

Метромомная химиотерапия в детской нейроонкологии: взгляд на проблему

Ю.В. Диникина^{✉1}, О.Г. Желудкова², М.В. Рыжова³, Л.В. Ольхова⁴, Д.Ю. Корнеев², М.Б. Белогурова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Метромомная химиотерапия (МХТ) является перспективным направлением в лечении онкологических заболеваний, в том числе у детей, при этом все более актуальным становится ее применение у пациентов с рефрактерными и рецидивирующими опухолями центральной нервной системы. Представляя собой режим назначения низких доз противоопухолевых агентов с различным механизмом действия в непрерывном режиме длительно, МХТ позволяет преодолеть резистентность опухолевых клеток и минимизировать токсические эффекты лечения. Сегодня дискуссионными остаются вопросы рационального выбора режимов назначения МХТ в зависимости от типа опухоли, а также использования биомаркеров эффективности ее применения. В статье подробно рассмотрены биологические эффекты метромомных режимов терапии с акцентом на антиангиогенный, а также возможности и ограничения использования МХТ в детской практике и результаты исследований при опухолях центральной нервной системы.

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, дети, метромомная химиотерапия, ангиогенез, таргетная терапия, антиангиогенная терапия

Для цитирования: Диникина Ю.В., Желудкова О.Г., Рыжова М.В., Ольхова Л.В., Корнеев Д.Ю., Белогурова М.Б. Метромомная химиотерапия в детской нейроонкологии: взгляд на проблему. Современная Онкология. 2024;26(2):238–246. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202637

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

В настоящее время способы оптимизации противоопухолевой терапии в детской нейроонкологии сохраняют свою высокую актуальность ввиду неудовлетворительных показателей выживаемости у детей со злокачественными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) даже после применения интенсивных программ комплексного лечения. Одним из основных методов лечения опухолей у детей остается системная химиотерапия (ХТ), при этом дискуссионными остаются вопросы режимов ее назначения.

Большая часть химиотерапевтических препаратов вызывает повреждение ДНК и нарушение ее репликации в пролиферирующих клетках, тем самым определяя цитотоксический

эффект. Стандартные схемы ХТ разработаны с целью воздействия на максимально возможное количество опухолевых клеток путем применения «максимально переносимых доз» цитостатических агентов, тогда как ассоциированные токсические эффекты со стороны здоровых тканей являются ограничивающим фактором их использования. Именно необходимость соблюдения баланса между эффективностью стандартных режимов ХТ и их токсичностью определяет необходимость использования доз цитостатиков в пределах «максимально переносимых доз» и соблюдения интервалов для восстановления деятельности нормальных клеток [1]. Указанный подход приводит к регрессу или стабилизации роста опухоли, что ассоциировано с выздоровлением

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Диникина Юлия Валерьевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, зав. Научно-исследовательской лаб. детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: dinikinayulia@mail.ru

Желудкова Ольга Григорьевна – д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: cledud@mail.ru

Рыжова Марина Владимировна – д-р мед. наук, врач-патологоанатом, зав. патологоанатомическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: mrizhova@nsi.ru

Ольхова Людмила Владимировна – врач детский-онколог РДКБ – филиала ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: rylkova87@mail.ru

Корнеев Денис Юрьевич – врач детский-онколог онкологического отд-ния №2 ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: ellddecor2016@gmail.com

Белогурова Маргарита Борисовна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. Научно-исследовательской лаб. детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: deton.hospital31@inbox.ru

[✉]Yulia V. Dinikina – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre. E-mail: dinikinayulia@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2003-0982

Olga G. Zheludkova – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Healthcare for Children. E-mail: cledud@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8607-3635

Marina V. Ryzhova – D. Sci. (Med.), Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. E-mail: mrizhova@nsi.ru

Liudmila V. Olhova – pediatric oncologist, Russian Children's Clinical Hospital – branch of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: rylkova87@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7531-6443

Denis Yu. Korneev – pediatric oncologist, Voino-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Healthcare for Children. E-mail: ellddecor2016@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2940-1640

Margarita B. Belogurova – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: deton.hospital31@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-7471-7181

Metronomic chemotherapy in pediatric neurooncology: insight the problem. A review

Yulia V. Dinikina^{✉1}, Olga G. Zheludkova², Marina V. Ryzhova³, Liudmila V. Olhova⁴, Denis Yu. Korneev², Margarita B. Belogurova¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²Voino-Yasenetskiy Scientific and Practical Center of Specialized Healthcare for Children, Moscow, Russia;

³Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russia;

⁴Russian Children's Clinical Hospital – branch of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Metronomic chemotherapy (MCT) is a promising direction of anticancer therapy, as well as in pediatric oncology, and its administration in patients with refractory and recurrent tumors of the central nervous system becomes increasingly relevant. Being a regimen of low doses of antitumor agents with different mechanisms of action in a continuous mode for a long time, it allows to overcome the resistance of tumor cells and to minimize the toxic effects of treatment. Today, the issues of rational choice of MCT regimens, which are dependent on the type of tumor, and the application of biomarkers of its effectiveness, remain controversial. The article discusses in detail the biological effects of MCT with an accent on antiangiogenic one, as well as the possibilities and limitations of MCT application in pediatric practice and the results of studies in tumors of the central nervous system.

Keywords: tumors of the central nervous system, children, metronomic chemotherapy, angiogenesis, target therapy, antiangiogenic drug

For citation: Dinikina YuV, Zheludkova OG, Ryzhova MV, Olhova LV, Korneev DYU, Belogurova MB. Metronomic chemotherapy in pediatric neurooncology: insight the problem. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):238–246. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202637

и/или увеличением продолжительности жизни пациентов. Однако в случае развития рецидивов заболевания отмечается, как правило, их более агрессивное, а иногда химиорезистентное течение. Высокая токсичность стандартных режимов ХТ, а также в ряде случаев их неудовлетворительная эффективность определили необходимость поиска альтернативных методов лечения, включая препараты направленного действия и метрономную ХТ (МХТ), мишенями которых в большинстве случаев будут являться не трансформированные опухолевые клетки, а скорее генетически стабильная клеточная составляющая опухолей, как, например, клетки эндотелия кровеносных сосудов [2].

МХТ предполагает назначение препаратов на регулярной основе длительно с целью поддержания низкой, но эффективной концентрации химиотерапевтических агентов, тем самым предотвращая риски развития ассоциированной токсичности тяжелой степени, характерной для применения цитотоксических препаратов в стандартных и высоких дозах [3]. Одной из принципиальных целей при назначении МХТ при онкологических заболеваниях является попытка продолжения противоопухолевого лечения с минимальными рисками нежелательных явлений (НЯ) и максимально возможным повышением качества жизни пациентов с неблагоприятным прогнозом. К преимуществам ее использования относятся пероральный прием препаратов, что позволяет продолжить лечение в амбулаторных условиях, и отсутствие необходимости в венозном доступе, что снижает риски развития катетер-ассоциированных инфекций кровотока. Низкая органный токсичность сводит к минимуму объем сопроводительной терапии и периодичность мониторинга [4]. Концепция МХТ в детской онкологии зарекомендовала себя с момента успешного применения 6-меркаптопурина и метотрексата в качестве поддерживающего этапа лечения остроуго лимфобластного лейкоза, тогда как применение ангиогенной терапии при рецидивирующих/рефрактерных солидных опухолях началось в 2000-х годах [5]. Результаты продолжающихся исследований в настоящее время в отношении метрономных режимов ХТ в различных комбинациях являются обнадеживающими и позволяют рассматривать этот подход в качестве куративной терапии для пациентов с онкологическими заболеваниями.

