

## Метрономные режимы химиотерапии в онкологии

М.Ю. Федянин, И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин

Отделение клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Метрономная химиотерапия представляет собой регулярное на протяжении длительного периода времени назначение цитотоксических препаратов в дозах, значительно меньших максимально переносимых. В предклинических экспериментах данный метод лечения показывает многогранное действие на опухоль – антиангиогенное, иммуностимулирующее и прямое цитотоксическое. При этом наибольшее распространение в клинической практике этот подход получил при лечении больных метастатическим раком молочной железы. Учитывая высокую активность ангиогенеза в процессах прогрессирования рака толстой кишки, интересно изучить влияние метрономных режимов химиотерапии и при данной нозологии. В настоящем обзоре литературы не только рассматривается история развития метрономной химиотерапии, механизмы действия и спектр препаратов, обладающих противоопухолевым эффектом в метрономных режимах, но и проведен прицельный анализ клинических работ по применению метрономных схем химиотерапии у больных метастатическим раком толстой кишки.

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, метрономные режимы химиотерапии

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-1-27-35

### Metronomic chemotherapy regimens in oncology

M. Yu. Fedyanin, I. A. Pokataev, S. A. Tyulyandin

Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia;  
24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Metronomic chemotherapy implies the regular use of cytotoxic agents in doses much smaller than the maximum tolerable doses for a long time. Preclinical experiments show that this treatment option has a many-sided (antiangiogenic, immunostimulating, and direct cytotoxic) effect on tumor. Moreover, this approach has gained the widest acceptance in treating patients with metastatic breast cancer in clinical practice. By taking into account the high activity of angiogenesis in colon cancer progression, it is interesting to study the impact of metronomic chemotherapy regimens for this nosological entity as well. This literature review considers not only the history of metronomic chemotherapy, the mechanisms of action, and a range of drugs having an antitumor effect in the metronomic regimens, but also analyzes clinical trials of metronomic chemotherapy regimens in patients with metastatic colon cancer.

**Key words:** colon cancer, metronomic chemotherapy regimens

### Введение

Термин «метрономная химиотерапия» был впервые введен в 2000 г. D. Hanahan и соавт. в редакционной заметке по 2 предклиническим работам в журнале “Journal of Clinical Investigation” [1]. В обеих работах исследовалось регулярное ежедневное пероральное назначение химиотерапевтических препаратов на протяжении длительного периода времени в дозах, значительно меньших максимально переносимых [2, 3]. В основе противоопухолевого действия данного подхода рассматривалось прямое воздействие на эндотелий опухолевых сосудов. Еще в 1991 г. R. S. Kerbel в журнале “Bioessays” дал теоретическое обоснование антиангиогенному эффекту цитотоксической химиотерапии, в основе которого лежит прямое воздействие на эндотелий сосудов [4]. Автор предположил, что де-

ляющиеся эндотелиоциты во вновь образуемых сосудах опухоли так же должны быть чувствительны к химиотерапевтическим агентам, как и другие клетки организма, находящиеся в пролиферирующем состоянии. Однако встал вопрос: почему данный антиангиогенный эффект не реализуется при стандартных дозировках и режимах введения химиопрепаратов, в том числе и при раке почки, известном своей резистентностью к химиотерапии [5–7]? T. Browder и соавт. показали, что при терапии циклофосфаном в максимально переносимых дозах 1 раз в 2 нед происходит выраженный апоптоз эндотелиоцитов в трансплантированных мышам опухолях, но не в нормальных сосудах организма. При этом в течение 2-недельного перерыва происходило полное восстановление сосудистой опухолевой сети, т. е. антиангиогенный эффект был крайне непро-

должительным по времени [2]. Кроме того, известно, что при воздействии химиопрепаратами в максимально переносимых дозах этот кратковременный антиангиогенный эффект сменяется усилением ангиогенеза за счет стимулирования мобилизации из костного мозга эндотелиальных клеток-прогениторов, которые мигрируют в опухоль и стимулируют построение новых сосудов [8–10]. При уменьшении интервала времени между введениями циклофосфана, которое потребовало и снижения дозы препарата, развивался более выраженный апоптоз в опухолевых сосудах, приводящий к противоопухолевому эффекту. Данные явления были зарегистрированы и при опухолях, резистентных к стандартным режимам введения циклофосфана [2]. Именно из-за такого постоянного, регулярного воздействия на опухоль, подобного движениям метронома, D. Hanahan предложил термин «метрономная химиотерапия», который и прижился в онкологии (в отличие от первоначального предложенного J. Folkman термина «антиангиогенная химиотерапия»). При метрономных режимах терапии химиопрепараты оказывают не только антиангиогенное, но и иммуностимулирующее и прямое цитотоксическое действие на опухоль [11–16].

#### **Механизм противоопухолевого действия метрономной химиотерапии**

Механизм антиангиогенного действия метрономных режимов химиотерапии заключается в активации антиангиогенных и снижении экспрессии ангиогенных факторов. В частности, повышаются уровни TSP-1 и эндостатина [17, 18] и подавляется экспрессия HIF-1 $\alpha$ , VEGF-A, PDGF-BB и FGF-2 [19–22]. Также метрономная химиотерапия оказывает прямое цитотоксическое действие на эндотелиоциты и приводит к подавлению образования эндотелиальных клеток-прогениторов в костном мозге [8, 23, 24]. При этом уровень циркулирующих в крови эндотелиоцитов или эндотелиальных клеток-прогениторов перед началом терапии и снижение их уровня в процессе лечения в ряде исследований коррелируют с эффективностью антиангиогенных препаратов и низких доз химиопрепаратов, что может являться предиктором положительного действия метрономной терапии [6, 25–31]. Таким образом, столь многогранное воздействие на процессы ангиогенеза дает основания для изучения применения метрономных режимов химиотерапии с антиангиогенными таргетными препаратами.

Второй механизм действия метрономных схем химиотерапии – стимулирование иммунной системы, а именно: повышение активности цитотоксических Т-лимфоцитов через действие на их Т-регуляторное звено [32, 33]. Это является предпосылкой для теоретического обоснования применения метрономных режимов химиотерапии с новыми противоопухолевыми

агентами – анти-PD1, анти-PDL1, анти-CTLA [34–37].

