

**Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)
(Санкт-Петербург, Россия)**

МЕТРОНОМНАЯ ТЕРАПИЯ: МЕСТО В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

**В.А. Чубенко, Л.А. Загорская, В.С. Чубенко, Ф.В. Моисеенко,
Н.Х. Абдулова, А.С. Жабина, М.М. Крамчанинов, К.В. Шелехова,
А.А. Мелдо, Е.М. Зыков, А.А. Кудрявцев, Е.В. Напольская, В.М. Моисеенко**

METRONOMIC CHEMOTHERAPY: EFFICACY IN REAL CLINICAL PRACTICE

В.А. Чубенко

*Кандидат медицинских наук,
заведующий отделением химиотерапии
солидных опухолей,
СПб КНЦСВМП (о),
197758, Санкт-Петербург, Песочный-2,
ул. Ленинградская, 68А.
e-mail: vchubenko@me.com.*

Л.А. Загорская

*Врач-онколог,
отделение химиотерапии солидных
опухолей.
e-mail: l.zagorskaya@mail.ru.*

В.С. Чубенко

*Врач-онколог,
отделение химиотерапии
солидных опухолей,
e-mail: v.lukyanchikova@gmail.com.*

Ф.В. Моисеенко

*Доктор медицинских наук,
заведующий отделением биотерапии.
e-mail: moiseenkofov@gmail.com.*

Н.Х. Абдулова

*Кандидат медицинских наук,
заведующий
амбулаторно-консультативным
отделением.
e-mail: abdulova-n@mail.ru.*

А.С. Жабина

*Кандидат медицинских наук,
врач-онколог,
отделение биотерапии.
e-mail: albina_zhabina@inbox.ru.*

М.М. Крамчанинов

*Врач-онколог,
отделение биотерапии.
e-mail: Mm90@rambler.ru.*

К.В. Шелехова

*Доктор медицинских наук,
заведующая отделением ПАО.
e-mail: ksbelekhova@mail.ru.*

А.А. Мелдо

*Кандидат медицинских наук,
заведующая отделением
лучевой диагностики.
e-mail: annalokshina@yandex.ru.*

Е.М. Зыков

*Заведующий лабораторией
изотопных исследований.
e-mail: Zykov4@yandex.ru.*

А.А. Кудрявцев

*Врач-хирург,
амбулаторно-консультативное
отделение.
e-mail: ak79213778092@gmail.com.*

Е.В. Напольская

*Врач-онколог,
амбулаторно-консультативное
отделение.
e-mail: napev85@gmail.com.*

В.М. Моисеенко

*Доктор медицинских наук, профессор,
директор СПб КНЦСВМП (о).
Тел.: 8 (921) 909-91-47,
e-mail: moiseyenkov@gmail.com.*

В.А. Чубенко

*Candidate of Medicine,
Head of Chemotherapy Department,
Saint Petersburg Research
and Clinical Center of Specialized Types
of Medical Care (Oncological),
197758, Saint Petersburg, Pesochny-2,
Leningradskaya ul., 68A.
E-mail: vchubenko@me.com.*

L.A. Zagorskaya
Medical Oncologist,
Chemotherapy Department.
e-mail: l.zagorskaya@mail.ru.

V.S. Chubenko
Medical Oncologist,
Chemotherapy Department.
e-mail: v.lukyanchikova@gmail.com.

F.V. Moiseenko
Doctor of Medicine,
Head of Biotherapy Department.
e-mail: moiseenkofv@gmail.com.

N.Kb. Abduloeva
Candidate of Medicine,
Head of Out-Patient Department.
e-mail: abduloeva-n@mail.ru.

A.S. Zhabina
Candidate of Medicine,
Medical Oncologist,
Biotherapy Department.
e-mail: albina_zhabina@inbox.ru.

M.M. Kramchaninov
Medical Oncologist,
Biotherapy Department.
e-mail: Mm90@rambler.ru.

K.V. Shelekhova
Doctor of Medicine,
Head of Pathology Department.
e-mail: kshelekhova@mail.ru.

A.A. Meldo
Candidate of Medicine,
Head of Radiology Department.
e-mail: annaloksbina@yandex.ru.

E.M. Zykov
Head of Isotope Department.
e-mail: Zykov4@yandex.ru.

A.A. Kudryavcev
Surgeon,
Out-Patient Department.
e-mail: ak79213778092@gmail.com.

E.V. Napolskaya
Medical Oncologist,
Out-Patient Department.
e-mail: napev85@gmail.com.

V.M. Moiseyenko
Doctor of Medicine, Professor,
Head of Saint Petersburg Research and Clinical Center
of Specialized Types of Medical Care
(Oncological).
e-mail: moiseyenkou@gmail.com.

