

© 2023 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 17.04.2023
Принята к печати 22.05.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-108-113

Эффективность стереотаксических методов облучения с последующей метрономной терапией МЕММАТ у детей с олигометастатическим рецидивом медуллобластомы

А.Е. Сысоев, Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова, А.В. Нечеснюк, И.Г. Вилесова, Г.В. Терещенко, А.И. Карачунский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Сысоев Андрей Евгеньевич, врач-детский онколог отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: andrey.sysoev2011@yandex.ru

Низкие показатели выживаемости детей с рецидивом медуллобластомы (МБ) диктуют необходимость поиска терапевтических стратегий, являющихся альтернативными действующим стандартам лечения. Благодаря дозиметрическим характеристикам в целях локального лучевого контроля при олигометастатических рецидивах МБ в педиатрической практике оправдано применение стереотаксических методов облучения. Учитывая сохраняющийся риск метастатической диссеминации, для потенцирования достигаемого облучением ответа и улучшения выживаемости без прогрессии может быть рассмотрена метрономная и молекулярно-направленная антиангиогенная терапия для детей с рецидивирующей/прогрессирующей МБ МЕММАТ (Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial). Целью работы является описание 2 клинических случаев, демонстрирующих эффективность стратегии последовательного применения стереотаксического облучения и метрономного режима МЕММАТ в лечении олигометастатического рецидива МБ у пациентов детского возраста. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: медуллобластома, рецидив, дети, стереотаксическое облучение, метрономная терапия

Сысоев А.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 108–113. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-108-113

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 17.04.2023
Accepted 22.05.2023

The effectiveness of stereotactic irradiation followed by metronomic MEMMAT therapy in children with oligometastatic recurrent medulloblastoma

A.E. Sysoev, L.I. Papusha, E.A. Salnikova, A.V. Nechesnyuk, I.G. Vilesova, G.V. Tereshchenko, A.I. Karachunskiy

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Low survival rates in children with recurrent medulloblastoma (MB) necessitate the search for new therapeutic approaches as alternatives to the existing treatment standards. Favorable dosimetric characteristics of stereotactic radiation techniques justify the use of such treatments for local radiation control in children with oligometastatic recurrent MB. Given the constant risk of metastatic dissemination and in order to potentiate response to radiation therapy and improve progression-free survival, metronomic molecular-targeted antiangiogenic therapy (MEMMAT, Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial) can be considered in children with recurrent/progressive MB. Here, we report 2 clinical cases that demonstrate the effectiveness of the treatment approach involving stereotactic irradiation followed by the metronomic MEMMAT regimen for oligometastatic recurrent MB in pediatric patients. The patients' parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: medulloblastoma, recurrence, children, stereotactic irradiation, metronomic therapy

Sysoev A.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 108–113. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-108-113

Согласно результатам зарубежных исследований, показатели 7-летней общей выживаемости (ОВ) детей с рецидивом медуллобластомы (МБ) составляют менее 10%, несмотря на множество методов лечения, включая повторную резекцию, повторную лучевую терапию, высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [1]. На протяжении десятилетия протокол HIT-REZ 2005 остается

терапевтическим стандартом, однако его низкая эффективность и высокая токсичность диктуют необходимость поиска альтернативных вариантов [2].

Для каждого пациента противорецидивная стратегия определяется индивидуально, исходя из сроков, объема и эффективности инициального лечения, характера осложнений в анамнезе, распространенности рецидива, а также возраста, соматического статуса и функции костного мозга.

В случаях олигометастатического рецидива МБ (количество опухолевых диссеминатов не превышает 5) в целях локального лучевого контроля могут быть применены стереотаксические методы облучения.

Стереотаксическая радиохирurgia (СРХ) и фракционированная стереотаксическая радиотерапия (ФСРТ) являются высококонформными методами облучения, применяющимися при опухолях головного мозга, в том числе в случае развития рецидива заболевания после конвенциональной лучевой терапии. СРХ и ФСРТ обеспечивают высокосфокусированную и точную доставку излучения к мишени с крутым дозовым градиентом за пределами последней, что благоприятно сказывается на нормальной паренхиме головного мозга. Из-за указанных дозиметрических характеристик эти методы могут быть использованы у педиатрических пациентов, лечение которых сопряжено с серьезными опасениями развития поздних неврологических, нейроэндокринных и нейрокогнитивных нарушений [3].