В статье представлены литературные данные по возможностям применения МХТ у детей с опухолями ЦНС с обоснованием механизмов их действия, особенностей назначения

при отдельных нозологиях, обзором данных по токсичности и эффективности.

Опухолевый ангиогенез и возможности его таргетирования

Ангиогенез является ключевой и отличительной чертой опухолевого роста, и в исследованиях продемонстрирована его прямая зависимость от процесса новообразования сосудов [6, 7]. Предполагается, что приобретенные мутации в опухолевой клетке с активацией ряда онкогенов и утратой контроля генов-супрессоров определяют отсутствие чувствительности к антиростовым и апоптотическим сигналам, тем самым наделяя ее свойством неограниченной репликации и онкогенного потенциала [8]. Однако остается вопрос: только ли этот механизм определяет способность опухолевой клетки к размножению до клинически значимой популяции, обуславливающей в последующем симптоматику и неблагоприятный исход [9]? Проводимые исследования показывают, что именно эндотелиальные клетки микрососудов предопределяют такие клинически значимые свойства опухоли, как быстрый рост, метастазирование и летальный фенотип заболевания, а неспособность опухолевой клетки к индукции неоангиогенеза будет причиной ее неактивного (dormant) состояния, сохранения микроскопических размеров *in situ* и, как правило, являющихся трудно детектируемыми. Исключение составляют только очаги, находящиеся на поверхности кожи, слизистых оболочек ротовой полости, шейки матки [9].

Интересным и малоизученным вопросом остается влияние ангиогенеза на существующие паттерны метастазирования опухолей. В соответствии с клиническими и биологическими характеристиками метастазы при опухолевых заболеваниях могут быть представлены как минимум 4 моделями:

- 1) первичная опухоль удалена, но в течение нескольких месяцев диагностируется наличие метастазов;
- 2) метастазы присутствуют на момент диагностики первичной опухоли/заболевания;
- 3) метастатическое поражение предшествует появлению первичной опухоли;
- 4) излечение первичной опухоли с отсутствием метастазирования.

Редким клиническим вариантом является исчезновение метастазов после удаления первичной опухоли [9]. В соответствии с проводимыми исследованиями указанные различия

могут определяться наличием/отсутствием продукции ингибиторов ангиогенеза первичной опухолью (например: ангиостатин, эндостатин), которые при циркуляции будут способствовать его подавлению в отдаленных очагах метастазирования [10].

Еще в 1960-х годах гипотеза J. Folkman о формировании экосистемы между опухолевыми клетками и сосудистыми эндотелиальными клетками, играющей фундаментальную роль в процессе опухолевого роста, явилась обоснованием для использования антиангиогенной терапии [9]. Следует отметить, что указанная концепция принята скептически, что препятствовало проведению исследований в указанном направлении, и только через 11 лет разработан первый ингибитор ангиогенеза [9, 11]. В последующих исследованиях продемонстрированы способность живых опухолевых клеток диффузно продуцировать ангиогенные факторы (стимуляторы роста новых капилляров и эндотелиальных митозов), возможность количественного и качественного тестирования биобразцов на неоангиогенез, а также пути его ингибирования [9]. В настоящее время исследования в данной области активно продолжают с использованием методов молекулярной биологии, генетики и привлечением специалистов различного профиля.

В отношении химиотерапевтических агентов помимо эффекта прямой гибели клетки также обнаружен антиангиогенный потенциал [9]. Однако T. Browder и соавт. предположили, что использование стандартных доз ХТ не может обеспечить устойчивую блокаду ангиогенеза ввиду необходимого соблюдения интервалов в лечении, что определяет возможность для эндотелиальных клеток микрососудов опухоли возобновить пролиферацию и способствовать продолженному росту [12], что явилось предпосылкой к изменению режима назначения и используемых доз цитостатиков с целью увеличения их антиэндотелиальной активности. Указанный подход получил название «антиангиогенной ХТ» [9]. Это и позволило объяснить причину длительных стабилизаций заболевания у пациентов на фоне низкодозной ХТ при наличии лекарственной резистентности к стандартным и высокодозным режимам ХТ [9, 13]. Следует отметить, что ингибиторы ангиогенеза демонстрировали эффективность и в отношении медленно растущих индолентных и слабо васкуляризованных опухолей [14]. При использовании терапии, направленной на блокирование ангиогенеза, важно учитывать наличие генетических альтераций, способствующих изменению чувствительности опухолевых клеток к их воздействию. Так, например, мутации в гене-супрессоре опухолевого роста TP53, приводящие к утрате функции белка p53 и регуляции клеточного цикла, могут обуславливать резистентность опухоли к апоптозу в состоянии гипоксии и уменьшать выраженность ответа на ингибиторы ангиогенеза, что может быть скорректировано путем увеличения используемых доз [9, 7].

Опухолевый ангиогенез определяется дисбалансом между проангиогенным и антиангиогенным сигналингом в микроокружении опухоли, при этом ключевым проангиогенным медиатором является сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VEGF), а другими стимулирующими факторами могут служить фактор роста фибробластов (FGF)-2, тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), и в том числе медиаторы воспаления, такие как интерлейкины и простагландины [15]. VEGFs (в первую очередь VEGF-A) являются наиболее важными проангиогенными стимуляторами, активируют клеточный сигнал путем связывания с VEGF-рецептором (VEGFR), вызывая пролиферацию и выживание клеток эндотелия и повышая сосудистую проницаемость [16]. Первым гуманизированным моноклональным антителом в отношении всех циркулирующих форм VEGF-A являлся бевацизумаб, блокирующий его связывание с VEGFR. Будучи зарегистрированным в 2004 г. для лечения метастатического колоректального рака, в настоящее время используется и при других нозологиях [16, 17]. В дальнейшем помимо бевацизумаба появились новые лекарственные препараты – ингибиторы связывания VEGF с рецептором

(афлиберцепт) и антитела/ингибиторы, блокирующие передачу сигнала через VEGFR (рамуцирумаб, пазопаниб, акситиниб); рис. 1 [17, 18].

