

# Metronomická chemoterapia – nádejný terapeutický prístup pre rekurentné a refraktérne vysokorizikové nádory u detí

MUDr. Ladislav Deák, MUDr. Jaroslava Feketeová, MUDr. Viktória Halušková, MUDr. Ivana Senčáková, MUDr. Igor Jenčo, MUDr. Irina Oravkinová

Oddelenie detskej onkológie a hematológie DFNSP, Košice

Napriek veľkému pokroku v liečbe pediatrických malignít, prognóza detí s vysokorizikovými refraktérnymi alebo relabujúcimi nádormi, ako sú niektoré typy nádorov mozgu a metastatické sarkómy, ostáva zlá. Na rozdiel od konvenčnej chemoterapie využívajúcej „maximálne tolerované dávky“ chemoterapeutík, metronomická chemoterapia (MC) je založená na dlhodobom podávaní nízkych dávok chemoterapie metronomicky, neprerušovane. Vzhľadom na odlišný mechanizmus účinku a neskríženej rezistencie je táto liečebná modalita účinná aj na refraktérne a rekurentné nádory. Prevládajúcim spôsobom účinku je antiangiogénny účinok. V posledných desaťročiach niekoľko štúdií potvrdilo účinnosť a nízku toxicitu tejto novej liečebnej modalita. Táto liečba je podávaná ambulantne a je dobre tolerovaná aj u pacientov, ktorí predtým absolvovali dve a viac líní konvenčnej chemoterapie. Autori podávajú prehľad najznámejších štúdií s MC v pediatrii a svoju vlastnú skúsenosť.

**Kľúčové slová:** metronomická chemoterapia, antiangiogenéza, relaps, dieťa.

## Metronomic chemotherapy – promising therapeutical approach for recurrent/refractory high risk tumours in children

Despite a great progress in the treatment of pediatric malignancies, the outcome of children with high risk refractory or relapsed tumours, as are some types of brain tumours or metastatic sarcomas, remain poor. In contrast to dose – intensified chemotherapy, utilizing „maximal tolerated doses“ of chemotherapy, the metronomic chemotherapy (MC) is based on chronic administration of significantly lower doses of chemotherapy in an uninterrupted manner, for prolonged periods. Because of different mechanism of action against conventional chemotherapy and no cross-resistance, this treatment modality is effective also in refractory and recurrent tumours. The predominant mechanism of action of MC is antiangiogenic. In last decades several studies confirmed the efficacy and low toxicity of this new treatment modality. It can be delivered on outpatient basis and is well tolerated even in heavily pretreated patients. The authors present an overview of studies on MC in pediatric oncology and their own experience.

**Key words:** metronomic chemotherapy, antiangiogenesis, relapse, child.

## Úvod

Napriek významnému pokroku v liečbe detských malignít ostáva liečebným problémom skupina vysokorizikových nádorov, už iníciaľne prognosticky veľmi nepriaznivých, ktoré sú refraktérne na liečbu alebo relabujú. Patria k nim najmä metastatické sarkómy, relabujúce vysokomaligné nádory mozgu a iné vysokorizikové nádory. Ich prognóza sa výraznejšie nezlepšila napriek chemoterapii s použitím maximálne tolerovaných dávok cytostatík, ani napriek novým terapeutickým postupom, ako je cieľná liečba monoklonálnymi protilátkami, alebo inhibítormi tyrozinkináz.

Aj keď dosiahneme určitý efekt liečby, odpoveď je prechodná a vyvinie sa liečbou indukovaná chemorezistencia, proliferuje rezistentný klon heterogénnej populácie nádorových buniek a nádor progreduje alebo relabuje.

V poslednom čase sa sústreďuje stále väčšia pozornosť nielen na nádorový bunkový cyklus, ale aj na okolitú stromu, hlavne na cievne zabezpečenie nádoru. Pre rast a progresiu nádoru, ako aj schopnosť metastázovania, je kľúčová tzv. novotvorba ciev, teda neovaskularizácia (neovaskularizácia).

