later het zaadje in vast wordt gezet. Dit zaadje bevindt zich dan vlakbij de eerder geïmplanteerde tumorcellen. De bestraling vindt vervolgens zeer lokaal plaats, waardoor de tumor kan worden bestraald zonder vitale weefsels te beschadigen.

Bestraling is tot op heden de meest relevante behandeling voor hersentumoren. Een nieuwe therapie dient daarom bij voorkeur in combinatie hiermee te worden toegepast. Wij hebben onderzocht of het combineren van bestraling met een bloedvatgroeiremmers de hersentumor beter kan bestrijden (**hoofdstuk 4**). Muizen die bestraald werden leefden langer dan onbehandelde muizen. Tegen de verwachting in bleek dat muizen die de combinatiebehandeling kregen het net zo slecht deden als onbehandelde muizen. Analyse liet zien dat (darm) toxiciteit hiervan mogelijk de oorzaak was, deze bloedvatgroeiremmers werd ingespoten in de buikholt. Deze onverwachte bevinding is verontrustend, bij toediening van bloedvatgroeiremmers aan patiënten is dus grote voorzichtigheid geboden.

Vervolgens hebben we in hetzelfde muismodel een bloedvatgroeiremmers onderzocht die lokaal in de hersenen kon worden toegediend. Hierbij hebben we onderzocht of de combinatie van bestraling en bloedvatgroeiremmers de

ingroei van gliomen in het gezonde weefsel kan tegengaan. Deze tot nu toe lastig te bestrijden groeivorm heet ook wel invasieve groei. Uit dit experiment blijkt dat de centrale tumormassa wat wordt geremd door de bloedvatgroeiremmers, maar dat de invasieve groei tegen de voorspellingen in niet wordt geremd (**hoofdstuk 5**). De glioocellen zoeken de bestaande bloedvaten op om te overleven en uit te groeien. De combinatiebehandeling levert hier wel voordelen op, de invasieve groei wordt geremd door bestraling. Omdat bestraling van de hele hersenen bij patiënten leidt tot ernstige neurologische schade moet worden gezocht naar technieken die voorspellen welke hersendelen hoog risico hebben op invasieve tumorcellen, zodat selectief kleinere gebieden bestraald kunnen worden.

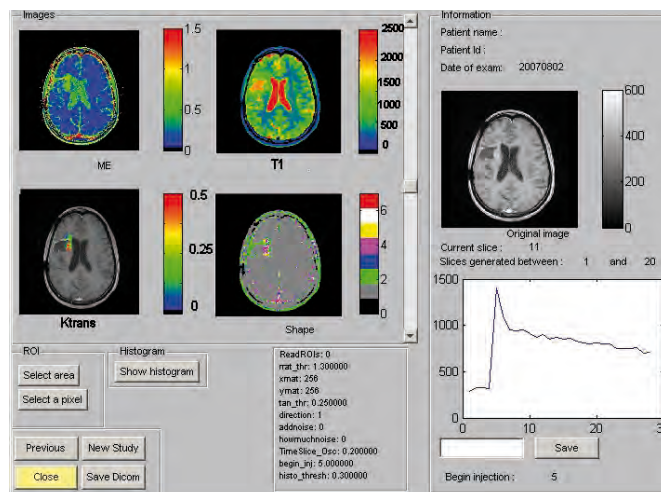
Behandeling van patiënten

De combinatiebehandeling van bestraling met bloedvatgroeiremmers wordt nog niet veel toegepast, men is voorzichtig. In het AMC werd een patiënt met niercelcarcinoom behandeld met bloedvatgroeiremmers sorafenib (**hoofdstuk 6**). Toen er een uitzaaiing in een ruggenwervel het ruggenmerg bedreigde werd zij acuut op deze wervel bestraald. Hierbij ging de bestralingsbundel (zoals altijd bij deze behandeling) door de darmen. Onverwachts werd patiënt ernstig ziek, waarna overlijden volgde. Bij autopsie bleek dat de darmen in het bestralingsveld geperforeerd waren. Deze bevinding toont aan dat ook bij patiënten gevaarlijke interacties tussen bestraling en bloedvatgroeiremmers optreden.