Одной из стратегий преодоления возможной резистентности на фоне современного лекарственного лечения является метрономная терапия злокачественных опухолей. Это хроническое непрерывное введение низких доз лекарственных препаратов с целью воздействия как на опухолевые клетки, так и на их микроокружение для того, чтобы изменить естественную историю роста злокачественных опухолей и увеличить продолжительность жизни больных.

Целью работы было изучить эффективность метрономного режима циклофосфида и метотрексата у больных различными злокачественными опухолями.

Материалы и методы. Проанализирован опыт применения схемы метрономной терапии циклофосфамид и метотрексат за 3,5 года в Онкоцентре. Из 678 больных подавляющее большинство (377) составили пациенты старшей возрастной группы. При этом 343 больных находились в ослабленном и тяжелом состоянии (ECOG 2-4). МТ назначалась в различных линиях лечения, но в основном, при развитии резистентности к стандартной терапии (со 2-й и более). С точки зрения нозологии, больные были крайне гетерогенны (рак толстой кишки – 103, рак молочной железы – 84, опухоли головы и шеи – 80, рак легкого – 78 и первично-множественные опухоли – 72). Степень распространения процесса занимала, как правило, 2 и более органов. Чаше встречались аденокарциномы и плоскоклеточный рак.

Результаты. Объективный ответ опухоли на лечение составил 8,1%. При этом стабилизация процесса – 68,9%. Прогрессирование было зарегистрировано в 23% случаях. Медиана времени до прогрессирования составила 7 месяцев. Схема метрономной терапии переносилась удовлетворительно и не имела выраженной клинически значимой токсичности.

Выводы. Работа демонстрирует клиническую эффективность применения метрономного режима циклофосфамид и метотрексат при различных злокачественных новообразованиях.

Ключевые слова: метрономная терапия, стабилизация опухоли, время до прогрессирования, токсичность.

One of the strategies to overcome the resistance to modern drug treatment is the metronomic therapy of the malignant tumors. This is a chronic continuous administration of low doses of the drugs in order to influence both tumor cells and their microenvironment in order to change the natural history of the growth of the malignant tumors and increase the overall survival. The aim was to study the effectiveness of the metronomic regimen of cyclophosphamide and methotrexate in patients with various malignant tumors.

Materials and methods. The experience of the metronomic chemotherapy with cyclophosphamide and methotrexate over 3,5 years in the Oncology Center is analyzed. Of the 678 patients, the vast majority (377) were patients of the older age group. 343 patients were in a poor condition (ECOG 2-4). MT was prescribed in various lines of the treatment, but mainly,

after the development of resistance to the standard treatment (from the 2nd and more). The diagnosis were extremely heterogeneous (colon cancer – 103, breast cancer – 84, head and neck tumors – 80, lung cancer – 78 and primary multiple tumors – 72). Number of metastatic sites were 2 and more organs. Adenocarcinoma and squamous cell carcinoma were more often.

Results. The objective response was 8,1%. Stable disease was 68,9%. Progressive disease was reported in 23% of cases. The median time to progression was 7 months. The metronomic therapy regimen was well tolerated and had no any clinically significant toxicity.

Conclusions. The work demonstrates the clinical effectiveness of the metronomic regimen of cyclophosphamide and methotrexate in various malignant neoplasms.

Keywords: *metronomic chemotherapy, stable disease, time to progression, toxicity.*

Введение

Современные персонифицированные методы лечения, новые схемы лекарственной терапии, а также попытки регуляции функции иммунной системы, безусловно, привели к увеличению продолжительности жизни, а в ряде случаев, и к излечению больных злокачественными новообразованиями. Однако, в целом, несмотря на инновационные подходы и значительные успехи в лечении больных, показатели медианы общей выживаемости достигают 45 месяцев при раке молочной железы [1], 30 месяцев при колоректальном раке [2], 17 месяцев при раке легкого [3], 9 месяцев при раке желудка [4], а при некоторых других опухолях (например, рак поджелудочной железы) не превышают и одного года [5]. Вероятно, это связано с гетерогенностью клеток и отсутствием комплексного подхода в лекарственном лечении злокачественных опухолей, который бы учитывал: 1) кинетику роста (в т. ч. опухолевую эволюцию), 2) микроокружение (опухолевый матрикс), 3) «триггерные» генетические изменения (мутации и нарушения в системе репарации), 4) постоянные константы гомеостаза (кислотность, уровень гликемии), 5) фармакодинамические свойства цитостатиков, 6) эпигенетическую регуляцию, 7) стволовые клетки [6]. Таким образом, вероятно, необходим универсальный метод, применение которого самостоятельно либо в комбинации с существующими технологиями, позволит влиять на каждый параметр с целью преодоления сложившейся или возможной резистентности. Одной из подобных стратегий является метрономная терапия (МТ), т. е. хроническое непрерывное введение низких доз лекарственных препаратов с целью воздействия как на опухолевые клетки, так и на их микроокружение для того, чтобы изменить естественную историю роста злокачественных опухолей и увеличить продолжительность жизни больных [7]. В данной работе мы проанализировали опыт применения низких доз циклофосфамида и метотрексата при различных солидных опухолях.

