

ФГУ «НИИ онкологии
им. Н.Н.Петрова
Росмедтехнологий»
Санкт-Петербург

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

В.А. Чубенко

С целью преодоления резистентности и повышения эффективности лекарственного лечения разрабатываются новые таргетные препараты, которые целенаправленно воздействуют как на процессы пролиферации и дифференцировки в опухолевых клетках, так и на микроокружение в новообразовании; а также предпринимаются попытки изменить режим введения цитостатиков.

Введение

Фармакологический рынок химиотерапевтических средств возрастает с каждым годом, разрабатываются новые поколения противоопухолевых препаратов, появляются высокоселективные ингибиторы сигнальной трансдукции и ангиогенеза, что, несомненно, должно было бы увеличить продолжительность жизни онкологических больных. К сожалению, этого не происходит, а если наблюдается, то в незначительной степени.

По данным литературы, медиана выживаемости нелеченых больных раком молочной железы III-IV стадии составляет 2,7 года [3], диссеминированным колоректальным раком 5-6 месяцев [1], раком желудка 3-5 месяцев [25], раком легкого 3,9 месяцев [17]. Применение стандартных режимов первой линии химиотерапии у больных с этими локализациями позволяет увеличить общую выживаемость для рака молочной железы до 33-35 месяцев [3]; для рака толстой кишки до 19-21,5 месяцев [24]; для рака желудка до 10-12 месяцев [6]; для немелкоклеточного рака легкого до 7,2-10,1 месяцев [10]. Статистические цифры пятилетней выживаемости для различных локализаций диссеминированных солидных новообразований остаются на прежнем уровне от 0 до 20% [2].

Определенный прогресс в настоящее время достигнут в связи с разработкой моноклональных антител (бевацизумаб, цетуксимаб и трастузумаб), которые в сочетании с химиотерапией продлевают жизнь пациентов диссеминированным колоректальным раком до 24 месяцев и увеличивают общую выживаемость больных метастатическим раком молочной железы (Her2/neu-положительный) с 20,3 до 25,1 месяцев [4;23]. Кроме того, на сегодняшний день, активно изучаются ингибиторы сигнальной трансдукции (гефитиниб, эрлотиниб, иматиниб мезилат, сорафениб, сунитиниб и др.), новые режимы введения цитостатиков (метрономная терапия, dose-dense терапия), что, вероятно, позволит увеличить показатели общей выживаемости больных распространенным раком.

Почему химиотерапия не продлевает жизнь?

Среди причин низкой эффективности лекарственного лечения диссеминированных солидных опухолей можно выделить:

- особенности кинетики опухолевого роста;
- существующую и приобретенную лекарственную резистентность клеток;
- свойства физиологического микроокружения опухолевых клеток;
- репопуляцию новообразования.

Кинетика опухолевого роста

Наиболее известными концепциями кинетики роста злокачественных новообразований являются модели экспоненциального роста, Гомпертца, Speer-Retsky [3]. Они позволяют представить наиболее вероятную последовательность событий в развитии опухолевого процесса и таким образом открывают реальные возможности для повышения эффективности лекарственного лечения. Впервые Skipper-Schabel-Wilcox сформулировали гипотезу, согласно которой при назначении определенного цитостатического режима фракция клеточной гибели (cell-kill) экспоненциально растущих опухолей, характеризующихся однородной чувствительностью к цитостатикам, всегда постоянна (log-kill), независимо от первоначального объема клеточной популяции. Таким образом, для многих препаратов эффект (число погибших клеток) зависит от дозы. Однако в клинической практике лечения диссеминированных солидных опухолей эта гипотеза выглядит

не столь оптимистичной, так как нередко встречаются рецидивы заболевания. Вероятно, это связано с допущением экспоненциального роста всех злокачественных новообразований, а также гомогенной чувствительности к цитостатикам опухолевых клеток и признанием абсолютной лекарственной резистентности [3].

В конце 70-х годов J. Goldie и A. Coldman предположили, что опухоль, растущая из одной раковой клетки, имеет, примерно, 90% шанс быть излеченной при размере менее 1 мм, и не имеет такой возможности, когда ее диаметр более 1 мм. В этом случае опухоль будет всегда неизлечима при проведении терапии одним цитостатиком. Эта гипотеза была математически обоснована расчетом частоты развития спонтанных мутаций в злокачественных клетках, вызывающих появление резистентных клонов. По мнению авторов, наилучший результат лечения возможен при минимальном размере опухоли (до приобретения способности к метастазированию) и использовании максимального количества эффективных препаратов [3].