В качестве еще одного механизма воздействия метрономных режимов на опухоль рассматривается их прямое цитотоксическое действие. Это доказывается, с одной стороны, развитием резистентности опухолевых клеток к терапии метрономными схемами [38, 39], а с другой – неодинаковой чувствительностью опухолей различных локализаций к данному виду лечения. Так, применение циклофосфана и препарата UFT (тегафур + урацил) в метрономном режиме имеет выраженный ответ со стороны опухолей молочной железы, однако не «работает» при таких локализациях первичной опухоли, как аденокарцинома толстой кишки, меланома, рак яичников [40–43]. Кроме того, следует отметить, что метрономные режимы эффективны при опухолях, на которые не действуют таргетные препараты с прямым антиангиогенным эффектом [44, 45].

В некоторых исследованиях рассматривается теория о воздействии метрономных режимов химиотерапии на стволовые опухолевые клетки, что, вероятно, объясняет отсутствие объективного ответа, но дает возможность длительно контролировать заболевание [46–48]. В предклинических работах была показана более высокая чувствительность стволовых опухолевых клеток к метрономному режиму терапии, чем к схемам со стандартным введением препаратов [49–51]. Кроме этого, отмечалась тесная взаимосвязь стволовых опухолевых клеток с сосудистой сетью [52, 53], которая могла послужить причиной того, что антиангиогенное действие метрономных режимов химиотерапии разрушило нишу для стволовых клеток. Данные теоретические аспекты нашли подтверждение и в экспериментальных работах [49, 53, 54]. Например, переключение со стандартных режимов лечения на поддерживающую терапию метрономными дозами тех же препаратов на моделях рака поджелудочной железы и яичников было ассоциировано с уменьшением числа клеток, экспрессирующих такие стволовые маркеры, как CD133, CD44 и CD24 [54].

При воздействии химиопрепаратами в стандартных максимально переносимых дозах как у онкологических пациентов, так и у здоровых мышей повышаются уровни SDF-1 и G-CSF. Данные факторы способствуют выходу из костного мозга клеток с проангиогенной активностью, миграции их в опухоль и продолженному росту новообразования. Это также обуславливает процессы метастазирования заболевания [10, 50]. Низкие же дозы регулярно применяемых химиопрепаратов нивелируют данные эффекты [25, 46, 54]. Отсюда родилась идея о переключении терапии с максимально переносимых доз химиопрепаратов на метрономные режимы в процессе лечения онкологических больных. Так, при раке почки применение данной стратегии в отношении терапии сорафенибом,

капецитабином и гемцитабином привело к достижению большего числа объективных ответов со стороны опухоли по сравнению со стандартной терапией данными препаратами [51].

Описанный подход требует дальнейшего изучения, так как не все химиопрепараты в метронных режимах оказывают антиангиогенное и противоопухолевое действие. При совместном культивировании в течение 144 ч эндотелиальных клеток человека с низкими дозами 5-фторурацила, метаболита оксалиплатина (L-ОНР) и метаболита иринотекана (SN-38) только последний оказывал антипролиферативное действие. При этом в отношении опухолевых клеток рака толстой кишки оно было минимальным [55]. В то же время терапия низкими дозами капецитабина, метотрексата и темозоломида приводила к значимому снижению уровней VEGF и PDGF-BB в плазме крови пациентов [56, 57]. Однако изменения в концентрации антиангиогенных факторов в плазме крови пациентов не всегда коррелирует с эффективностью лечения [58]. В других исследованиях также подтверждено антиангиогенное действие метронных режимов таксанов и темозоломида [59, 60]. Для некоторых препаратов подтверждается локальное антиангиогенное действие, но не выявляется их влияние на системные факторы ангиогенеза. Так, пероральная форма гемцитабина, назначаемого ежедневно, обладает антипролиферативным и антиангиогенным действием на опухоль, но не изменяет концентрацию в крови циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников [61].

На следующем этапе экспериментальных исследований было отмечено, что комбинации химиопрепаратов в малых дозах имеют более выраженный антиангиогенный и противоопухолевый эффект с препаратами с прямым антиангиогенным механизмом действия. Добавление сорафениба (мультиадресного ингибитора тирозинкиназ и VEGFR) усиливает антиангиогенный эффект низких доз этопозида, темозоломида или паклитаксела в клеточных культурах [62]. Аналогично: добавление TNP-470 (антиангиогенного агента) к низким дозам доксифлуридина значимо тормозит рост карциносаркомы на животных моделях по сравнению с монотерапией данными агентами [63]. Комбинация пазопаниба и низких доз топотекана также приводит к противоопухолевому эффекту и выраженному уменьшению плотности микрососудистого русла при раке яичников [64–66].

#### **Химиопрепараты, проявляющие антиангиогенную активность в метронных режимах**

Следует отметить, что не все опухоли чувствительны к метронному воздействию химиопрепаратов. Так, при сравнении применения низких доз цисплатина и доцетаксела в режиме еженедельных введений с максимально переносимыми дозами у больных метастатическим раком легкого только терапия стандарт-

ными дозами препаратов приводила к значимому изменению в сыворотке крови уровней TSP-1 и VEGFR-1 [67]. Ниже описаны препараты с доказанной противоопухолевой активностью при применении их в метронных режимах.

Циклофосфан – алкилирующий химиопрепарат, представитель оксазафосфориновой группы. Стал популярным в исследованиях метронных режимов, так как доступна его пероральная форма применения в дозе 50 мг, активно используется в терапии больных метастатическим раком молочной железы [68, 69]. Препарат под действием цитохрома P450 образует в печени цитотоксические метаболиты [18]. В метронных режимах применяется ежедневно по 50 мг. Циклофосфамид в метронных дозах – наиболее изучаемый в предклинических работах химиопрепарат [2, 28].

Темозоломид – алкилирующий препарат II поколения, относящийся к классу имидазотетразинов, обладающий высокой биодоступностью и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [64, 70–73]. В метронных режимах применяется обычно в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>, хотя дозировки варьируют по данным различных исследований [65, 74]. В предклинических работах темозоломид в метронных режимах наиболее активен в отношении глиом и меланомы [66, 67, 75, 76].

Среди антиметаболитов в метронных схемах применяется гемцитабин, представляющий собой гидрохлоридную соль пиримидинового ряда. У животных наиболее применима метронная доза препарата 1 мг/кг/сут, для клинических исследований дозы варьируют, и не существует рекомендуемой метронной дозировки [77, 78]. Гемцитабин активен в отношении аденокарцином молочной железы, поджелудочной железы, легкого, толстой кишки, яичников, а также сарком [78–80].