Материалы и методы

Изучение эффективности и токсичности схемы метрономной химиотерапии (МТ) в рамках ретроспективного анализа было осуществлено на основании данных о 868 больных различными злокаче-

ственными опухолями, получавших стационарное и амбулаторное лечение в Санкт-Петербургском клиническом научно-практическом центре специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (далее Онкоцентр) в период с января 2016 по июнь 2019 года. В процессе исследования проанализировано 678 амбулаторных карт (190 не были доступны анализу), оценены результаты инструментальных и лабораторных обследований.

Во всех 678 наблюдениях диагноз злокачественной опухоли был верифицирован гистологически. Общее состояние больных оценивалось по 5-бальной шкале ECOG. Решение о назначении МТ принималось врачебной комиссией. Все больные перед началом проведения лечения подписывали стандартную форму информированного согласия, принятую в Онкоцентре. Больным осуществлялся ежемесячный клинический осмотр с определением общего статуса по шкале ECOG, подсчет количества лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, определение уровня гемоглобина в периферической крови; мониторинг содержания билирубина и его фракций, креатинина, электролитов, активности трансаминаз в венозной крови. Диагностика гематологических и негематологических побочных эффектов МТ, их коррекция и наблюдение за динамикой осуществлялись постоянно на протяжении всего цикла лечения и в течение 28–30 дней после его окончания. Выраженность осложнений оценивалась в соответствии с критериями NCI CTCAE, vol. 5, 2017. Модификация доз введения цитостатиков производилась в зависимости от степени выраженности побочных эффектов лечения и предусматривала только временную или полную отмену препаратов. Каждые 6–8 недель химиотерапии осуществлялось контрольное измерение всех очагов опухолевого поражения с целью определения эффекта лечения. Оценка результатов терапии проводилась по общепринятым показателям (характер, частота, продолжительность эффекта) в соответствии с рекомендациями RECIST (www.recist.com, vol. 1.1, 2009). Продолжительность лечебного эффекта стандартно определялась как промежуток времени от первого дня лечения до даты регистрации прогрессирования заболевания (время до прогрессирования болезни). Все больные получали следующий метрономный

режим лекарственного лечения: циклофосфамид 50 мг ежедневно в 10:00 внутрь и метотрексат 2,5 мг x 2 раза в день внутрь, 9:00 и 16:00, 2 раза в неделю (без интервала между днями приема препарата).

Основные характеристики больных, получавших метрономную терапию, представлены в таблице 1.

Таблица 1.
Характеристика больных диссеминированными солидными опухолями, получавших метрономную терапию

Характеристика больных	Число (%) n=678
возраст, медиана (лет)	67
колебания возраста (лет)	18–91
до 35 лет	10 (1,4%)
36–65 лет	291 (42,9%)
66–80 лет	309 (45,5%)
старше 80 лет	68 (10,2%)
ПОЛ	
мужской	290 (42,7%)
женский	388 (57,3%)
ЕСОГ	
0	15 (2,2%)
1	320 (47,2%)
2	279 (41,1%)
3	62 (9,1)
4	2 (0,4%)
ЛИНИЯ ТЕРАПИИ (670 больных, у 8 не указана)	
1	117 (17,5%)
2	275 (41%)
3	160 (23,9%)
4	61 (9,1%)
5	27 (4%)
6	26 (3,9%)
7	1 (0,15%)
8	1 (0,15%)
10	1 (0,15%)
11	1 (0,15%)

Как видно из представленной таблицы, назначение МТ производилось пациентам разных возрастных групп от 18 до 91 года, медиана возраста составила 67 лет. Женщинам подобный вид терапии назначался несколько чаще. В основном, общее состояние больных (88,3%) оценивалось как 1–2 балла (по шкале ECOG),

т. е. большинство пациентов имели ограничения в нормальной деятельности и/или активной работе. У 64 больных (9,5%) общее состояние оценивалось как 3 и 4 балла, вследствие проявлений клинических симптомов заболевания либо выраженной сопутствующей патологии.

Необходимо отметить, что перед началом лечения у 587 (86,5%) больных была зарегистрирована IV стадия болезни, у 72 (10,6%) – III, у 17 (2,5%) – II, у 1 (0,01%) – I стадия.

Большинство больных, участвующих в исследовании, были резистентны к стандартным схемам лечения злокачественных опухолей, т. е. метрономный режим чаще всего назначался во 2-й (41%) и 3-й (23,9%) линиях терапии. Особенностью является назначение МТ в качестве первоначального лечения (17,5%). Это связано, преимущественно, с наличием противопоказаний к проведению стандартных схем. В ряде случаев подобный метод был выбран в качестве «режима спасения» у больных в 5-й и последующих линиях терапии ввиду отсутствия общепринятых стандартов.

