

УДК 615.28:616-092

DOI: 10.37482/2687-1491-Z151

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВВЕДЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ
С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ
В МЕТРОНОМНОМ РЕЖИМЕ (обзор)**

*М.С. Алхусейн-Кулягинова** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5123-5289>

*Е.М. Котиева** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8799>

*В.М. Котиева** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1783-1073>

*М.Ш. Абоу Алоу** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5573-1183>

*М.А. Додохова** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3104-827X>

*И.М. Котиева** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>

*Ростовский государственный медицинский университет
(г. Ростов-на-Дону)

Химиотерапия – один из основных методов лечения злокачественных новообразований. Классические режимы введения химиотерапевтических средств сопровождаются выраженными побочными эффектами, что обуславливает поиск рационального способа введения для повышения эффективности химиотерапии и уменьшения побочных действий препаратов. Разработка новых противоопухолевых лекарственных средств обязательно включает испытания их фармакологической активности при различных режимах введения. На этапе доклинического изучения новых соединений с предполагаемым противоопухолевым действием подбор оптимальной схемы применения также становится актуальной задачей междисциплинарных исследований. В статье приведен анализ публикаций о возможности и эффективности использования метрономного режима введения противоопухолевых препаратов в клинической практике и доклинических исследованиях в зависимости от их патогенетического механизма действия. Результаты исследований показывают, что метрономный режим введения противоопухолевых и антиметастатических лекарственных препаратов, безусловно, является рациональным способом решения проблемы тяжести побочных эффектов и плохой переносимости лекарственной терапии злокачественных новообразований. При этом наибольшая противоопухолевая эффективность в метрономном режиме достигается при комбинированном введении соединений с различным механизмом действия. В доклинических исследованиях препаратов с предполагаемым противоопухолевым эффектом следует придерживаться основных принципов разработки метрономного режима введения: 1) на этапе тестирования новых соединений целесообразно проводить скрининговое введение их в малых дозах на фоне

Ответственный за переписку: Додохова Маргарита Авдеевна, адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; e-mail: dodohova@mail.ru

Для цитирования: Алхусейн-Кулягинова М.С., Котиева Е.М., Котиева В.М., Абоу Алоу М.Ш., Додохова М.А., Котиева И.М. Патогенетические аспекты введения соединений с предполагаемым противоопухолевым действием в метрономном режиме (обзор) // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 3. С. 341–350. DOI: 10.37482/2687-1491-Z151

терапии известным противоопухолевым препаратом; 2) подбор минимальной дозы нового соединения можно осуществлять расчетным способом, с учетом его максимально переносимой дозы (первоначальная ориентировочная серия введения в размере 1/10 максимально переносимой дозы).

Ключевые слова: метрономный режим, химиотерапия злокачественных новообразований, противоопухолевые лекарственные препараты, доклинические исследования, механизм действия.

Согласно отчетам региональных специализированных учреждений, в 2021 году в Российской Федерации выявлено 580 415 новых случаев злокачественных опухолей. Прирост данного показателя по сравнению с 2020 годом составил 4,4 % [1].

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, медианы общей выживаемости не превышают и одного года [2].

Одним из основных методов лечения злокачественных новообразований служит химиотерапия. Классические режимы введения химиотерапевтических средств сопровождаются выраженными побочными эффектами, поэтому, наряду с поиском новых противоопухолевых лекарственных средств, приоритетной задачей междисциплинарных исследований в области экспериментальной онкологии является выбор рационального режима введения тестируемых соединений, который может повысить эффективность химиотерапии и уменьшить побочные действия препаратов. Потенциально эффективным способом введения противоопухолевых и антиметастатических лекарственных препаратов можно считать метрономный режим [3, 4].

Цель данной статьи – анализ исследований о возможности и эффективности применения метрономного режима введения противоопухолевых препаратов с различным патогенети-

ческим механизмом действия в клинической практике, а также на этапе доклинического изучения новых препаратов.

Метрономная химиотерапия представляет собой регулярное, на протяжении длительного периода времени введение противоопухолевых и антиметастатических лекарственных препаратов в дозах, значительно меньших максимально переносимых [4, 5]. Поскольку химиотерапевтические агенты вводятся часто и в очень низких дозах, такой режим обуславливает минимальные побочные эффекты и низкую вероятность развития лекарственной устойчивости [6].

