

Gyermeckori központi idegrendszeri daganatok érújdonképződés-gátló kezelésének magyarországi eredményei a Kieran-sémával

Hauser Péter, Vancsó Ildikó, Pócza Tímea, Schuler Dezső, Garami Miklós

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekklinika, Budapest

A gyermeckori, primeren kemorezisztens, illetve recidiváló központi idegrendszeri daganatok kezelésében érújdonképződés-gátló, új per oralis terápiás módszer (Kieran-séma) került bevezetésre. A magyarországi kezelési eredményeket értékeltük ki. 2010-től a Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekklinikáján kezelt recidiváló, illetve progrediáló központi idegrendszeri daganatos betegeknél folyamatos napi per oralis kombinált kezelési sémát alkalmaztunk minden esetben egyedi mérlegelés alapján (Kieran-séma: thalidomid, celecoxib, etoposid és cyclophosphamid). A kezelés hatékonyságát a szövettani diagnózis, a betegek demográfiai adatai, a kezelés hatékonysága, mellékhatásai és tolerabilitása szempontjából retrospektív módon elemeztük. 2010 és 2013 között 20 beteget kezeltünk a Kieran-sémával (medulloblastoma: 3, ependymoma: 5, anaplasticus astrocytoma: 2, glioblastoma multiforme: 4, plexus choroideus carcinoma: 1, centrális primitív neuroectodermalis tumor: 1, opticus glioma: 2, agytörzsi tumor: 2). A kezelés medián időtartama 0,60 év, a medián progressziómentes túlélés 0,61 év volt. A korai eredmények elemzése alapján a kezelés medulloblastoma, ependymoma, high-grade glioma és opticus gliomák azon eseteiben bizonyult hatékonynak, amikor a kezelés megkezdésekor a várható élettartam meghaladta a 3 hónapot. A kezelést az előzetes kezelések függvényében mérsékelt fokú myelosuppressio és 16%-ban transiens ischaemiás attackhoz hasonló epizódok kísérték. A betegek a kezelés mellett folyamatosan iskolába-óvodába tudtak járni. A Kieran-sémával végzett kezelés egyes gyermeckori központi idegrendszeri daganatok esetében jól tolerálható és hatékony volt, megfelelő életminőséget biztosítva a betegek számára. Magyar Onkológia 57:259–263, 2013

Kulcsszavak: angiogenezis-gátlás, recidíva, gyermeckor, központi idegrendszeri daganat, daganatellenes terápia

In Hungary a new oral antiangiogenic treatment was introduced in cases of primary chemoresistant or recurrent pediatric CNS tumors, called Kieran schedule. The early results of this treatment were analyzed. From 2010 at Semmelweis University on individual decisions a daily combined per oral treatment was introduced in pediatric patients with recurrent or progressive CNS tumor (Kieran schedule: thalidomid, celecoxib, etoposid and cyclophosphamid). Efficacy of therapy was analyzed in terms of demographic data, histology, side effects and tolerability in a retrospective manner. From 2010 through 2013, twenty patients were treated with Kieran schedule (medulloblastoma: 3, ependymoma: 5, anaplastic astrocytoma: 2, GBM: 4, plexus choroideus carcinoma: 1, central primitive neuroectodermal tumor: 1, optic glioma: 2, brainstem tumor: 2). Median treatment time and median progression-free survival were 0.60 and 0.61 years, respectively. Based on the preliminary analysis of a limited cohort of patients, the therapy was efficient in those cases of medulloblastoma, ependymoma, high-grade and optic gliomas, where the expected survival time was more than 3 months at start of treatment. Side effects were slight myelosuppression in terms of previous therapy, 16% transient ischemic attack (TIA)-like episodes. During therapy patients could live their everyday life. Kieran schedule was well-tolerable and efficient with good quality of life in certain cases of pediatric CNS tumors.