Назначение МТ осуществлялось пациентам с различными злокачественными новообразованиями. Основную группу составили больные раком толстой кишки – 103 (15,2%), при этом левосторонние опухоли наблюдались у 87 (12,8%), а правосторонние у 16 (2,3%) больных. Кроме того, данный режим активно применялся у больных раком молочной железы – 84 (12,3%), опухолями головы и шеи – 80 (11,8%), а также раком легкого – 78 (11,5%). Особую группу составили больные с первично-множественными опухолями – 72 (10,6%).

Распределение нозологий, по поводу которых проводилась МТ, указано в таблице 2.

Таблица 2.
Распределение больных по нозологическим формам злокачественных новообразований

Диагноз	Число больных
Колоректальный рак	103
Рак молочной железы	84
Опухоли головы и шеи	80
Рак легкого	78
Первично-множественные опухоли (ПМО)	72
Рак желудка	31
Опухоли кожи, костей и мягких тканей	31
Лимфопролиферативные заболевания	28
Рак шейки матки	25
Рак яичников	20

Рак мочевого пузыря	19
Рак тела матки	19
Рак предстательной железы	14
Рак желчевыводящих протоков	9
Рак пищевода	8
Рак поджелудочной железы	8
Лейомиосаркома тела матки	6
Опухоли невыясненной первичной локализации (ОНПЛ)	5
Карциносаркома матки	4
Мезотелиома плевры	4
Тимическая карцинома	4
Гранулезоклеточная опухоль яичников	3
Рак почки	3
Рак анального канала	2
Рак большого дуоденального сосочка	2
Рак лоханки почки	2
Рак маточной трубы	2
Рак надпочечника	2
Гемангиоэпителиома легких	1
Нейроэндокринная опухоль	1
Пограничная опухоль яичников	1
Рак влагалища	1
Рак вульвы	1
Рак двенадцатиперстной кишки	1
Рак печени	1
Рак полового члена	1
Саркома легкого	1
Саркома тела матки	1
ВСЕГО	678

Распределение больных по числу и локализации метастазов представлено в таблице 3.

Таблица 3.

Распределение больных по числу пораженных органов

Локализация метастазов	Число больных (%)
1	74 (10,9%)
2	291 (42,9%)
3	231 (34,4%)
4	74 (10,9%)
5	8 (0,9%)
ВСЕГО	678 (100%)

При этом у 188 (14,7%) больных регистрировались метастазы в печени. Из них 14 (7,4%) имели изолированное поражение. 265 (39%) больных наблюдались с метастазами в легкие. Из них у 12 (3,2%) было зафиксировано изолированное поражение. У 642 (94,6%) больных регистрировались множественные метастазы. Интересно отметить следующие возможные варианты локализации отдаленных очагов: 261 (38,5%) – л/у, 125 (18,4%) – л/у и брюшина, 74 (10,9%) – л/у и кости, 22 (3,2%) – л/у и кожа, 14 (2%) – л/у и плевра, 12 (1,7%) – только кости, 23 (3,3%) – метастазы в головной мозг.

Распределение больных по гистологической форме заболевания представлено в таблице 4.

Степень дифференцировки опухоли была в среднем 2 (от 1 до 5). Показатель Ki67 был определен у 71 больного и составил 45% (от 7 до 100%).

Хирургический метод лечения до начала МТ был применен у 383 (56,4%) больных. Лучевая терапия в качестве адъювантной, лечебной и паллиативной опции лечения регистрировалась у 205 (30,2%) больных.

При статистической обработке результатов использовали методы вариационной статистики с применением пакетов статистической программы SPSS 23,0 for MAC.

Результаты

Анализ эффективности МТ был проведен у 486 (71,7%) из 678 больных. 184 пациентам терапия по схеме CM была назначена, но контрольной оценки опухоли и осмотра в Онкоцентре не проводилось. Объективный ответ (ОО) опухоли на фоне МТ представлен в таблице 5.

Как видно из представленных данных, у большинства больных при первой оценке эффекта наблюдалась стабилизация процесса (68,9%). При этом чаще всего достижение положительного эффекта наблюдалось в 1-й и 2-й линиях лечения. Распределение объективного ответа в зависимости от линии лечения представлено в таблице 6.

Полный регресс опухоли на лечение был зарегистрирован у 2 больных раком молочной железы в 1-й и 2-й линиях терапии и у 1 больного неходжкинской лимфомой во 2-й линии лечения.

Медиана времени до прогрессирования у больных на фоне метронормальной терапии составила 7 месяцев (от 1 до 46 месяцев). Данные представлены на рис. 1.

Важно отметить, что время до прогрессирования коррелировало с объективным ответом опухоли на лечение. Медиана ВДП на фоне полного регресса опухоли составила 16 месяцев, частичного регресса – 14 месяцев, стабилизации – 8 месяцев, прогрессирования – 2 месяца (фактически первая оценка опухоли на лечение). Данные представлены на рисунке 2.