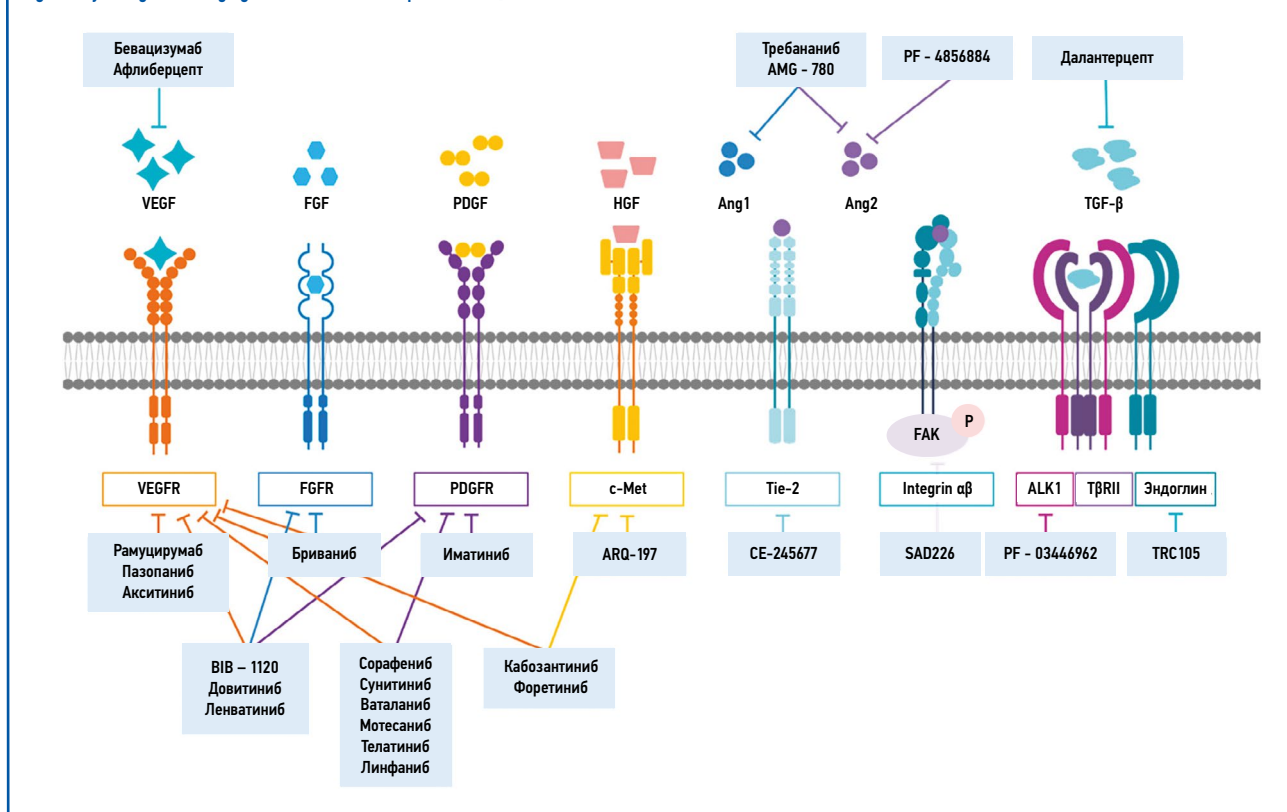
Несмотря на то, что первоначально применение ингибиторов VEGF у пациентов с онкологическими заболеваниями являлось многообещающим, проводимые исследования показали их ограниченную эффективность и способность к усилению других активирующих ангиогенных сигналов, а также ассоциированную токсичность [17, 19]. Предполагалось, что использование комбинации ингибиторов VEGF/VEGFR с препаратами, блокирующими альтернативные пути ангиогенеза, будет способствовать преодолению опухолевой резистентности и улучшению результатов лечения, тем не менее однозначно положительных результатов не получено. Основными мишенями являлись некоторые из ключевых участников ангиогенеза, из них следует отметить PDGF, FGF, HGF, ангиопоэтины и трансформирующий фактор роста β (ТФР- β); см. рис. 1 [17, 18]. С той же целью применялись попытки сочетанного таргетирования VEGF-сигнального пути и других проангиогенных факторов с использованием ингибиторов тирозинкиназ, таких как сунитиниб, пазопаниб, кабозантиниб и некоторых других [15].

Противоречивые данные получены при изучении эффективности мультикиназных ингибиторов в отношении VEGFR и рецептора FGF – FGFR (бриваниб), VEGFR и рецептора PDGF – PDGFR (сорафениб, сунитиниб, ваталаниб, мотесаниб, телатиниб, линфаниб), VEGFR, FGFR и PDGFR (BIB-1120, CHIR-258, ленаватиниб); см. рис. 1 [17]. Еще одной мишенью для лекарственной терапии может являться циркулирующий HGF. Связывание HGF со своим рецептором c-MET приводит к активации путей Src, PI3K/Akt, RAS/MEK, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток и высвобождение проангиогенных факторов [17]. В клинических исследованиях продемонстрированы преимущества использования ингибиторов c-MET (ARQ-197), c-MET и VEGFR (кабозантиниб, форетиниб) [20].

Хорошо изучена роль семейства ангиопоэтинов, а преимущественно Ang1 и Ang2 и их рецептора Tie2, в процессах ангиогенеза, и следует отметить наличие антагонизма в механизмах их действия. В то время как Ang1 способствует стабилизации зрелых сосудов, Ang2 стимулирует сосудистую дестабилизацию и патологическую пролиферацию эндотелиальных клеток [17, 20]. Интересным фактом является нарушение соотношения Ang1/Ang2 при ряде злокачественных новообразований [17, 21, 22], при этом многообещающим является синхронное ингибирование Ang1 и Ang2 с использованием требананиба и AMG-780 [17, 20, 22, 23]. Кроме перечисленных механизмов активации ангиогенеза с участием семейства ангиопоэтинов следует отметить способность Ang2 стимулировать процессы сосудистой пролиферации путем связывания с интегринами $\alpha v\beta 3$, $\alpha v\beta 5$ и $\alpha 5\beta 1$ (см. рис. 1). Это в свою очередь индуцирует процессы фосфорилирования киназы фокальной адгезии (ФАК) и увеличивает скорость миграции эндотелиальных клеток и аберрантный рост. Несмотря на имеющиеся данные о механизмах стимуляции ангиогенеза, в настоящее время убедительных результатов в отношении ингибиторов интегринов и ФАК не получено [17, 24].

Семейство факторов ТФР- β вовлечено в различные физиологические процессы, включая регенерацию ран, иммунный ответ и ангиогенез. В эндотелиальных клетках ТФР- β -рецепторный комплекс формируется с участием T β RI (ALK1 или ALK5), T β RII и эндоглина. Гиперэкспрессия ALK1, отмеченная при ряде солидных опухолей, сопряжена с активацией ангиогенеза [17, 25], при этом использование человеческого моноклонального антитела, а также далантерцепта – белка, препятствующего образованию рецепторного комплекса с ТФР- β , показало обнадеживающие результаты в доклинических и ранних клинических исследованиях [18, 25]. Также повышенная экспрессия эндоглина (CD105), проангиогенной молекулы, ассоциирована с плохим прогнозом при различных онкологических заболеваниях, в том числе способствуя

Рис. 1. Основные мишени для ингибиторов ангиогенеза [адаптировано из 17].
Fig. 1. Major targets for angiogenesis inhibitors [adapted from 17].



формированию метастазов [26]. Применение антител против эндоглина в свою очередь является перспективным направлением антиангиогенной терапии [27].

Еще одним показанием к применению блокаторов ангиогенеза является лечение радиоиндуцированных некрозов при некоторых солидных опухолях [15, 17], а также в качестве многообещающих химиосенсибилизаторов при назначении в комбинации с химио-, иммуно-, таргетной терапией [15].

Следует также отметить, что сигнальный путь PI3K/AKT является одним из ключевых активирующих механизмов опухолевого роста при ряде нозологий (например, при медуллобластоме – МБ), тем самым обосновывая возможность использования ингибиторов PI3K/Akt/mTOR в сочетании с метрономными режимами ХТ [28–30].

МХТ в комбинациях

В настоящее время МХТ рассматривается как «мультитаргетная терапия» с включением как химио- [30–33], так и нехимиотерапевтических препаратов (талидомид и его производные, интерфероны [34], вальпроевая кислота [35], целекоксиб [36]) без специфического таргетного механизма, обладающих противоопухолевым действием, в том числе за счет реализации антиангиогенного эффекта [5]. Интересно отметить, что для ряда перечисленных агентов имеет место изменение непосредственных показаний к назначению [5].

