

NĚKTERÉ AKTUÁLNÍ ASPEKTY CHEMOTERAPIE MALIGNÍCH NÁDORŮ CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU U DĚTÍ

SOME ACTUAL ISSUES IN CHEMOTHERAPY OF BRAIN TUMORS IN CHILDREN

ŠTĚRBA J.

FN BRNO, DĚTSKÁ NEMOCNICE JGM, ODDĚLENÍ DĚTSKÉ ONKOLOGIE

Souhrn: Zhoubné nádory mozku představují více než 20 % z celkového počtu dětských nádorů, z čehož nádorů embryonálních a gliomů o vysokém stupni malignity je kolem 30 %. Ve srovnání s ostatními, extrakraniálními typy dětských nádorů, je pokrok dosažený v léčbě maligních nádorů CNS v posledních desetiletích z řady důvodů jen velmi malý. V článku diskutujeme některé důvody tohoto relativně malého pokroku a možnosti zařazení vysokodávkované chemoterapie i jednotlivých cytostatik do léčebného spektra nádorů CNS u dětí.

Klíčová slova: maligní mozkové nádory u dětí, chemoterapie

Summary: Brain tumors represent about 20% of all pediatric malignancies with about 30% of embryonal and high grade gliomas out of them. Progress achieved for pediatric CNS tumors, compared to extracranial ones remains clearly suboptimal. The reasons for high dose chemotherapy with hemopoietic stem cell support implementation for high risk pediatric patients with CNS tumors are discussed, together with some remarks about different cytostatic agents used in the brain tumors chemotherapy.

Key words: malignant brain tumors, chemotherapy

Úvod:

Nádory centrálního nervového systému u dětí představují více než 20 % všech dětských nádorů. Jejich incidence ve vyspělých zemích trvale mírně narůstá (2) a představuje ve vyspělých zemích cca 32 nově diagnostikovaných zhoubných nádorů CNS na 1 000 000 dětí (20). Jejich klasifikace je nejednotná, a s výjimkou revidované WHO klasifikace dětských mozkových nádorů žádná dostatečně nezohledňuje rozdíly mezi nádory CNS u dětí a dospělých (28, 38, 39). Tato skutečnost značně komplikuje porovnávání léčebných výsledků a spolupodílí se i na obtížích při stanovování optimálních léčebných postupů pro jednotlivé typy dětských CNS nádorů.

Navzdory významnému pokroku v dětské onkologii v posledních desetiletích a významně zlepšenému jak celkovému přežití (OS) i přežití bez známek choroby (EFS) pro téměř všechny extrakraniální typy dětských nádorů, tento pozoruhodný pokrok se prakticky neodrazil v léčbě vysoce rizikových maligních mozkových nádorů. Dlouhodobé bezpříznakové přežití při použití standardní chemoterapie a radioterapie u meduloblastomů vysokého rizika se udává mezi 33 - 45% (31, 47) a u heterogenní skupiny embryonálních tumorů vyrůstajících mimo oblast zadní jámy a gliomů vysokého stupně malignity je úspěšnost léčby ještě nižší (17). Obrovským problémem jsou zde navíc velmi závažné nežádoucí důsledky radioterapie na vyvíjející se dětský mozek, které významným způsobem negativně ovlivňují kvalitu života i u „úspěšně léčených“ dětí (17, 21).

Nádor, který je původně chemosenzitivní a radiosenzitivní, může změnit své chování a po počáteční odpovědi na léčbu progreduje. Důvodem bývá vznik, nebo selekce klonů, rezistentních ke standardně podávané chemoterapii i radioterapii. Klinicky se taková situace projevuje jako léčebné selhání. U nádorů CNS však mohou být příčinami léčebných selhání i jiné faktory, specifické pouze pro tuto lokalizaci. Při plánování chemoterapie nádorů CNS je proto nutné zohlednit urči-

tá specifika, odlišující chemoterapii nádorů CNS od chemoterapie extrakraniálních solidních nádorů.

Specifika chemoterapie CNS nádorů.

Účinnost chemoterapie u nádorů CNS je omezena z několika důvodů.