In Amerika worden grote groepen patiënten met een recidief glioom experimenteel behandeld met angiogeneseremmers, gecombineerd met verschillende chemotherapieën. In het AMC zijn 23 patiënten behandeld met bloedvatgroeiremmers bevacizumab, samen met temozolomide in een aangepast schema. Deze combinatie is veelbelovend, gebaseerd op eerder laboratoriumonderzoek elders in de wereld.

Om te meten wat de bloedvatgroeiremmers precies doet op het recidief glioom zijn bij patiënten speciale MRI scans gemaakt (**hoofdstuk 7**). Deze zogeheten dynamische MRI scans laten zien dat de doorbloeding van de tumor snel afneemt tijdens de therapie. Hierbij neemt de grootte op de scans af en ook de hoeveelheid vocht die op de hersenen drukt en vervelende klachten veroorzaakt. Deze afname in grootte staat echter los van een langere overleving van de patiënten, in tegenstelling tot de bevindingen bij studies uit andere landen. Het blijkt dat de gewone MRI plaatjes worden beïnvloed door de aanwezigheid van de bloedvatgroeiremmers. De tumor lijkt er kleiner op, maar is dat niet.

Het lijkt erop dat bloedvatgroeiremmers het glioom niet goed bestrijden. Het glioom is grofweg in te delen in twee componenten. De eerste component is de bulk van de tumor, zichtbaar als witte bol op een MRI. Deze bulk is goed te behandelen met chirurgie of bestraling. De bloedvaten zijn hier lek, er komt voeding genoeg voor de glioocellen, maar chemotherapie lekt dus ook goed in de tumorbulk. De tweede component daarentegen bestaat uit de invasieve glioocellen. Deze bewegen door het gezonde weefsel op



zoek naar bloedvaten voor hun levensonderhoud. Ze zijn onzichtbaar voor MRI totdat de satellietumoren genoeg massa hebben om lekke vaten te geven.

Bloedvatgroeiremmers zorgen voor een afname van vocht in de hersenen, waardoor neurologische klachten verminderen. De bulk van de tumor wordt wat geremd in expansie, maar de invasieve glioocellen worden niet aangepakt. Zij maken gebruik van bestaande bloedvaten. MRI is de belangrijkste vinger-aan-de-pols voor hersentumoren. Bloedvatgroeiremmers verstoren echter de juiste weergave van de tumor omdat ze vaatlekkage tegengaan. Niet alleen beeldvorming wordt hierdoor verstoord, maar mogelijk ook het uittreden van chemotherapie, zodat het effect van deze behandeling afneemt. Dit alles zet grote vraagtekens bij de plek die bloedvatgroeiremmers dienen in te nemen in de behandeling van hersentumoren.

Toekomstperspectief

In de toekomst zullen patiënten meer behandeld gaan worden op basis van individuele kenmerken. Weefsel of bloed wordt dan geanalyseerd waarna de best passende behandeling wordt gestart. De complexiteit en kwantiteit van genetische afwijkingen neemt door nieuwe inzichten alleen maar toe, de waarde van medicijnen blijkt steeds minder wanneer ze slechts op 1 afwijkend punt aangrijpen.

Nieuwe therapieën tegen het glioom dienen met name een antwoord te geven op de invasieve groei. Mogelijk biedt ook het nieuwe kankerstamcelparadigma aanknopingspunten en kunnen we de communicatie tussen bloedvatcellen en kankerstamcellen verstoren. Terwijl in het petrischaaltje hoopgevende resultaten worden behaald, blijkt in de kliniek vaak dat een nieuw middel niet werkt. Hoewel met man en macht gestreefd wordt naar een nieuwe doorbraak in de strijd tegen kanker, blijkt achteraf toch maar al te vaak dat een echte doorbraak slechts bij toeval optreedt.