## Angiogenéza

Fyziologická angiogenéza v organizme (v prípade hojivých reparačných procesov) je kontrolovaný mechanizmus, v prípade nádorov ide o nekontrolovanú indukciu angiogenézy. Priekopníkom výskumu angiogenézy sa stal chirurg Judah Folkman, ktorý si v roku 1971 všimol nevyhnutnú prítomnosť angiogenézy pre rast nádoru. Potvrdila sa tzv. „overexpresia“ angiogénnych rastových faktorov (VEGF, bFGF) v nádorových bunkách, aktivácia trombocytov a z nich odvodeného PDGF, ale aj inhibícia inhibítorov angiogenézy. Angiogénne cytokíny produkované samotným nádorom a stromálnymi bunkami stimulujú okolité endotelálne cievy k proliferácii a priťahujú endotelálne prekursor z kostnej drene. Tak dochádza k formácii nových, primitívnych vaskulárnych štruktúr v stróme nádoru, čo následne prispieva k rastu a metastázovaniu nádoru. Onkogény (napr. ras) stimulujú angiogénne faktory a naopak, inaktiváciou tumor supresorových génov sa znižuje expresia inhibítorov angiogenézy (trombospondín 1, TS1). Podobný efekt má aj hypoxia v nádore.

Za posledných 40 rokov sa angiogenéze pripisuje kľúčová úloha ako v lokálnom raste nádoru, tak aj v schopnosti metastázovania.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (5): 303–305

Inhibíciu angiogénnej kaskády dosiahneme dvomi spôsobmi:

- 1. Cieľné antiangiogénne látky** – sú protilátky proti angiogénnym faktorom, ich receptorom, prípadne látky, ktoré prerušia vedenie signálnych dráh receptorov. Zaraďujú sa do štyroch skupín, ich bližšia špecifikácia nie je predmetom tohto článku (napr. Bevacizumab-anti VEGF, Erlotinib-TKI EGFR, Temsirolimus, Bortezomib). Posledné štúdie poukazujú na neočakávané účinky v zmysle vzniku rezistencie na túto liečbu, vnútornej aj získanej. Vznik rezistencie vysvetľuje často prechodný efekt liečby.
- 2. Metronomická chemoterapia (MC)** – je alternatívnou liečbou k inhibítorom angiogenézy a získava stále väčší záujem klinikov (2, 3). Už v roku 1991 Kerbel uvažoval, že protinádorové látky môžu inhibovať vaskulaturu nádoru, keďže väčšina z endotelálnych buniek, ktoré tvoria stenu ciev nádoru, sú nezrelé, rastúce a proliferujúce bunky, senzitivné na cytotoxické látky (4). V r. 2000 Klement potvrdzuje efekt nízkodávkovanej chemoterapie podávanej metronomicky, teda pravidelne, u myších nádorov (5).

Kým konvenčná chemoterapia využíva maximálne tolerované dávky cytostatík (MTD) podávané krátkodobo, s potrebou dlhšej pauzy za účelom regenerácie krvotvorby (cca 3 – 4 týždne), **metronomická chemoterapia** sa klasifikuje ako **dlhodobé podávanie chemoterapeutík** v relatívne nízkej dávke, bez väčších prerušení. Pod nízkou dávkou sa rozumie dávka cca 1/3 z MTD a menej, podávaná kontinuálne, prípadne v krátkych intervaloch (denne, týždenne) s minimálnymi alebo žiadnymi pauzami. Výhodou tejto stratégie liečby je podstatne nižšia toxicita a nižšie riziko vzniku liečbou indukovanej chemorezistencie. Ďalšími výhodami sú možnosť dlhodobého podávania a kombinácie s inými cytostatikami alebo s cieľovou liečbou.

**Mechanizmus účinku MC** – možno predpokladať, že „low dose metronomic“ (LDM) chemoterapia inhibuje rast nádoru primárne cez **antiangiogénny** mechanizmus, cez selektívnu inhibíciu proliferácie, prostredníctvom indukcie apoptózy aktivovaných endotelialných buniek a selektívnej inhibície ich migrácie. Môže spôsobiť zvýšenú expresiu inhibície angiogenézy- trombospondínu 1 a znížiť úroveň a viabilitu progenitorových endotelialných buniek z kostnej drene.