Еще в 1991 году R.S. Kerbel обосновал успешность применения метрономного режима снижением неоваскулогенеза в опухолевой ткани [7]. В основе противоопухолевого эффекта метрономной химиотерапии рассматривалось прямое воздействие на эндотелий опухолевых сосудов [8]. Было показано, что рост опухоли и метастазирование зависят от ее способности к ангиогенезу. Антиангиогенная эффективность классических цитотоксических агентов, таких как циклофосфамид, метотрексат, таксол и другие препараты, может быть повышена путем изменения схемы введения дозы. Наиболее эффективное влияние на опухолевидную ткань при метрономном режиме оказывали цитостатики, действующие на эндотелий сосудов опухоли [9–11].

Следующим этапом изучения нового режима введения стал анализ его воздействия на активность метастазирования. Исследования выявили, что потенциал метрономной химиотерапии, особенно в сочетании с лекарственным средством, направленным на сосудистый эндотелиальный фактор роста опухоли, для успеш-

ного лечения распространенного метастатического заболевания чрезвычайно высок [6].

Метрономная химиотерапия нацелена на опухолевые эндотелиальные клетки и циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники, приводя к бездействию опухоли посредством антиангиогенеза. За последние 10 лет несколько исследований подчеркнули влияние метрономного протокола введения на микроокружение опухоли и ангиогенез и продемонстрировали его потенциал в качестве механизма переключения опухолевой ткани из проангиогенного в антиангиогенное состояние [12].

Хотя доклинические исследования особенностей эндотелиальных клеток, связанных с ангиогенезом, *in vitro*, а также антиангиогенных и противоопухолевых эффектов метрономной химиотерапии *in vivo* дали ценную информацию, клинические испытания этого типа терапии были менее успешными в отношении ингибирования роста опухоли [11].

Метрономная химиотерапия оказывает не только прямое влияние на опухолевые клетки, но и воздействует на клеточное микроокружение, ингибируя опухолевый ангиогенез или стимулируя иммунный ответ [13], а также нарушает функции стволовых клеток опухоли и модулирует микробиом опухоли и хозяина [14].

Накопление дозы, приводящее к непереносимым побочным эффектам, при метрономном режиме введения происходит редко, поэтому химиотерапевтическое средство можно назначать в течение более длительных периодов времени [15].

Введение противоопухолевых лекарственных средств длительно в минимальных дозах было подробно изучено при местно-регионарной распространенной карциноме носоглотки [16], метастатическом трижды негативном раке молочной железы [17, 18], злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта [19], рецидивирующем раке яичников [20], немелкоклеточном раке легкого [21, 22], распространенном гепатоцеллюлярном раке [23], плоскоклеточном раке полости рта [24], рецидивирующем раке шейки матки [25], рас-

пространенной саркоме мягких тканей [26], плоскоклеточном раке пищевода [27], распространенном раке поджелудочной железы [28] и злокачественных новообразованиях других локализаций [29, 30].

С точки зрения доказательной медицины самой большой надежностью результатов обладают рандомизированные исследования, результаты которых получены параллельно на большом фактическом материале. Такие исследования уже проведены на пациентах с карциномой носоглотки и раком молочных желез [16, 17].

Большим коллективом авторов (Y.-P. Chen et al.) [16] в 14 больницах Китая выполнено открытое рандомизированное контролируемое исследование 3-й фазы по выявлению противоопухолевой эффективности метрономного капецитабина в параллельных группах. Пациенты (в возрасте 18–65 лет) с гистологически подтвержденным локорегионарно-распространенным раком носоглотки высокого риска (стадия III-IVA, исключая болезнь T3-4N0 и T3N1), без локорегионарного заболевания или отдаленных метастазов после окончательной химиолучевой терапии, имеющие по шкале Восточной кооперативной онкологической группы статус 0 или 1, с достаточными гематологической, почечной и печеночной функциями, а также те, кто получил последнюю дозу лучевой терапии за 12–16 недель до рандомизации, были рандомизированы (1:1) для приема перорального метрономного капецитабина. Выживаемость в течение 3 лет была значительно выше в группе метрономного капецитабина (85,3 % (95% ДИ: 80,4–90,6)), чем в группе стандартной терапии (75,7 % (95% ДИ: 69,9–81,9)), со стратифицированным коэффициентом риска 0,50 (95% ДИ: 0,32–0,79; $p = 0,0023$). Нежелательные явления 3-й степени были зарегистрированы у 35 (17 %) из 201 пациента в группе метрономного капецитабина и у 11 (6 %) из 200 пациентов в группе стандартной терапии; ладонно-футовый синдром был наиболее частым нежелательным явлением, связанным с приемом капецитабина (18 (9 %) пациентов имели ладонно-футовый