С другой стороны, в настоящее время остается популярной модель Norton-Simon, основанная на кинетике Гомпертца. Основываясь на клинических и лабораторных данных, авторы усовершенствовали модель Skipper-Schabel. Они предположили, что фракция погибших клеток при введении препарата непостоянна (non-log-kill) и зависит от фазы клеточного цикла. Эффективность многих препаратов зависит от темпов скорости роста в имеющейся опухоли, т.е. циторедукция тем выше, чем больше скорость роста клеток, и наоборот. Кинетика Гомпертца лежит в основе развития злокачественного процесса: при размере опухоли в фазе плато рост замедляется, и опухоль становится резистентной к цитостатикам, при уменьшении размера рост возобновляется, и она быстро достигает прежнего объема [19]. Следовательно, при использовании стандартного подхода излечить больного от новообразования, изменяющего свой объем согласно кинетике Гомпертца, практически невозможно.

Существующая и приобретенная лекарственная резистентность клеток

По данным литературы, в 99% низкая эффективность химиотерапии является результатом существующей или приобретенной лекарственной резистентности опухолевых клеток, в основе которой лежит нестабильность генома и гетерогенность опухолевых клеток, наличие генов лекарственной резистентности (MDR-гены) и определенных защитных молекул (белки-переносчики препаратов, ферменты) [8].

Физиологическое микроокружение опухолевых клеток

Физиологическое микроокружение опухоли – это ее строма. К ней относятся коллагеновые волокна, клетки соединительной ткани, клетки иммунной системы, хемокины, цитокины, сосуды. Они составляют внеклеточный матрикс и определяют межклеточные взаимодействия, давление интерстициальной жидкости, темп и количество

тканевой пенетрации препарата (модель Smith-Bissell), распределение препарата в опухоли, лекарственный метаболизм [22].

Репопуляция новообразования

В настоящее время, в основе лечения больных диссеминированными злокачественными новообразованиями лежит эмпирический выбор лекарственного средства и титрование общей дозы препарата, т.е. назначение цитостатика через *определенные* промежутки времени в зависимости от его гематологической токсичности. В среднем это интервал 3-4 недели. При этом не учитываются свойства опухолевых клеток, которые в интервале между циклами химиотерапии способны восстанавливать свой объем, т.е. регенерировать (репопулировать).

В экспериментальных исследованиях отмечено увеличение пролиферативной активности опухолевых клеток после введения химиопрепаратов по сравнению с контрольной группой [11].

В настоящее время известны следующие механизмы, лежащие в основе увеличения пролиферативной активности:

- физиологическая модификация опухолевых клеток [11];
- достижение скорости деления соответствующего интактного объема опухолевых клеток [11];
- повышенное питание выживших клоногенных клеток за счет перераспределения кровотока в опухоли;
- стимуляция резидуальных опухолевых клеток циркулирующими ростовыми факторами;
- модификация “дремлющих” опухолевых клеток клоногенные;
- наличие потенциально летального повреждения (potentially lethal damage) (Hanh, 1973).

Если предположить, что увеличение скорости репопуляции новообразования после введения цитостатиков отсутствует, то, лечение продолжалось максимально длительный срок без прогрессирования болезни и гибели пациента от злокачественного новообразования.

Как преодолеть резистентность?

Из изложенного очевидно, что для увеличения показателей выживаемости больных необходим пересмотр общепринятой стратегии лечения диссеминированных солидных новообразований. Это означает целенаправленное воздействие на:

I. Процессы пролиферации и дифференцировки в опухолевых клетках

- ингибиторы тирозин-киназ;
- dose-dense терапия;

II. Микроокружение опухоли

- ингибиторы ангиогенеза;
- метрономная терапия;
- препараты, воздействующие на строма опухоли;

III. Комбинированное воздействие на опухоль и ее микроокружение

– “Chemo-Switch” режим, включающий последовательное назначение химиопрепаратов в максимально переносимых дозах с последующей метрономной терапией в сочетании с ингибиторами сигнальной трансдукции и ангиогенеза.

