

Ερευνητικές ή Κλασικές Θεραπείες για τα Παιδιατρικά Νεοπλασματικά Νοσήματα;

Επιμορφωτής Μανταδάκης
Παιδιατρική Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας ΠΑΓΝΗ
 Εισήγηση από το 2ο Πανελλήνιο Forum Ογκολογίας στο
 Νοσοκομείο Χανίων 12-14/5/2006

Παιδιατρική
Αιματολογία/Ογκολογία
 προσβλέπει πάντοτε στην ίαση του παιδιού και εφήβου με καρκίνο, στόχος που συχνά είναι ανέφικτος για ενήλικες με νεοπλασίες. Πράγματι, λόγω της μεγάλης πρόδου που έγινε τα τελευταία 50 χρόνια με την ανακάλυψη αποτελεσματικών χημειοθεραπευτικών και τις κλινικές δοκιμές τους από συνεργατικές ομάδες, σήμερα περισσότερο από το 70% των παιδιών και εφήβων με καρκίνο θα ιαθούν από τη νόσο τους.

Εξαιτίας της μεγάλης αυτής πρόδου, το ποσοστό των παιδιών και εφήβων με ανθεκτικό καρκίνο που δεν ανταποκρίνονται σε θεραπείες πρώτης γραμμής ή που υποτροπιάζουν είναι μικρό, γεγονός που καθιστά εξαιρετικά δύσκολη τη μελέτη νέων φαρμάκων σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασίες. Για παράδειγμα, αν στην Ελλάδα η επίπτωση των νεοπλασιών σε ηλικίες <20 ετών είναι ανάλογη με αυτή των ΗΠΑ, δηλ. περίπου 17 νέα περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού, συνολικά υπολογίζεται να υπάρχουν 330-350 νέοι ογκολογικοί ασθενείς ανά έτος ηλικίας <20 ετών. Αν με συντηρητικούς υπολογισμούς το 65% από αυτούς ιαθεί με θεραπεία πρώτης γραμμής, μένουσ μόλις 115-123 ασθενείς με ποικίλες ιστολογικές μορφές καρκίνου ως δυνητικοί υποψήφιοι για πειραματικές θεραπείες, καθιστώντας έτσι πρακτικά ανέφικτη την εκτέλεση κλινικών μελετών φάσης I-II σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο στη χώρα μας. Αλλά ακόμη και σε χώρες, όπως οι ΗΠΑ -με περίπου 13.000 παιδιά και εφήβους <20 ετών με καρκίνο σε ετήσια βάση- είναι δύσκολη η εκτέλεση τέτοιων κλινικών μελετών, γιατί ενώ υπάρχουν εκατοντάδες μόρια με αντινεοπλασματική δράση υπό δοκιμή στους ενήλικες, ο αντίστοιχος αριθμός υπό δοκιμή φαρμάκων στα παιδιά και τους εφήβους είναι πολύ μικρότερος, λόγω του περιορισμένου (ευτυχώς) αριθμού ασθενών που έχουν ανάγκη.

Εξαιτίας αυτής της ανισορροπίας μεταξύ του μικρού αριθμού ασθενών και του μεγάλου αριθμού υπό δοκιμή φαρμάκων, είναι απαραίτητη η ανάπτυξη προκλινικών προγνωστικών μοντέλων για τις παιδιατρικές νεοπλασίες που σκοπό έχουν να