СРХ включает доставку однократной высокой дозы облучения к объему мишени с использованием фотонов мегавольтажа, произведенных линейным ускорителем, гамма-лучей от гамма-ножа или протонов, произведенных циклотроном или синхротроном. Поскольку СРХ предполагает лечение за 1 сеанс, для иммобилизации и улучшения точности обычно используется инвазивное устройство жесткой фиксации, такое как стереотаксическая система Leksell для гамма-ножа или головная рама Брауна-Роберта-Уэллса для линейного ускорителя [3].

ФСРТ сочетает в себе физические преимущества стереотаксической доставки излучения и радиобиологические преимущества фракционирования его дозы. Для этого метода используются адаптированный или специальный линейный ускоритель, циклотронная или синхротронная установка. Для ФСРТ возможно применение индивидуальной термoplastической маски. При планировании лечения следует размещать запас вокруг объема мишени, учитывающий ежедневные погрешности укладки пациента [3].

У пациентов с рецидивом МБ после краниоспинального облучения (КСО) и облучения задней черепной ямки (ЗЧЯ) СРХ или ФСРТ могут быть применены в качестве «терапии спасения».

В зарубежной литературе имеются ограниченные данные о применении СРХ и ФСРТ при МБ, которые свидетельствуют об эффективности данных методов в локальном контроле опухоли, однако появление в последующем отдаленных метастазов у пациентов с рецидивом заболевания является причиной низких показателей выживаемости [3].

Исходя из сохраняющегося высокого риска метастатической диссеминации после этапа стереотакси-

ческого облучения для потенцирования достигнутого ответа и улучшения выживаемости без прогрессии (ВБП) нами был рассмотрен метрономный режим МЕММАТ (Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial), механизм действия которого сводится к устойчивому подавлению пролиферации эндотелиальных клеток и образования новых кровеносных сосудов [4].

Режим МЕММАТ может выступать альтернативой протоколу HIT-REZ 2005 в случаях отсутствия ответа со стороны опухоли на стандартные противорецидивные блоки Carbo/VP16, предшествующие тяжелой костномозговой недостаточности и обусловленные интенсивной химиотерапией осложнений, вторых рецидивов. Многокомпонентная терапия включает пероральный прием целекоксиба, фенофибрат, вепезида, циклофосфамида и талидомида (при его доступности), а также внутривенные введения бевацизумаба с интравентрикулярными альтернирующими курсами липосомального вепезида и цитарабина. Токсичность МЕММАТ в большинстве случаев является управляемой [5].

Цель исследования – описать 2 клинических случая достижения полного ответа (ПО) после комбинированного лечения, включающего стереотаксическое облучение и метрономную терапию МЕММАТ у детей 11,6 и 13,7 года с олигометастатическим рецидивом МБ. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены мальчик (11,6 года) и девочка (13,7 года) с рентгенологически подтвержденным олигометастатическим рецидивом МБ. У обоих пациентов в рамках противорецидивного лечения применялись стереотаксические методы облучения и метрономная терапия МЕММАТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной работе продемонстрирована эффективность стереотаксических методов облучения с последующим применением режима МЕММАТ 2 пациентам детского возраста с бифокальным и унифокальным метастатическими рецидивами МБ, рентгенологически установленными при референсе магнитно-резонансной томографии (МРТ) нейрорадиологом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Указанная стратегия была выбрана с учетом малого количества опухолевых диссеминатов, сроков и объема предшествующего инициального и противорецидивного лечения, отсутствия значимого ответа

со стороны рецидивной опухоли на проведенную терапию, характера осложнений в анамнезе, удовлетворительных функций костного мозга и соматического состояния детей.

В одном случае проведена СРХ (гамма-нож) в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, во втором – ФСРТ в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Тяжелой токсичности, связанной с СРХ и ФСРТ, не наблюдалось.

Одному пациенту лечение с применением режима МЕММАТ проведено в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, второму – в региональной клинике. Катамнестическое наблюдение, анализ медицинской документации и телемедицинских обращений, референс контрольных МРТ центральной нервной системы позволили адекватно собрать необходимую информацию о составе, длительности, эффективности и переносимости терапии.

На основании данных нейровизуализации, выполненной в регламентированные протоколом МЕММАТ сроки, у обоих детей наблюдался ответ на лечение.

