

256 Anti-angiogenní a biodiferenciační terapie „COMBAT“ – pilotní studie u dětí s refrakterními či recidivujícími nádory CNS.

Pavelka Z.¹, Ventruba J.², Brichtová E.², Křen L.³, Skotáková J.⁴, Valík D.⁵, Šlampa P.⁶, Zitterbart K.¹, Štěřba J.¹, Pavlík T.⁷

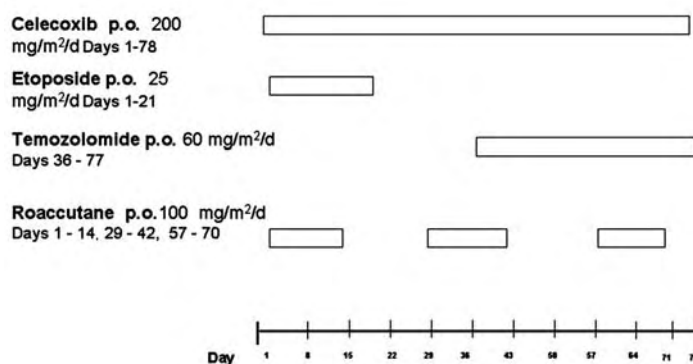
- 1) *Klinika dětské onkologie LF MU Brno a FN Brno*
- 2) *Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie LF MU Brno a FN Brno*
- 3) *Patologicko anatomický ústav LF MU Brno a FN Brno*
- 4) *Klinika dětské radiologie LF MU Brno a FN Brno*
- 5) *Oddělení laboratorní medicíny MOÚ v Brně*
- 6) *Klinika radiační onkologie LF MU Brno a MOÚ v Brně*
- 7) *Institut biostatistiky a analýz PřF a LF MU Brno*

Úvod

Výsledky léčby dětí s refrakterními či recidivujícími nádory CNS zůstávají navzdory kombinované konvenční terapii nespokojivé [1]. Tyto děti jsou kandidáty nových postupů, například léčebné strategie založené na multimodálním efektu jak proti vlastním nádorovým buňkám, ale i buňkám stromatu. Jednou variantou je kombinace inhibitorů topoizomerázy II (induktory zástavy buněčného cyklu/apoptózy) s biodiferenciačními a anti-angiogenními agens [2]. Blokáda angiogenní kaskády může vést k supresi nádorového růstu. Mezi preparáty se známou experimentální evidencí o blokádě angiogeneze patří **inhibitory cyklooxygenázy-2** [3,4]. Inhibice angiogeneze byla též prokázána u řady **cytostatik**, zejména jsou-li tato podávána v nižším a dlouhodobém chronickém dávkování (označovaném jako **metronomické**), než je obvyklé při konvenční chemoterapii. Při tomto schématu podání zasahují cytostatika nejen vlastní nádorové buňky, ale i endotelie vstupující opakovaně do buněčného cyklu [5]. Na experimentální úrovni existuje evidence o efektivitě retinoidů proti nádorům CNS [6]. **Retinoidy** mohou nejen inhibovat buněčný růst, ale také indukují apoptózu. Zařazení 13-cis retinové kyseliny (13-cisRA) do léčby rizikových neuroblastomů po autologní transplantaci krvetvorby vedlo k zlepšení přežití [7]. Hallahan a kol. pozoroval zvýšenou apoptózu v liniích buněk medulloblastomu léčených 13-cisRA [8], podobně byla prokázána i účinnost u dospělých pacientů s refrakterními maligními gliomy [9]. Problémem je, že při komplexním procesu angiogeneze, nelze očekávat od zablokování jediného faktoru v kaskádě dostatečný (klinicky významný) anti-angiogenní efekt.