Sú známe dva mechanizmy, ktorými MC suprimuje neoangiogenézu:

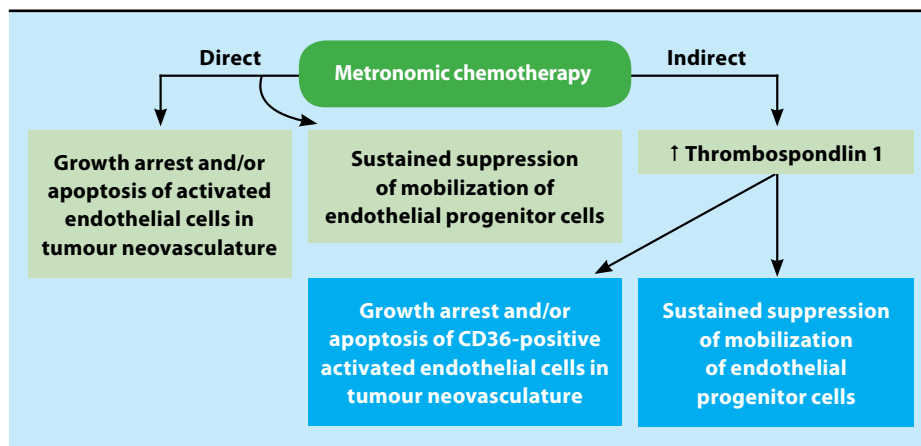
1. priamy efekt na endotelialne bunky, ako aj progenitorové endotelialne bunky.
2. nepriamo, indukciou trombospondínu 1, potentného endogénneho inhibítora angiogenézy

**Imunostimulačný** efekt je ďalším známym mechanizmom účinku MC. Efekt konvenčnej chemoterapie na imunitný systém je dobre známy, ako tzv. imunostimulačný, ktorý nasleduje po prechodnej lymfopénii a neutropénii (po chemoterapii) (6).

V kontexte MC sa zdá najvýznamnejší efekt na T-regulačné bunky. T-regulačné bunky môžu inhibovať antigén špecifickú imunitu, ako v cytokínovej, tak aj v celulárnej zložke. Inhibujú protinádorovú imunitnú odpoveď potlačením CD8+ cytotoxických T-lymfocytov, ako aj CD4+ T pomocných buniek (7). Ukázalo sa, že počet T-regulačných buniek je zvýšený v rôznych ľudských nádoroch. Zvýšené množstvo T-regulačných buniek môže korelovať s progresiou tumoru a nedostatočnou odpoveďou na liečbu (8). Inhibičným efektom na T-regulačné bunky a následnú aktiváciu NK a T-buniek protinádorovej imunity sa recentne potvrdil imunostimulačný efekt MC. Okrem efektu na vaskulatúru nádoru a imunitného systému organizmu účinkuje metronomická chemoterapia pravdepodobne **aj priamo-cytotoxickým účinkom** na nádorové aj kmeňové nádorové bunky.

Hovoríme teda o viac-cielenej (multitargeted) liečbe na nádorové bunky a ich mikroprostredie.

**Obrázok 1.**



### Sledovanie účinnosti MC, markery angiogenézy

Prvé štúdie sa sústredili na vyšetrovanie ako proangiogénnych faktorov (VEGF, bFGF), tak aj inhibítora angiogenézy (trombospondín 1, endostatin). V súčasnosti sa ako prediktívny marker pre stratifikáciu pacientov a monitoring liečby využívajú vyšetrovanie kinetiky a viability cirkulujúcich endotelialných buniek (CEC) a progenitorových endotelialných buniek (PEC). Zníženie množstva cirkulujúcich endotelialných buniek a ich prekursorov podporuje názor, že MC účinkuje inhibíciou angiogenézy (21).

### Klinické štúdie, metronomická chemoterapia v pediatrii

Mnohé klinické štúdie potvrdili efekt tejto liečby, metronomická chemoterapia môže indukovať stabilizáciu nádoru alebo jeho regresiu aj u pacientov, ktorí predtým dostávali niekoľko línií konvenčnej chemoterapie, majú refraktérne ochorenie alebo relabujú. Navyše, dĺžka odpovede dosiahnutej MC môže byť dlhšia ako benefit získaný tradičnými prístupmi liečby (9, 10).

Príkladom metronomickej chemoterapie v pediatrii je dobre známa udržiavacia chemoterapia akútnej lymfoblastovej leukémie v každodennom podávaní 6-merkaptopurínu a týždennom podávaní metotrexátu počas 2 – 3 rokov. Niekoľko štúdií potvrdilo antiangiogénny efekt tejto liečby (11, 12).