Ингибиторы тирозин-киназ

Передача сигнала в эукариотических клетках осуществляется за счет специальных белков (киназ). На сегодняшний день известно более 90 генов, кодирующих эти молекулы. При этом 58 из них отвечают за 20 семейств трансмембранных киназ, а 32 – за 10 семейств рецепторных цитоплазматических белков. В нормальных клетках их активность очень четко регулируется. Опухолевая трансформация приводит к нарушению киназных сигналов из-за различных генетических повреждений, определяя неконтролируемую пролиферацию и дедифференцировку [12]. Фармакологическое воздействие на измененные сигнальные пути приводит в ряде случаев к восстановлению регуляции деления в клетке. При этом препараты могут воздействовать как на один сигнальный путь, так и на несколько.

Препараты, воздействующие на один сигнальный путь

Эрлотиниб (OSI-774) и gefитиниб (ZD1839) – это “маленькие” молекулы, которые подавляют взаимодействие АТФ с тирозин-киназным доменом рецептора эпидермального фактора роста (EGFR-1). Этот вид рецептора экспрессируется при опухоли легкого. Объективный ответ у больных немелкоклеточным раком легкого, которым была проведена терапия указанными препаратами, составил всего 9-18%. При этом эрлотиниб статистически значимо увеличивал безрецидивную (2,2 против 1,8 месяцев, $p < 0,01$) и общую выживаемость (6,7 против 4,7, $p = 0,001$), а gefитиниб нет. Подробный анализ подгрупп пациентов в этих исследованиях выявил факторы, влияющие на эффективность ингибиторов EGFR-1. К ним относятся: отсутствие курения в анамнезе, женский пол, монголоидная раса, аденокарцинома, **наличие мутации в 18 экзоне**, бронхиолоальвеолярная карцинома. В 2003 году gefитиниб одобрен FDA (Food and Drug Administration) в качестве третьей линии терапии больных местнораспространенным и диссеминированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) (платино- и доцетакселрезистентный). Однако исследование ISEL (2005 г.) привело к пересмотру такой позиции. В 2004 году эрлотиниб разрешен к применению FDA у больных НМРЛ в качестве второй линии терапии. Учитывая гиперэкспрессию рецептора эпидермального фактора роста, проводятся клинические исследования эффективности ингибиторов EGFR-1 при различных солидных новообразованиях (рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, опухоли головы и шеи, рак желудка, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак яичников). Комбинация гемцитабин и эрлотиниб является стандартной в Северной Америке в качестве первой ли-

нии терапии диссеминированного рака поджелудочной железы (медиана общей выживаемости увеличивается с 5,91 до 6,24 месяцев, время до прогрессирования – относительный риск 0,77; $p = 0,004$) [15].

Лапатиниб (GW572016) – обратимый ингибитор EGFR-1 и Her2/neu. В настоящее время проводятся исследования II-III фазы использования этого препарата при НМРЛ, раке пищевода, раке яичников, опухолях головы и шеи, раке предстательной железы, глиобластоме. В клинических исследованиях II и III фазы продемонстрирована эффективность этого препарата у больных местнораспространенным и метастатическим раком молочной железы, а также при наличии метастазов в головном мозге. Промежуточный анализ исследования комбинации капецитабин и лапатиниб против капецитабина в монорежиме продемонстрировал увеличение времени до прогрессирования заболевания на 50% при использовании сочетанного режима [15].

Иматиниб мезилат (STI571) подавляет тирозинкиназы 3 типа (ABL, c-KIT, PDGFR). При этом в одной опухоли препарат ингибирует один сигнальный каскад. Рекомендованная терапевтическая доза 400 мг/сутки. Продемонстрировал эффективность у больных хроническим миелолейкозом (полный клинико-гематологический регресс в 95%, цитогенетический регресс в 60%), гастроинтестинальными новообразованиями (53,7% объективный ответ+27,9% стабилизация более 6 месяцев), дерматофибросаркомой-протуберанс (99% объективный ответ). Эффективность иматиниба мезилата в настоящее время оценивается при раке молочной железы, c-KIT-позитивных герминогенных опухолях, раке щитовидной железы, меланоме, раке предстательной железы, раке почки, мелкоклеточном раке легкого, раке яичников [12;15].