Следует отметить, что понятия «антиангиогенная» и «метрономная» ХТ не являются синонимами, и последнее определяет режим назначения терапии, а не механизм действия используемых препаратов. В настоящее время очевидно, что достижение максимально выраженного антиангиогенного эффекта возможно лишь при использовании лекарственных препаратов в течение длительного периода (месяцы, годы) ежедневно [10]. Важно подчеркнуть, что метрономный режим обосновано применять в отношении назначения не только химиотерапевтических агентов, но и лекарственных средств других групп [37]. Вероятность достижения максимально выраженного эффекта терапии ожидается в случаях минимальной остаточной болезни или при значительной предшествующей циторедукции [31, 32].

Механизмами противоопухолевого действия при использовании МХТ являются прямое и непрямое влияние на опухолевые клетки и их микроокружение (рис. 2) [38, 39], включая: подавление ангиогенеза в эндотелиальных клетках [40, 41], индукцию состояния покоя («сна») опухолевой клетки [42], прямое цитотоксическое действие [43] и активацию противоопухолевого иммунного ответа путем уменьшения числа Т-регуляторных (T_{рег}) лимфоцитов [44]. Основные отличия в механизмах действия метрономных и стандартных/высокодозных режимов ХТ представлены в табл. 1 [3].

В качестве примера можно привести циклофосфамид с вариантами реализации цитотоксического, антиангиогенного и иммуномодулирующего действия (см. рис. 2) при использовании низких доз в пролонгированном режиме [38]. Несмотря на то, что циклофосфамид стал первым химиотерапевтическим агентом, у которого зарегистрирован выраженный иммуномодулирующий потенциал, точный механизм до сегодняшнего дня остается не до конца ясен [38].

В настоящее время наиболее часто используемыми в клинической практике цитостатиками в метрономных режимах являются циклофосфамид, этопозид, метотрексат, винбластин, темозоломид, иринотекан и топотекан, как в качестве монотерапии, так и в комбинациях [3].

Выбор дозы используемых препаратов для метрономной терапии является эмпирическим, что в некоторой степени противоречит концепции прецизионной медицины и остается вопросом, что считать «минимальной биологически эффективной дозой» [5]. Так, D. Liao и соавт. разработали и предложен к применению математический инструмент «Метронормограмма», позволяющий оптимизировать дозу, схему и продолжительность противоопухолевой терапии с учетом динамической опухолевой гетерогенности и лекарственной резистентности [45]. Также примерами могут служить использование компьютерного моделирования эксперимента (in silico) с целью идентификации наиболее эффективной схемы применения монотерапии гемцитабином при химиорезистентной нейробластоме у мышей и сравнение различных режимов ХТ темозоломидом [5].

Таблица 1. Основные отличия стандартных/высокодозных режимов ХТ от метрономных по механизму действия
Table 1. Main differences between standard/high-dose and metronomic chemotherapy regimens by mechanism of action

Параметры	Стандартная/высокодозная ХТ	МХТ
Дозы	Высокие/максимально переносимые	Низкие
Путь введения	Внутривенно	Чаще – пероральный
Длительность	Цикловая ХТ (интервалы 21–49 дней)	Непрерывно, длительно
Фармакокинетика	Достижение пиковых концентраций с последующей элиминацией	Поддержание постоянной концентрации препарата в плазме
Токсичность	Высокая	Низкая
Эффект	Цитотоксический (повреждение ДНК путем нарушения репликации)	Антиангиогенный Иммуномодулирующий Цитотоксический
Мишень	Опухолевая клетка	Эндотелиальные клетки, ангиогенез, опухолевая клетка, T _{рег} -лимфоциты
Цель	Эрадикация опухоли	Контроль роста опухоли
Ограничения	Соматический/неврологический статус; рефрактерные опухоли	Нет

Большая часть клинических исследований, посвященных методу МХТ, основана на результатах доклинических экспериментальных работ на мышиных моделях, генно-инженерных опухолях и т.д., при этом наиболее частым препаратом в эксперименте выступал циклофосфамид [5, 46]. Однако первичные мышиные модели и ксенографты не способны в точности воспроизвести метастатическую форму заболевания человека, что может объяснять ограниченную эффективность некоторых схем при последующих исследованиях III фазы [5, 46], и это должно учитываться при планировании экспериментов. Принципиальным вопросом является оценка влияния МХТ на первичную опухоль в сравнении с метастатической, а также иммунную систему [46].

Антиангиогенная ХТ и МХТ при опухолях ЦНС у детей

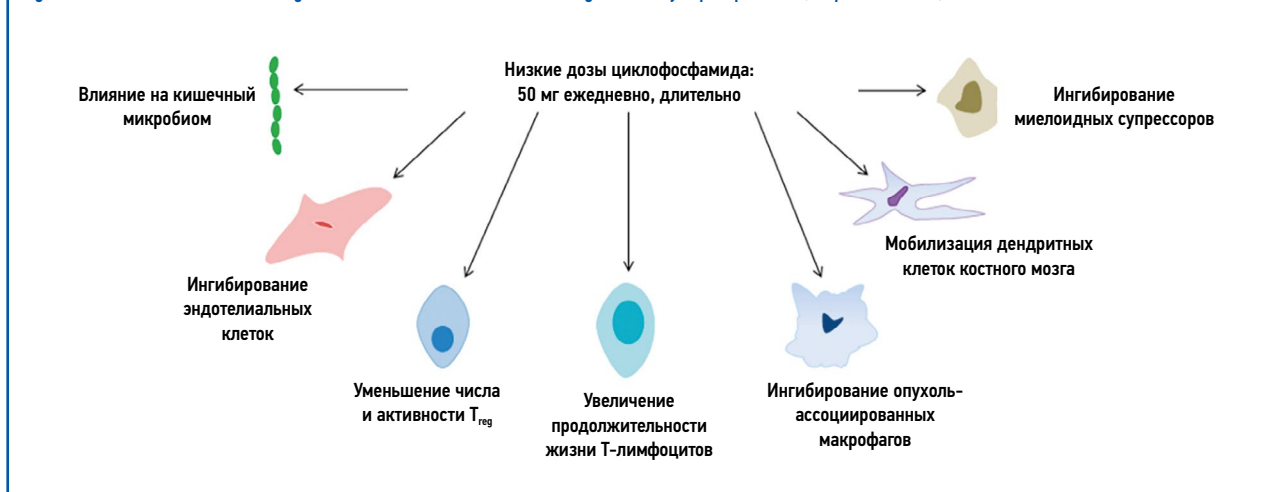
В настоящее время использование антиангиогенной терапии при опухолях ЦНС у пациентов детского возраста отличается удовлетворительной переносимостью, тем не менее неопределенной эффективностью [16]. Принципиальное значение будет иметь гистологический вариант опухоли, а также наличие/отсутствие экспрессии мишеней для применения препаратов таргетного механизма действия. Большая часть исследований, посвященных использованию МХТ в сочетании/без таргетной антиангиогенной в детской онкологии, ограничена небольшими и неоднородными когортами, что препятствует получению достоверных данных об эффективности и определению факторов прогнозирования ее достижения у пациентов с определенной нозологией. Число зарегистрированных клинических исследований по применению антиангиогенной терапии у детей от 0 до 17 лет в 2021 г. составило 38, из них при опухолях ЦНС – 14 [26]. Следует отметить, что наиболее частым исследуемым препаратом оказался бевацизумаб, но также продолжены исследования сунитиниба, сорафениба, пазопаниба и ряда других ингибиторов ангиогенеза в монотерапии и комбинациях [17, 26].