Ďalšie úspešné pediatrické chemoterapeutické prístupy, zahrňujúce denné podávanie nízkych dávok cytostatických látok v priebehu dlhého obdobia, ako napríklad tzv. udržiavacia liečba, a vykazujúce minimálnu toxicitu sú denné orálne podávanie cyklofosfamidu s týždenným podávaním nízkych dávok vinka alkaloidov (vincristín, vinblastín) efektívne v liečbe neuroblastómov (13).

Iným príkladom je týždenné podávanie vinkristínu pri Wilmsových nádoroch a pri rhabdomyosarkóme. Agresívne fibromatózy sú účinne kontrolované „low dose“ vinblastínom a metotrexátom.

Dobre známy je aj efekt nízkych dávok etoposidu, podávaných ako tzv. „život predlžujúca liečba“

v prípade infaustných relabujúcich meduloblastómov, rezistentných na konvenčnú, aj vysokodávkovú chemoterapiu. Táto kontinuálna orálna ambulantná liečba etoposidom 25 – 50 mg/m<sup>2</sup> 3 týždne, a následne 1 týždeň pauza, môže navodiť aj tranzitnú kompletnú rádiologickú remisiu (14).

Štěrba a kol. v r. 2002 medzi prvými u detských pacientov prezentovali sľubné výsledky **metronomického** temozolomidu s rádioterapiou u detí s meduloblastómom a následne vyvinuli protokol COMBAT – 4 liekovej metronomickej chemoterapie u detí s relabujúcimi solídnymi, vysokorizikovými nádormi. Táto štúdia sa zakladala na kontinuálnom podávaní celecoxibu (Cox-2 inhibítora) s kyselinou cis-retinovou (isotretinoin, retinoic acid) a alternujúcim etoposidom a temozolomidom (9). Celecoxib, inhibujúci COX-2 nezrelých endotelialných a nádorových buniek, má antiangiogénny a proapoptotický účinok, kým isotretinoin (derivát vitamínu A) inhibuje proliferáciu buniek, indukuje ich diferenciáciu, a má tiež antiangiogénny efekt cez „downreguláciu“ VEGF.

Každá z týchto biologicky modifikujúcich látok sa kombinuje s alkylačnou cytotoxickou látkou – napr. temozolomidom v našom prípade, alebo s cyklofosfamidom, prípadne s inhibítom topozomerázy II etoposidom.

Iné kombinácie metronomickej liečby – orálneho thalidomidu (potentná antiangiogénna látka) a celecoxibu s alternujúcim etoposidom a cyklofosfamidom po dobu 6 mesiacov – sledoval Kieran a kol. u 20 detí s rekurentným alebo progresívnym ochorením rôznych typov nádorov (10). 10 detí progredovalo, z 8 detí, ktorí liečbu dokončili, je 5 pacientov bez progresie 2 roky po začatí liečby a u troch detí bola pozorovaná čiastočná odpoveď.

Choi a kol. retrospektívne analyzovali 10 detí s nádorom mozgu, ktorí boli krátko po vysokodávkovanej chemoterapii liečení kombináciou metronomickej chemoterapie, a to etoposidom, cyklofosfamidom, temozolomidom, alternujúcim s celecoxibom a kyselinou cisretinovou (15).

**Graf 1.** COMBAT protokol – orálna udržiavacia liečba pre deti s vysokorizikovými solídnymi nádormi:

Celecoxib p.o. 200 mg/m<sup>2</sup>/d  
D1-78

Etoposide p.o. 25 mg/m<sup>2</sup>/d  
D1-21

Temozolomide p.o. 60 mg/m<sup>2</sup>/d  
D 36-77

Roaccutane p.o. 100 mg/m<sup>2</sup>/d  
D 1-14, 29-42, 57-70

D1.....78

Vcelku 4 – 6 blokov

Celkový efekt liečby COMBAT v prípade nádorov mozgu priniesol zlepšenie v 59 %, 2 r. EFS 33 %, OS 53 % (18).

Efekt liečby v týchto troch štúdiách bol 64 %, resp. 40 %, resp. 25 %. Kieran a Choi dokonca potvrdili, že reziduálne nádory ostali stabilné aj po ukončení liečby u 5 pacientov v oboch štúdiách.