синдром 3-й степени). У одного (<1 %) пациента в группе метрономного капецитабина наблюдалась нейтропения 4-й степени. Ни в одной из групп не было зарегистрировано ни одного случая смерти, связанной с лечением.

Итальянскими коллегами (M.E. Cazzaniga et al.) было проведено многоцентровое ретроспективное когортное исследование VICTOR-6 [17], в котором собраны данные о пациентах с метастатическим раком молочной железы, получавших метрономную химиотерапию (капецитабин) или наблюдение (группа стандартной терапии) в период с 2011 по 2016 год. Общий уровень ответа и уровень контроля заболевания – 17,5 и 64,9 % соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования и общая выживаемость составляли 6,0 месяцев (95% ДИ: 4,9–7,2) и 12,1 месяца (95% ДИ: 9,6–16,7). Медиана безрецидивной выживаемости – 6,1 месяца (95% ДИ: 4,0–8,9) для схем на основе метрономной химиотерапии и 5,3 месяца (95% ДИ: 4,1–9,5) для стандартных схем.

Оба исследования с уровнем доказательности А были проведены с использованием капецитабина, который относится к производным фторпиримидина карбамата (антиметаболит). В организме лекарственное средство превращается в 5-фторурацил (5-ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму. Образование 5-ФУ из капецитабина происходит в ткани опухоли (под действием опухолевого ангиогенного фактора тимидинфосфорилазы), что сводит к минимуму системное воздействие 5-ФУ на здоровые ткани организма.

Именно с этим механизмом селективного накопления в опухолевой ткани и связывают исследователи многообещающие результаты применения капецитабина в метрономном режиме введения.

В сравнении с традиционными схемами введения противоопухолевых препаратов метрономный способ продемонстрировал меньшую токсичность. Однако в качестве монотерапии метрономная химиотерапия не дала убедительных результатов в клинических испытаниях. Исследования показали, что терапевтические

подходы, предполагающие сочетание антиангиогенной метрономной терапии с традиционной радио-/химиотерапией и/или адресной доставкой химиотерапевтических агентов в опухолевые ткани, демонстрируют потенцирование общего эффекта [30, 31].

Совместное с введением противоопухолевых препаратов лечение антиоксидантом или включение антиоксидантов в химиотерапевтический носитель часто значительно влияет на результат метрономной монокимиотерапии (модулирование ангиогенеза) *in vivo*. Этот «метрономный фактор химиотерапевтического носителя» заслуживает дальнейшего изучения, как и антагонистические эффекты, наблюдаемые после метрономного лечения комбинацией стандартных химиотерапевтических препаратов *in vivo* [11].

Согласно последним исследованиям, высокую эффективность при комбинированном введении в метрономном режиме показали практически все известные химиотерапевтические лекарственные препараты с различными механизмами действия [32–34], а не только те, которые проявляют антинеоваскулогенное и иммуномодулирующее действие, как было показано ранее.

Метрономная химиотерапия в значительной степени эмпирична с точки зрения оптимальной дозы и схемы введения препаратов, поэтому более глубокое знание фармакокинетики такой химиотерапии имеет решающее значение для будущего успеха этой стратегии лечения. В традиционной химиотерапии максимально переносимая доза считается базой для расчета доз препарата. Данные литературы о высоком курсовом дозировании могут быть основой и при математическом и эмпирическом подборе доз для метрономного режима [16].