Глиомы низкой степени злокачественности являются наиболее частыми вариантами опухолей ЦНС у пациентов детского возраста, при этом часть из них будут характеризоваться высокой васкуляризацией, как, например, пилоцитарная астроцитомы [47]. Применение бевацизумаба является оправданной опцией терапии как в монорежимах, так в сочетании с ХТ, при этом эффект может реализовываться в виде уменьшения объема опухолевой массы, снижения коэффициента диффузии, улучшения полей зрения, разрешения нейропатии, восстановления силы и двигательных нарушений [48]. В исследовании A. Verschuur и соавт. у пациентов показана эффективность комбинированного 4-компонентного режима противоопухолевой терапии (целекоксиб, винбластин, циклофосфамид/метотрексат) у детей с рецидивами глиом низкой степени злокачественности с приемлемым профилем токсичности даже в случаях предшествующей ХТ винбластином [49].

Также удовлетворительная переносимость и обнадеживающая эффективность продемонстрированы у пациентов с неоперабельными/прогрессирующими глиомами низкой степени злокачественности при использовании бевацизумаба с иринотеканом [50], стандартных доз карбоплатина или протонной лучевой терапии [51] и МЕК-ингибиторов (дабрафениб, траметиниб) [52]. Интересно отметить, что у пациентов с прогрессирующей заболеванием после окончания терапии возобновление лечения способствовало достижению контроля над ростом опухоли [50, 53]. Терапия сорафенибом у пациентов с прогрессирующей астроцитомой низкой степени злокачественности продемонстрировала свою неэффективность, при этом сопровождалась токсичностью в виде нарастающего асцита у пациентов с вентрикуло-перитонеальным шунтом [54].

МБ является крайне гетерогенной опухолью и занимает 2-е место по частоте среди опухолевых заболеваний ЦНС у пациентов детского возраста [17]. В настоящее время существующие программы противоопухолевой терапии позволяют достичь 5-летней безрецидивной выживаемости лишь у 65–80% пациентов, при этом значительно варьируя в зависимости от молекулярной подгруппы МБ [55]. Одним из альтернативных подходов к терапии может являться применение метрономных режимов ХТ в комбинациях с препаратами других групп, что в первую очередь обосновано избыточным количеством механизмов, определяющих процессы ангиогенеза, опухолевого роста и ответа на терапию. Несмотря на большое число проводимых исследований, ангиогенез МБ и его прогностическая роль до конца не определены, однако представляется, что наиболее значим этот аспект для МБ 3-й группы, имеющей наиболее неблагоприятное течение заболевания и высокие риски ассоциированной летальности [56]. В исследовании A. Levy и соавт. показано увеличение медианы общей и бессобытийной выживаемости у пациентов с рецидивами медуллобластомы при использовании сочетанного назначения бевацизумаба с иринотеканом и темозоломидом [57], схожие результаты получены и в других исследованиях [58, 59]. Также комбинированная противоопухолевая терапия с применением режимов МЕММАТ/МЕММАТ-like (талидомид, целекоксиб, фенофибрат, альтернирующий прием этопозиды и циклофосфамида, липосомальный цитарабин, бевацизумаб) продемонстрировали свое преимущество в виде увеличения беспрегрессивной выживаемости [33, 55]. Авторы акцентируют внимание, что включение бевацизумаба в 5-компонентный режим терапии МЕММАТ имеет убедительное значение, но также предполагают возможный вклад и интравентрикулярной ХТ в эффективность лечения [55]. Эмбриональные опухоли ЦНС ассоциированы с высокой предрасположенностью к лептоменингеальной диссеминации, а при использовании только системной химио- и таргетной антиангиогенной терапии имеется ограничение для воздействия на опухолевые клетки в ликворе. Причиной этому является неспособность к преодолению гематоэнцефалического

Рис. 2. Основные механизмы реализации противоопухолевого эффекта метронимических режимов циклофосфамида (адаптировано из [38]).
Fig. 2. Basic mechanisms for realizing the antitumor effect of metronomic regimens of cyclophosphamide (adapted from [38]).



и гематоликторного барьеров, и для большинства лекарственных средств их уровень в ликворе составляет лишь 20% от такого в крови, что и является обоснованием для применения интратекальной и интравентрикулярной терапии [60]. Проводимые исследования подтверждают возможную эффективность и невысокую токсичность данного подхода [55, 61, 62] и, кроме этого, позволяют избегать повторного краниоспинального облучения, сопряженного с высокими рисками отдаленной токсичности у пациентов младшего возраста с потенциально курательными формами заболевания [55].

Крайне интересным вопросом является зависимость эффективности терапии от молекулярной подгруппы МБ, что может быть обусловлено биологическими особенностями опухоли. Так, для МБ 4-й группы выявлена более продолжительная выживаемость после рецидива [63–65]. Однако в исследовании I. Slavc и соавт. [55], сопоставимом с результатами SOG [57], такие закономерности не выявлены.

Большое число схожих про- и ретроспективных исследований зарегистрировано как в отношении МБ, так и других типов опухолей. Важно подчеркнуть, что большая часть из них основана на привычных комбинациях ХТ-агентов с/без препаратов направленного действия, таких как этопозид, циклофосфамид, темозоломид, винкристин, топотекан, цецекоксиб, талидомид, пазопаниб, ниволумаб, вальпроевая кислота и др. [3, 66–68]. В доклинических исследованиях на клеточных линиях продемонстрирована способность сунитиниба и пазопаниба к снижению процессов пролиферации и миграции клеток МБ [69] и пазопаниба к ингибированию внутричерепного роста опухоли и увеличения выживаемости на моделях животных [70].

Лечение глиом высокой степени злокачественности, включая анапластическую астроцитому, мультиформную глиобластому, диффузную срединную глиому и диффузную внутреннюю глиому моста, остается сложной задачей для детских онкологов. Несмотря на то, что эти опухоли характеризуются высокой плотностью сосудистой сети и высокой экспрессией VEGF и PDGFR α , являющихся потенциальными мишенями для таргетной терапии [26], результаты их применения остаются неудовлетворительными. Сочетанное использование бевацизумаба с ХТ (иринотекан, темозоломид) не продемонстрировало ожидаемой эффективности ни в одном из проводимых исследований. В качестве альтернативных терапевтических опций исследовались комбинации сорафениба и вальпроевой кислоты, сунитиниба, кабозантиниба, форетиниба, треманиниба без получения обнадеживающих результатов [26]. Схожие схемы терапии применялись и у пациентов с эпендимомами, тем не менее стабильного противоопухолевого эффекта в виде улучшения показателя беспродвинутой выживаемости не зарегистрировано [26].

Данные по применению МХТ у пациентов с эпендимомами ограничены, так как основными опциями терапии остаются хирургическое лечение и локальное облучение, тем не менее J. Adolph и соавт. в исследовании HIT-REZ по лечению рецидивирующих эпендимом выявили преимущества применения сиролимуса при определенных (PF-A/1q-) молекулярных подтипах опухоли [71].