Фторурацил – препарат пиримидинового ряда, входящий в режимы химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта [81, 82]. Применяется в метронных режимах в виде непрерывных внутривенных инфузий обычно в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>/сут [83, 84]. В предклинических работах различные формы фторпиримидинов в метронных дозах показывают свою активность в отношении аденокарцином молочной железы, толстой кишки, желудка, светлоклеточного рака почки, гепатоцеллюлярного рака. Также изучается действие пероральных форм фторпиримидинов (UFT, капецитабин, S1) в низких дозировках [85–88]. Например, капецитабин в метронном режиме оказывает антиангиогенное действие в отношении опухолей толстой кишки, реализующееся через повышение экспрессии TSP-1 [87].

Химиопрепараты, влияющие на микротрубочки клетки, по особенностям механизма действия делят на 2 подгруппы – стабилизирующие (паклитаксел и доцетаксел) и полимеризирующие микротрубочки

(винкристин, винбластин, винорельбин). Для препаратов данной группы отмечена способность разрушать имеющиеся в опухоли сосуды (vascular disrupting agents). Этот антиангиогенный эффект максимально выражен при применении минимальных нецитотоксических доз [86, 92]. Эффект препаратов реализуется за счет нарушения полимеризации микротрубочек в эндотелиоцитах [93–95].

Ингибиторы топоизомеразы I – иринотекан и топотекан в метрономном режиме широко изучаются для лечения первичных опухолей толстой кишки и яичников соответственно.

#### **Метрономная химиотерапия при раке толстой кишки**

Процесс ангиогенеза – одна из основных мишеней для терапевтического воздействия при раке толстой кишки. Доказанную клинически значимую антиангиогенную активность при колоректальном раке демонстрируют такие таргетные препараты, как бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб и регорафениб [96–99]. Альтернативу антиангиогенному воздействию составляют метрономные режимы химиотерапии. Основываясь на результатах предклинических экспериментов по применению иринотекана [100], группа итальянских авторов в 2008 г. представила результаты исследования клинической эффективности классической метрономной химиотерапии у больных диссеминированным раком толстой кишки, рефрактерным к химиотерапии. Были изучены фармакокинетические и фармакодинамические показатели у пациентов, прошедших лечение иринотеканом (непрерывная инфузия) в 3 различных дозовых режимах: 1,4 мг/м<sup>2</sup>/сут ( $n = 7$ ); 2,8 мг/м<sup>2</sup>/сут ( $n = 5$ ) и 4,2 мг/м<sup>2</sup>/сут ( $n = 8$ ). Медиана наблюдения составила 20 мес, медиана времени до прогрессирования (ВДП) – 2,07 мес, медиана продолжительности жизни – 8,4 мес. Лишь у 4 пациентов сохранялась стабилизация заболевания после 2 мес терапии. Авторы не выявили значимой токсичности в зависимости от выбранной концентрации иринотекана. Для сравнения: при терапии комбинацией бевацизумаба с лейковорином и 5-фторурацилом у рефрактерных к лечению пациентов с диссеминированным раком толстой кишки медиана ВДП составляет 3,5 мес, медиана продолжительности жизни – 9 мес, а частота объективного эффекта – 4 %, в 47 % случаев отмечаются осложнения III–IV степеней тяжести [101]. И хотя эффективность метрономной терапии иринотеканом была минимальна, полученные фармакодинамические данные представляют немалый интерес. Так, повышение уровня TSP-1 и снижение уровня VEGF в сыворотке крови наблюдали в группах с низкими концентрациями препарата (1,4 и 2,8 мг/м<sup>2</sup>/сут). В группе концентрации 4,2 мг/м<sup>2</sup>/сут уровень TSP-1, первоначально повышавшийся, замедлялся и к 28-м суткам терапии возвращался к исходным значениям. Также при данной концентрации

препарата отмечен рост уровня VEGF в сыворотке крови [102].

Дозировку циклофосфана для метрономного режима введения определяли исходя из наличия доступной на рынке формы выпуска препарата – 50 мг в 1 таблетке (Endoxan). Тем не менее в дальнейшем она подтвердила свою антиангиогенную активность.

Первые результаты метрономной терапии циклофосфаном больных раком толстой кишки были опубликованы в 2006 г. Действие комбинации препаратов циклофосфан (50 мг/сут перорально ежедневно), винбластин (3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) 1 раз в неделю) и ингибитор СОХ-2 рофекоксид (25 мг/сут перорально ежедневно) изучено у больных с различными солидными опухолями, среди которых у 13 был диагностирован рак толстой кишки. Контроль заболевания был достигнут только у 2 пациентов, при этом у 1 отмечался объективный эффект. Нейтропения III–IV степеней тяжести развилась у 25 % больных [103].

В другом аналогичном исследовании действие комбинации препаратов циклофосфан (500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, затем по 50 мг/сут перорально), ингибитор СОХ-2 целекоксид (200 мг перорально 2 раза в сутки) фторпиримидин UFT (200 мг перорально 2 раза в сутки) было оценено у 38 больных рефрактерными к терапии опухолями желудочно-кишечного тракта (79 % – аденокарцинома толстой кишки). Ни у одного пациента не было получено объективного ответа, также не наблюдали побочных явлений II–IV степеней тяжести. Двухмесячная выживаемость без прогрессирования составила 44,7 %, медиана ВДП – 2,5 мес, медиана продолжительности жизни – 7,1 мес. То есть данный подход был эффективен лишь у небольшой доли больных. Удалось выявить, что у пациентов со стабилизацией процесса уровень TSP-1 в плазме крови статистически значимо повышался по сравнению с теми, у кого было зарегистрировано раннее прогрессирование. Одновременно снижалась экспрессия маркера стволовых клеток CD133 в периферических мононуклеарах. В то же время значимых различий в динамике VEGF-A и vVE-C среди больных в зависимости от ответа на метрономную терапию отмечено не было [104].