В заключение необходимо отметить, что метрономный режим введения противоопухолевых и антиметастатических лекарственных препаратов, безусловно, является рациональным способом решения проблемы тяжести побочных эффектов и плохой переносимости лекарственной терапии злокачественных ново-

образований. Наибольшая противоопухолевая эффективность в метрономном режиме достигается при комбинированном введении соединений с различным механизмом действия. В доклинических исследованиях препаратов с предполагаемым противоопухолевым действием следует придерживаться основных принципов разработки метрономного режима введения: 1) на этапе тестирования новых соединений противоопухолевого действия целесообразно проводить скрининговое введение их в малых дозах на фоне терапии известным противоопухолевым препаратом; 2) подбор

минимальной дозы нового соединения можно осуществлять расчетным путем с учетом максимально переносимой его дозы, с первоначальной ориентировочной серией введения 1/10 максимально переносимой дозы.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Фонда содействия инновациям (программа «УМНИК», проект «Разработка способа потенцирования эффективности цисплатина введением гибридных оловоорганических соединений в эксперименте»).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – фил. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
2. Чубенко В.А., Загорская Л.А., Чубенко В.С., Моисеенко Ф.В., Абдулова Н.Х., Жабина А.С., Крамчанинов М.М., Шелехова К.В., Мелдо А.А., Зыков Е.М., Кудрявцев А.А., Напольская Е.В., Моисеенко В.М. Метрономная терапия: место в лечении злокачественных опухолей // *Практ. онкология*. 2019. Т. 20, № 4. С. 289–298. DOI: [10.31917/2004289](https://doi.org/10.31917/2004289)
3. Федянин М.Ю., Покатаев И.А., Тюлядин С.А. Метрономные режимы химиотерапии в онкологии // *Онкол. колопроктология*. 2016. Т. 6, № 1. С. 27–35. DOI: [10.17650/2220-3478-2016-6-1-27-35](https://doi.org/10.17650/2220-3478-2016-6-1-27-35)
4. Додохова М.А., Алхусейн-Кулягинова М.С., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р. Влияние цисплатина и гибридного оловоорганического соединения в малых дозах на рост и метастазирование эпидермоидной карциномы Lewis в эксперименте // *Эксперим. и клин. фармакология*. 2021. Т. 84, № 8. С. 32–35. DOI: [10.30906/0869-2092-2021-84-8-32-35](https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-8-32-35)
5. Wysocki P.J., Lubas M.T., Wysocka M.L. Metronomic Chemotherapy in Prostate Cancer // *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11, № 10. Art. № 2853. DOI: [10.3390/jcm11102853](https://doi.org/10.3390/jcm11102853)
6. Maiti R. Metronomic Chemotherapy // *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2014. Vol. 5, № 3. P. 186–192. DOI: [10.4103/0976-500X.136098](https://doi.org/10.4103/0976-500X.136098)
7. Kerbel R.S. Inhibition of Tumor Angiogenesis as a Strategy to Circumvent Acquired Resistance to Anti-Cancer Therapeutic Agents // *Bioessays*. 1991. Vol. 13, № 1. P. 31–36. DOI: [10.1002/bies.950130106](https://doi.org/10.1002/bies.950130106)
8. 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. Vol. 105, № 8. P. 1045–1047. DOI: [10.1172/JCI9872](https://doi.org/10.1172/JCI9872)
9. Qiu H., Wang G.-M. A New Treatment Protocol Targeting Tumor Vasculature – Metronomic Chemotherapy Combined Radiotherapy // *Ai Zheng*. 2007. Vol. 26, № 12. P. 1392–1396.
10. Хачатрян Л.А., Щербаков А.П., Чиквина И.И., Николаева Д.М. Новые подходы к решению старой проблемы // *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022. Т. 21, № 1. С. 122–135. DOI: [10.24287/1726-1708-2022-21-1-122-135](https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-1-122-135)
11. Norrby K. Metronomic Chemotherapy and Anti-Angiogenesis: Can Upgraded Pre-Clinical Assays Improve Clinical Trials Aimed at Controlling Tumor Growth? // *APMIS*. 2014. Vol. 122, № 7. P. 565–579. DOI: [10.1111/apm.12201](https://doi.org/10.1111/apm.12201)
12. Kim J.Y., Kim Y.-M. Tumor Endothelial Cells as a Potential Target of Metronomic Chemotherapy // *Arch. Pharmacol. Res.* 2019. Vol. 42, № 1. P. 1–13. DOI: [10.1007/s12272-018-01102-z](https://doi.org/10.1007/s12272-018-01102-z)