1. CNS je chráněn před účinkem cytostatik hematoencefalickou bariérou. (HEB) Schopnost průniku mají pouze lipofilní látky (především deriváty nitrozourey, prokarbazin, teniposid) a látky s neionizovanými molekulami, jejichž velikost nepřesahuje 200 daltonů (např. 5FU). Dosažení účinné koncentrace cytostatika v nádoru brání především pomalý průnik molekul cytostatik hematoencefalickou bariérou (21). Situace je však dále ovlivněna disrupcemi HEB, které jsou způsobeny jak vlastním nádorem, tak neurochirurgickými intervencemi. V nádorové tkáni tak lze detekovat účinné hladiny i těch cytostatik, která nepřekračují HEB (34). Je třeba si ale uvědomit, že v oblastech mozku, které přímo naléhají na vlastní nádorovou masu, je koncentrace chemoterapeutik nepřekračující HEB jen velmi malá. Přítomnost nádorových buněk (zejména u infiltrativně rostoucích nádorů) je však nutno předpokládat právě v těchto oblastech CNS. Suboptimální koncentrace chemoterapeutik především v těchto oblastech pak může být často pravděpodobnější příčinou neúspěchu léčby, než vlastní rezistence na chemoterapii.

2. Standardně používaná intratekální chemoterapie (metotrexát, cytosin arabinosid) má jasně dokumentovaný klinický význam pouze u akutních leukemií a některých NHL. U primárních mozkových nádorů (s výjimkou lymfomů CNS) zařazení intratekální chemoterapie dosud nepřineslo zlepšení léčebných výsledků (21). Důvodem je jednak pomalá difúze cytostatik z likvoru do mozkové tkáně, jednak fakt, že výše zmiňovaná standardní cytostatika pro intratekální podání

nejdou efektivními léky pro maligní mozkové nádory. Zkouší se proto i.th. podávání netradičních cytostatik, např. mafosfamid a topotekanu (44).

3. Zvýšený nitrolební tlak působí změnu tlakového gradientu mezi kapilárami a extravaskulárním prostorem, což nepříznivě ovlivňuje průnik cytostatika do CNS.

4. Další nepochybnou příčinou dosud malého úspěchu chemoterapie u nádorů CNS je také jejich malá růstová frakce.

I přes tato omezení se chemoterapie stala významnou léčebnou modalitou v léčbě maligních nádorů CNS u dětí. Cytostatika jsou podávána v různých kombinacích, dnes již prakticky u všech typů zhoubných nádorů CNS u dětí. (17, 21, 34)

Podíváme-li se však na jednotlivá chemoterapeutika, běžně používaná v léčbě dětských mozkových nádorů (cytosin arabinosid, busulfan, BCNU, CCNU, hydroxyurea, melfalan, deriváty platiny, vysoce dávkovaný metotrexát, etopozid, thiotepa, prokarnabin a další), zjistíme, že jen některé z nich mají dostatečně prokázanou efektivitu na CNS nádory cestou klinických studií fáze II, naopak některá jiná slibná chemoterapeutika nejsou z různých důvodů používána.

Kombinovaná chemoterapie pro nádory CNS u dětí by optimálně měla zahrnovat cytostatika, která již prokázala svou účinnost ve studiích II. fáze klinického zkoušení. Jednoznačná klinická odpověď na podávání jednotlivého cytostatika je pro embryonální nádory jasně dokumentována pouze pro cyklofosfamid (2) a deriváty platiny (34). Pro gliomy nízkého stupně malignity především pro deriváty platiny a cyklofosfamid (21). Pro etopozid se předpokládá dobrá účinnost především u ependymomů (5). Ostatní léky byly buď testovány v době, kdy ještě nebyly k dispozici moderní zobrazovací metody schopné jasně dokumentovat protinádorovou odpověď, nebo byly zkoušeny na velmi malých počtech pacientů, anebo nebyly zkoušeny u těchto typů nádorů u dětí vůbec. Jako příklady je možno uvést především vinkristin, etopozid, thiotepu a antracykliny.