διευκολύνουν τους ερευνητές να επιλέξουν καλύτερα προτεραιότητα

τα πιο επιμορφωτά υπό δοκιμή αντινεοπλασματικά φάρμακα. Η προκλινική δοκιμή αντινεοπλασματικών φαρμάκων σε κυτταρικές σειρές παιδιατρικών νεοπλασμάτων και σε in vivo πειραματικά μοντέλα δεν είναι κάτι καινούριο, αφού βρίσκεται σε εξέλιξη για πάνω από 30 χρόνια, παρ' όλο που δεν υποστηρίζεται ενεργά από τις φαρμακευτικές εταιρίες, λόγω του μικρού μεγέθους της προσδοκώμενης αγοράς. Συνέπεια του γεγονότος αυτού είναι πολλές μελέτες τοξικότητας νέων αντινεοπλασματικών φαρμάκων (μελέτες φάσης I) να γίνονται σε παιδιά και εφήβους χωρίς πρώτα να έχει προηγηθεί δοκιμή σε πειραματικά προκλινικά μοντέλα. Τα τελευταία έχουν δοκιμασθεί επιτυχώς σε περιπτώσεις συμπαγών όγκων, όπως είναι το ραβδομυοσάρκωμα, όπου υπήρχε πολύ καλή συσχέτιση μεταξύ δραστηριότητας υπό δοκιμή φαρμάκων σε αλλομεταμοσχευμένα με ραβδομυοσάρκωμα ποντίκια και κλινικής δραστηριότητας αυτών των φαρμάκων σε παιδιά με ραβδομυοσάρκωμα.

Παρ' όλα αυτά, λόγω της απουσίας οργανωμένης και σταθερής προσέγγισης της προκλινικής αξιολόγησης νέων φαρμάκων σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο, είναι δύσκολο να βγάλουμε συμπεράσματα σχετικά με τη χρησιμότητα της πειραματικής προκλινικής αξιολόγησης στην Παιδιατρική Ογκολογία. Για τον λόγο αυτόν, η επιτροπή μελετών φάσης I της μεγαλύτερης συνεργατικής ομάδας Παιδιατρικής Ογκολογίας, του Children's Oncology Group (COG), σε συνεργασία με το πρόγραμμα αξιολόγησης αντινεοπλασματικών θεραπειών του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ οργάνωσε μια συνάντηση όπου συζητήθηκαν θέματα σχετικά με τη μελέτη νέων φαρμάκων έναντι παιδιατρικών νεοπλασιών σε προκλινικά μοντέλα. Στη συνάντηση αυτή, συμφωνήθηκε τα in vitro κυτταρικά συστήματα προκλινικού ελέγχου να δοκιμάζουν τη δραστηριότητα αντινεοπλασματικών φαρμάκων έναντι καρκινικών κυττάρων ασθενών ή καθιερωμένων καρκινικών κυτταρικών σειρών

χρησιμοποιώντας ως μέτρο αποτελεσματικότητας είτε ένα κλωνογενές τελικό σημείο επιβίωσης (clonogenic survival end point) είτε ένα τελικό σημείο πολλαπλασιασμού μετρημένο με βάση τον κυτταρικό μεταβολισμό (cell proliferation end point). Όσον αφορά τα in vivo μοντέλα προκλινικού ελέγχου νέων χημειοθεραπευτικών σε πειραματόζωα, οι περισσότερες in vivo δοκιμασίες γίνονται με αλλομεταμόσχευση όγκων σε ποντίκια με βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID), σε ποντίκια NOD/SCID, καθώς και σε αθυμικά ποντίκια και αρουραίους. Οι συμπαγείς όγκοι ελέγχονται σε ποντίκια SCID, ενώ οι αιματολογικές νεοπλασίες κυρίως σε ποντίκια NOD/SCID. Τέλος, τα in vivo τρανσγενωμικά μοντέλα (πειραματόζωα με συγκεκριμένες γονιδιακές βλάβες) παρέχουν τη δυνατότητα αναγνώρισης και αξιολόγησης θεραπειών έναντι μοριακών στόχων.

Προκειμένου να καταδειχθεί δυσκολία εισαγωγής νέων φαρμάκων στην Παιδιατρική Ογκολογία, αρκεί να αναφερθούμε στο παράδειγμα της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ), της πιο συχνής παιδιατρικής νεοπλασίας. Σήμερα, το 75-80% των παιδιών με ΟΛΛ θα θεραπευτούν από τη νόσο τους με βάση πολύπλοκα χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν ανοκαθιψικά φάρμακα που ανακαλύφθηκαν και δοκιμάστηκαν τις δεκαετίες '40-70, όπως είναι η μεθοτρεξάτη, η 6-μερκαπτοουρίνη, η κυταραβίνη, τα κορτικοστεροειδή, η βινκριστίνη, οι ανθρακυκλίνες, η L-ασπαράγινωση και οι οξαζοφωσφορίνες. Ενδεικτικό είναι ότι χρειάστηκαν περίπου 20 χρόνια για την εμπορική κυκλοφορία ενός νέου φαρμάκου (κίφαραμπίνη) τον Δεκέμβριο 2004 για παιδιά με ανθεκτική ΟΛΛ, δεδομένου ότι το τελευταίο πριν από την κίφαραμπίνη φάρμακο που πήρε έγκριση από το FDA για ΟΛΛ, ήταν η ετοποσίδη το 1986!