Препараты, воздействующие на несколько сигнальных путей

Сунитиниб (SU11248) представляет собой мультитаргетный ингибитор тирозин-киназ рецепторов VEGFR1, VEGFR2, PDGFR, c-KIT, FLT3, CSF-1R, RET, т.е. обладает как противоопухолевой, так и антиангиогенной активностью. В исследовании I фазы был оценен дозовый режим от 30 до 75 мг ежедневно. Оптимальным считается использование этого препарата 50 мг/сутки в течение 4 недель с последующим перерывом 2 недели. В исследовании II фазы при диссеминированном раке почки выявлено увеличение времени до прогрессирования заболевания до 8,7 месяцев при использовании этого препарата по сравнению с группой плацебо – 2,5 месяца. В исследовании III фазы, сравнивающим эффективность сунитиниба и интерферона в качестве первой линии терапии у больных диссеминированным раком почки, медиана времени до прогрессирования составила 11 месяцев и 5 месяцев соответственно. Объективный ответ при этом был зарегистрирован в 31% в группе ингибитора тирозин-киназ и 6% в группе интерферона ($p < 0,001$).

Эффективность сунитиниба продемонстрирована также у больных гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST), резистентных к терапии иматинибом мезилатом. Отмечено увеличение времени до прогрессирования заболевания с 6,4 месяцев в группе плацебо до 27,3 месяцев ($p < 0,0001$) при использовании ингибитора тирозин-киназы (III фаза исследования). Таким образом, на основании проведенных исследований этот препарат был одобрен FDA для лечения больных GIST и распространенным раком почки. В преclinical исследованиях Abrams T.J. et al. и Murray L.J. et al. (2003) показали эффективность сунитиниба на моделях рака молочной железы. Miller K.D. в 2005 году представил результаты лечения антрациклин- и таксанрезистентных больных этим препаратом. Объективный ответ составил 11%. Во II фазе исследования оценки эффективности и безопасности сунитиниба в качестве монотерапии у больных диссеминированным колоректальным раком был зарегистрирован один частичный регресс и 24 стабилизации процесса. В исследовании II фазы использования сунитиниба в монорежиме при НМРЛ, резистентном к стандартному лечению, в 9,5% выявлен частичный регресс заболевания, в 42,9% - стабилизация процесса. При этом время до прогрессирования составило 11,3 недель, общая выживаемость - 23,9 недель. При использовании указанного препарата у больных нейроэндокринными опухолями объективный ответ регистрировался в 15% [12;15].

Сорафениб (BAY43-9006) – ингибитор тирозин-киназ рецепторов VEGFR2, VEGFR3, FLT3, PDGFR- β , FGFR1, KIT, RET и серин-треонин киназ рецепторов B-raf, Raf-1/C-raf. Рекомендуемая доза для клинического использования 400 мг/2 р/сутки [12;15]. В III фазе исследования у больных диссеминированным раком почки, резистентных к системному лечению, отмечено увеличение времени до прогрессирования при использовании этого препарата по сравнению с плацебо с 2,8 месяцев до 5,5 месяцев ($p < 0,01$). При этом общая выживаемость в группе плацебо составила 15,9 месяцев, а в группе, в которой было проведено лечение, - 19,3 месяцев. Учитывая полученные данные сорафениб был одобрен FDA для лечения больных диссеминированным раком почки. В настоящее время проводятся исследования II фазы при различных солидных новообразованиях (НМРЛ, опухолях головы и шеи, меланоме, гепатоцеллюлярной карциноме, раке предстательной железы, раке поджелудочной железы, раке яичников).

В исследовании II фазы при раке молочной железы препарат продемонстрировал низкую эффективность – у 1 из 23 пациентов был выявлен объективный ответ [21]. В настоящее время продолжается исследование комбинации этого агента с бевацизумабом при диссеминированном раке молочной железы [18].

Ваталаниб (PTK787) является поливалентным ингибитором тирозин-киназ VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR, c-kit, and c-Fms. Проведено 2 исследования при диссеминированном раке толстой кишки – CONFIRM-1 (первая линия терапии в сочетании с FOLFOX-4) и

CONFIRM-2 (вторая линия в сочетании с FOLFOX-4). В первой линии терапии значимых различий во времени до прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с только химиотерапией выявлено не было. Для второй линии отмечено увеличение времени до прогрессирования заболевания при использовании сочетанного режима с 4,1 месяцев до 5,5 месяцев ($p = 0,026$). При этом общая выживаемость не различалась (11,8 и 12,1 месяцев соответственно). В качестве монотерапии препарат эффективен у больных с GIST, резистентных к иматинибу мезилату. У двоих пациентов из 15 отмечен частичный регресс заболевания, а у 8 отмечена длительная стабилизация процесса. У больных НМРЛ во второй линии терапии в 2% выявлен частичный регресс опухоли, 56% - стабилизация. В качестве первой линии терапии препарат продемонстрировал эффективность при злокачественной мезотелиоме (объективный ответ 11%, время до прогрессирования 4,1 месяца, медиана общей выживаемости 10 месяцев). При раке молочной железы в настоящее время находится на стадии преclinical испытаний [12;15].