Интересно отметить, что бевацизумаб в монотерапии показал хороший клинический эффект при симптоматических вестибулярных шванномах у пациентов с нейрофиброматозом 2-го типа с хорошей переносимостью, однако авторы акцентируют внимание на непродолжительности достигаемого ответа, что требует увеличения длительности или разработки новых стратегий терапии [72].

Результаты применения антиангиогенной терапии при других, менее частых вариантах опухолей ЦНС у детей имеют противоречивые результаты в отношении как эффективности, так и ассоциированной токсичности, что не позволяет рассматривать ее в качестве лечебной опции [26].

Предикторы эффективности блокаторов ангиогенеза и МХТ

В настоящее время крайне актуальным вопросом остается поиск суррогатных маркеров, выполняющих роль диагностических, предиктивных и прогностических факторов, необходимых для селекции и стратификации пациентов, у которых с наибольшей вероятностью будет получена польза от применения МХТ, а также выбора максимально эффективных режимов лечения, используемых доз и мониторинга ответа [5, 73]. К таковым при изучении блокаторов ангиогенеза относят растворимые белки плазмы (VEGF, bFGF, THBS1, эндостатин, молекулы сосудистой и межклеточной адгезии)/мочи, циркулирующие эндотелиальные клетки и их предшественники, иммунные клетки (T_{reg}, супрессорные клетки миелоидного происхождения), а также неинвазивные методы диагностики [9, 73]. К трудностям идентификации потенциальных биомаркеров для МХТ следует отнести использование различных режимов ее назначения.

Результаты проводимых исследований в педиатрической практике противоречат друг другу, одобряя/опровергая потенциальную роль цитокинов [3, 5], и, вероятно, интеграция других биомаркеров, таких как cfDNA, HIF-1 α , циркулирующих опухолевых клеток, имеет большее преимущество для солидных опухолей. Тем не менее в исследовании K. Vo и соавт. продемонстрировано статистически значимое снижение уровней THBS1 и растворимого VEGFR-2 в плазме через 21 день от начала приема сиролимуса в комбинациях с топотеканом и циклофосфамидом у детей с рецидивирующими/рефрактерными солидными опухолями, тем самым указывая на соответствующую регуляцию пути ангиогенеза [30].

Ассоциированная токсичность антиангиогенной ХТ и МХТ

В настоящее время количество клинических данных по профилю токсичности антиангиогенных препаратов в педиатрической практике ограничено, что в большей степени связано с гетерогенностью исследуемых когорт и в целом их малыми выборками. А. Spini и соавт. опубликовали обзор литературы и метаанализ данных по безопасности использования ингибиторов ангиогенеза в качестве монотерапии и в комбинациях при различных онкологических заболеваниях с включением результатов более 56 клинических исследований различных фаз [15]. Наиболее частым видом токсичности антиангиогенных препаратов в монотерапии стали гематологическая и гастроинтестинальная с низким соотношением серьезных/тяжелых НЯ (0,15). Частота и тяжесть миелосупрессии в случаях применения ингибиторов тирозинкиназ варьировала, при этом для сунитиниба оказалась несколько большей (0,27 [доверительный интервал 95% 0,17–0,40]), что может объясняться прямым токсическим действием мультикиназных ингибиторов на предшественники гемопоэтических клеток [15]. Гипертензия являлась самым частым НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы, что может объясняться непосредственно его механизмом действия. VEGF индуцирует продукцию двух вазодилаторов (простациклина и оксида азота), подавляет продукцию вазоконстриктора эндотелина-1, а также стимулирует пролиферацию и ингибирует апоптоз эндотелиальных клеток, обеспечивая поддержание сосудистого гомеостаза и опухолевого ангиогенеза [15]. Нередким НЯ также является протеинурия [55]. Описаны случаи гипотиреоза при использовании леватиниба, механизм развития которого до конца не изучен, но в качестве возможных причин обсуждаются ишемия тканей или апоптоз фолликулов щитовидной железы [15]. Также следует подчеркнуть риски аномалий роста и развития хрящевой ткани [74], ломкости и укорочения костей [15]. Как и следовало ожидать, сочетанное применение антиангиогенных препаратов с ХТ приводит к увеличению частоты развития НЯ по сравнению с режимами монотерапии. Авторы подчеркивают и высокую гетерогенность регистрируемых НЯ, как серьезных, так и несерьезных, что во многом зависит от режимов и доз используемых препаратов [15]. Данные об отсроченной токсичности применения антиангиогенных препаратов у детей в литературе ограничены, в отношении бевацизумаба опубликованы исследования, подтверждающие обратимость ассоциированных НЯ после отмены [55, 75].

Касательно длительного применения химиотерапевтических агентов в низких дозах (МХТ), помимо дозозависимой гематологической токсичности, инфекционных осложнений различной степени тяжести, геморрагического цистита при использовании циклофосфида [55], следует обратить внимание на риски развития вторичных лейкозов, преимущественно в случаях использования темозоломида и эпозоида, что подчеркивает необходимость пристального наблюдения за суммарными дозами используемых препаратов [5, 39, 55, 76].

Заключение

Скептицизм в отношении применения низкодозных режимов ХТ обусловлен широко распространенным убеждением, что эффект противоопухолевого лечения является сугубо дозозависимым, что определяет парадигму подходов к терапии «чем больше, тем лучше». Несмотря на это, в течение

последних 10 лет метрономные режимы ХТ прочно занимают нишу в детской онкологии при лечении большого числа нозологий, в том числе опухолей ЦНС, как правило, в качестве 2-й и последующих линий терапии, а в ряде исследований показав свое преимущество и в качестве основной опции лечения. В настоящее время большая часть проводимых исследований по применению метрономных режимов ХТ и/или ингибиторов ангиогенеза направленного действия ограничена малой численностью и неоднородностью исследуемых когорт, что препятствует формированию достоверных выводов об эффективности их применения и унификации подходов использования в клинической практике. Кроме этого следует отметить, что в большинстве случаев имеет место комбинация указанных режимов терапии с другими методами, например лучевой или хирургического лечения, что не позволяет оценить вклад в эффективность каждого в отдельности на малых когортах больных. Не вызывает сомнения, что таргетные агенты, соответствующие активированному пути опухолевого роста для каждой конкретной нозологии, должны быть частью МХТ. Кроме этого вероятно, что будущий успех их применения будет зависеть и от перехода к математическому моделированию схем терапии, а не эмпирического назначения. Непременнo следует отметить и преимущества использования МХТ в аспектах снижения токсичности, затрат на сопроводительную терапию, улучшения качества жизни пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Ю.В. Диникина – разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы; О.Г. Желудкова – разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, научное редактирование статьи; М.В. Рыжова – разработка дизайна статьи, анализ литературных данных, научное редактирование статьи; Л.В. Ольхова – написание текста статьи, подготовка списка литературы; Д.Ю. Корнеев – написание текста статьи, подготовка списка литературы; М.Б. Белогурова – научное редактирование статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Yu.V. Dinikina – conceptualization of the article, analysis of literature data, writing the text of the article, preparation of a list of references; O.G. Zheludkova, M.V. Ryzhova – conceptualization of the article, analysis of literature data, scientific edition of the article; O.G. Zheludkova – conceptualization of the article, analysis of literature data, scientific edition of the article; L.V. Olhova – writing the text of the article, preparation of a list of references; D.Yu. Korneev – writing the text of the article, preparation of a list of references; M.B. Belogurova – scientific edition of the article.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301).