Πόσο χρήσιμες όμως οι ασφαλείς είναι οι μελέτες φάσης I σε παιδιά και εφήβους; Πριν απαντήσουμε σε αυτή την ερώτηση ας δούμε τη σχετική βιβλιογραφία στους ενήλικες. Σε μια ανασκόπηση μελετών με 7.960 ενήλικους ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν μέρος σε 228 μελέτες φάσης I σε διάρκεια 14 ετών, παρατηρήθηκαν 75 πρήξεις και 432 μερικές ύφεσεις, δηλ. η συνολική αντικειμενική ανταπόκριση ήταν

6%. Η μέση διάρκεια πλήρους ύφεσης ήταν 6 μήνες (εύρος 1-18) και η μέση διάρκεια μερικής ύφεσης ήταν 3 μήνες (εύρος 1-17). Κανένα φάρμακο που δεν έδωσε ανταποκρίσεις σε μελέτες φάσης I δεν κυκλοφόρησε εμπορικά. Μια άλλη ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας σε ενήλικες με καρκίνο 187 μελετών φάσης I και II που δοκίμασαν 54 αντινεοπλασματικά φάρμακα μεταξύ 1974-1982 έδειξε αντικειμενικές ανταποκρίσεις στο 4,2% των ασθενών. Από τα 54 υπό δοκιμή φάρμακα, 38 ολοκλήρωσαν τουλάχιστον μία μελέτη φάσης II και 21 αποδείχθηκαν δραστικά. Το μέσο ποσοστό ανταπόκρισης σε μελέτες φάσης I ήταν 4,3% έναντι 2,7% για φάρμακα δραστικά ή αδρανή αντίστοιχα σε μελέτες φάσης II (διαφορά μη σημαντική).

Η εμπειρία με μελέτες φάσης I σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασίες είναι παρόμοια. Μια ανασκόπηση της τοξικότητας αλλά και της κλινικής ανταπόκρισης δημοσιευμένων δοκιμών φάσης I νέων αντινεοπλασματικών φαρμάκων σε παιδιά και εφήβους και νεαρούς ενήλικες (<21 ετών) με 1.606 ασθενείς που συμμετείχαν σε 56 δοκιμές μεταξύ 1978-1996 έδειξε ποσοστά αντικειμενικής κλινικής ανταπόκρισης 7,9%. Υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης παρατηρήθηκαν στο νευροβλάτωμα (17,7%) και στην οξεία μυελογενή λευχαιμία (11,6%), ενώ χαμηλότερα στο οστεοσάρκωμα και ραβδομυοσάρκωμα (<3%). Το 60% της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους παρατηρήθηκε στο 81-100% της μέγιστης ανεκτής δόσης (MTD), ενώ το 42% της ανταπόκρισης σε λευχαιμίες σε > 100% της MTD. Συνολικά, 7% των ασθενών κατέβησαν ενόσω βρισκόταν υπό μελέτη, αλλά ο θάνατος οφειλόταν σε φαρμακευτική τοξικότητα μόλις στο 0,7% των περιπτώσεων. Επομένως, παρ' όλο που η πιθανότητα ανταπόκρισης στις μελέτες φάσης I ασθενών <21 ετών με καρκίνο είναι μικρή, οι μελέτες αυτές είναι ασφαλείς.

Μια ανασκόπηση της εμπειρίας του Pediatric Oncology Group με μελέτες φάσης II σε ασθενείς <21 ετών με ανθεκτικούς όγκους έδειξε ότι από το χρονικό διάστημα 1984-1994 συμμετείχαν συνολικά 2.465 ασθενείς σε 45 μελέτες. Οι υποκείμενες νεοπλασίες ήταν ΟΛΛ (16,7%), οξεία μυελογενής λευχαιμία