Baruchel v roku 2006 potvrdil účinnosť nižších dávok temozolomidu podávaných pravidelne, metronomicky, na refraktérne nádory mozgu u detí s významnou odpoveďou a stabilizáciou ochorenia. (16)

Stempak v pilotnej štúdii s celecoxibom a nízkodávkovaným metronomickým vinblastinom a cyklofosfamidom pri detských rekurentných solídnych tumoroch dosiahla stabilizáciu u 4 detí z 33, súčasne porovnávala markery angiogenézy (VEGF, TS1) s odpoveďou na liečbu. V tejto štúdii nebola potvrdená relevantná korelácia hodnôt týchto angiomarkerov s liečebným efektom (17).

## Naše skúsenosti

Na našom pracovisku sme od r. 2006 začali podávať rekurentným, solídnym, vysokorizikovým nádorom, u ktorých nebola možná iná štandardná liečba, liečebný protokol COMBAT (graf 1).

Naše skúsenosti so štúdiou COMBAT sú limitované, vyhodnotení pacienti (aspoň 6 mesiacov tejto liečby a žiadna iná konkomitantná protinádorová liečba aspoň 3 mesiace pred) mali v dvoch prípadoch relapsy meduloblastómu, v dvoch prípadoch vysokorizikový refraktérny sPNET (supratentoriálny primitívny neuroektodermálny nádor) mozgu. Priemerné PFS bolo 13,6 mesiacov, v 1 prípade došlo k dlhotrvajúcej rádiologickej remisii, ktorá trvá 53,5 mesiacov od začatia liečby. V prípade relapsov vysokorizikových sarkómov bola odpoveď kratšia, najmä pre pokročilé ochorenie v čase začatia liečby COMBAT.

## Toxicita MC, nežiaduce účinky

Limitovaná, nízka dávka cytostatík signifikantne redukuje toxické účinky MC v porovnaní s konvenčnou chemoterapiou. Na potenciálne riziká je nutné upozorniť najmä u detí:

1. Keďže angiogenéza má dôležitú úlohu vo fyziologickom raste organizmu, zvláštnu pozornosť treba venovať malým deťom, aj keď mecha-

nizmus fyziologickej angiogenézy je iný ako mechanizmus nádorovej neoangiogenézy.

2. Prolongovaná, dlhodobá MC môže viesť ku kumulácii celkovo veľkých dávok cytostatík, čo môže vyvolať sekundárne malignity. Napríklad vysoké kumulatívne dávky etoposidu alebo temozolomidu môžu vyvolať sekundárnu leukémiu.
3. Bol opísaný nezvyčajný subdurálny hematóm po MC (pri meduloblastóme).

## Perspektíva MC, budúcnosť

Vo väčšine štúdií s MC u detí sa táto liečebná metóda použila v prípade relabujúcej „bulky disease“, preto bol jej efekt často nedostatočný alebo len prechodný. Zdá sa, že antiangiogénna a MC je najúčinniejšia v prípade minimálneho reziduálneho ochorenia (MRD), pri ktorom je angiogenéza najkritickejšia pre iniciáciu rastu progenitorových alebo kmeňových buniek nádoru.

Novšie štúdie odporúčajú včasnú aplikáciu MC, už v prípade MRD iniciálne pri „very high risk“ tumoroch. Zvažuje sa aj možnosť kombinácie tejto liečebnej metódy s konvenčnou chemoterapiou, pri ktorej sa predpokladá lepší efekt na minimálne mikroskopické ložiská, ktoré ešte nevyžadujú neo-vascularizáciu (cca do 2 – 3 mm veľkosti).

Príkladom MC ako tzv. udržiavacej liečby je liečba vysokorizikových meduloblastómov/PNET-ov pri pretrvávajúcom MRD, ale aj liečba metastatických nádorov mäkkých tkanív nemeckou skupinou v rámci *Cooperative Weichteilsarkoma Studie*, kde orálna metronomická chemoterapia bola efektívnejšia ako vysokodávkovaná chemoterapia (20).

Otázkou ostáva, aká je optimálna kombinácia liekov pre jednotlivé typy nádorov, prípadne kombinácia s konvenčnou chemoterapiou, rádioterapiou, cielenou liečbou. Pri výbere liekov by v optimálnom prípade malo ísť o orálne formy s neskríženým mechanizmom rezistencie a toxicity a s dostupnými preklinickými a humánnymi dátami.