Интересно отметить, что наибольшая продолжительность эффекта наблюдалась при стабилизации опухоли. У 125 (25,7%) больных был зарегистрирован

Таблица 4.

Распределение больных по гистологической характеристике опухоли

Гистологическое исследование	Число	Из них
Аденокарцинома	376	серозная – 20, эндометриоидная – 13, перстневидноклеточный -5, муцинозная – 2, саркоматоидная – 1
Плоскоклеточный	153	
Саркомы	41	лейомиосаркома – 12, карциносаркома – 5, остеогенная саркома – 4, саркома – 3, саркома Капоши – 2, эндометриальная стромальная опухоль – 2, ангиосаркома – 1, гемангиоэндотелиома – 1, опухоль из оболочек периферических нервов – 2, липосаркома – 1, миксофибросаркома – 1, недифференцированная саркома – 1, плеоморфная саркома – 1, хондросаркома – 1, фиброзная гистиоцитома – 1, солитарная фиброзная опухоль – 1, эпителиоидная саркома – 1, саркома Юинга – 1
Уротелиальный	30	
В-клеточная крупноклеточная лимфома	18	В-клеточная крупноклеточная лимфома GCB-тип – 2, В-клеточная крупноклеточная лимфома non-GCB – 2
Мелкоклеточный	17	
Крупноклеточный нейроэндокринный	6	нейроэндокринный – 1
Мезотелиома	4	
Меланома	4	
Базально-клеточный рак	3	
Гранулезоклеточная опухоль	3	
Грибовидный микоз	3	
Лимфома Ходжкина	3	
Индолентные лимфомы	3	лимфома маргинальной зоны – 1, MALT-лимфома – 1, фолликулярная лимфома – 1
Адренкортикальный рак	2	
Медулярный	2	
Светлоклеточный рак	2	
Т-клеточная лимфома	2	Анапластическая – 1
Гепатоцеллюлярный	1	
Немелкоклеточный рак	1	
Папиллярный	1	
Пограничная опухоль яичников	1	
Саркоматоидный почечноклеточный рак	1	
Тимическая карцинома	1	
ВСЕГО	678	

эффект более 6 месяцев, а у 37 (7,7%) больных – более 12 месяцев. Продолжительность эффекта у 3 больных с полным регрессом составила 11, 16 и 32 месяца, соответственно.

Таблица 5.

Эффективность МТ по схеме СМ у больных солидными опухолями

Объективный ответ	Число (%)
Полный регресс (ПР)	3 (0,6%)
Частичный регресс (ЧР)	36 (7,5%)
Стабилизация (СТ)	335 (68,9%)
Прогрессирование (ПРОГ)	112 (23%)
ВСЕГО	486 (100%)

Причины завершения МТ указаны в таблице 7. Анализ произведен у 289 (59,4%) из 486 больных. Остальные больные либо продолжают терапию на момент анализа – 120 (24,6%), либо после достижения

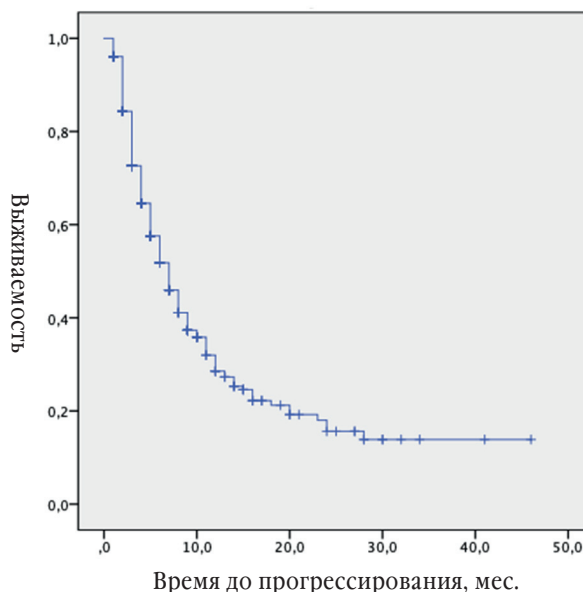


Рис. 1. Медиана времени до прогрессирования у больных на фоне метромной терапии

Таблица 6.