Funding source. This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest*. 2000;105(8):1045-7.
- Kerbel RS. Inhibition of tumor angiogenesis as a strategy to circumvent acquired resistance to anti-cancer therapeutic agents. *Bioessays*. 1991;13(1):31-6.
- Banchi M, Fini E, Crucitta S, Bocci G. Metronomic Chemotherapy in Pediatric Oncology: From Preclinical Evidence to Clinical Studies. *J Clin Med*. 2022;1-34. DOI:10.3390/jcm11216254.
- André N, Banavali S, Snihur Y, Pasquier E. Has the time come for metronomics in low-income and middle-income countries? *Lancet Oncol*. 2013;14:e239-e48.
- Pramanik R, Bakhshi S. Metronomic therapy in pediatric oncology: A snapshot. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66:e27811. DOI:10.1002/pbc.27811.
- Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*. 1996;86:353-64.
- Yu JL, Rak J, Carmeliet P, Coomber BL. Heterogenous vascular dependence of tumour populations. *Am J Pathol*. 2001;58:1325-34.

8. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100:57-70.
9. Folkman J, Kalluri R. Tumor Angiogenesis. In: Cancer Medicine. Holland et al., eds. 2000; B.C. Decker Inc. Hamilton, Ontario, Canada.
10. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Med*. 1995;1:27-31.
11. Taylor S, Folkman J. Protamine is an inhibitor of angiogenesis. *Nature*. 1982;297:307-12.
12. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, et al. Anti-angiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res*. 2000;60:1878-86.
13. Chamberlain MC. Recurrent supratentorial malignant gliomas in children. Long-term salvage therapy with oral etoposide. *Arch Neurol*. 1997;54:554-8.
14. Beecken WDC, Fernandez S, Jouddrn SM, et al. Effect of anti-angiogenic therapy on slowly growing, poorly vascularized tumours in mice. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:382-7.
15. Spini A, Ciccone V, Rosellini P, et al. Safety of Anti-Angiogenic Drugs in Pediatric Patients with Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2022;14:5315. DOI:10.3390/cancers14215315
16. Sie M, Dunnen WFD, Hoving EW, de Bont ES. Anti-angiogenic therapy in pediatric brain tumors: An effective strategy? *Crit Rev Oncol*. 2014;89:418-32.
17. Ollauri-Ibáñez C, Astigarraga I. Use of Antiangiogenic Therapies in Pediatric Solid Tumors. *Cancers*. 2021;13:253. DOI:10.3390/cancers13020253
18. Zirlik K, Duyster J. Anti-Angiogenics: Current Situation and Future Perspectives. *Oncol Res Treat*. 2018;41:166-71.
19. Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev*. 2020;86:102017.
20. Petrillo M, Scambia G, Ferrandina G. Novel targets for VEGF-independent anti-angiogenic drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21:451-72.
21. Nicolini G, Forini F, Kusmic C, et al. Angiopoietin 2 signal complexity in cardiovascular disease and cancer. *Life Sci*. 2019;239:117080.
22. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells*. 2019;8:471.
23. Dowlati A, Vlahovic G, Natale RB, et al. A Phase I, First-in-Human Study of AMG 780, an Angiopoietin-1 and -2 Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2016;22:4574-84.
24. Lv PC, Jiang AQ, Zhang WM, Zhu HL. FAK inhibitors in cancer, a patent review. *Expert Opin Ther Patents*. 2018;28:139-45.
25. De Vinuesa AG, Bocci M, Pietras K, Dijke P. Ten Targeting tumour vasculature by inhibiting activin receptor-like kinase (ALK)1 function. *Biochem Soc Trans*. 2016;44:1142-9.
26. Ollauri-Ibáñez C, Núñez-Gómez E, Egido-Turrión C, et al. Continuous endoglin (CD105) overexpression disrupts angiogenesis and facilitates tumor cell metastasis. *Angiogenesis*. 2020;23:231-47.
27. Uneda S, Toi H, Tsujie T, et al. Anti-endoglin monoclonal antibodies are effective for suppressing metastasis and the primary tumors by targeting tumor vasculature. *Int J Cancer*. 2009;125:1446-53.
28. Eckerdt F, Clymer J, Bell JB, et al. Pharmacological mTOR targeting enhances the antineoplastic effects of selective PI3K α inhibition in medulloblastoma. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-11.
29. Chaturvedi NK, Kling MJ, Coulter DW, et al. Improved therapy for medulloblastoma: targeting hedgehog and PI3K-mTOR signaling pathways in combination with chemotherapy. *Oncotarget*. 2018;9(24):16619.
30. Vo KT, Karski EE, Nasholm NM, et al. Phase 1 study of sirolimus in combination with oral cyclophosphamide and topotecan in children and young adults with relapsed and refractory solid tumors. *Oncotarget*. 2017;8(14):23851.
31. Sterba J, Pavelka Z, Andre N, et al. Second complete remission of relapsed medulloblastoma induced by metronomic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(4):616-7.
32. Peyrl A, Chocholous M, Kieran MW, et al. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(3):511-7.
33. Slavic I, Peyrl A, Gojo J, et al. MBCL-43. Recurrent medulloblastoma – long-term survival with a “MEMMAT” based antiangiogenic approach. *Neuro-Oncol*. 2020;22(Suppl. 3):iii397.
34. Sie M, Dunnen WFD, Hoving EW, de Bont ES. Anti-angiogenic therapy in pediatric brain tumors: An effective strategy? *Crit Rev Oncol*. 2014;89:418-32.
35. Carcamo B, Francia GJ. Cyclic Metronomic Chemotherapy for Pediatric Tumors: Six Case Reports and a Review of the Literature. *J Clin Med*. 2022;11(10):2849.
36. Yoshida S, Amano H, Hayashi I, et al. COX-2/VEGF-dependent facilitation of tumor-associated angiogenesis and tumor growth in vivo. *Lab Invest*. 2003;83(10):1385-94.
37. Pasquier E, Kavallaris M, André N. Metronomic Chemotherapy: New Rationale for New Directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7:455-65.
38. Highley MS, Landuyt B, Prenen H, et al. Nitrogen Mustards. *Pharmacol Rev*. 2022;74(3):552-99. DOI:10.1124/pharmrev.120.000121.
39. Bahl A, Bakhshi SJ. Metronomic chemotherapy in progressive pediatric malignancies: old drugs in new package. *Indian J Pediatr*. 2012;79(12):1617-22.
40. Bocci G, Francia G, Man S, et al. Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:12917-22.
41. Bocci G, Nicolaou KC, Kerbel RS. Protracted low-dose effects on human endothelial cell proliferation and survival in vitro reveal a selective antiangiogenic window for various chemotherapeutic drugs. *Cancer Res*. 2002;62:6938-43.
42. Natale G, Bocci G. Does metronomic chemotherapy induce tumor angiogenic dormancy? A review of available preclinical and clinical data. *Cancer Lett*. 2018;432:28-37.
43. Folkins C, Man S, Xu P, et al. Anticancer therapies combining antiangiogenic and tumor cell cytotoxic effects reduce the tumor stem-like cell fraction in glioma xenograft tumors. *Cancer Res*. 2007;67:3560-4.
44. Banissi C, Ghiringhelli F, Chen L, Carpentier AF. Treg depletion with a low-dose metronomic temozolomide regimen in a rat glioma model. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58:1627-34.
45. Liao D, Estévez-Salmerón L, Tlsty TD. Conceptualizing a Tool to Optimize Therapy Based on Dynamic Heterogeneity. *Phys Biol*. 2012;9(6):065005.
46. Kerbel RS, Shaked Y. The potential clinical promise of “multimodality” metronomic chemotherapy revealed by preclinical studies of metastatic disease. *Cancer Lett*. 2017;400:293-304.
47. Sie M, de Bont ESJM, Scherpen FJG, et al. Tumour vasculature and angiogenic profile of paediatric pilocytic astrocytoma; is it much different from glioblastoma? *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2010;36:636-47.
48. Gorski HS, Khanna P, Tumbli M, et al. Single-agent bevacizumab in the treatment of recurrent or refractory pediatric low-grade glioma: A single institutional experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e27234.
49. Verschuur A, Heng-Maillard MA, Dory-Lautrec P, et al. Metronomic Four-Drug Regimen Has Anti-tumor Activity in Pediatric Low-Grade Glioma; The Results of a Phase II Clinical Trial. *Front Pharmacol*. 2018;9:00950. DOI:10.3389/fphar.2018.00950
50. Kalra M, Heath JA, Kellie SJ, et al. Confirmation of Bevacizumab Activity, and Maintenance of Efficacy in Retreatment After Subsequent Relapse, in Pediatric Low-grade Glioma. *J Pediatr Hematol*. 2015;37:e341-6.
51. Avery RA, Hwang EI, Jakacki RI, Packer RJ. Marked Recovery of Vision in Children with Optic Pathway Gliomas Treated with Bevacizumab. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:111-4.
52. Thomas AA, Tucker SM, Nelson CJ, et al. Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma with leptomeningeal dissemination responsive to BRAF inhibition and bevacizumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66:e27465.
53. Metts RD, Bartynski W, Welsh CT, et al. Bevacizumab Therapy for Pilocytic Astrocytoma. *J Pediatr Hematol*. 2017;39:e219-23.
54. Legault G, Kieran MW, Scott RM, et al. Recurrent Ascites in a Patient with Low-grade Astrocytoma and Ventriculo-Peritoneal Shunt Treated with the Multikinase Inhibitor Sorafenib. *J Pediatr Hematol*. 2014;36:e533-5.
55. Slavic I, Mayr L, Stepien N, et al. Improved Long-Term Survival of Patients with Recurrent Medulloblastoma Treated with a “MEMMAT-like” Metronomic Antiangiogenic Approach. *Cancers*. 2022;14:5128. DOI:10.3390/cancers14205128
56. Thompson EM, Keir ST, Venkatraman T, et al. The role of angiogenesis in Group 3 medulloblastoma pathogenesis and survival. *Neuro-Oncology*. 2017;19:1217-27.
57. Levy AS, Krailo M, Chi S, et al. Temozolomide with Irinotecan versus Temozolomide, Irinotecan plus Bevacizumab for Recurrent Medulloblastoma of Childhood: Report of a COG Randomized Phase II Screening Trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68:e29031.
58. Aguilera D, Mazewski C, Fangusaro J, et al. Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: A multi-institutional experience. *Child's Nerv Syst*. 2013;29:589-96.
59. Piha-Paul SA, Shin SJ, Vats T, et al. Pediatric patients with refractory central nervous system tumors: Experiences of a clinical trial combining bevacizumab and temsirolimus. *Anticancer Res*. 2014;34:1939-45.
60. Fleischhack G, Jaehde U, Bode U. Pharmacokinetics Following Intraventricular Administration of Chemotherapy in Patients with Neoplastic Meningitis. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:1-31.
61. Korshunov A, Sahn F, Zheludkova O, et al. DNA Methylation Profiling Is a Method of Choice for Molecular Verification of Pediatric WNT-Activated Medulloblastomas. *Neuro-Oncol*. 2019;21:214-21.