Hauser P, Vancsó I, Pócza T, Schuler D, Garami M. Antiangiogenic treatment of pediatric CNS tumors in Hungary with Kieran schedule. Hungarian Oncology 57:259–263, 2013

Keywords: antiangiogenesis, recurrence, pediatric, CNS tumor, antitumoral treatment

Levelezési cím: Dr. Hauser Péter, Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekklinika, 1094 Budapest, Tűzoltó utca 7–9.

Tel.: (1)215-1380/52-952, fax: (1)215-1381, e-mail: hauserpeti@yahoo.com

Közlésre érkezett: 2013 október 11. • Elfogadva: 2013. november 1.

BEVEZETÉS

A gyermekkori központi idegrendszeri daganatok kezelése jelentős fejlődésen ment át az elmúlt két évtizedben a kemoterápiás kezelés egyre szélesebb körben történő intenzív alkalmazásával. Elsősorban az úgynevezett embrionális tumorok esetében észlelhető a leglátványosabb javulás a túlélési mutatókban. Az intenzív, megfelelő szerekből álló kemoterápia alkalmazása a legjelentősebb javulást medulloblastoma, atípusos teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) és a centrális primitív neuroectodermalis tumorok (cPNET) egy részében hozta (1). A medulloblastomás betegeknél az autológ őssejtátültetéssel alkalmazott nagy dózisú kemoterápia révén a nagy kockázatú esetek (3 év alatti életkor, szubtotálisan resezektált, illetve áttétes tumor, illetve anaplasticus szövettani csoport) 5 éves túlélése Magyarországon és nemzetközi szinten is meghaladja a 60%-ot (2). A medulloblastoma, a cPNET, illetve az AT/RT 3 év alatti korban kialakuló eseteiben sugárterápia alkalmazása nélkül is jelentősen javult a betegek túlélése (3). A javulás ellenére azonban továbbra is sok olyan beteg van, akiknél visszaesést tapasztalunk. Ezekben a recidiváló esetekben a hagyományos kemoterápiás kezelés még autológ őssejtátültetéssel együtt alkalmazott intenzifikált formában sem tudott tartós gyógyulást eredményezni (4, 5). Emiatt egyre kevésbé látszik indokoltnak – a sugárkezelésben korábban nem részesült betegek kivételével – az újabb intenzív kemoterápiás kezelések alkalmazása. A kimerült csontvelői funkciók miatti egyre hosszabb hospitalizációs időszakokat tesznek szükségessé, felesleges szenvedéseknek kitéve a visszaesés után már nem gyógyítható betegeket (6). Ezeknél a betegeknél és más kemorezisztens tumoroknál (ependymoma [E2, E3], glioblastoma multiforme [GBM], anaplasticus astrocytoma [A3], opticus glioma) jelentett átörözt olyan eljárások alkalmazása, mely nem a daganatsejtek közvetlen elpusztítását célozza.

A daganatok növekedéséhez nem elegendő pusztán a daganatsejtek osztódása. A daganatsejtek megfelelő tápanyag- és oxigénellátása, mely életben maradásukhoz és további osztódásukhoz feltétlenül szükséges, csak kiterjedt érhalózati jelenléte esetén biztosított (7). Folkman fedezte fel, hogy a tumorsejtek különböző mediátor anyagok révén elősegítik a daganat érhalózatának kialakulását (8). A friss mutációk kialakulása révén a daganatsejtek idővel rezisztenssé válnak a kemoterápiára, a környezetükben található endothelsejtek azonban, mivel a normális testi sejtek közé tartoznak, nem válnak a kezelésre rezisztenssé. Az endothelsejtek szaporodásának megakadályozásához elnyújtott, folyamatos kezelés szükséges. Klinikai és laboratóriumi vizsgálatok bizonyították, hogy egyes citosztatikumok és más gyógyszerek folyamatos alacsony dózisban alkalmazva képesek az érújdonképződés gátlására és ezáltal a daganat növe-