Проведен анализ переносимости лечения МЕММАТ. В обоих случаях отмечалась гематологическая токсичность III–IV степени, которая требовала редукции доз препаратов и перерывов в лечении от нескольких дней до 2 нед, у одного пациента – купируемые дексаметазоном клинические проявления нейротоксичности (головная боль, сонливость, усугубление атаксии и бульбарных нарушений) после курсов интравентрикулярных введений цитостатиков.

Клинический случай №1

Мальчик, 11,6 года, заболевание манифестировало общемозговой симптоматикой и атаксией в возрасте 9 лет. Проведена МРТ головного мозга, выявлена опухоль ЗЧЯ (рисунок 1). Субтотальное удаление образования с последующей верификацией классической МБ выполнено в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. По завершении послеоперационной диагностики установлена стадия R+M3, молекулярно-генетическая группа 4, а также выявлена амплификация гена *MYC-C*, являющаяся неблагоприятным прогностическим маркером.

Объем инициального лечения включал не оказавший положительного эффекта 1 курс SKK, проведенную в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева лучевую терапию в режиме гиперфракционирования (разовая очаговая доза 1 Гр × 2 раза в день, КСО до суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр с бустом на метастатическое поражение спинного мозга до СОД 50 Гр и бустом на ЗЧЯ до СОД 60 Гр, а также бустом на ложе инициальной опухоли до СОД 68 Гр), 4 блока поддерживающей химиотерапии (цисплатин/ломустин/винкристин), 12 блоков монохимиотерапии темозоломидом. По завершении терапии достигнут ПО.

Через 5,5 мес от окончания инициального лечения (в возрасте 11,6 года) констатирован метастатический рецидив с появлением 2 опухолевых фокусов в переднем роге левого бокового желудочка, размерами 6,8 × 5,9 мм и в левой лобной доле, размерами 10 × 14 × 6,3 мм (рисунок 2). На фоне стабилизации болезни после 2 блоков Carbo/VP16 в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко пациенту проведена радиохирургическая процедура (гамма-нож) в СОД 20 Гр на каждый опухолевый очаг за 1 фракцию. Спустя 6 нед по результатам контрольной МРТ отмечено сокращение размеров метастатического поражения. Далее была инициирована терапия МЕММАТ (без талидомида). Через 1 год достигнут ПО, в связи с чем специфическое лечение завершено (рисунок 3).

На фоне метрономной терапии наблюдалась управляемая гематологическая токсичность III–IV степени, требующая периодических стимуляций гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, гемотрансфузий и редукции доз препаратов. Инфекционных осложнений не отмечалось.

Спустя 6,5 мес после отмены терапии МЕММАТ развился второй смешанный рецидив (в ложе первичной опухоли с отдаленными метастазами), который стал причиной летального исхода через 2 мес от его констатации.

Клинический случай №2

Девочка, 13,7 года, заболевание манифестировало зрительными нарушениями в возрасте 12 лет, позже присоединилась атаксия. По данным МРТ головного мозга выявлено объемное образование IV желудочка (рисунок 4). В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выполнено тотальное удаление опухоли. Верифицирована классическая МБ. Установлена стадия R0M0, молекулярно-генетическая группа WNT. Амплификации генов семейства *MYC* обнаружено не было.

Послеоперационное лечение первичного заболевания включало проведенное в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева облучение в режиме классического фракционирования (разовая очаговая доза 1,8 Гр, КСО до СОД 23,4 Гр с бустом на ЗЧЯ до СОД 54 Гр) и 8 блоков поддерживающей химиотерапии (цисплатин/ломустин/винкристин). После завершения программной терапии констатировано отсутствие признаков заболевания.

Через 5 мес (в возрасте 13,7 года) диагностирован метастатический рецидив с появлением опухолевого очага в области переднего рога левого бокового желудочка, размерами 8,2 × 7,3 × 7,6 мм (рисунок 5), который первоначально был облучен с применением ФСРТ (3 фракции за 3 дня по 8 Гр до СОД 24 Гр). Спустя 4 нед отмечено уменьшение пато-