13. *Allegrini G., Falcone A., Fioravanti A., Barletta M.T., Orlandi P., Loupakis F., Cerri E., Masi G., Di Paolo A., Kerbel R.S., Danesi R., Del Tacca M., Bocci G.* A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study on Metronomic Irinotecan in Metastatic Colorectal Cancer Patients // *Br. J. Cancer.* 2008. Vol. 98, № 8. P. 1312–1319. DOI: [10.1038/saj.bjc.6604311](https://doi.org/10.1038/saj.bjc.6604311)
14. *Cazzaniga M.E., Cordani N., Capici S., Cogliati V., Riva F., Cerrito M.G.* Metronomic Chemotherapy // *Cancers (Basel).* 2021. Vol. 13, № 9. Art. № 2236. DOI: [10.3390/cancers13092236](https://doi.org/10.3390/cancers13092236)
15. *Krajnak S., Battista M.J., Hasenburg A., Schmidt M.* Metronomic Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer // *Oncol. Res. Treat.* 2022. Vol. 45, № 1-2. P. 12–17. DOI: [10.1159/000520236](https://doi.org/10.1159/000520236)
16. *Chen Y.-P., Liu X., Zhou Q., Yang K.-Y., Jin F., Zhu X.-D., Shi M., Hu G.-Q., Hu W.-H., Sun Y., et al.* Metronomic Capecitabine as Adjuvant Therapy in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicentre, Open-Label, Parallel-Group, Randomised, Controlled, Phase 3 Trial // *Lancet.* 2021. Vol. 398, № 10297. P. 303–313. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01123-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01123-5)
17. *Cazzaniga M.E., Vallini I., Montagna E., Amoroso D., Berardi R., Butera A., Cagossi K., Cavanna L., Ciccarese M., Cinieri S., et al.* Metronomic Chemotherapy (mCHT) in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Patients: Results of the VICTOR-6 Study // *Breast Cancer Res. Treat.* 2021. Vol. 190, № 3. P. 415–424. DOI: [10.1007/s10549-021-06375-5](https://doi.org/10.1007/s10549-021-06375-5)
18. *Banys-Paluchowski M., Ruckhäberle E., Schütz F., Krawczyk N., Fehm T.* Metronomic Chemotherapy for Primary Non-Metastatic Breast Cancer – a Systematic Review of the Literature // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017. Vol. 77, № 2. P. 142–148. DOI: [10.1055/s-0043-100388](https://doi.org/10.1055/s-0043-100388)
19. *Orlandi P., Di Desidero T., Salvia G., Muscatello B., Francia G., Bocci G.* Metronomic Vinorelbine Is Directly Active on Non Small Cell Lung Cancer Cells and Sensitizes the *EGFR^{L858R/T790M}* Cells to Reversible EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors // *Biochem. Pharmacol.* 2018. Vol. 152. P. 327–337. DOI: [10.1016/j.bcp.2018.04.011](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.04.011)
20. *El Darsa H., El Sayed R., Abdel-Rahman O.* What Is the Real Value of Metronomic Chemotherapy in the Treatment of Gastrointestinal Cancer? // *Expert Opin. Pharmacother.* 2021. Vol. 22, № 17. P. 2297–2302. DOI: [10.1080/14656566.2021.1940953](https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1940953)
21. *Zsiros E., Lynam S., Attwood K.M., Wang C., Chilakapati S., Gomez E.C., Liu S., Akers S., Lele S., Frederick P.J., Odunsi K.* Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination with Bevacizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* 2021. Vol. 7, № 1. P. 78–85. DOI: [10.1001/jamaoncol.2020.5945](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.5945)
22. *Bondarenko M., Le Grand M., Shaked Y., Raviv Z., Chapuisat G., Carrère C., Montero M.-P., Rossi M., Pasquier E., Carré M., André N.* Metronomic Chemotherapy Modulates Clonal Interactions to Prevent Drug Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer // *Cancers (Basel).* 2021. Vol. 13, № 9. Art. № 2239. DOI: [10.3390/cancers13092239](https://doi.org/10.3390/cancers13092239)
23. *Peristeri D.V., Tepelenis K., Karampa A., Kapodistrias N., Goussia A.C., Pappas-Gogos G., Glantzounis G.K.* Metronomic Chemotherapy with Cyclophosphamide for the Treatment of Advanced Hepatocellular Cancer: A Case Report // *Ann. Med. Surg. (Lond.).* 2021. Vol. 72. Art. № 103043. DOI: [10.1016/j.amsu.2021.103043](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103043)
24. *Su N.-W., Chen Y.-J.* Metronomic Therapy in Oral Squamous Cell Carcinoma // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, № 13. Art. № 2818. DOI: [10.3390/jcm10132818](https://doi.org/10.3390/jcm10132818)
25. *Isono-Taniguchi R., Goto M., Takimoto Y., Ueda T., Wakimoto Y., Inoue K., Hori K., Ito K., Tsubamoto H.* Metronomic Chemotherapy Using Oral Cyclophosphamide and Bevacizumab for Recurrent Cervical Cancer: A Multi-Institutional Retrospective Study // *Gynecol. Oncol. Rep.* 2022. Vol. 42. Art. № 101013. DOI: [10.1016/j.gore.2022.101013](https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.101013)
26. *Sharma A., Kataria B., Biswas B., Bakhshi S., Pushpam D.* Oral Metronomic Chemotherapy Is a Cost Effective Alternative to Pazopanib in Advanced Soft Tissue Sarcoma // *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2022. Vol. 28, № 3. P. 560–568. DOI: [10.1177/10781552211000113](https://doi.org/10.1177/10781552211000113)
27. *Noronha V., Patil V.M., Menon N.S., Joshi A., Goud S., More S., Kannan S., Pawar A., Nakti D., Yadav A., Shah S., Mahajan A., Janu A., Kumar R., Tibdewal A., Mummudi N., Agarwal J.P., Banavali S.D., Prabhaskar K.* Oral Metronomic Chemotherapy After Definitive Chemoradiation in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Randomized Clinical Trial // *Esophagus.* 2022. Vol. 19, № 4. P. 670–682. DOI: [10.1007/s10388-022-00923-8](https://doi.org/10.1007/s10388-022-00923-8)
28. *Arrivi G., Spada F., Frassoni S., Bagnardi V., Laffi A., Rubino M., Gervaso L., Fazio N.* Metronomic Chemotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: A Single-Center Retrospective Analysis // *J. Neuroendocrinol.* 2022. Vol. 34, № 10. Art. № e13189. DOI: [10.1111/jne.13189](https://doi.org/10.1111/jne.13189)