kedésének megakadályozására. Az így felfedezett kezelések előnye, hogy a klasszikusan kemorezisztens tumorok növekedését is gátolni képesek az érújdonképződés gátlása révén. Ezért került látókörbe az angiogenezis gátlásán alapuló kezelés a hagyományosan kemorezisztens központi idegrendszeri daganatoknál (A3, GBM, ependymoma Gr 2–3). Magyarországon a vaszkuláris endothelialis növekedési faktort (vascular endothelial growth factor, VEGF) gátló bevacizumab gyermekeknél nem volt elérhető, ezért a hazai egészségügy anyagi helyzetét figyelembe véve olcsóbb, de hasonlóan hatékony megoldást kellett keresnünk. 2005-ben közölt Kieran munkatársaival egy kis betegszámú vizsgálatot thalidomid, celecoxib, etoposid és cyclophosphamid sikeres alkalmazásáról terápiarezisztens, illetve recidív progrediáló központi idegrendszeri daganatok esetében (7). A kezelés legfőbb előnye a hatásosságán túl, hogy minden eleme szájon át szedhető, így a gyermekek a folyamatos gyógyszeresedés mellett is normális életvitelt tudnak folytatni, iskolába járhatnak, tanulhatnak, nem kell őket időről időre hospitalizálni. A bostoni munkacsoport által összeállított és közölt kezelést (Kieran-protokoll) Magyarországon 2010 óta alkalmazzuk központi idegrendszeri daganatok esetében (7). Jelen munkánk során a kezeléssel elért előzetes hazai eredményeket foglaljuk össze.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A Semmelweis Egyetem Tudományos Kutatásaitikai Bizottságának engedélye után (engedélyszám: 140/2013) 2010-től a II. Sz. Gyermekklinika gyermekkori vagy gyermekkorra jellemző, központi idegrendszeri, primeren kedvezőtlen prognózisú, illetve recidiváló daganatoknál alkalmazott Kieran-protokoll (1. táblázat) kezelési eredményeit és a kezelésben részesült betegek anonim klinikai adatait retrospektív módon tekintettük át.

1. táblázat. A Magyarországon használt Kieran-séma

Kieran-séma	
• Folyamatosan:	Thalidomid (este)
	50 mg / nap (<20 kg)
	100 mg / nap (20–40 kg)
	200 mg / nap (>40 kg)
– Celecoxib	100 mg / nap (<20 kg)
	200 mg / nap (20–50 kg)
	400 mg / nap (>50 kg)
• A fentiek mellett 21 naponként alternálva adva:	
Etoposid	50 mg/m ² /nap
vagy	
Cyclophosphamid:	1,5 mg/kg/nap (max. 100 mg)

A kezelés a következő betegségekben került alkalmazásra: recidiváló medulloblastoma, ependymoma, opticus glioma, PNET, A3, GBM, illetve primer disszeminált vagy inoperábilis ependymoma és agytörzsi tumor. A kezelésről minden esetben egyedi döntést hoztunk, nem egy vizsgálat részeként alkalmaztuk. A döntésnél figyelembe vettük a beteg általános állapotát, a korábban alkalmazott és a továbbiakban szóba jöhető egyéb kezeléseket, a várható kimenetelt, a beteg életkorát és a szülők kívánságát is.

A kezelés során a Kieran és mtsai által leírt per oralis sémát vettük alapul: thalidomid (este): 20 kg alatti testtömeg: 50 mg/nap, 20–40 kg: 100 mg/kg, >40 kg: 200 mg/nap; celecoxib: <20 kg: 100 mg/nap, 20–40 kg: 200 mg/nap és >50 kg: 400 mg/nap; etoposid: 50 mg/m²/nap 21 napig, majd cyclophosphamid 1,5 mg/kg/nap (max. 100 mg) 21 napig alternálva folyamatosan (7). Amennyiben a rendelkezésre álló kiszerezések nem egyeztek a kívánt napi dózissal, úgy a szükséges összdózist figyelembe véve változó napi dózis alkalmazásával értük el azt.