Рисунок 1
Кистозно-солидная опухоль IV желудочка головного мозга

Figure 1
A cystic and solid tumor in the 4th ventricle of the brain

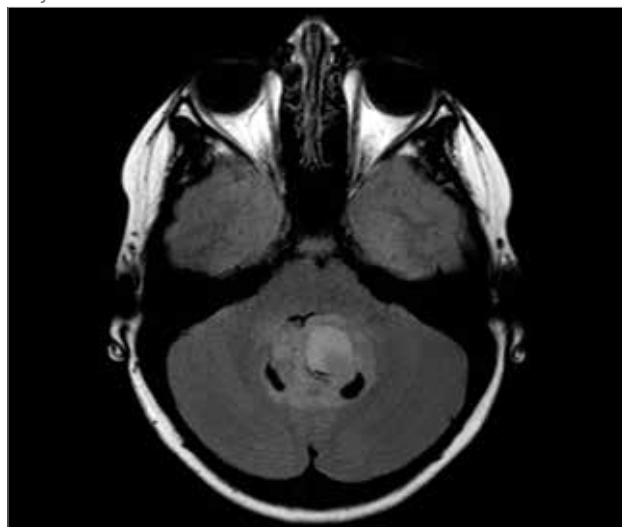


Рисунок 2
Бифокальный рецидив МБ: опухолевый фокус в переднем роге левого бокового желудочка (А) и в левой лобной доле (Б)

Figure 2
A bifocal medulloblastoma (MB) relapse: tumor foci in the anterior horn of the left lateral ventricle (A) and in the left frontal lobe (B)

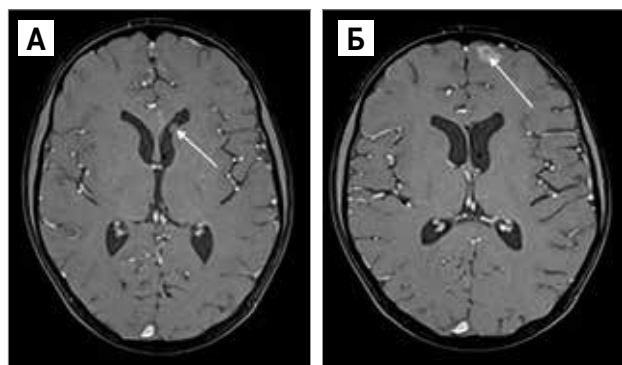
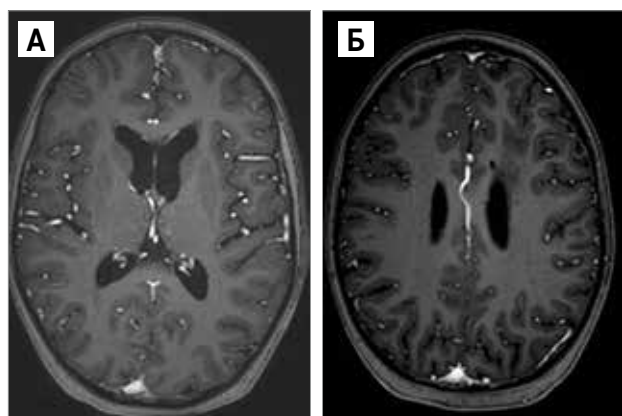


Рисунок 3
Результат лечения пациента с рецидивом МБ: нивелирование опухолевого фокуса в переднем роге левого бокового желудочка (А) и в левой лобной доле (Б)

Figure 3
Treatment results in the patient with relapsed MB: the disappearance of the tumor foci in the anterior horn of the left lateral ventricle (A) and in the left frontal lobe (B)



логического фокуса по результатам контрольной МРТ и инициирована терапия МЕММАТ (без талидомида). Лечение сопровождалось управляемой гематологической токсичностью III–IV степени, требующей периодических стимуляций гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, гемотрансфузий и редукции доз препаратов. Кроме того, после курсов интравентрикулярных введений цитостатиков наблюдались нейротоксические проявления (головная боль, сонливость, усугубление атаксии и бульбарных нарушений), которые купировались дексаметазоном. Как и в клиническом случае №1, инфекционных осложнений не отмечалось.

Через 14 мес от начала терапии МЕММАТ был достигнут ПО (рисунок 6), еще спустя 6 мес – специфическое лечение завершено. Пациентка полгода находится под динамическим наблюдением без признаков заболевания по результатам контрольных МРТ.