Vinkristin (VCR)

Vinkristin je hojně používán v léčbě mozkových nádorů u dětí (12, 24, 25, 46) a je i dnes standardní součástí prakticky všech aktivních chemoterapeutických schémat. Jeho hlavní výhodou je minimální hematologická toxicita, snadnost podávání, možnost konkomitantního podávání s radioterapií a mnohdy i snaha „podat alespoň něco“. Jeho hlavním nežádoucím účinkem v běžně používaných dávkách je periferní neuropatie, zatímco přímá toxicita na CNS je minimální. Dojde-li však k intratekálnímu podání VCR omylem, CNS toxicita pro pacienta je obrovská a následky zpravidla fatální (1, 11). Tato pozorování vedla ke zkoumání sérových a likvorových koncentrací VCR po běžných i.v. podáních (27) u 17 dětí s ALL a NHL bez známek aktivity základního onemocnění v CNS. U žádného z těchto dětí nebyla následně po i.v. aplikaci VCR detekována měřitelná hladina vinkristinu v likvoru. Toto pozorování poněkud zpochybňuje dnes tak široce rozšířené podávání VCR u dětí s mozkovými nádory, a to především pro nádory s prakticky intaktní hematoencefalickou bariérou (gliomy nízkého stupně malignity). Některá renomovaná pediatricko onkologická pracoviště již vinkristin ze svých schémat pro gliomy nízkého stupně malignity vypustila, pro nádory o vysokém stupni malignity je to první cytostatikum, jehož dávka se redukuje či vynechává (23). Většina pracovišť se však dosud drží platných, aktivních protokolů, jak severoamerických, tak západoevropských, kde vinkristin je integrální součástí léčebných schémat. Jedním z důvodů, proč je VCR podáván i v recentních léčebných protokolech, je předpoklad jeho antiangiogenního efektu, k jehož dosažení však velmi pravděpodobně stačí menší dávky, než používané konvenčně. (23)

Etopozid

Etopozid je jedním z nejčastěji používaných léků, především v léčbě meduloblastomů (12, 17) a ependymomů (5). Úloha etopozidu u meduloblastomu byla nedávno kriticky

zhodnocena Mestrangleem (34). Ten při hodnocení dostupné literatury našel, že navzdory širokému používání u meduloblastomů, ve velmi podobných dávkách (100mg/m², v 5 po sobě jdoucích dnech), se tato indikace opírá pouze o 2 studie s celkem 8 pacienty (4,14). Objektivní odpověď byla prokázána pouze u 3 dětí, z toho u 1 se jednalo o dosažení remise po extracerebrálním relapsu meduloblastomu (postižení skeletu). Poněkud racionálnější se zdá zařazení etopozidu do léčebného schématu u dětí s ependymomy a etopozid je klíčovým cytostatikem současného protokolu jak Mezinárodní společnosti pro dětskou onkologii (SIOP), tak severoamerické Pediatric Oncology Group i národních protokolů italských a německých (5). Avšak i zde jediná dosud publikovaná randomizovaná studie srovnávající přínos chemoterapie etopozidů vůči neobsahovala a chemoterapie CCNU, vinkristinem a prednisonem u dětí s ependymomy neměla žádný přínos na zlepšení celkových léčebných výsledků (10).

Antracykliny

Daunorubicin, doxorubicin a další antracyklinová antibiotika představují dnes jedny z neúčinnějších chemoterapeutik. Ačkoliv jsou in vitro účinné vůči řadě buněčných kultur mozkových nádorů, jejich klinická účinnost u nádorů mozku je zanedbatelná právě pro velmi špatnou penetraci do CNS. Liposomální formy antracyklinových derivátů v preklinickém i klinickém zkoušení vykazují příznivé farmakokinetické parametry (16), které spolu s prodlouženým sérovým poločasem, pomalým a selektivním uvolňováním cytostatika do nádoru přímo vybízejí k jejich zkoušení u CNS nádorů. Gennuso a další prokázali, že liposomální antracykliny jsou po systémovém podání selektivně vychytávány v nádorových strukturách CNS, zatímco vychytávání v normálních strukturách CNS bylo minimální (18). První klinické výsledky s podáváním DaunoXomu (liposomální daunorubicin) u dětí s nádory CNS popsal Lippens. 14 dětí s rekurentními nebo progredujícími nádory CNS bylo léčeno dávkou 60mg/m², 1x za 4 týdny, do celkové kumulativní dávky 600mg/m². Léčba byla velmi dobře tolerována a bylo dosaženo 2 kompletních, 3 parciálních remisí a dvakrát stabilizace choroby (32).