A kezelés során a vérképet, a beteg éberségi állapotát és a transiens ischaemiás attackhoz (TIA) hasonló epizódokat monitoroztuk. Gyógyszerdózis-módosítást e mellékhatások függvényében a következő szempontok szerint végeztünk: nem regenerálódó csontvelői funkció esetén, amennyiben <70 G/l thrombocytaszámot vagy <1,0 G/l granulocytaszámot észleltünk, az etoposid adását a vérkép regenerálódásáig nem kezdtük el. Amennyiben etoposid adása után <30 G/l thrombocytaszámot vagy <0,5 G/l granulocytaszámot észleltünk, akkor a következő etoposidkezelést fél dózissal végeztük. Ha a csökkentett dózis mellett továbbra is a fentieknek megfelelő thrombocyta- vagy granulocytaszámot észleltünk, az etoposidot teljesen elhagytuk, helyette cyclophosphamidot alkalmaztunk. A cyclophosphamid mellett jelentős csontvelői mellékhatást nem észleltünk. Amennyiben a beteg vagy szülője a kezelés megkezdése utáni első vizitkor (1 héttel a kezelés megkezdése után) arról számolt be, hogy a gyermek egész nap sokkal aluszékonyabb, meglepett, akkor a thalidomid dózisát 50 mg-mal csökkentettük a továbbiakban. Hasonlóképpen, ha kevesebb mint 1 óráig tartó TIA-nak megfelelő állapotot észleltünk, akut CT-vizsgálatot végeztünk első jelentkezésekor, és a thalidomid dózisát 50 mg-mal csökkentettük. A vizsgált, illetve észlelt toxicitásokat a CTCAE 4.02 szerint értékeltük. A kezelés hatékonyságát a progresszióig eltelt idő és a mellékhatások szempontjából elemeztük.

EREDMÉNYEK

Betegadatok

A 2010-től eltelt időszakban 20 beteget kezeltünk a Kieran-féle kezelési sémával. A betegek medián életkora 14,55 év volt (3,9–30,0 év). A fiú-lány arány 14:6 volt. A kezelt betegek között három recidiváló medulloblastoma, egy recidiváló

cPNET, két recidiváló anaplasticus astrocytoma, négy recidiváló GBM, két progrediáló opticus glioma, egy primer és egy progrediáló agytörzsi tumor (szöveti vizsgálat nem történt), egy primer és egy recidiváló Gr 2 ependymoma, egy primer és két recidiváló Gr 3 ependymoma volt. A recidiváló és progrediáló betegek előzetesen az adott betegségben Magyarországon elfogadott kezelést kapták (2. táblázat).

A kezelés időtartama és kimenetele

A Kieran-séma szerinti kezelés medián időtartama 0,60 év volt (0,18–2,98 év). A kezelés három betegnél jelenleg is folyik, 3 betegnél tartósan változatlan tumorstátusz és romló csontvelői funkciók (1 medulloblastoma, 2 opticus glioma), 3 betegnél változatlan állapot mellett gyógyszerhiány (1 medulloblastoma, 2 ependymoma), 11 betegnél észlelt progresszió és 1 betegnél szekunder malignitás miatt hagytuk abba. A gyógyszerhiány (thalidomid) miatti kényszerű felfüggesztés mellett mindhárom betegnél 1 hónapon belül progressziót észleltünk (2. táblázat). A kezelés kezdetéhez mért medián progressziómentes túlélési idő 0,61 év (0,12–3,16 év).