Рисунок 4
Объемное образование IV желудочка головного мозга

Figure 4
A space-occupying lesion in the 4th ventricle of the brain

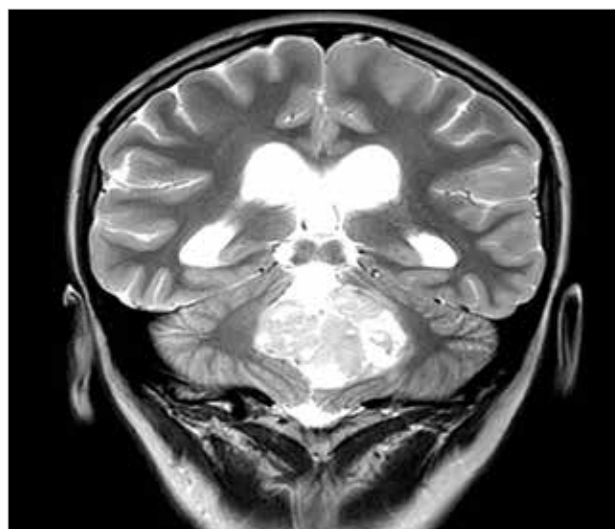


Рисунок 5
Унифокальный рецидив с появлением опухолевого очага в области переднего рога левого бокового желудочка: А – аксиальное изображение; Б – сагиттальное изображение

Figure 5
A unifocal relapse with a tumor focus in the area of the anterior horn of the left lateral ventricle: A – axial image; B – sagittal image

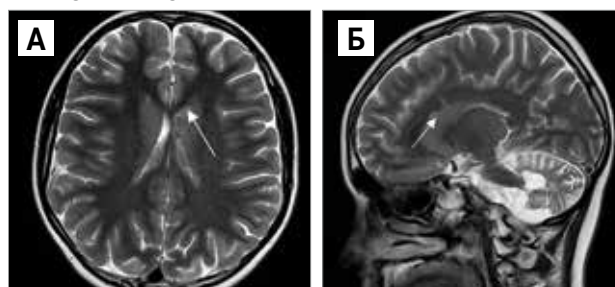
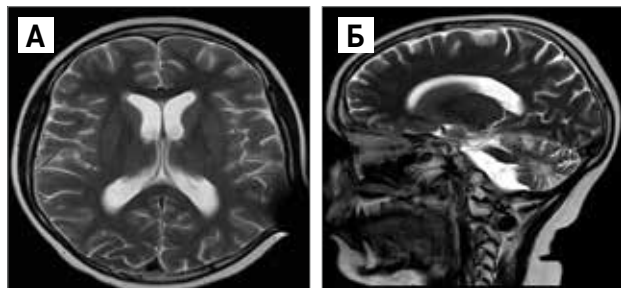


Рисунок 6

Результат лечения – нивелирование опухолевого очага в области переднего рога левого бокового желудочка: А – аксиальное изображение; Б – сагитальное изображение

Figure 6

Treatment results: the disappearance of the tumor focus in the area of the anterior horn of the left lateral ventricle: А – axial image; Б – sagittal image

**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В описанных нами клинических случаях отражена эффективность последовательного применения стереотаксического облучения и метронормального режима МЕММАТ в лечении пациентов детского возраста с олигометастатическим рецидивом МБ.

Благоприятные в отношении нормальной паренхимы головного мозга дозиметрические характеристики СРХ и ФСРТ позволяют использовать данные методы в педиатрической практике, где облучение сопряжено с серьезными опасениями развития поздних неврологических, нейроэндокринных и нейрокогнитивных нарушений [3].

Поскольку после СРХ или ФСРТ сохраняется риск продолженного роста опухоли и метастазирования, тесно связанных с образованием новых кровеносных сосудов, в целях индукции стабилизации болезни и как следствие пролонгации ВБП может быть рассмотрена метронормальная и молекулярно-направленная антиангиогенная терапия МЕММАТ, механизм действия которой сводится к подавлению пролиферации эндотелия. Роль мультиагентности данной лечебной опции заключается в попытке предотвратить развитие опухолевой резистентности.

Одним из примеров эффективности режима МЕММАТ являются опубликованные в 2012 г. А. Реугл и соавт. [6] результаты исследования влияния данного метронормального лечения у детей с рецидивными эмбриональными опухолями головного мозга. В исследуемую группу из 16 пациентов вошли 7 детей с рецидивом МБ, среди которых 2 скончались. У одного ребенка прогрессия болезни была констатирована после 6 мес терапии МЕММАТ, а летальный исход – через 10 мес от начала наблюдения. Второй пациент погиб от несчастного случая без признаков прогрессии болезни спустя 23 мес метронормального лечения. Остальные 5 пациентов с МБ оставались

живы 12, 33, 33, 37 и 58 мес от начала наблюдения. Для 7 детей ОВ и бессобытийная выживаемость через 6 мес от инициации терапии МЕММАТ составили 100%, через 12 мес – $85,7 \pm 13\%$ и через 24 мес – $68,6 \pm 19\%$.