Акситиниб (AG-013736) – потенциальный ингибитор тирозин-киназ VEGFR, PDGFR, KIT. У больных диссеминированным цитокин-резистентным раком почки продемонстрировал эффективность в монорежиме – у 21 пациента из 52 был достигнут частичный регресс заболевания. В настоящее время проводятся исследования этого препарата при распространенном раке щитовидной железы, раке поджелудочной железы, НМРЛ, раке молочной железы [15].

Воздействие на микроокружение в опухоли и ингибиторы ангиогенеза

В настоящее время развиваются различные виды лекарственных средств, влияющие как на точки регуляции ангиогенеза в опухоли, так и, непосредственно, на сосуды. Среди них моноклональные антитела, “маленькие молекулы”- ингибиторы тирозин-киназ, растворимые рецепторы, цитостатики в определенных дозах и многие другие.

Ингибиторы COX-2

Циклооксигеназа -2 играет одну из основных ролей в прогрессии рака различных локализаций. В условиях гипоксии отмечена гиперэкспрессия этого фермента, что приводит к увеличению образования простагландина 2 (PG2) из арахидоновой кислоты. Это, в свою очередь, способствует выработке гипоксического фактора (HIF-1-альфа), который связывается с переносчиками ароматических углеводов (Arnt), активируя транскрипцию VEGF. На сегодняшний день проводятся преclinical и клинические исследования использования ингибиторов циклооксигеназы-2 при диссеминированных солидных новообразованиях. При использовании комбинации иринотекан, капецитабин, целекоксиб у больных метастатическим колоректальным раком у 9 из 23 был достигнут частичный регресс, у 10 – стабилизация [9;20].

Препараты, воздействующие на сосуды (vascular-targeting agents)

Независимый класс антиангиогенных средств, находящийся на стадии изучения. Эффект развивается через несколько часов после применения. Эти препараты селективно воздействуют на эндотелиальные клетки в сосудах опухоли. Среди них наиболее активно изучаются ингибитор микротрубочек ZD6126, комбретагастин А-4 фосфат, AGM 1470 [16;20].

Эндогенные ингибиторы ангиогенеза

Эндостатин и ангиостатин – белки, блокирующие ангиогенез, продемонстрировали эффективность у больных нейроэндокринными опухолями во II фазе исследования (длительная стабилизация процесса). Тромбоспондин-1 и АВТ-510 – другие природные ингибиторы ангиогенеза – представляют собой нанопептиды, выполняют функцию природных белков. При ежедневном подкожном введении этих препаратов был зарегистрирован 1 частичный регресс у больного саркомой мягких тканей [20].

Неовастат – это ингибитор VEGFR1 и металлопротеиназ MMP-2, -9, 12. Доза препарата исследуется в диапазоне 60-240 мг/сутки. У больных диссеминированным раком почки во II фазе исследования было зарегистрировано 2 объективных ответа (при использовании дозы 240 мг/сутки). Медиана общей выживаемости составила 16,3 месяцев [20].

Для преодоления физиологического микроокружения в опухоли как фактора резистентности необходимы:

- Конформационные изменения существующих препаратов для лучшего проникновения к опухолевым клеткам (липофильные носители, сочетание с модуляторами – метотрексат с фолиевой кислотой, доксорубицин с верапамилом).

- Создание новых препаратов, воздействующих непосредственно на микроокружение в опухоли (бевацизумаб, DC101, препараты, активированные гипоксией, BV94)

Препараты, активированные гипоксией

Такой подход терапии основан на способности некоторых препаратов превращаться в активные формы в условиях гипоксии. К ним относятся – Митомицин С, E09, SR 4233. В клинике используется лишь митомицин С [5].