Mellékhatások

Három betegnél észleltünk TIA-hoz hasonló átmeneti neurológiai göctüneteket: egy betegnél beszédzavar, kettőnél végtagi bénulások tünetek. Az elvégzett akut CT-vizsgálat agyi érelzáródást egyik esetben sem igazolt. A tünetek a thalidomid csökkentése után ismételtelen már nem jelentkeztek. A thalidomid mellékhatásaként jelentkező átmeneti neurológiai tünetek jelentkezését 164, 32, illetve 27 nappal a thalidomid bevezetése után észleltük. Egy esetben ismétlődött dóziscsökkentés után is. Ebben az esetben további 50 mg-os gyógyszeres csökkentést követően többször nem jelentkeztek a panaszok. Összességében a tünetek jelentkezése a betegek kevesebb mint 20%-ában volt megfigyelhető és minden esetben nyomtalanul múlt el.

A hematológiai mellékhatások közül thrombocytopeniát 2 betegnél észleltünk (Grade 2, illetve 3 egy-egy beteg), anaemiát 2 betegnél (Grade 2), granulocytopeniát 3 betegnél (Grade 3) és lázas neutropeniát 1 betegnél (Grade 3).

Egy betegnél szekunder AML alakult ki. A beteg a Kieran-séma megkezdése előtt központi idegrendszeri sugárterápiában és 3 hónapig temozolomidkezelésben részesült GBM miatt.

MEGBESZÉLÉS

A recidiváló gyermekekori központi idegrendszeri daganatok kezelése komoly kihívás a gyermekonkológus számára. A klasszikus kemoterápiás kezelés alkalmazásának jelentős gátat vet a daganatsejtek inszenzitivitása, a csontvelő csökkent tartaléka és az esetleges intenzív kemoterápiás kezelés

2. táblázat. A Kieran-séma szerinti kezelésben részesült betegek klinikai adatai

	Beteg neme	Beteg kora (év)	Szövettan	Kezelés oka	Kezelés tartama	Tumorstátusz a kezelés befejezésekor (befejezés oka)	PFS (év)
1	fiú	15,1	A3	rec	0,44	jelenleg is folyik	0,44
2	fiú	17,8	A3	rec	0,60	PD	0,60
3	fiú	15,2	agytörzsi tu	rec	0,27	PD	0,27
4	fiú	11,4	agytörzsi tu	primer th	0,37	PD	0,37
5	fiú	7,6	CPC	rec	0,78	PD	0,78
6	lány	14,4	E2	primer th sugárral	0,32	jelenleg is folyik	0,32
7	fiú	13,0	E2	rec	0,17	PD	0,17
8	lány	15,1	E3	rec	0,12	PD	0,12
9	fiú	3,9	E3	primer th	1,05*	jelenleg is folyik* (átmeneti gyógyszerhiány*)	2,06
10	fiú	4,1	E3	primer th (sugárral)	1,30	SD (gyógyszerhiány)	1,31
11	lány	16,8	GBM	rec	0,28	PD	0,28
12	lány	5,0	GBM	rec	0,62	PD	0,62
13	fiú	14,7	GBM kissejtes	rec	0,18	PD	0,18
14	lány	6,4	GBM óriássejtes	rec	1,30	SD (második malignitás)	1,74
15	fiú	14,7	MBL	rec	1,17	PR (csontvelői toxicitás – szülői kérés)	1,62
16	fiú	14,4	MBL	rec	0,61	PD	0,61
17	fiú	30,1	MBL	rec	1,44	SD (gyógyszerhiány)	1,44
18	fiú	16,0	opticus glioma	rec	1,39	SD	1,57
19	fiú	14,3	opticus glioma	rec	2,98	SD	3,16
20	lány	18,1	PNET	rec	0,33	PD	0,33