29. Isacoff W.H., Cooper B., Bartlett A., McCarthy B., Yu K.H. ChemoSensitivity Assay Guided Metronomic Chemotherapy Is Safe and Effective for Treating Advanced Pancreatic Cancer // *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14. Art. № 2906. DOI: [10.3390/cancers14122906](https://doi.org/10.3390/cancers14122906)
30. Patil V., Noronha V., Dhumal S.B., Joshi A., Menon N., Bhattacharjee A., Kulkarni S., Ankathi S.K., Mahajan A., Sable N., Nawale K., Bhelekar A., Mukadam S., Chandrasekharan A., Das S., Vallathol D., D'Souza H., Kumar A., Agrawal A., Khaddar S., Rathnasamy N., Shenoy R., Kashyap L., Rai R.K., Abraham G., Saha S., Majumdar S., Karuvandan N., Simha V., Babu V., Elamarthi P., Rajpurohit A., Kumar K.A.P., Srikanth A., Ravind R., Banavali S., Prabhash K. Low-Cost Oral Metronomic Chemotherapy versus Intravenous Cisplatin in Patients with Recurrent, Metastatic, Inoperable Head and Neck Carcinoma: An Open-Label, Parallel-Group, Non-Inferiority, Randomised, Phase 3 Trial // *Lancet Glob. Health*. 2020. Vol. 8, № 9. P. e1213–e1222. DOI: [10.1016/S2214-109X\(20\)30275-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30275-8)
31. Simsek C., Esin E., Yalcin S. Metronomic Chemotherapy: A Systematic Review of the Literature and Clinical Experience // *J. Oncol.* 2019. Vol. 2019. Art. № 5483791. DOI: [10.1155/2019/5483791](https://doi.org/10.1155/2019/5483791)
32. Chang A.E., Wu Q.V., Jenkins I.C., Specht J.M., Gadi V.K., Gralow J.R., Salazar L.G., Kurland B.F., Linden H.M. Phase I/II Trial of Combined Pegylated Liposomal Doxorubicin and Cyclophosphamide in Metastatic Breast Cancer // *Clin. Breast Cancer*. 2018. Vol. 18, № 1. P. e143–e149. DOI: [10.1016/j.clbc.2017.10.005](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.10.005)
33. Zhong H., Lai Y., Zhang R., Daoud A., Feng Q., Zhou J., Shang J. Low Dose Cyclophosphamide Modulates Tumor Microenvironment by TGF- β Signaling Pathway // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 3. Art. № 957. DOI: [10.3390/ijms21030957](https://doi.org/10.3390/ijms21030957)
34. Ledzewicz U., Schättler H. Application of Mathematical Models to Metronomic Chemotherapy: What Can Be Inferred from Minimal Parameterized Models? // *Cancer Lett.* 2017. Vol. 401. P. 74–80. DOI: [10.1016/j.canlet.2017.03.021](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.03.021)