В исследовании N. Penel и соавт. оценили эффективность монотерапии циклофосфаном (50 мг перорально 2 раза в сутки ежедневно) или мегестрола ацетатом (160 мг/сут перорально ежедневно) у 88 пациентов с рефрактерными к стандартному лечению опухолями. Из всех больных, включенных в исследование, у 25 % диагностирован рак толстой кишки. В группе циклофосфана в 20 % случаев после 2 мес экспериментальной терапии не было отмечено прогрессирования болезни против 9 % в группе мегестрола ацетата. Однако прогрессирование в течение 2 мес было зарегистрировано у всех пациентов с аденокарциномой толстой кишки. Токсичность III степени

Результаты исследований метрономных режимов терапии у больных с метастатическим раком толстой кишки

Исследование	Режим	Число пациентов, <i>n</i>	Средний возраст, лет (min–max)	Линия химиотерапии	Объективный эффект	ВДП	Общая выживаемость
I. U. Carreca и соавт., 2010 [109]	Иринотекан 180 мг/м <sup>2</sup> + бевацизумаб 7,5 мг/кг + капецитабин 1000 мг 2 раза в сутки	42	77 (73–91)	1	37,1 %	12,3 мес	22 мес
R. K. Kelley и соавт., 2009 [110]	Циклофосфан 50 мг + иматиниб 400 мг 2 раза в сутки + бевацизумаб 5 мг/кг	19	57 (33–74)	≥ 3	0	15,8 % (ВДП 6 мес)	–
F. Marmorino и соавт., 2013 [106]	Циклофосфан 50 мг + капецитабин 800 мг 2 раза в сутки	26	71	≥ 3	–	2,1 мес	6 мес
V. Moiseyenko и соавт., [111]	Иринотекан 2,8 мг/м <sup>2</sup> /сут (непрерывная инфузия)	20	57,5 (32–73)	≥ 2	0	3,5 мес	–
G. Allegrini и соавт., 2008 [102]	Иринотекан 1,4–4,2 мг/м <sup>2</sup> /сут (непрерывная инфузия)	20	71 (51–79)	≥ 3	0	2,07 мес	8,4 мес
I. U. Carreca и соавт., 2011 [112]	Оксалиплатин 65 мг/м <sup>2</sup> + бевацизумаб 7,5 мг/кг + капецитабин 1000 мг 2 раза в сутки в 1–14-й lub	75	76 (70–82)	1	50,1 %	12,3 мес	23,5 мес
V. Chubenko и соавт., 2010 [113]	Иринотекан 2,8 мг/м <sup>2</sup> /сут (непрерывная инфузия)	25	61 (45–73)	≥ 2	0	2,9 мес	–
	Циклофосфан 50 мг 1 раз в сутки + метотрексат 10 мг / нед перорально	22			0	2,2 мес	–

в группе циклофосфана отмечена у 4 % пациентов [105].

В другой работе провели проспективную оценку эффективности комбинации циклофосфана (50 мг перорально 1 раз в сутки) и капецитабина (800 мг перорально 2 раза в сутки) у больных рефрактерным раком толстой кишки в рамках исследования II фазы. Авторы включили 23 пациентов. Результаты терапии были, как и в предыдущих работах, удручающими: медиана ВДП составила 2,1 мес, медиана продолжительности жизни – 6 мес [106].

Данные исследований метрономных режимов, проведенных на популяции больных с аденокарциномой толстой кишки, представлены в таблице.

### Обсуждение

Суммируя результаты проведенных исследований, мы пришли к выводу, что, несмотря на лабораторное подтверждение значимого антиангиогенного эффекта метрономной терапии, она имеет низкую клиническую эффективность у больных с рефрактерным раком толстой кишки. Однако в каждой работе приводятся данные о пациентах с длительной стабилизацией

на терапии с включением пероральной формы циклофосфана, что, возможно, связано с молекулярным подтипом опухоли. Так, в эксперименте на ксенографтных моделях рака толстой кишки эффект от метрономного воздействия циклофосфаном наблюдался в отношении опухолей с мутацией в гене *KRAS* [71].

Для улучшения результатов метрономной терапии начали исследовать еще один подход, заключающийся в комбинации метрономной химиотерапии и таргетных агентов с антиангиогенной активностью. Также регистрируется «сдвиг» в популяции больных: от пациентов, рефрактерных к лечению, к пациентам с отсутствием прогрессирования роста опухоли после 18–24 нед 1-й линии химиотерапии. Доказательством этого послужили результаты исследования CAIRO3 (*n* = 558), в котором оценивали эффективность поддерживающей терапии комбинацией капецитабина в метрономном режиме (625 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки перорально ежедневно) и бевацизумаба (7,5 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед) по сравнению с ее отсутствием у пациентов со стабилизацией или объективным эффектом после окончания 6 курсов химиотерапии 1-й линии по схеме: XELOX + бевацизумаб. При прогрессировании паци-

ентам проводили реиндукцию режима XELOX. Отмечена более высокая выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в группе больных с поддерживающей терапией [107]. В настоящее время инициировано исследование МОМА по сравнению эффективности поддерживающей монотерапии бевацизумабом и комбинации бевацизумаба, капецитабина (500 мг 3 раза в сутки перорально) и циклофосфана (50 мг 1 раз в сутки перорально) у пациентов со стабилизацией процесса или объективным эффектом после окончания 4-месячного курса химиотерапии 1-й линии по схеме: FOLFOXIRI + бевацизумаб [108].

### Заключение

Можно сделать вывод, что метрономная химиотерапия в предклинических экспериментах оказывает многогранное действие на опухоль, в том числе и на аденокарциному толстой кишки. Тем не менее

в клинических исследованиях на группе пациентов с рефрактерными опухолями результаты метрономной терапии оказались противоречивыми: лишь у небольшого числа больных зарегистрирована длительная стабилизация процесса. Следовательно, можно говорить о возможном отборе пациентов для данной терапии и поиске предиктивных маркеров [114]. Другой опцией применения метрономной терапии у больных раком толстой кишки, не изученной до недавнего времени, является сочетание метрономного подхода с одномоментным воздействием таргетными препаратами с прямым антиангиогенным механизмом. Третьей опцией применения метрономных режимов у больных диссеминированным раком толстой кишки является изменение популяции больных в сторону пациентов с чувствительными к лечению опухолями — в качестве поддерживающей малотоксичной терапии при достижении эффекта на стандартных схемах.