*A betegnél thalidomidellátási hiány miatt a kezelést felfüggeszteni kényszerültünk. Ezt követően progresszió lépett fel, reoperáció és sugárkezelés történt, majd fél évvel később ismételt megkezdtek a Kieran-séma szerinti kezelést, melynek során további regressziót észleltünk. A kezelés tartama az ő esetében az első szakasz hosszát jelzi, a PFS-nél azonban a második, jelenleg is folyó kezelés is beszámításra került. PD=progresszió nélküli betegség, SD=változatlan tumorstátusz, PR=parciális remisszió, E3=ependymoma Gr 3, E2=ependymoma Gr 2, CPC=plexus choroideus carcinoma, GBM=glioblastoma multiforme, MBL=medulloblastoma, PFS=progressziómentes túlélés, rec=recidíva, tu=tumor, th=terápia

okozta életminőség-romlás, a jelentős hospitalizációs szükséglet. Ezért az utóbbi évtizedben a korábbi intenzív kezelésekre hosszú távú hatástalansága miatt olyan kezelési módszereket kerestek, melyek legalább annyira eredményesek, mint a klasszikus intravénás kemoterápia, de a szervezetet kevésbé viselik meg, nem igényelnek hospitalizációt és a beteg normális életvitelt folytathat mellettük. Az újabb időszakokban előtérbe került az a régóta ismert tény, hogy a daganatokban nem pusztán daganatos sejtek, hanem kötőszöveti állomány, immunsejtek és erek is találhatóak. Amennyiben az érhalózat expanzióját gátolni tudjuk, a daganatszövet növekedése is megáll. Az úgynevezett angiogenezisgátló kezelések

ezeknek a kritériumoknak felel meg. Az angiogenezisgátló kezelés klasszikus, monoklonális antitesttel végzett formája (bevacizumab) a kevés gyermekkori nemzetközi tapasztalat, a számos várható mellékhatás és a magas ár miatt nem került be a magyarországi gyermekonkológusok eszköztárába (9). A Kieran és munkatársai által publikált per orális metronomikus kezelési séma azonban, mely hasonló módon az érképződésre hat, Magyarországon is viszonylag könnyen elérhető volt (7). A bostoni munkacsoport által publikált Kieran-sémában alkalmazott négyféle szer különböző támadáspontokon avatkozik be az érújdonképződés folyamatába. A nyugtató hatású thalidomid a VEGF és a bázikus fibroblaszt

növekedési faktor (bFGF) downregulációját idézi elő, a celecoxib az endothelsejtek aktivált ciklooxygenáz-2 (COX-2) enzimével interferál (10, 11). A 21 naponként alternálva alkalmazott etoposid és cyclophosphamid az endothelsejtek proliferációját gátolja a neovaszkularizáció során a daganatsejteknek már ismert mechanizmusok révén. E szerekek monoterápiában történő alkalmazása csak rövid átmeneti hatásosságot mutatott a központi idegrendszeri daganatok kezelésében (12). Eltérő támadáspontjuk révén kombinált alkalmazásuktól szinergista hatást feltételeztek a toxicitás fokozódása nélkül. Saját kezelési tapasztalatunk azt mutatja, hogy a kezelés alkalmazása elsősorban medulloblastoma, ependymoma és gliomák esetében sikeres. Eredményeinket sajnos torzíttja az a tény, hogy a thalidomid körülbelül 6 hónapra eltűnt a hazai piacról, emiatt 2 ependymomás és egy medulloblastomás beteg esetében, akiknél már több mint egy éve sikeresen meggátolható volt disszeminált betegségük progressziója, a kezelés kényszerű szüneteltetése mellett 3 hónapon belül progresszió alakult ki. Közülük egy betegnél (ependymoma Gr 3) merülhetett csak fel a kezelés újraindítása fél évvel később. Az ő esetében a kezelés újakezdése eredményeként újra regrediálni kezdett a tumor.