Эффективность МТ по схеме СМ в зависимости от линии терапии

	Не применимо	ПР	ПРОГ	ЧР	СТ
Линия МТ	Число	Число	Число	Число	Число
1	29 (15,7%)	1 (33,3%)	10 (8,9%)	16 (44,4%)	61 (18,2%)
2	71 (38,5%)	2 (66,7%)	48 (42,8%)	9 (25%)	145 (43,2%)
3	52 (28,2%)	0	33 (29,4%)	5 (13,9%)	70 (20,9%)
4	18 (9,7%)	0	9 (8%)	0	34 (10,1%)
5	6 (3,2%)	0	5 (4,4%)	3 (8,3%)	13 (3,8%)
6	8 (4,7%)	0	6 (5,3%)	2 (5,6%)	10 (2,9%)
7	0	0	0	0	1 (0,45%)
8	0	0	0	0	1 (0,45%)
10	0	0	1 (1,2%)	0	0
11	0	0	0	1 (2,8%)	0
ВСЕГО	184 (100%)	3 (100%)	112 (100%)	36 (100%)	335 (100%)

Таблица 7.

Причины отмены схемы СМ

Причина отмены	Число (%)
Самостоятельно	1 (0,3%)
Максимальный эффект (стабилизация по решению врача)	1 (0,3%)
прогрессирование	261 (90,3%)
Частичный регресс	1 (0,3%)
Стабилизация	4 (1,3%)
Токсичность	21 (7,2%)
ВСЕГО	289 (100%)

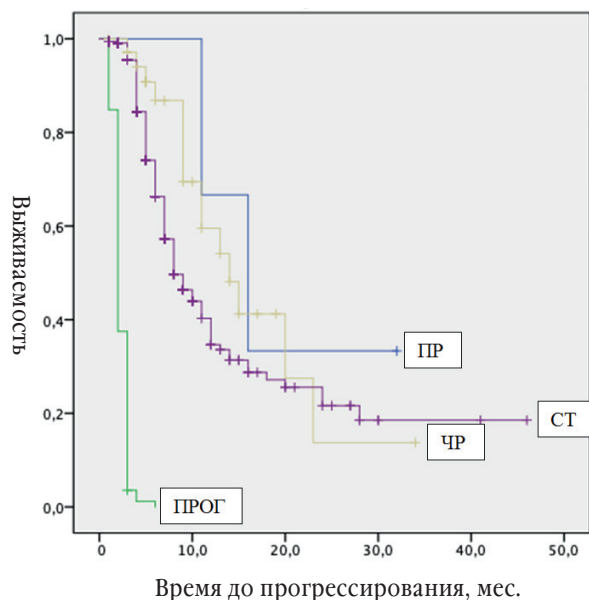


Рис. 2. Медиана времени до прогрессирования у больных на фоне метронимной терапии в зависимости от объективного ответа

максимального эффекта пациенты в Онкоцентр не обращались – 77 (15,8%).

Как видно из таблицы, основной причиной завершения МТ было прогрессирование процесса (90,3%). Необходимо отметить, что 1 больному, 82 лет, раком молочной железы после достижения частичного регресса на фоне 1-й линии по схеме СМ выполнена полная циторедуктивная операция.

Токсичность МТ представлена в таблицах 8 и 9.

Таблица 8.
Гематологическая токсичность химиотерапии по схеме СМ

Гематологические осложнения	1–2 степени	3–4 степени
анемия	17 (3,5%)	10 (2%)
лейкопения	14 (2,8%)	5 (1%)
нейтропения	9 (1,8%)	2 (0,4%)
панцитопения	0	1 (0,2%)
тромбоцитопения	7 (1,4%)	3 (0,6%)
фебрильная нейтропения	0	2 (0,4%)
ВСЕГО	47 (9,6%)	23 (4,7%)

Гематологическая токсичность наблюдалась в 70 случаях (14,4%), а негематологическая – 39 (8%). После временного прекращения терапии показатели крови восстанавливались до нормальных значений. При этом клинически значимые осложнения со стороны крови регистрировались лишь у 4,7% больных, а негематологические осложнения – у 2%. В конечном счете, они явились одной из причин отмены МТ.

Таблица 9.
Негематологическая токсичность химиотерапии по схеме СМ

Негематологические осложнения	1–2 степени	3–4 степени
астения	1 (0,2%)	1 (0,2%)
болевого синдром	2 (0,4%)	3 (0,6%)
гематурия	1 (0,2%)	0
геморрагический цистит	3 (0,6%)	0
диарея	1 (0,2%)	0
рвота	4 (0,8%)	0
тошнота	4 (0,8%)	0
ладонноподошвенный синдром	1 (0,2%)	0
острая внебольничная пневмония	0	3 (0,6%)
повышение АД	1 (0,2%)	0
острый коронарный синдром	0	1 (0,2%)
острый пиелонефрит 2 ст.	1 (0,2%)	0
периферическая нейропатия 1 ст.	2 (0,4%)	0
повышение трансаминаз	8 (1,6%)	2 (0,4%)
ВСЕГО	29 (5,9%)	10 (2%)

Интересно отметить тот факт, что медиана времени до прогрессирования не изменялась при отмене либо временном прекращении МТ.