62. Slavc I, Schuller E, Falger J, et al. Feasibility of Long-Term Intraventricular Therapy with Mafosfamide (n = 26) and Etoposide (n = 11): Experience in 26 Children with Disseminated Malignant Brain Tumors. *J Neurooncol.* 2003;64:239-47.
63. Gupta T, Maitre M, Sastri GJ, et al. Outcomes of Salvage Re-Irradiation in Recurrent Medulloblastoma Correlate with Age at Initial Diagnosis, Primary Risk-Stratification, and Molecular Subgrouping. *J Neurooncol.* 2019;144:283-91.
64. Tsang DS, Sarhan N, Ramaswamy V, et al. Re-Irradiation for Children with Recurrent Medulloblastoma in Toronto, Canada: A 20-Year Experience. *J Neurooncol.* 2019;145:107-14.
65. Kumar R, Smith KS, Deng M, et al. Clinical Outcomes and Patient-Matched Molecular Composition of Relapsed Medulloblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2021;39:807-21.
66. Šterba J, Pavelka Z, Šlampa P. Concomitant radiotherapy and metronomic temozolomide in pediatric high-risk brain tumors. *Neoplasma.* 2002;49:117-20.
67. Pasqualini C, Rubino J, Brard C, et al. Phase II and biomarker study of programmed cell death protein 1 inhibitor nivolumab and metronomic cyclophosphamide in paediatric relapsed/refractory solid tumours: Arm G of AcSé-ESMART, a trial of the European Innovative Therapies for Children With Cancer. *Eur J Cancer.* 2021;150:53-62.
68. Zapletalova D, Andr N, Deak L, et al. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: A multicenter experience. *Oncology.* 2012;82:249-60.
69. Craveiro RB, Ehrhardt M, Holst M, et al. In comparative analysis of multi-kinase inhibitors for targeted medulloblastoma therapy pazopanib exhibits promising in vitro and in vivo efficacy. *Oncotarget.* 2014;5:7149.
70. Abouantoun TJ, Castellino RC, Macdonald TJ. Sunitinib induces PTEN expression and inhibits PDGFR signaling and migration of medulloblastoma cells. *J Neuro-Oncol.* 2010;101:215-26.
71. Adolph JE, Fleischhack G, Gaab C, et al. Systemic chemotherapy of pediatric recurrent ependymomas: results from the German HIT-REZ studies. *J Neurooncol.* 2021;155(2):193-202. DOI:10.1007/s11060-021-03867-8
72. Renzi S, Michaeli O, Salvador H, et al. Bevacizumab for NF2-associated vestibular schwannomas of childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(5):e28228. DOI:10.1002/pbc.28228
73. DePrimo SE, Bello C. Surrogate biomarkers in evaluating response to anti-angiogenic agents: focus on sunitinib. *Ann Oncol.* 2007;18 (Suppl. 10):x11-9. DOI:10.1093/annonc/mdm409
74. Pilotto C, Beshlawi I, Thomas A, Grundy RG. Vascular stenosis in a child with visual pathway glioma treated with bevacizumab: A case report and review of literature. *Child's Nerv Syst.* 2017;34:781-5.
75. Hwang EI, Jakacki RI, Fisher MJ, et al. Long-term efficacy and toxicity of bevacizumab-based therapy in children with recurrent low-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(5):776-82. DOI:10.1002/pbc.24297
76. De Vita S, De Matteis S, Laurenti L, et al. Secondary Ph+ acute lymphoblastic leukemia after temozolomide. *Ann Hematol.* 2005;84(11):760-2.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2024