Другим примером увеличения показателей ОВ и ВБП выступают опубликованные в октябре 2022 г. I. Slavc и соавт. [7] результаты ретроспективного исследования эффективности применения стратегии МЕММАТ в период с ноября 2006 г. по июнь 2016 г. у 29 пациентов с первыми ($n = 19$) или множественными ($n = 10$) рецидивами МБ из 4 европейских центров (Вена, Стокгольм, Копенгаген и Лилль). Средний возраст на момент начала метронормального лечения составил 10 лет (диапазон 1 год – 27 лет). Генетическая группа МБ была известна в 18 случаях (WNT – 1, SHN – 1, non-WNT/non-SHN – 16). Медиана ОВ после констатации рецидива для всей группы составила 29,5 мес. ОВ через 3 года составила $48,3 \pm 9,3\%$, а через 5 лет – $34,5 \pm 8,8\%$, БПВ – $42,0 \pm 9,5\%$ и $29,4 \pm 9\%$ соответственно. К июлю 2022 г. 9 из 29 пациентов живы от 86 до 164 мес после установления рецидива, по поводу которого и была назначена терапия МЕММАТ. Лечение главным образом проводилось амбулаторно и хорошо переносилось. Среди летальных случаев 5 пациентов скончались не от основного заболевания (несчастные случаи, лейкемия, септицемия).

В настоящее время продолжается II фаза официального исследования (МЕММАТ; ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT 01356290).

Токсичность стереотаксического облучения и режима МЕММАТ является управляемой, что делает их применение в лечении олигометастатических рецидивов МБ оправданным, особенно у пациентов с костномозговой гиподифункцией, обусловленной интенсивной предшествующей химиолучевой терапией.

Случай второго рецидива у мальчика с ранее достигнутым ПО оставляет вопрос о критериях и сроках отмены терапии МЕММАТ открытым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация стереотаксического облучения и метронормального режима МЕММАТ может оказаться эффективной в лечении пациентов детского возраста с олигометастатическим рецидивом МБ, когда малое количество опухолевых диссеминатов делает возможным их локальный лучевой контроль. Токсичность данных опций является управляемой. Вопрос о критериях и сроках отмены терапии МЕММАТ остается открытым. Для большей достоверности полученных нами данных требуются дальнейший набор пациентов и более длительный период наблюдения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Sysoev A.E. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1920-9343>

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Salnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>

Nechesnyuk A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>

Vilesova I.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>

Tereshchenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>

Литература

1. Sabel M., Fleischhack G., Tippet S., Gustafsson G., Doz F., Kortmann R., et al.; SIOP-E Brain Tumour Group. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neurooncol* 2016; 129 (3): 515–24.
2. Gaab C., Adolph J.E., Tippet S., Mikasch R., Obrecht D., Mynarek M., et al. Local and Systemic Therapy of Recurrent Medulloblastomas in Children and Adolescents: Results of the P-HIT-REZ 2005 Study. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (3): 471. DOI: 10.3390/cancers14030471
3. Lo S.S., Fakiris A.J., Abdulrahman R., Henderson M.A., Chang E.L., Suh J.H., Timmerman R.D. Role of stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy in pediatric brain tumors, *Expert Review of Neurotherapeutics* 2008; 8 (1): 121–32. DOI: 10.1586/14737175.8.1.121
4. Robison N.J., Campigotto F., Chi S.N., Manley P.E., Turner C.D., Zimmerman M.A., et al. A phase II trial of a multi-agent oral antiangiogenic (metronomic) regimen in children with recurrent or progressive cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (4): 636–42.
5. Peyrl A., Chocholous M., Slavic I., André N., Kieran M.W., Azizi A.A. A Phase II study of metronomic and targeted anti-angiogenesis therapy for children with recurrent/progressive medulloblastoma MEMMAT (Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01356290*.
6. Peyrl A., Chocholous M., Kieran M.W., Azizi A.A., Prucker C., Czech T., et al. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (3): 511–7.
7. Slavic I., Mayr L., Stepien N., Gojo J., Aliotti Lippolis M., Azizi A.A., et al. Improved Long-Term Survival of Patients with Recurrent Medulloblastoma Treated with a “MEMMAT-like” Metronomic Antiangiogenic Approach. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (20): 5128. DOI: 10.3390/cancers14205128