## 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.
- Browder T., Butterfield C.E., Kråling B.M. et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000;60(7):1878–86.
- Klement G., Baruchel S., Rak J. et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000;105(8):R15–24.
- Kerbel R.S. Inhibition of tumor angiogenesis as a strategy to circumvent acquired resistance to anti-cancer therapeutic agents. *Bioessays* 1991;13(1):31–6.
- Тихановская Н.М., Владимирова Л.Ю., Попова И.Л. Опыт применения препарата сорафениб в лечении генерализованных форм рака печени. *Злокачественные опухоли* 2013;2(6):155. [Tikhonovskaya N.M., Vladimirova L.Yu., Popova I.L. Experience of the application of sorafenib substance in the treatment of generalized forms of the hepatic cancer. *Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumors* 2013;2(6):155. (In Russ.)].
- Каприн А.Д., Иванов С.А., Клименко А.А., Добровольская Н.Ю. Пример применения ингибитора тирозинкиназ в качестве таргетной терапии при светлоклеточном варианте рака почки. *Злокачественные опухоли* 2015;1(12):49–52. [Kaprin A.D., Ivanov S.A., Klimentko A.A., Dobrovol'skaya N.Yu. Example of the application of tyrosine kinase inhibitor as target therapy for the renal cell carcinoma. *Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumors* 2015;1(12):49–52. (In Russ.)].
- Клименко А.А., Иванов С.А., Добровольская Н.Ю. Длительное применение бевацизумаба с интерфероном-альфа в качестве первой линии таргетной терапии распространенного рака почки. *Злокачественные опухоли* 2014;2(9):37–42. [Klimentko A.A., Ivanov S.A., Dobrovol'skaya N.Yu. Long-term bevacizumab and interferon alpha application as the first line of the target therapy of the advanced kidney cancer. *Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumors* 2014;2(9):37–42. (In Russ.)].
- Bertolini F., Paul S., Mancuso P. et al. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Res* 2003;63(15):4342–6.
- Shaked Y., Ciarrocchi A., Franco M. et al. Therapy-induced acute recruitment of circulating endothelial progenitor cells to tumors. *Science* 2006;313(5794):1785–7.
- Shaked Y., Henke E., Roodhart J.M. et al. Rapid chemotherapy-induced surge in endothelial progenitor cells: implications for antiangiogenic drugs as chemosensitizing agents. *Cancer Cell* 2008;14(3):263–73.
- Mitchell M.S. Relapse in the central nervous system in melanoma patients successfully treated with biomodulators. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1701–9.
- Mokyr M.B., Dray S. Some advantages of curing mice bearing a large subcutaneous MOPC-315 tumor with a low dose rather than a high dose of cyclophosphamide. *Cancer Res* 1983;43(7):3112–9.
- Berd D., Maguire H.C. Jr, Mastrangelo M.J. Potentiation of human cell-mediated and humoral immunity by low-dose cyclophosphamide. *Cancer Res* 1984;44(11):5439–43.
- Berd D., Mastrangelo M.J. Effect of low dose cyclophosphamide on the immune system of cancer patients: reduction of T-suppressor function without depletion of the CD8<sup>+</sup> subset. *Cancer Res* 1987;47(12):3317–21.
- Wersäll P., Mellstedt H. Increased LAK and T cell activation in responding renal cell carcinoma patients after low dose cyclophosphamide, IL-2 and alpha-IFN. *Med Oncol* 1995;12(2):69–77.
- Pasquier E., Kavallaris M., André N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(8):455–65.
- 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 U S A* 2003;100(22):12917–22.
- Hamano Y., Sugimoto H., Soubasakos M.A. et al. Thrombospondin-1 associated with tumor microenvironment contributes to low-dose cyclophosphamide-mediated endothelial cell apoptosis and tumor growth suppression. *Cancer Res* 2004;64(5):1570–4.
- Rapisarda A., Zalek J., Hollingshead M. et al. Schedule-dependent inhibition of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  protein accumulation, angiogenesis, and tumor growth by topotecan in U251-HRE glioblastoma xenografts. *Cancer Res* 2004;64(19):6845–8.
- Rapisarda A., Uranchimeg B., Sordet O. et al. Topoisomerase I-mediated inhibition of hypoxia-inducible factor 1: mechanism and therapeutic implications. *Cancer Res* 2004;64(4):1475–82.
- Rapisarda A., Hollingshead M., Uranchimeg B. et al. Increased antitumor activity