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2021 godu* [The State of Cancer Care for the Population of Russia in 2021]. Moscow, 2022. 239 p.
2. Chubenko V.A., Zagorskaya L.A., Chubenko V.S., Moiseenko F.V., Abduioeva N.H., Zhabina A.S., Kramchaninov M.M., Shelekhova K.V., Meldo A.A., Zykov E.M., Kudryavtsev A.A., Napol'skaya E.V., Moiseenko V.M. Metronomnaya terapiya: mesto v lechenii zlokachestvennykh opukholey [Metronomic Chemotherapy: Efficacy in Real Clinical Practice]. *Prakticheskaya onkologiya*, 2019, vol. 20, no. 4, pp. 289–298. DOI: [10.31917/2004289](https://doi.org/10.31917/2004289)
3. Fedyanin M.Yu., Pokataev I.A., Tyulyandin S.A. Metronomnye rezhimy khimioterapii v onkologii [Metronomic Chemotherapy Regimens in Oncology]. *Onkologicheskaya koloproktologiya*, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 27–35. DOI: [10.17650/2220-3478-2016-6-1-27-35](https://doi.org/10.17650/2220-3478-2016-6-1-27-35)
4. Dodokhova M.A., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Shpakovskiy D.B., Milaeva E.R. Vliyaniye tsisplatina i gibridnogo olovoorganicheskogo soedineniya v malykh dozakh na rost i metastazirovaniye epidermoidnoy kartsinomy Lewis v eksperimente [Effect of Cisplatin and Hybrid Organotin Compound in Low Doses on the Growth and Metastasis of Lewis Epidermoid Carcinoma in Experiment]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 2021, vol. 84, no. 8, pp. 32–35. DOI: [10.30906/0869-2092-2021-84-8-32-35](https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-8-32-35)
5. Wysocki P.J., Lubas M.T., Wysocka M.L. Metronomic Chemotherapy in Prostate Cancer. *J. Clin. Med.*, 2022, vol. 11, no. 10. Art. no. 2853. DOI: [10.3390/jcm11102853](https://doi.org/10.3390/jcm11102853)
6. Maiti R. Metronomic Chemotherapy. *J. Pharmacol. Pharmacother.*, 2014, vol. 5, no. 3, pp. 186–192. DOI: [10.4103/0976-500X.136098](https://doi.org/10.4103/0976-500X.136098)
7. Kerbel R.S. Inhibition of Tumor Angiogenesis as a Strategy to Circumvent Acquired Resistance to Anti-Cancer Therapeutic Agents. *Bioessays*, 1991, vol. 13, no. 1, pp. 31–36. DOI: [10.1002/bies.950130106](https://doi.org/10.1002/bies.950130106)
8. 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, vol. 105, no. 8, pp. 1045–1047. DOI: [10.1172/JCI9872](https://doi.org/10.1172/JCI9872)
9. Qiu H., Wang G.-M. A New Treatment Protocol Targeting Tumor Vasculature – Metronomic Chemotherapy Combined Radiotherapy. *Ai Zheng*, 2007, vol. 26, no. 12, pp. 1392–1396.