Обсуждение

В данной работе мы проанализировали опыт применения схемы МТ циклофосфамид и метотрексат за 3,5 года в Онкоцентре. Из 678 больных подавляющее большинство (377) составили пациенты старшей возрастной группы. При этом 343 больных находились в ослабленном и тяжелом состоянии (ECOG 2–4). МТ назначалась в различных линиях лечения, но в основном, при развитии резистентности к стандартной терапии (со 2-й и более). С точки зрения нозологии, больные были крайне гетерогенны. Основной контингент составили пациенты раком толстой кишки, раком молочной железы, опухолями головы и шеи, раком легкого и ПМО. Степень распространения процесса занимала, как правило, 2 и более органов. Чаще встречались аденокарциномы и плоскоклеточный рак.

Объективный ответ опухоли на лечение составил 8,1%. При этом стабилизация процесса – 68,9%. Прогрессирование было зарегистрировано в 23% случаев. Низкий уровень объективного ответа до-

статочно ожидаем, принимая во внимание дозу и, соответственно, механизм действия используемых лекарственных препаратов. В этом, вероятно, недостаток проведенных международных исследований, в которых в качестве первичной цели лечения оценивался ОО [8]. В этой связи стабилизация процесса становится более важным суррогатным маркером эффективности МТ. При этом принципиальное значение приобретает длительность стабилизации, которая коррелирует и с временем до прогрессирования опухоли, что, в конечном счете, по-видимому, может служить и суррогатным маркером общей выживаемости. По данным литературы этому фактору уделяется небольшое внимание и в опубликованных клинических исследованиях оценивается недостаточно [9]. Наши результаты демонстрируют, что треть ослабленных больных, резистентных к стандартной терапии, со стабильным объемом опухоли имеют время до прогрессирования более 6 месяцев. Без лечения в подобной ситуации медиана ВДП составляет 2–3 месяца.

Особенностью является эффективность МТ независимо от линии ее применения. В нашей работе это наблюдалось с 1-й по 11-ю линию лекарственного лечения. Возможно, это связано с различными механизмами действия низких доз цитостатиков и преодолением приобретенной резистентности за счет влияния на микроокружение опухоли [10].

Эффективность схемы циклофосфамид и метотрексат при различных нозологических формах опухоли отражает универсальность подобного ме-

тода. В большинстве исследований МТ, по данным литературы, применяются препараты в низких дозах при тех же локализациях, где они эффективны и в стандартном режиме (например, циклофосфамид изучается при раке молочной железы и не используется при колоректальном раке или раке желудка) [11]. В нашей работе эффективность (ЧР+СТ) схемы СМ при колоректальном составила 47,5% (у 49 больных из 103).

Схема СМ, в целом, переносится удовлетворительно и не имеет выраженной клинически значимой токсичности, что соответствует данным литературы [12]. При этом в нашей работе токсичность явилась причиной отмены лечения у 21 больного (7,2%). В основном это связано с гематологическими осложнениями (фебрильной нейтропенией) и печеночной недостаточностью (повышение уровня трансаминаз).

Заключение

Таким образом, работа демонстрирует клиническую эффективность применения метронормного режима циклофосфамид и метотрексат при различных злокачественных новообразованиях. При этом в ряде случаев достигается длительная стабилизация процесса, которая может быть вероятным суррогатным маркером общей выживаемости. Безусловно, для определения механизма действия МТ, ее влияния на процессы лекарственной резистентности и поиска предиктивных биомаркеров эффективности необходимы дополнительные трансляционные и клинические исследования.

Список литературы

1. *Sambi M., Qorri B., Harless W., Szewczuk M.R.* Therapeutic Options for Metastatic Breast Cancer // *Adv Exp Med Biol.* – 2019. – Vol. 1152. – P. 131–172.
2. *Stern B., McGarrity T., Baker M.* Incorporating Colorectal Cancer Genetic Risk Assessment into Gastroenterology Practice // *Curr Treat Options Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 18.
3. *Ramanathan K., Shanthi V., Maiti S., Shin W.H., Kihara D.* Current progress and future perspectives of polypharmacology: From the view of non-small cell lung cancer // *Semin Cancer Biol.* – 2019. – Vol. 4. – pii: S1044-579X(19)30148-8.
4. *Bonelli P., Borrelli A., Tuccillo F.M., Silvestro L., Palaia R., Buonaguro F.M.* Precision medicine in gastric cancer // *World J Gastrointestinal Oncol.* – 2019. – Vol. 15. – № 11. – P. 804–829.
5. *Lai E., Puzzone M., Ziranu P., Pretta A., Impera V., Mariani S., Liscia N., Soro P., Musio F., Persano M., Donisi C., Tolu S., Balconi F., Pireddu A., Demurtas L., Pusceddu V., Camera S., Sclafani F., Scartozzi M.* New therapeutic targets in pancreatic cancer // *Cancer Treat Rev.* – 2019. – Vol. 11. – № 81.
6. *Vasan N., Baselga J., Hyman D.M.* A view on drug resistance in cancer // *Nature.* – 2019. – Vol. 11. – № 575. – P. 299–309.
7. *Simsek C., Esin E., Yalcin S.* Metronomic Chemotherapy: A Systematic Review of the Literature and Clinical Experience // *J Oncol.* – Vol. 3.
8. *Gnoni A., Silvestris N., Licchetta A., Santini D., Scartozzi M., Ria R., Pisconti S., Petrelli F., Vacca A., Lorusso V.* Metronomic chemotherapy from rationale to clinical studies: a dream or reality? // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2015. – Vol. 7. – № 95. – P. 46–61.
9. *Lien K., Georgsdottir S., Sivanathan L., Chan K., Emmenegger U.* Low-dose metronomic chemotherapy: a systematic literature analysis // *Eur J Cancer.* – 2013. – Vol. 11. – № 49. – P. 3387–3395.
10. *Kim J.Y., Kim Y.M.* Tumor endothelial cells as a potential target of metronomic chemotherapy // *Arch Pharm Res.* – 2019. – Vol. 1. – № 42. – P. 1–13.