Dose-dense терапия

Идея назначения химиопрепаратов через короткие промежутки времени

заключается в попытке замедления репопуляции опухолевых клеток между циклами терапии. Таким образом увеличивается кумулятивный cell-kill и, соответственно, лечебные эффекты [13].

Эффективность dose-dense терапии показана в исследовании CALGB 9741, в котором, независимо от последовательного или параллельного использования химиопрепаратов, отмечена статистически значимая эф-

фективность 2-недельного режима терапии по сравнению со стандартным 3-недельным интервалом: безрецидивная выживаемость составила 85 и 81% ($p=0,01$), а общая 92 и 90% ($p=0,013$), соответственно. При этом более короткие перерывы между циклами терапии не увеличивают токсичность проводимого лечения [13].

На сегодняшний день в отдельных рандомизированных исследованиях показано преимущество dose-dense режима в виде увеличения безрецидивной и общей выживаемости при мелкоклеточном раке легкого (объективный ответ составил 63%), распространенном раке толстой кишки, уротелиальном раке (объективный ответ 56%, общая выживаемость 15 месяцев), раке яичников (объективный ответ 65,5%, время до прогрессирования 9 месяцев, общая выживаемость 18 месяцев).

Метрономная терапия

Dose-dense концепция включает в себя метрономную терапию, которая представляет собой назначение химиопрепаратов ежедневно либо несколько раз в неделю, либо еженедельно в низких дозах в течение длительного времени. При этом реализуется прежде всего антиангиогенный, а не цитотоксический эффект лекарственных средств. Из известных препаратов следующие используются в метрономном режиме: капецитабин, S-1, UFT, темозоламид, вепезид, циклофосфамид, метотрексат, интерферон-альфа, митомицин С, 5-фторурацил, винкристин, винбластин, доксорубицин, митоксантрон, паклитаксел, тегафур, топотекан, 6-метилмеркаптопурин, 9-амино-20(С)-камптотецин [7].

В основе антиангиогенного эффекта известно следующее:

1. Прямое действие:

- супрессия циркулирующих эндотелиальных стволовых клеток;

- антипролиферативный эффект на эндотелиальные клетки.

2. Косвенное действие:

- повышение уровня эндогенного тромбоспондина 1, что приводит к апоптозу CD36-позитивных эндотелиальных клеток, а также уменьшает мобилизацию стволовых эндотелиальных клеток [14].

Эффективность метрономного режима химиотерапии была продемонстрирована во многих преклинических исследованиях, что способствовало проведению I и II фазы клинических исследований лечения диссеминированного мелкоклеточного рака легкого, рака яичников, рака молочной железы, рака предстательной железы (табл. 3).

“Chemo-switch” режим

Одним из способов преодоления лекарственной резистентности является “chemo-switch” режим терапии. Суть его заключается в сочетании стандартного назначения цитостатиков в максимально переносимых дозах с последующим поддерживающим режимом, который включает использование ингибиторов PDGFR для разрушения

Таблица 3

Клинические исследования использования метрономной терапии при различных локализациях