Podávání liposomálních antracyklinů u dětí s vysoce rizikovými nádory CNS tak může představovat buď alternativu, nebo i doplněk k současně existujícím léčebným postupům pro vysoce rizikové nádory, které dosud využívají vysokodávkovanou chemoterapii s podporou periferních kmenových buněk (33, 43).

Thiotepa

Polyfunkční alkylační látka thiotepa, patřící mezi etyléniminy se používá v onkologii více než 30 let. Iničiální studie fáze I a II prokázaly, že thiotepa je aktivní proti celé řadě nádorů u dětí i dospělých. Lék je znám svým výborným průnikem do CNS, kdy hladiny v likvoru prakticky odrážejí hladiny v plasmě (41). V chemoterapii nádorů CNS si získala místo především jako součást kombinované léčby v rámci přípravných předtransplantačních režimů (15, 36). Thiotepa jako samostatný preparát byla zkoušena v léčbě astrocytomů vysokého stupně malignity u dětí ve Velké Británii formou terapeutického okna (window study) v letech 1995 – 1998. Konečné výsledky nebyly dosud publikovány, ale britská dětská onkologická pracovní skupina již tento protokol pro neuspokojivé výsledky opustila. Pochybnosti o efektivitě thiotepy v předtransplantačních přípravných režimech u dětí s tumory CN již publikoval Mastrangelo. Thiotepu v kombinaci s busulfanem jako přípravný předtransplantační režim podal u 14 těžce předléčených dětí s relapsem meduloblastomu. Pouze nádory, které odpověděly na iničiální léčbu konvenčními dávkami samotného busulfanu, odpověděly také na kombinovanou vysokodávkovanou chemoterapii busulfan + thiotepa (34). Z toho lze usuzovat, že přínos thiotepy k celkovým léčebným výsledkům za této situace asi nebyl zásadní.

Busulfan

Busulfan je v léčbě maligních mozkových nádorů u dětí široce používán ve vysokých dávkách, zpravidla v kombinaci s thiotepou, s následnou transplantací autologní kostní dřeně (ABMT) a nověji periferních progenitorových buněk krve tvorby (PBSCT) (8,12,24). S použitím standardních dávek busulfanu je dosud minimum zkušeností, ale povzbudivá data o možnostech efektivní a zejména racionální léčby standardními dávkami busulfanu publikoval v již zmiňované studii Mastrangelo (34). V onkologii dospělých jsou relativně nízké dávky busulfanu významnou součástí známého submyeloablativního režimu Slavina (40).

Další preparáty:

Temozolomid je imidazotetrazinový derivát, strukturálně podobný DTIC a jeho cytostatický účinek se vysvětluje převážně alkylací. Dobře se resorbuje z trávicího ústrojí, přeměna na vlastní biologicky aktivní látku nastává chemicky při fyziologických hodnotách pH. Látko velmi dobře proniká hematoencefalickou bariérou a má synergický účinek s deriváty nitrozomocoviny (35). U dospělých pacientů s gliomy vysokého stupně malignity byly již publikovány výsledky klinických studií II. fáze, ukazující dobrý paliativní efekt, u dětí dosud proběhly „dose finding“ studie I. fáze a v současnosti probíhají rozšířené studie I. fáze a studie II. fáze klinického zkoušení. Nejnadějnější jsou zatím výsledky u meduloblastomů. (9, 35).