- of bevacizumab in combination with hypoxia inducible factor-1 inhibition. *Mol Cancer Ther* 2009;8(7):1867–77.
22. Lee K., Qian D.Z., Rey S. et al. Anthracycline chemotherapy inhibits HIF-1 transcriptional activity and tumor-induced mobilization of circulating angiogenic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(7):2353–8.
23. Man S., Bocci G., Francia G. et al. Antitumor and anti-angiogenic effects in mice of low-dose (metronomic) cyclophosphamide administered continuously through the drinking water. *Cancer Res* 2002;62(10):2731–5.
24. Shaked Y., Cervi D., Neuman M. et al. The splenic microenvironment is a source of angiogenesis/inflammatory mediators accelerating the extramedullary expansion of murine erythroleukemic cells. *Blood* 2005;105(11):4500–7.
25. Shaked Y., Emmengger U., Man S. et al. Optimal biologic dose of metronomic chemotherapy regimens is associated with maximum antiangiogenic activity. *Blood* 2005;106(9):3058–61.
26. Shaked Y., Bertolini F., Man S. et al. Genetic heterogeneity of the vasculogenic phenotype parallels angiogenesis: implications for cellular surrogate marker analysis of antiangiogenesis. *Cancer Cell* 2005;7(1):101–11.
27. Farace F., Massard C., Borghi E. et al. Vascular disrupting therapy-induced mobilization of circulating endothelial progenitor cells. *Ann Oncol* 2007;18(8):1421–2.
28. Daenen L.G., Shaked Y., Man S. et al. Low-dose metronomic cyclophosphamide combined with vascular disrupting therapy induces potent antitumor activity in preclinical human tumor xenograft models. *Mol Cancer Ther* 2009;8(10):2872–81.
29. Mancuso P., Colleoni M., Calleri A. et al. Circulating endothelial-cell kinetics and viability predict survival in breast cancer patients receiving metronomic chemotherapy. *Blood* 2006;108(2):452–9.
30. Noberasco C., Spitaleri G., Mancuso P. et al. Safety, tolerability and biological effects of long-term metronomic administration of non-cytotoxic anti-angiogenic agents. *Oncology* 2009;77(6):358–65.
31. Shao Y.Y., Lin Z.Z., Chen T.J. et al. High circulating endothelial progenitor levels associated with poor survival of advanced hepatocellular carcinoma patients receiving sorafenib combined with metronomic chemotherapy. *Oncology* 2011;81(2):98–103.
32. Ghiringhelli F., Larmonier N., Schmitt E. et al. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. *Eur J Immunol* 2004;34(2):336–44.
33. Ghiringhelli F., Menard C., Puig P.E. et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2007;56(5):641–8.
34. Rozados V.R., Mainetti L.E., Rico M.J. et al. The immune response and the therapeutic effect of metronomic chemotherapy with cyclophosphamide. *Oncol Res* 2010;18(11–12):601–5.
35. Doloff J.C., Waxman D.J. VEGF receptor inhibitors block the ability of metronomically dosed cyclophosphamide to activate innate immunity-induced tumor regression. *Cancer Res* 2012;72(5):1103–15.
36. Новик А.В., Комаров Ю.И., Проценко С.А. и др. Применение ипелимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи. *Злокачественные опухоли* 2014;3(10):60–3. [Novik A.V., Komarov Yu.I., Protsenko S.A. et al. Ipilimumab application at patients with disseminated skin melanoma. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2014;3(10):60–3. (In Russ.).]
37. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н. и др. Новые возможности регуляции противоопухолевого иммунного ответа. *Злокачественные опухоли* 2015;1(12):24–30. [Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Zabolina T.N. et al. New opportunities of the antitumor immune response. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2015;1(12):24–30. (In Russ.).]
38. Cruz-Muñoz W., Di Desidero T., Man S. et al. Analysis of acquired resistance to metronomic oral topotecan chemotherapy plus pazopanib after prolonged preclinical potent responsiveness in advanced ovarian cancer. *Angiogenesis* 2014;17(3):661–73.
39. Hashimoto K., Man S., Xu P. et al. Potent preclinical impact of metronomic low-dose oral topotecan combined with the antiangiogenic drug pazopanib for the treatment of ovarian cancer. *Mol Cancer Ther* 2010;9(4):996–1006.
40. Munoz R., Man S., Shaked Y. et al. Highly efficacious nontoxic preclinical treatment for advanced metastatic breast cancer using combination oral UFT-cyclophosphamide metronomic chemotherapy. *Cancer Res* 2006;66(7):3386–91.
41. Francia G., Cruz-Munoz W., Man S. et al. Mouse models of advanced spontaneous metastasis for experimental therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2011;11(2):135–41.
42. Cruz-Munoz W., Man S., Xu P., Kerbel R.S. Development of a preclinical model of spontaneous human melanoma central nervous system metastasis. *Cancer Res* 2008;68(12):4500–5.
43. Hackl C., Man S., Francia G. et al. Metronomic oral topotecan prolongs survival and reduces liver metastasis in improved preclinical orthotopic and adjuvant therapy colon cancer models. *Gut* 2013;62(2):259–71.
44. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335–42.
45. Guerin E., Man S., Xu P., Kerbel R.S. A model of postsurgical advanced metastatic breast cancer more accurately replicates the clinical efficacy of antiangiogenic drugs. *Cancer Res* 2013;73(9):2743–8.
46. Pietras K., Hanahan D. A multitargeted, metronomic, and maximum-tolerated dose “chemo-switch” regimen is antiangiogenic, producing objective responses and survival benefit in a mouse model of cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(5):939–52.
47. 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(8):3560–4.
48. Martin-Padura I., Marighetti P., Aaglio A. et al. Residual dormant cancer stem-cell foci are responsible for tumor relapse after antiangiogenic metronomic therapy in hepatocellular carcinoma xenografts. *Lab Invest* 2012;92(7):952–66.
49. Beck B., Driessens G., Goossens S. et al. A vascular niche and a VEGF-Nrp1 loop regulate the initiation and stemness of skin tumours. *Nature* 2011;478(7369):399–403.
50. Shaked Y., Tang T., Woloszynek J. et al. Contribution of granulocyte colony-stimulating factor to the acute mobilization of endothelial precursor cells by vascular disrupting agents. *Cancer Res* 2009;69(19):7524–8.
51. Bellmunt J., Trigo J.M., Calvo E. et al. Activity of a multitargeted chemo-switch regimen (sorafenib, gemcitabine, and metronomic capecitabine) in metastatic renal-cell carcinoma: a phase 2 study (SOGUG-02-06). *Lancet Oncol* 2010;11(4):350–7.
52. Calabrese C., Poppleton H., Kocak M. et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell* 2007;11(1):69–82.
53. Benayoun L., Gingis-Velitski S., Woloshin T. et al. Tumor-initiating cells of various tumor types exhibit differential angiogenic properties and react differently to antiangiogenic drugs. *Stem Cells* 2012;30(9):1831–41.
54. Vives M., Ginesta M.M., Gracova K. et al. Metronomic chemotherapy following the maximum tolerated dose is an effective anti-tumor therapy affecting angiogenesis, tumor differentiation and cancer stem cells. *Int J Cancer* 2013;133(10):2464–72.
55. Fontana A., Galli L., Fioravanti A. et al. Clinical and pharmacodynamic evaluation of metronomic cyclophosphamide, celecoxib, and dexamethasone in advanced hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(15):4954–62.
56. Loven D., Be'ery E., Yerushalmi R. et al. Daily low-dose/continuous capecitabine combined with neo-adjuvant irradiation reduces VEGF and PDGF-BB levels in rectal carcinoma patients. *Acta Oncol* 2008;47(1):104–9.
57. Colleoni M., Orlando L., Sanna G. et al. Metronomic low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate plus or minus thalidomide in metastatic breast cancer: antitumor activity and biological effects. *Ann Oncol* 2006;17(2):232–8.
58. Lansiaux A., Salingue S., Dewitte A. et al. Circulating thrombospondin 1 level as a surro-