Локализация	Схема лечения	Кол-во больных	Объективный ответ (%)	Время до прогрессирования (месяцы)	Общая выживаемость (месяцы)	Автор*
Меланома (резистентная)	ежедневно треосульфан (500 мг)+ рофекоксиб (25 мг) внутрь	12	8,30%	-	13	Spieth K.
Меланома (первая линия)	трофосфамид 50 мг внутрь 3 р/д ежедневно	32	3,10%	1,2	8,2	A. Reichel
	трофосфамид 50 мг внутрь 3 р/д+рофекоксиб 25 мг внутрь+пиоглитазон 60 мг внутрь ежедневно	35	2,80%	2	18,5	
Колоректальный рак (первая линия)	Иринотекан 40 мг/м ² еженедельно 3 раза в/в капельно, далее неделю перерыв и повторение цикла+доксифлюридин 800 мг/сут внутрь ежедневно	42	36% (47% если гиперэкспрессия тимидин-фосфорилазы, 19% без экспрессии)	-	15	Ogata Y
Колоректальный рак (резистентный)	каждые 2 недели инфузия оксалиплатин 2 часа (85 мг/м ²) +лейковорин (200 мг/м ²), в/в струйно 5-фторурацил (400 мг/м ²), 22-часа 5-фторурацил (600 мг/м ²) день 1 и далее 10 дней внутрь UFT (200 мг/м ²) и лейковорин (30 мг/м ²).	28	35,70%	5,2	13,4	Lin P.C.
Колоректальный рак (первая линия)	СРТ-11 10 мг/м ² в/в капельно день 1, 7, 10+СРТ-11 150 мг/м ² день 2 в/в капельно+лейковорин 100 мг/м ² день 2 и 3 в/в капельно+5-фторурацил 400 мг/м ² в/в стр. день 2 и 3+5-фторурацил 600 мг/м ² в/в капельно 44 часа день 2 и 3	26	54,50%	-	-	M. Nardi
Рак яичников	паклитаксел 60 мг/м ² +карбоплатин АUC2 еженедельно в течение 3 недель далее неделю перерыв	25	-	13,5	-	Watanabe
Рак яичников (3 линия)	бевацизумаб 10 мг/кг день 1,8, 15+циклофосфамид 50 мг каждые 14 дней внутрь	29	21%	5,8	-	A.A. Garcia
Рак молочной железы (3 линия)	далтепарин 5000 МЕ ежедневно подкожно+циклофосфамид 50 мг ежедневно в течение месяца внутрь+преднизолон 5 мг ежедневно внутрь+метотрексат 2,5 мг 2 р/неделю внутрь	32	15,60%	1,8	18,3	R.A. Buckman
Рак молочной железы (неoadъювантно и метастатический)	карбоплатин АUC2+паклитаксел 80-100 мг/м ² еженедельно в течение 3 недель с последующим перерывом 1 неделя в/в капельно+трастузумаб 4-2 мг/кг в/в капельно+бевацизумаб 10 мг/кг каждые 2 недели в/в капельно	12	25%	-	-	J.A. Bernstein
Рак молочной железы (резистентный) Her2/пел положительный	трастузумаб (6 мг/кг каждые 3 недели) в комбинации с метрономной терапией (МТХ 2,5 мг, дважды на день 1 и день 4 каждую неделю) и СТХ (50 мг ежедневно)	22	18%	6	-	Orlando L.
Рак молочной железы	метотрексат 2,5 мг, дважды в неделю день 1 и день 2 или 4, и циклофосфамид 50 мг ежедневно	153	19,6%	21 месяц	-	Orlando L.
Рак молочной железы (пожилые, первая линия) T2-4N0-1	летрозол (2,5 мг ежедневно 6 месяцев) или комбинация летрозол+циклофосфамид внутрь (50 мг ежедневно 6 месяцев)	57	71,9%	-	-	Bottini A.
		57	87,7%	-	-	
Рак молочной железы	циклофосфамид 50 мг ежедневно и метотрексат 2,5 мг день 1 и 4 внутрь	171	20,90%	-	-	Colleoni M.
	циклофосфамид 50 мг ежедневно и метотрексат 2,5 мг день 1 и 4+талидомид (200 мг ежедневно) внутрь		11,8%			
Рак молочной железы	циклофосфамид 50 мг внутрь ежедневно+метотрексат 2,5 мг 2 р/неделю д 1,2 внутрь	21	48%	2	-	H. Burstein
	циклофосфамид 50 мг внутрь ежедневно+метотрексат 2,5 мг 2 р/неделю д 1,2 внутрь+бевацизумаб 10 мг/кг в/в капельно каждые 2 недели		70%			
Рак предстательной железы (резистентный)	циклофосфамид 50 мг/м ² внутрь ежедневно	34	34,5%	7,5	-	Lord R.
рак предстательной железы (резистентный)	циклофосфамид 50 мг внутрь ежедневно	80 (58 проведено 2 цикла и более)	-	4	12,9	K.A. Cheong
Меланома	темодал 125 мг/м ² Д1-7 через неделю внутрь+Келикс 40 мг/м ² 1 раз в 4 недели в/в капельно	21	9,5%	-	-	M. Piccart
Немелкоклеточный рак легкого (IIIB и IV)	еженедельно цисплатин 30 мг/м ² день 1, 8, 14 и 28 в/в этопозид 50 мг/м ² день 1-21 внутрь (28-дневный цикл)	31	45,2%	9	13	Correale P.

*-ссылки www.pubmed.gov (поиск "metronomic chemotherapy")

перидитов, метрономную терапию и ингибиторов VEGFR. Таким образом, происходит блокирование основных путей развития опухолевых клеток – пролиферации и неоангиогенеза. К сожалению, на сегодняшний день результатов клинических исследований этого метода терапии нет.