11. Cazzaniga M.E., Cortesi L., Ferzi A., Scaltriti L., Cicchiello F., Ciccarese M., Torre S.D., Villa F., Giordano M., Verusio C., Nicolini M., Gambaro A.R., Zanlorenzi L., Biraghi E., Casini E., Legramandi L., Rulli E. Metronomic Chemotherapy in Triple-Negative Metastatic Breast Cancer: The Future Is Now? // Int J Breast Cancer. – 2017.
12. Dalglish A.G., Stern P.L. The failure of radical treatments to cure cancer: can less deliver more? // Ther Adv Vaccines Immunother. – 2018. – Vol. 12. – № 6. – P. 69–76.

References

1. Sambi M., Qorri B., Harless W., Szewczuk M.R. Therapeutic Options for Metastatic Breast Cancer. Adv Exp Med Biol. 2019; 1152: 131-172.
2. Stern B., McGarrity T., Baker M. Incorporating Colorectal Cancer Genetic Risk Assessment into Gastroenterology Practice. Curr Treat Options Gastroenterol. 2019; 18. doi: 10.1007/s11938-019-00267-w.
3. Ramanathan K., Shanthi V., Maiti S., Shin W.H., Kibara D. Current progress and future perspectives of polypharmacology: From the view of non-small cell lung cancer. Semin Cancer Biol. 2019; 4: pii: S1044-579X(19)30148-8. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.10.019.
4. Bonelli P., Borrelli A., Tuccillo F.M., Silvestro L., Palaia R., Buonaguro F.M. Precision medicine in gastric cancer. World J Gastrointestinal Oncol. 2019; 15(11): 804-829.
5. Lai E., Puzzone M., Zirano P., Pretta A., Impera V., Mariani S., Liscia N., Soro P., Musio F., Persano M., Donisi C., Tolu S., Balconi F., Pireddu A., Demurtas L., Pusceddu V., Camera S., Sclafani F., Scartozzi M. New therapeutic targets in pancreatic cancer. Cancer Treat rev. 2019; 11(81). doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101926.
6. Vasan N., Baselga J., Hyman D.M. A view on drug resistance in cancer. Nature. 2019; 11(575): 299-309.
7. Simsek C., Esin E., Yalcin S. Metronomic Chemotherapy: A Systematic Review of the Literature and Clinical Experience. J Oncol; 3. doi: 10.1155/2019/5483791.
8. Gnoni A., Silvestris N., Licchetta A., Santini D., Scartozzi M., Ria R., Pisconti S., Petrelli F., Vacca A., Lorusso V. Metronomic chemotherapy from rationale to clinical studies: a dream or reality? Crit rev Oncol Hematol. 2015; 7(95): 46-61.
9. Lien K., Georgsdottir S., Sivanathan L., Chan K., Emmenegger U. Low-dose metronomic chemotherapy: a systematic literature analysis. Eur J Cancer. 2013; 11(49): 3387-3395.
10. Kim J.Y., Kim Y.M. Tumor endothelial cells as a potential target of metronomic chemotherapy. Arch Pharm Res. 2019; 1(42): 1-13.
11. Cazzaniga M.E., Cortesi L., Ferzi A., Scaltriti L., Cicchiello F., Ciccarese M., Torre S.D., Villa F., Giordano M., Verusio C., Nicolini M., Gambaro A.R., Zanlorenzi L., Biraghi E., Casini E., Legramandi L., Rulli E. Metronomic Chemotherapy in Triple-Negative Metastatic Breast Cancer: The Future Is Now? Int J Breast Cancer. 2017. doi: 10.1155/2017/1683060.
12. Dalglish A.G., Stern P.L. The failure of radical treatments to cure cancer: can less deliver more? Ther Adv Vaccines Immunother. 2018; 12(6): 69-76.