A kezelés mellékhatásspektruma hasonló volt a bostoni munkacsoport által tapasztaltakhoz (TIA, granulocytopenia, anaemia, thrombocytopenia). A hematológiai mellékhatásokat nagyban befolyásolta, mennyire intenzív kezelésben részesült korábban a beteg. A súlyos hematológiai mellékhatások miatt a kedvező terápiás hatás ellenére csak egy medulloblastomás betegnél függesztettük fel szülői kérésre a kezelést. A betegnél a kezelés megkezdése előtt egy éven belül autológ őssejtátültetés történt, mely magyarázza a csontvelői tartalékok hiányát és a következményes mellékhatásokat. A bostoni munkacsoport által tapasztaltakkal szemben egy betegnél 1,5 éves kezelés után szekunder AML alakult ki, mely miatt az angiogenezisgátló kezelést felfüggeszteni kényszerültünk. A GBM ennek ellenére az elkövetkező fél évben nem progrediált. A szekunder AML korai jelentkezésében a Kieran-séma kóroki hatása nem zárható ki, azonban hasonlóképpen szerepet játszhatott benne a megelőző kemoirradiációs kezelés temozolomid alkalmazásával.

A kezelés saját, kis számú betegeink között ependymomában (3/5 beteg), medulloblastomában (2/3 beteg), opticus gliomában (2/2 beteg), A3-ban (2/2 beteg) és GBM-ben (2/4 beteg) mutatott hatékonyságot. A fenti betegségek esetében az esetlegesen csak átmeneti hatás elmaradását elsősorban az eredményezhette, hogy a séma túl későn került bevezetésre. A metronomikus kezelések bevezetését követő első egy-két hónapban a nemzetközi megfigyelések alapján még a daganat átmeneti növekedése várható, tartós regresszió csak azután figyelhető meg. Betegeinknél számos esetben ultimum refugiumként olyan betegeknél is bevezetésre került a séma,

akiknek a várható élettartama a 2 hónapot sem érte el. Ezeknél a betegeknél a kezelés minden esetben sikertelen volt. Az egyetlen PNET-es betegünk esetében a nemzetközi tapasztalatokkal egyezően a kezelés teljesen sikertelen volt (13).

Bár hazai tapasztalataink még viszonylag rövid időről szólnak, a nemzetközi közlemények alapján a Kieran-sémával egyes progrediáló, terápiarezisztens központi idegrendszeri daganatos betegségek esetében tartós, többéves progressziómentes túlélés is elérhető.

Összességében elmondható, hogy a bevacizumabkezelés helyett hazai viszonylatban bevezetett Kieran-séma szerinti kezelés kevés mellékhatással jár, és időben elkezdve jó életminőséget és tartós progressziómentes állapotot eredményezhet nem csak második vonalbeli (medulloblastoma, A3, GBM, opticus glioma), hanem egyes betegségcsoportokban (reziduális ependymoma) műtét utáni első vonalbeli kezelésként is.

IRODALOM

1. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 7:813–820, 2006
2. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 81:690–698, 1994
3. Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro Oncol* 11:201–210, 2009
4. Butturini AM, Jacob M, Aguajo J, et al. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell rescue in children with recurrent medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: the impact of prior radiotherapy on outcome. *Cancer* 115:2956–2963, 2009
5. Gajjar A, Pizer B. Role of high-dose chemotherapy for recurrent medulloblastoma and other CNS primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Blood Cancer* 54:649–651, 2010
6. Rosenfeld A, Kletzel M, Duerst R, et al. A phase II prospective study of sequential myeloablative chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue for the treatment of selected high risk and recurrent central nervous system tumors. *J Neurooncol* 97:247–255, 2010
7. 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* 27:573–581, 2005
8. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *New Eng J Med* 285:1182–1186, 1971
9. Narayana A, Kunnakkat S, Chacko-Mathew J, et al. Bevacizumab in recurrent high-grade pediatric gliomas. *Neuro Oncol* 12:985–990, 2010
10. Rajkumar SV, Witzig TE. A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 26:351–362, 2000
11. Jones MK, Wang H, Peskar BM, et al. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med* 5:1418–1423, 1999
12. Fulton D, Urtasun R, Forsyth P. Phase II study of prolonged oral therapy with etoposid (VP16) for patients with recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* 27:149–155, 1996
13. Peyrl A, Chocholous M, Kieran MW, et al. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 59:511–517, 2011