Dalším zajímavým preparátem pro potenciální zařazení do léčebného spektra u nádorů CNS u dětí je antiestrogen **tamoxifen**, analogon klomifenu. Tento preparát není na rozdíl od léčby dospělých u dětí příliš používán. Avšak díky inhibiční aktivitě tamoxifenu vůči proteinové kináze C (PKC), by se mohlo zdát logické jeho použití především v léčbě gliomů o vyšším stupni malignity. U těchto nádorů se předpokládá, že jejich proliferace je na excesivní aktivaci PKC alespoň částečně závislá. U dětí byly dosud v těchto souvislostech publikovány pouze kazuistiky a výsledky studií I. fáze klinického zkoušení (3, 37).

Důvody pro zařazení vysokodávkované terapie

Korelace mezi dávkovou intenzitou (definovanou jako množství cytostatika podané za jednotku času) a léčebnými výsledky je dostatečně dokumentována řadou klinických studií pro různé druhy nádorových onemocnění (22, 47).

Celá řada pediatrických studií - například studie Mezinárodní společnosti pro dětskou onkologii (SIOP I-III) (42) i další (12) přinesly dostatek zkušeností s adjuvantní chemoterapií pro dětské nádory CNS, nadějně jsou i některé výsledky s chemoterapií u dětí mladších 3 let ve snaze oddálit radioterapii (6).

Fakt vysokého procenta relapsů a možnost znovu léčebně ovlivnit již vzniklou recidivu další chemoterapií, především vysokodávkovanou (7,13), vedl ke snaze konsolidovat dosaženou léčebnou odpověď, a u rizikových nádorů eliminovat zbytkovou nádorovou populaci jedním velkým nárazem vysokodávkované chemoterapie (HDCT) s následnou transplantací kostní dřeně, nověji periferních progenitorových buněk krve tvorby (PPC). HDCT s transplantací PPC (PPCT) je zařazována na závěr vlastní standardní léčby u nově diagnostikovaných onemocnění, tedy po několika měsících předchozí konvenční léčby. Tato léčebná strategie se stala součástí standardní léčby některých dětských nádorů (26,30). V některých případech skutečně vedla ke zlepšení léčebných výsledků (26), u některých dosud ne (29, 45). U některých nádorů se vzhledem k úspěchu HDCT a PPCT u recidiv intenzivně uvažuje o zařazení této modality již do primární léčby nově diagnostikovaného onemocnění (zejména vysoce rizikové skupiny maligních mozkových nádorů) (19, 33).

Alternativou ke konsolidaci remise na závěr léčby může být podávání několika bloků intenzivní, submyeloablativní chemoterapie již velmi časně v průběhu léčby.

Bloky chemoterapie jsou zde podávány v rychlém sledu, prakticky bez ohledu na hodnoty periferního krevního obrazu, s podporou předem odebraných periferních kmenových buněk. Důvodem pro časnější podávání raději několika bloků intenzivní chemoterapie s PBSCT u dětí s vysoce rizikovými (zejména metastatickými) CNS nádory je horší tolerance klasické vysokodávkované chemoterapie, s řadou velmi závažných peritransplantačních komplikací, vysokou peritransplantační mortalitou (23) a nutností časného zařazení radioterapie do léčebného schématu (17). Hematologická toxicita chemoterapie po proběhlé radioterapii je velmi závažná, neboť přibližně 40% objemu kostní dřeně je vystaveno účinku radioterapie.

Na oddělení dětské onkologie FN Brno jsme program intenzivní sekvenční chemoterapie s podporou periferních kmenových buněk u dětí s nově diagnostikovanými vysoce rizikovými nádory CNS zahájili v 11/98 a do 7/99 jsme do něj zařadili 4 děti, 2 děvčata a 2 chlapce. Průměrný věk v době stanovení diagnózy byl 5.6 let (2.8 – 10 let), obě děvčata onemocněla metastatickým meduloblastomem, oba chlapci měli gliální nádory vysokého stupně malignity, jeden z nich s invazí do mozkového kmene. Všechny 4 děti byly iniciálně operovány a důvodem pro zařazení do skupiny vysokého rizika bylo u dvou pacientů metastatické postižení, u 2 velký rozsah pooperačního rezidua. U jednoho dítěte s metastatickým meduloblastomem jsme navíc detekovali amplifikaci c-myc onkogenu.