Заключение

На сегодняшний день с целью преодоления резистентности и повышения эффективности лекарственного

лечения, с одной стороны, разрабатываются новые таргетные препараты, которые целенаправленно воздействуют как на процессы пролиферации и дифференцировки в опухолевых клетках, так и на микроокружение в новообразовании; с другой – предпринимаются попытки изменить режим введения цитостатиков. В проведенных клинических исследованиях продемонстрирована эффективность новых подходов к терапии злокачественных опухолей. Однако полученные данные требуют дальнейшего изучения подобных стратегий лечения.

Литература

1. *Гарин А.М.* Вклад лекарственной терапии в повышение общей выживаемости онкологических больных. IX Российский онкологический конгресс. – 2005.
2. *Мерабишвили В.М.* Выживаемость онкологических больных. – 2006.
3. *Моисеенко В.М.* Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. – Санкт-Петербург: Грифон. – 1997.
4. *Adamo V. et al.* Safety and activity of trastuzumab-containing therapies for the treatment of metastatic breast cancer: our long-term clinical experience (GOIM study) // *Ann. Oncol.* – 2007. – Vol.18. – P.11-15.
5. *Adrian L.* Breast cancer angiogenesis new approaches to therapy via antiangiogenesis, hypoxic activated drugs, and vascular targeting // *Breast Cancer Research and Treatment.* – 1996. – Vol.38. – P.97-108.
6. *Ajani J.* Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer // *Oncologist.* – 2005. – Vol.10. – P.49-58.
7. *Bertolini F. et al.* Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells // *Cancer Research.* – 2003. – Vol.63. – P.4342-4346.
8. *Borst P. et al.* What Makes Tumors Multidrug Resistant? // *Cell Cycle.* – 2007. – Vol.6.
9. *Burstein H. et al.* Metronomic chemotherapy with and without bevacizumab for advanced breast cancer: a randomized phase II study // *Breast Cancer Res Treat.* – 2005. – Vol.94. – as 6.
10. *Cardenal F. et al.* Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol.17. – P.12-18.
11. *Davis A.T.J.* Repopulation of tumour cells between cycles of chemotherapy: a neglected factor // *Lancet Oncol.* – 2000. – Vol.1. – P.86-93.
12. *de Jonge M.V.J.* Multiple targeted tyrosine kinase inhibition in the clinic: all for one or one for all? // *European Journal of Cancer.* – 2006. – Vol.42. – P.1351-1355.
13. *Hudis C.* Dose-dense chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.5. – P.8-13.
14. *Kerbel S.K.B.* The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy // *Nature Reviews Cancer.* – 2004. – Vol.4. – P.423-436.
15. *Le Tourneau C. FSRE.* New developments in multitargeted therapy for patients with solid tumours // *Cancer Treatment Reviews.* – 2007. – P.1-12.
16. *Lee S.Rosen.* VEGF-targeted therapy: therapeutic potential and recent advances // *The Oncologist.* – 2005. – Vol.10. – P.382-391.
17. *Marino P.* Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature // *Chest.* – 1994. – Vol.106. – P.861-865.
18. *Miller K.D. et al.* Phase II study of SU11248, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients (pts) with previously treated metastatic breast cancer (MBC) // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – 16s.
19. *Norton L.* Conceptual and Practical Implications of Breast Tissue Geometry: Toward a More Effective, Less Toxic Therapy // *Oncologist.* – 2005. – Vol.10. – P.370-381.
20. *Soria J.F.J.* Molecular targeting: targeting angiogenesis in solid tumours // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol.15. – P.223-227.
21. *Tanigawa N., Amaya H., Matsumura M., Shimomatsuya T.* Correlation Between Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Tumor Vascularity, and Patient Outcome in Human Gastric Carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol.15. – P.826-832.
22. *Tannock I.* Drug penetration in solid tumours // *Nature Reviews Cancer.* – 2006. – Vol.6. – P.583-592.
23. *Tappenden P. et al.* The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales // *Eur. J. Cancer.* – 2007.
24. *Tournigand C.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22. – P. 229-237.
25. *Wils J.* The treatment of advanced gastric cancer // *Semin. Oncol.* – 1996. – Vol.23. – P. 397-406.