- gate marker in patients receiving cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy. *Invest New Drugs* 2012;30(1):403–4.
59. Kamat A.A., Kim T.J., Landen C.N. Jr et al. Metronomic chemotherapy enhances the efficacy of antivasular therapy in ovarian cancer. *Cancer Res* 2007;67(1):281–8.
60. Kim J.T., Kim J.S., Ko K.W. et al. Metronomic treatment of temozolomide inhibits tumor cell growth through reduction of angiogenesis and augmentation of apoptosis in orthotopic models of gliomas. *Oncol Rep* 2006;16(1):33–9.
61. Francia G., Shaked Y., Hashimoto K. et al. Low-dose metronomic oral dosing of a prodrug of gemcitabine (LY2334737) causes antitumor effects in the absence of inhibition of systemic vasculogenesis. *Mol Cancer Ther* 2012;11(3):680–9.
62. Murray A., Little S.J., Stanley P. et al. Sorafenib enhances the in vitro anti-endothelial effects of low dose (metronomic) chemotherapy. *Oncol Rep* 2010;24(4):1049–58.
63. Naganuma Y., Chojjams B., Shiota K. et al. Metronomic doxifl uridine chemotherapy combined with the anti-angiogenic agent TNP-470 inhibits the growth of human uterine carcinosarcoma xenografts. *Cancer Sci* 2011;102(8):1545–52.
64. Kumar S., Mokhtari R.B., Sheikh R. et al. Metronomic oral topotecan with pazopanib is an active antiangiogenic regimen in mouse models of aggressive pediatric solid tumor. *Clin Cancer Res* 2011;17(17):5656–67.
65. Merritt W.M., Nick A.M., Carroll A.R. et al. Bridging the gap between cytotoxic and biologic therapy with metronomic topotecan and pazopanib in ovarian cancer. *Mol Cancer Ther* 2010;9(4):985–95.
66. Hashimoto K., Man S., Xu P. et al. Potent preclinical impact of metronomic low-dose oral topotecan combined with the antiangiogenic drug pazopanib for the treatment of ovarian cancer. *Mol Cancer Ther* 2010;9(4):996–1006.
67. Tas F., Duranyildiz D., Soydisc H.O. et al. Effect of maximum-tolerated doses and low-dose metronomic chemotherapy on serum vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 levels in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61(5):721–5.
68. Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А. и др. Гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое и прогностическое значение. Злокачественные опухоли 2015;1(12):31–41. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Frank G.A. et al. Heterogeneity of the I stage of the mammary gland cancer: biologic and prognostic value. *Zlokachestvennye opukhohi = Malignant Tumors* 2015;1(12):31–41. (In Russ.)].
69. Муфазалов Ф.Ф., Шарипова Н.С. Тройной негативный рак молочной железы: современное состояние проблемы и не совсем обычный случай лечения. Злокачественные опухоли 2014;1(8):19–31. [Mufazalov F.F., Sharipova N.S. Triple negative mammary gland cancer: modern status of the problem and weird treatment case study. *Zlokachestvennye opukhohi = Malignant Tumors* 2014;1(8):19–31. (In Russ.)].
70. Деметьева Н.А. Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) и новообразования сосудистого генеза у детей. Злокачественные опухоли 2013;2(6):181–2. [Dement'eva N.A. Vasculo-endothelium growth factor (VEGF) and vascular genesis neoplasia at children. *Zlokachestvennye opukhohi = Malignant Tumors* 2013;2(6):181–2. (In Russ.)].
71. Shahrzad S., Shirasawa S., Sasazuki T. et al. Low-dose metronomic cyclophosphamide treatment mediates ischemia-dependent K-ras mutation in colorectal carcinoma xenografts. *Oncogene* 2008;27:3729–38.
72. Nagasubramanian R., Dolan M.E. Temozolomide: realizing the promise and potential. *Curr Opin Oncol* 2003;15(6):412–8.
73. Vera K., Djafari L., Faivre S. et al. Dose-dense regimen of temozolomide given every other week in patients with primary central nervous system tumors. *Ann Oncol* 2004;15(1):161–71.
74. Payne M.J., Pratap S.E., Middleton M.R. Temozolomide in the treatment of solid tumours: current results and rationale for dosing/scheduling. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;53(3):241–52.
75. Pan Q., Yang X.J., Wang H.M. et al. Chemoresistance to temozolomide in human glioma cell line U251 is associated with increased activity of O6-methylguanine-DNA methyltransferase and can be overcome by metronomic temozolomide regimen. *Cell Biochem Biophys* 2012;62(1):185–91.
76. Zhou Q., Guo P., Wang X. et al. Preclinical pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of metronomic and conventional temozolomide dosing regimens. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321(1):265–75.
77. Banissi C., Ghiringhelli F., Chen L., Carpentier A.F. Treg depletion with a low-dose metronomic temozolomide regimen in a rat glioma model. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58(10):1627–34.
78. Ma L., Francia G., Vilorio-Petit A. et al. In vitro procoagulant activity induced in endothelial cells by chemotherapy and antiangiogenic drug combinations: modulation by lower-dose chemotherapy. *Cancer Res* 2005;65(12):5365–73.
79. Boven E., Schipper H., Erkelens C.A. et al. The influence of the schedule and the dose of gemcitabine on the anti-tumour efficacy in experimental human cancer. *Br J Cancer* 1993;68(1):52–6.
80. Jia L., Zhang M.H., Yuan S.Z., Huang W.G. Antiangiogenic therapy for human pancreatic carcinoma xenografts in nude mice. *World J Gastroenterol* 2005;11(3):447–50.
81. Pratt S.E., Durland-Busbice S., Shepard R.L. et al. Efficacy of low-dose oral metronomic dosing of the prodrug of gemcitabine, LY2334737, in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther* 2013;12(4):481–90.
82. Копп М.В., Королева И.А. Адьювантная и неоадьювантная терапия опухолей желудочно-кишечного тракта. Злокачественные опухоли 2013;2(6):33–42. [Kopp M.V., Koroleva I.A. Adjuvant and non-adjuvant therapy of gastro-intestinal tract tumors. *Zlokachestvennye opukhohi = Malignant Tumors* 2013;2(6):33–42. (In Russ.)].
83. Гарин А.М. Значимый прогресс в решении проблемы рака толстой кишки. Злокачественные опухоли 2012;2(2):46–8. [Garin A.M. Significant progress in the solution of the colon cancer problem. *Zlokachestvennye opukhohi = Malignant Tumors* 2012;2(2):46–8. (In Russ.)].
84. Dreves J., Fakler J., Eisele S. et al. Antiangiogenic potency of various chemotherapeutic drugs for metronomic chemotherapy. *Anticancer Res* 2004;24(3a):1759–63.
85. Lamont E.B., Schilsky R.L. The oral fluoropyrimidines in cancer chemotherapy. *Clin Cancer Res* 1999;5(9):2289–96.
86. Tang T.C., Man S., Xu P. et al. Development of a resistance-like phenotype to sorafenib by human hepatocellular carcinoma cells is reversible and can be delayed by metronomic UFT chemotherapy. *Neoplasia* 2010;12(11):928–40.
87. Zhang Q., Kang X., Yang B. et al. Antiangiogenic effect of capecitabine combined with ginsenoside Rg3 on breast cancer in mice. *Cancer Biother Radiopharm* 2008;23(5):647–53.
88. Ooyama A., Oka T., Zhao H.Y. et al. Antiangiogenic effect of 5-Fluorouracil-based drugs against human colon cancer xenografts. *Cancer Lett* 2008;267(1):26–36.
89. Iwamoto H., Torimura T., Nakamura T. et al. Metronomic S-1 chemotherapy and vandetanib: an efficacious and nontoxic treatment for hepatocellular carcinoma. *Neoplasia* 2011;13(3):187–97.
90. Belotti D., Vergani V., Drudis T. et al. The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. *Clin Cancer Res* 1996;2(11):1843–9.
91. Vacca A., Iurlaro M., Ribatti D. et al. Antiangiogenesis is produced by nontoxic doses of vinblastine. *Blood* 1999;94(12):4143–55.
92. Hayot C., Farinelle S., De Decker R. et al. *In vitro* pharmacological characterizations of the anti-angiogenic and anti-tumor cell migration properties mediated by microtubule-affecting drugs, with special emphasis on the organization of the actin cytoskeleton. *Int J Oncol* 2002;21(2):417–25.
93. Bocci G., Nicolaou K.C., Kerbel R.S. 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(23):6938–43.
94. Pourroy B., Honore S., Pasquier E. et al. Antiangiogenic concentrations of vinflunine