V souvislosti s podáváním této intenzivní chemoterapie a následnými převody PBSC jsme dosud nezaznamenali žádné úmrtí, 3 pacienti již veškerou plánovanou léčbu ukončili, jeden pokračuje podle původního léčebného plánu, bez nutnosti modifikace. Podávání sekvenční intenzivní chemoterapie s podporou PPC je v podmínkách našeho oddělení proveditelné a není spojeno s nepříjemnými nežádoucími účinky. Ve 13 případech podání HDCT s PPCT jsme dosud nezaznamenali žádné „peritransplantační“ úmrtí, co se týče akutní toxicity jde rozhodně o léčbu méně toxickou než je klasická megachemoterapie s PPCT.

Toxicita léčby je tedy přijatelná, nicméně organizace celé léčby je dosti složitá a klade značné nároky na členy všech spolupracujících týmů řady pracovišť (separační středisko, tkáňová banka, oddělení).

Na základě literárních údajů i našich vlastních výsledků lze říci, že intenzivní chemoterapie s následnou podporou periferních kmenových buněk je relativně dobře tolerovanou léčbou, a lze ji tedy považovat za racionální léčebnou metodu pro některé individuálně pečlivě vybrané skupiny dětí s vysoce rizikovými nádory. Dlouhodobou účinnost tohoto způsobu léčby však bude třeba teprve ověřit na větších souborech pacientů.

Závěr

Vzhledem k dosavadním neuspokojivým výsledkům léčby vysoce rizikových maligních nádorů CNS u dětí je zřejmé, že nové léčebné postupy jsou naléhavě zapotřebí a snaha o jejich zavádění zcela oprávněná.

Domníváme se, že než bude možno klinicky využít přibývajících znalostí o genových regulacích, molekulárně biologických metod, a ovlivnit genetické změny vedoucí k neoplastické transformaci CNS, je zapotřebí trvale kriticky vyhodnocovat a v případě potřeby i přepracovávat stávající chemoterapeutická schémata. Adekvátní selekce jednotlivých preparátů i léčebných schémat, zařazení vysokodávkované chemoterapie pro indikované stavy tak může přispět v úsilí o zlepšení vyhlídky dětí, které onemocní nádorem CNS, již v blízké budoucnosti.