## Záver

Metronomická chemoterapia sa zakladá na dlhodobej aplikácii chemoterapeutík v relatívne nízkych minimálnych toxických dávkach, bez dlhšej pauzy. Pôvodne sa MC vyvinula za účelom prekonania liekovej rezistencie posunom liečebného cieľa z nádorových buniek na vaskulatúru nádoru. V poslednom desaťročí niekoľko pilotných štúdií a fáza II. klinických štúdií potvrdili potenciálnu účinnosť a nízku toxicitu MC u dospelých a u detí. Prevláda antiangiogénny mechanizmus účinku, ktorý je potencovaný imunostimulačným a priamym cytotoxickým efektom na nádorové bunky a ich mikroprostredie. Pri vcelku minimálnej toxicite môže MC signifikantne zlepšiť kvalitu života u pacientov s pokročilým ochorením

alebo relapsom. MC sa v kombinácii s konvenčnou chemoterapiou, rádioterapiou a/alebo cielenou liečbou ukazuje ako nádejná protinádorová stratégia.

## Literatúra

1. Folkman, J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications, *N.Engl. J. med.* 1971, 285, 1182-1186.
2. Kerbel, R.S. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy, *Nat. Rev. Cancer* 2004, 4, 423-436.
3. Gasparini, G. Metronomic scheduling: the future of chemotherapy? *Lancet Oncol.* 2, 733-740 (2001).
4. Inhibition of tumor angiogenesis as a strategy to circumvent acquired resistance to anti-cancer therapeutic agents. *Bioessays* 13, 31-36 (1991).
5. Klement, G et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J.Clin.Invest.* 105, R15-R24 (2000).
6. Zitvogel. Immunological aspects of cancer chemoth, *Nat rev. Immunol* 8, 59-73, 2008.
7. Kosmaczewska, A. The significance of T reg cells in defective tumor immunity. *Arch. Immunol. Ther. Exp (Warsz)* 56, 181-191 (2008).
8. Kono, K et al. CD4+ CD25 high regulatory T cells increase with tumor stage in patients with gastric and esophageal cancers, *Cancer Immunol. Immunother.* 55, 1064-1071 (2006).
9. Štěrba, J et al. Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: single-center pilot study. *Onkologie* 29, 308-313 (2006).
10. Kieran, M.W. et al. A feasibility trial of antiangiogenic / metronomic / chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer *J.Pediatr. Hematol. Oncol.* 27, 573-581 (2005).
11. Purine analogue inhibits early and late phases of the angiogenesis process, *Cancer Res.* 59, 2417-24, (1999).
12. Inhibition of in vitro vascular endothelial cell proliferation and in vivo neovascularization by low-dose methotrexate, *Arthritis Rheum.* 32, 1065-73 (1989).
13. Rubie, H. Localised and unresectable neuroblastoma in infants: excellent outcome with low-dose primary chemotherapy, *Br.J.Cancer.* 89, 1605-1609 (2003).
14. Response of recurrent medulloblastoma to low dose oral etoposide, *JCO* (1996).
15. Choi, LM et al. Feasibility of metronomic maintenance chemotherapy following high-dose chemotherapy for malignant central nervous system tumours. *Pediatr. Blood Cancer* 50, 970-975 (2008).
16. Baruchel, S. Safety and pharmacokinetic of temozolomide using a metronomic schedule in recurrent pediatric brain tumours, *Eur.J. Cancer* (2006).
17. Stempak, D et al. A pilot pharmacokinetic and antiangiogenic biomarker study of celecoxib and low-dose metronomic vinblastine or cyclophosphamide in pediatric recurrent solid tumors. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 28, 720-728 (2006).
18. Štěrba, J et al. Metronomic chemotherapy in recurrent and high risk pediatric brain tumors, *Experience from 3 European Institutions*, *Neuro-Oncology* (June 2010).
19. Štěrba, J. Metronomic chemotherapy in pediatric oncology: Hype or hope? *Arch.Pediatr.* 16: 1158-1165, (2009).
20. Klingebiel, T. Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy, *Pediatr Blood cancer* (2008), 50: 739-745.
21. Buckstein, R. High dose celecoxib and metronomic „low dose“ cyclophosphamide is an effective and safe therapy in patients with relapsed and refractory aggressive histology Non-Hodgkin's lymphoma, *Clin.Cancer Res* (2006 september), 1,12/17: 5190-8.

## MUDr. Ladislav Deák

Oddelenie detskej onkológie  
a hematológie DFNSP  
Trieda SNP 1, 040 66 Košice  
deak@dnkosice.sk