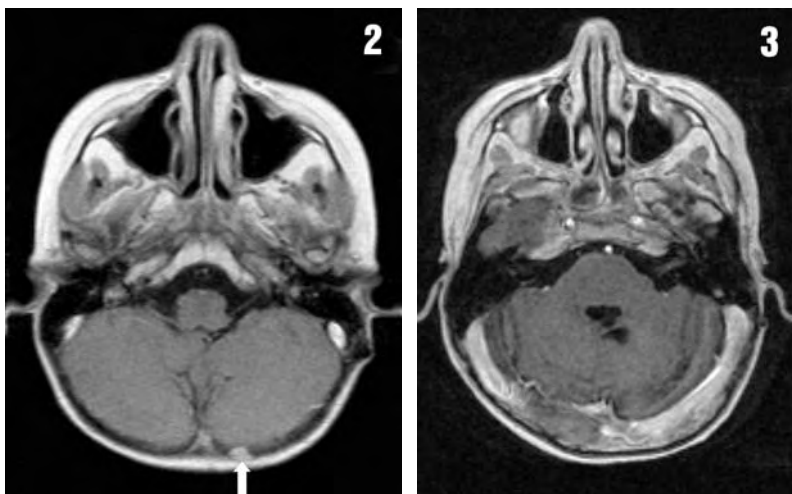
Na našem pracovišti máme zkušenost s podáním **kombinace čtyř látek** (celecoxib, „low-dose“ temozolomid a etoposid, 13-cis retinová kyselina) formou dlouhodobého kontinuálního podávání [10] (obr.1). Protokol byl schválen lokální etickou komisí. Cílovou skupinou byly děti A) s refrakterní nebo rekurentní malignitou včetně nádorů CNS (makroskopická, měřitelná nemoc)

COMBAT I road map



a později B) vybrané děti s vysoce rizikovým nádorem a předpokládanou minimální reziduální chorobou s vysokým rizikem relapsu a neznámou dostatečně efektivní záchranou terapií. V obou případech se tedy jednalo o značně předléčené pacienty.

Presentujeme základní klinické údaje a data o výsledcích léčby u vybrané kategorie dětí s refrakterními nádory CNS. Dosavadní klinické zkušenosti na omezeném počtu pacientů jsou příznivé. Léčba je převážně dobře tolerována s mírnou hematologickou (trombocytopenie) a kožní (cheilitis) toxicitou. V některých případech, zejména u pacientů s recidivou medulloblastomu (obr. 2) po intenzivní kombinované terapii (včetně radioterapie a vysoce dávkované chemoterapie) jsem zaznamenali efekt v podobě dosažené kompletní remise (obr. 3).



Dlouhodobý dopad na ukazatele přežití zatím nelze plně zhodnotit pro krátký interval sledování a omezený soubor pacientů. Přesto tuto terapii považujeme do budoucna za nadějnou pro pečlivě selektovanou skupinu pacientů nejvyššího rizika. Je také evidentní, že samostatné podání látek s anti-angiogenním potenciálem těžko povede k eradikaci rozsáhlého makroskopického nádoru a racionální může být nejspíše adjuvantní zařazení k léčbě minimální reziduální nemoci po předchozí skončené konvenční radioterapii a chemoterapii [11].

Literatura

1. Gupta N, Banerjee A, Hass-Kogan D, et al. Pediatric CNS tumors. Berlin, Springer 2004.
2. Packer RJ, Reddy A. New treatments in pediatric brain tumors. *Curr Treat Options Neurol* 2004; 6: 377-389.
3. Fisher MJ, Adamson PC. Anti-angiogenic agents for the treatment of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am*, 2002, 12 (4), 477-499.
4. Klenke FM, Gebhard MM, Ewerbeck V. The selective Cox-2 inhibitor celecoxib suppresses angiogenesis and growth of secondary bone tumors: an intravital microscopy study in mice. *BMC Cancer* 2006; 6: 9.
5. Bello, et al. Low-dose chemotherapy combined with an antiangiogenic drug reduces human glioma growth in vivo. *Cancer Res*, 2001, 61 (20), 7501-7506.
6. Kaba SE, Kyritsis AP, Conrad C, et al. The treatment of recurrent cerebral gliomas with all-transretinoic acid (tretinoin). *J Neurooncol* 1997; 34: 145-151.
7. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cisretinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1165-1173.
8. Hallahan AR, Pritchard JI, Chandraratna RA, et al. BMP-2 mediates retinoid-induced apoptosis in medulloblastoma cells through a paracrine effects. *Nat Med* 2003; 9: 1033-1038.
9. Yung WK, Kyritsis AP, Gleason MJ, Levin VA. Treatment of recurrent malignant gliomas with high-dose 13-cis-retinoic acid. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1931-1935.
10. Sterba J., Valik D., Mudry P, et al. Combined Biodifferentiating and Antiangiogenic Oral Metronomic Therapy is Feasible and Effective in Relapsed Solid Tumors in Children: Single – Center Pilot Study. *Onkologie* 2006; 29: 308-313.
11. Kieran MW, Turner CD, Rubin JB, et al. A feasibility trial of antiangiogenic (metronomic) chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 573-581.