Literatura

1. Al Ferayan A, Russell NA, Al Wohaibi M, Awada A, Scherman B: Cerebrospinal fluid lavage in the treatment of inadvertent intrathecal vincristine injection. *Childs Nerv Syst*; 15(2-3):87-9 1999.
2. Allen JC, Siffert J: Contemporary issues in the management of childhood brain tumors. *Curr Opin Neurol*, 10: 1997, 137 - 149.
3. Ben Arush MW, Postovsky S, Goldsher D, et al: Clinical and radiographic response in three children with recurrent malignant cerebral tumors with high-dose tamoxifen. *Pediatr Hematol Oncol*; 16(3):245-50 1999.
4. Boor R, Huber A, Gutjahr et al: Etoposide treatment in recurrent medulloblastoma. *Neuropediatrics* 25, 1994, 39 - 41.
5. Bouffet E, Massimino M: SIOP protocol for intracranial ependymoma. Proceedings, 8th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, Rome, Italy, May 1998.
6. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP et al: Postoperative chemotherapy and delayed radiation for children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Eng J Med* 328: 1993, 1725 - 1731.
7. Dunkel IJ, Boyet JM, Yates A et al: High dose carboplatin, thiopeta and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. *J Clin Oncol*, 16, 1998 222 - 28.
8. Dupuis-Girod S, Hartmann O, Benhamou E et al: Will high dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation supplant cranio-spinal irradiation in young children treated for medulloblastoma? *J Neurooncol* 27: 1996, 87-89.
9. Estlin EJ, Lashford L, Ablett S, et al: Phase I study of temozolomide in paediatric patients with advanced cancer. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer*; 78(5):652-61 1998.
10. Evans AE, Anderson JR, Lefkowitz Boudreaux IB et al: Adjuvant chemotherapy of childhood posterior fossa ependymoma: Craniospinal irradiation with or without CCNU, vincristin and prednisone: A Childrens Cancer Group study. *Med Ped Oncol* 27:1996, 8 - 14.
11. Fernandez CV, Esau R, Hamilton D, Fitzsimmons B, Pritchard S: Intrathecal vincristine: an analysis of reasons for recurrent fatal chemotherapeutic error with recommendations for prevention. SOURCE: *J Pediatr Hematol Oncol*; 20(6):587-90 1998.
12. Finlay JL, Boyet J, Yates AJ, et al: Randomized phase III trial in childhood high grade astrocytoma comparing vincristine, lomustin and prednisone with eight drugs in 1 day regimen. *J Clin Oncol* 13, 1995, 112 - 123.
13. Finlay JL, August C, Packer R et al: High dose multi agent chemotherapy followed by bone marrow rescue (ABMR) in patients with recurrent medulloblastoma (MB) / primitive neuroectodermal tumors (PNET) *Proc Am Soc Clin Oncol* 13: 1994, 176.
14. Finn GP, Bozek T, Souhami RL et al: High dose etoposide in the treatment of relapsed primary brain tumors. *Cancer Treat Rep* :69, 1985, 603 - 605.
15. Fleischhack G, Popping K, Hasan et al: High dose chemotherapy with thiopeta, carboplatin, VP16 and autologous stem cell transplantation in treatment of malignant brain tumors with poor prognosis. Results of a mono-center pilot study; *Klin Padiatr*; 210(4):248-55 1998.
16. Gabizon A, Shiota R, Papahadjopoulos D: Pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin encapsulated in stable liposomes with long circulation times. *J Natl Cancer Inst* 81, 1484 - 1488, 1989.
17. Gajjar A: Recent Advances in therapy for medulloblastoma: American Society of Clinical Oncology 1999 Educational Book, 579 - 586.
18. Gennuso R, Spigelman MK, Chinot M, et al: Effect of blood-brain barrier and blood-tumor barrier modification on central nervous system liposomal uptake. *Cancer Invest*. 11:, 1993, 118 - 128.
19. Graham ML, Herndon JE, Casey JR et al: High dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in patients with recurrent and high risk pediatric brain tumors. *J Clin Oncol* 15, 1997, 1814 - 1822.
20. Gurney JG. Brain cancer incidence in children: Time to look beyond the trends. *Med Pediatr Oncol* 33: 1999, 110 - 112
21. Heideman RL, Packer RJ, Albright LA et al: Tumors of the central nervous system, in: Pizzo PA, Poplack DG, Principles and Practice of Pediatric Oncology, Third edition, Lippincot Raven, 1997.
22. Hryniuk W: The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy. In: De Vita VT, Helman S, Rosenberg SA: Important advances in oncology: Philadelphia: Lippincott, 1989, 121 - 141.
23. Chen Allen R, John Hopkins Hospital Baltimore. *Ped. Oncol dpt., osobní komunikace* 5/ 1999.
24. Jakacki RI, Jamison C, Mathews V et al: Dose intensification of Procarbazine, CCNU, Vincristine (PCV) with peripheral stem cell support in young patients with gliomas. *Med Pediatr Oncol* 31:, 1998, 483 - 490.