- increase the interphase microtubule dynamics and decrease the motility of endothelial cells. *Cancer Res* 2006;66(6):3256–63.
95. Pasquier E., Honore S., Pourroy B. et al. Antiangiogenic concentrations of paclitaxel induce an increase in microtubule dynamics in endothelial cells but not in cancer cells. *Cancer Res* 2005;65(6):2433–40.
96. Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013–9.
97. van Cutsem E., Taberero J., Lakomy R. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499–506.
98. Grothey A., van Cutsem E., Sobrero A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303–12.
99. Taberero J., Cohn A.L., Obermannova R. et al. RAISE: A randomized, double-blind, multicenter phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab (RAM) or placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic colorectal carcinoma (CRC) progressive during or following first-line combination therapy with bevacizumab (bev), oxaliplatin (ox), and a fluoropyrimidine (fp). *J Clin Oncol* 2015;33(suppl 3): abstr 512.
100. Bocci G., Falcone A., Fioravanti A. et al. *In vitro* and *in vivo* antiangiogenic and anti-tumour effects of metronomic irinotecan on colorectal cancer. 33<sup>rd</sup> Italian Society of Pharmacology Meeting. June 2007. Cagliari, Italy.
101. Chen H.X., Mooney M., Boron M. et al. Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3354–60.
102. Allegrini G., Falcone A., Fioravanti A. et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study on metronomic irinotecan in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2008;98(8):1312–9.
103. Young S.D., Whissell M., Noble J.C. et al. Phase II clinical trial results involving treatment with low-dose daily oral cyclophosphamide, weekly vinblastine, and rofecoxib in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2006;12(10):3092–8.
104. Allegrini G., Di Desidero T., Barletta M.T. et al. Clinical, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations of metronomic UFT and cyclophosphamide plus celecoxib in patients with advanced refractory gastrointestinal cancers. *Angiogenesis* 2012;15(2):275–86.
105. Penel N., Clisant S., Dansin E. et al. Megestrol acetate versus metronomic cyclophosphamide in patients having exhausted all effective therapies under standard care. *Br J Cancer* 2010;102(8):1207–12.
106. Marmorino F., Cremolini C., Loupakis F. et al. Metronomic capecitabine (cape) and cyclophosphamide (CTX) for refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(Suppl):abstr e14577.
107. Koopman M., Simkens L.H.J., Tije A.J.T. et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): The phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *J Clin Oncol* 2013;31(suppl): abstr 3502.
108. Salvatore L., Loupakis F., Cremolini C. et al. Phase II randomized study of induction FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) followed by maintenance with bev alone or bev plus metronomic chemotherapy (metroCT) in metastatic colorectal cancer (mCRC): The MOMA trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr TPS3664).
109. Carreca I.U., Bellomo F., Burgio S.L. et al. Metronomic therapy irinotecan (IRI) capecitabine (CAP) plus bevacizumab (BEV) in treatment of advanced colorectal cancer (ACRC) in very elderly people. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl; abstr 3552):15s.
110. Kelley R.K., Ko A.H., Kofler E. et al. Phase I trial of metronomic cyclophosphamide (CTX), bevacizumab (BV), and imatinib (IM) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium, abs 360.
111. Moiseyenko V., Chubenko V., Protsenko S. et al. Phase II study of metronomic chemotherapy (MC) with irinotecan (CPT-11) in patients with refractory metastatic colorectal cancer (MCRC). *J Clin Oncol* 2010;28(suppl; abstr e14109).
112. Carreca I.U., Bellomo F.M., Pernice G. et al. Metronomic (M), capecitabine (C), and oxaliplatin (O) plus bevacizumab (B) as treatment of advanced colorectal cancer (ACRC) in very elderly people (M-COB): Efficacy and safety (E&S) evaluation — A 2-year monitoring. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl; abstr e14086).
113. Chubenko V., Protsenko S., Mikhalychenko T. et al. Non-randomized phase II study comparing metronomic regimens of chemotherapy in patients (pts) with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 8).
114. Федянин М.Ю. Персонализированная терапия в онкологии: настоящее и будущее. Злокачественные опухоли 2012;2(2):106–10. [Fedyanin M.Yu. Personalized therapy in oncology: present and future. *Zlokachestvennye opukholy = Malignant Tumors* 2012;2(2):106–10. (In Russ.)].