25. Kato T, Sawamura Y, Tada M et al: Cisplatin/vincristine chemotherapy for hypothalamic/visual pathway astrocytomas in young children.: *J Neurooncol*; 37(3):263-70 1998.
26. Kavan P, Koutecký J: Současný pohled na myeloablativní léčbu s následnou transplantací hematopoetických kmenových buněk u dětských solidních nádorů *Klinická onkologie* 10, 4/97, 106 - 109.
27. Kellie SJ, Barbaric D, Carr DJ et al: Vincristin Concentrations in Serum and CSF following bolus i.v. doses in children with acute lymphoblastic leukemia: A pharmacokinetic study. *Procc. Am Soc Clin Onc* 1999, 199a, A 766.
28. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumors. *Brain Pathol*. 1993, 3, 255.
29. Koscielniak E, Klingebiel TH, Peters C et al: Do patients with metastatic and recurrent rhabdomyosarcoma benefit from high dose therapy with hematopoietic rescue ? Report of the German/ Austrian Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplantation*, 1997, 19, 227 - 231.
30. Koza V, Indrák K, Ivašková E, Jebavý L, Kavan P, Kozák T, Mazer J, Penka M, Petruželka L, et al: Indikace k alogenním a autologním transplantacím krve a kostní dřeně. Doporučení Hematologické společnosti Č35.LS JEP a Onkologické společnosti Č37.LS JEP. *Praktický lékař* 7, 1997, 476 - 481.
31. Kuhl J, Muller HL, Berthold F et al: Preirradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: Results of the German pilot trial HIT 88/89 *Klin Padiatr* 210, 1998, 227 - 233.
32. Lippens RJ Liposomal daunorubicin (DaunoXome) in children with recurrent or progressive brain tumors. *Ped Hem Oncol* 16, (2): 131 - 139 1999.
33. Mason WP, Gravas A, Halpern S et al: Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 16, 1998, 210 - 221.
34. Mastrangelo S, Tornesello A, Mastrangelo R: Chemotherapy of Medulloblastoma. *Med Ped Oncol* 33: 1999, 116 - 119.
35. Nicholson HS, Krailo M, Ames MM, Seibel NL, Reid JM, Liu-Mares W, Vezina LG, Ettinger AG, Reaman GH: Phase I study of temozolomide in children and adolescents with recurrent solid tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*; 16(9):3037-43 1998.
36. Papadopoulos KP, Garvin JH, Fetell M et al: High-dose thiopeta and etoposide-based regimens with autologous hematopoietic support for high-risk or recurrent CNS tumors in children and adults. *Bone Marrow Transplant*; 22(7):661-7 1998.
37. Pollack IF, DaRosso RC, Robertson PL et al: A phase I study of high-dose tamoxifen for the treatment of refractory malignant gliomas of childhood.: *Clin Cancer Res*; 3(7):1109-15 1997.
38. Rorke LB, Gilles FH, Davis RL et al: Revision of the World Health Organization Classification of Brain Tumors for Childhood Brain Tumors. *Cancer* 56, 1985, 1869 - 1886.
39. Russell DS, Rubinstein LI: Pathology of tumors of the nervous system, 5th ed., Baltimore: Williams & Wilkins, 1989.
40. Slavin S, Nagler A, Naparstek E et al: Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. : *Blood*; 91(3):756-63 1998.
41. Strong JM, Collins JM, Lester C et al: Pharmacokinetics of intraventricular and intravenous Thiopeta in Rhesus monkey and humans. *Cancer Res* 46: 1986, 6101 - 6104.
42. Tait DM, Thornton -Jones H, Bloom HJG et al: Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma : The first multi-center control trial of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP I) *Eur J Cancer* 26, 1990, 464 - 469.
43. Štěrbá J, Dembická D, Kofístek Z, Šlampa P. Vysokodávkovaná chemoterapie s podporou periferních buněk krvetvorby v léčbě vysoce rizikových maligních nádorů CNS u dětí. ČS2.-S pediatrie, v tisku.
44. Vassal G, Pondarre C, Boland I, Cappelli C, Santos A, Thomas C, Lucchi E, Imadalou K, Pein F, Morizet J, Gouyette A: Preclinical development of camptothecin derivatives and clinical trials in pediatric oncology: *Biochimie*; 80(3), 1998, 271-80.
45. Walterhouse DO, Hoover ML, Marymont MA et al: High -dose chemotherapy followed by peripheral blood stem cell rescue for metastatic rhabdomyosarcoma: he experience at Chicago Childrens Memorial Hospital. *Med Pediatr Oncol* 32: 1999, 88 - 92.
46. White L, Kellie S, Gray E et al: Postoperative chemotherapy in children less than 4 years of age with malignant brain tumors: promising initial response to a VETOPEC-based regimen. A Study of the Australian and New Zealand Children's Cancer Study Group (ANZCCSG). *J Pediatr Hematol Oncol*; 20(2):125-30 1998.
47. Wood WC, Budman DR, Korzun AH et al: Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node positive breast carcinoma. *A Eng J Med* 330: 1994, 1253 - 1259.