10. Khachatryan L.A., Shcherbakov A.P., Chikvina I.I., Nikolaeva D.M. New Approaches for Solving the Old Problem. *Pediatr. Hematol. Oncol. Immunopathol.*, 2022, vol. 21, no. 1, pp. 122–135 (in Russ.). DOI: [10.24287/1726-1708-2022-21-1-122-135](https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-1-122-135)
11. Norrby K. Metronomic Chemotherapy and Anti-Angiogenesis: Can Upgraded Pre-Clinical Assays Improve Clinical Trials Aimed at Controlling Tumor Growth? *APMIS*, 2014, vol. 122, no. 7, pp. 565–579. DOI: [10.1111/apm.12201](https://doi.org/10.1111/apm.12201)
12. Kim J.Y., Kim Y.-M. Tumor Endothelial Cells as a Potential Target of Metronomic Chemotherapy. *Arch. Pharmacol. Res.*, 2019, vol. 42, no. 1, pp. 1–13. DOI: [10.1007/s12272-018-01102-z](https://doi.org/10.1007/s12272-018-01102-z)
13. Allegrini G., Falcone A., Fioravanti A., Barletta M.T., Orlandi P., Loupakis F., Cerri E., Masi G., Di Paolo A., Kerbel R.S., Danesi R., Del Tacca M., Bocci G. A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study on Metronomic Irinotecan in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Br. J. Cancer*, 2008, vol. 98, no. 8, pp. 1312–1319. DOI: [10.1038/saj.bjc.6604311](https://doi.org/10.1038/saj.bjc.6604311)
14. Cazzaniga M.E., Cordani N., Capici S., Cogliati V., Riva F., Cerrito M.G. Metronomic Chemotherapy. *Cancers (Basel)*, 2021, vol. 13, no. 9. Art. no. 2236. DOI: [10.3390/cancers13092236](https://doi.org/10.3390/cancers13092236)
15. Krajnak S., Battista M.J., Hasenburger A., Schmidt M. Metronomic Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer. *Oncol. Res. Treat.*, 2022, vol. 45, no. 1-2, pp. 12–17. DOI: [10.1159/000520236](https://doi.org/10.1159/000520236)
16. Chen Y.-P., Liu X., Zhou Q., Yang K.-Y., Jin F., Zhu X.-D., Shi M., Hu G.-Q., Hu W.-H., Sun Y., et al. Metronomic Capecitabine as Adjuvant Therapy in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicentre, Open-Label, Parallel-Group, Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet*, 2021, vol. 398, no. 10297, pp. 303–313. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01123-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01123-5)
17. Cazzaniga M.E., Vallini I., Montagna E., Amoroso D., Berardi R., Butera A., Cagossi K., Cavanna L., Ciccarese M., Cinieri S., et al. Metronomic Chemotherapy (mCHT) in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Patients: Results of the VICTOR-6 Study. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2021, vol. 190, no. 3, pp. 415–424. DOI: [10.1007/s10549-021-06375-5](https://doi.org/10.1007/s10549-021-06375-5)
18. Banys-Paluchowski M., Ruckhäberle E., Schütz F., Krawczyk N., Fehm T. Metronomic Chemotherapy for Primary Non-Metastatic Breast Cancer – a Systematic Review of the Literature. *Geburtshilfe Frauenheilkd.*, 2017, vol. 77, no. 2, pp. 142–148. DOI: [10.1055/s-0043-100388](https://doi.org/10.1055/s-0043-100388)
19. Orlandi P., Di Desidero T., Salvia G., Muscatello B., Francia G., Bocci G. Metronomic Vinorelbine Is Directly Active on Non Small Cell Lung Cancer Cells and Sensitizes the *EGFR^{L858R/T790M}* Cells to Reversible EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Biochem. Pharmacol.*, 2018, vol. 152, pp. 327–337. DOI: [10.1016/j.bcp.2018.04.011](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.04.011)
20. El Darsa H., El Sayed R., Abdel-Rahman O. What Is the Real Value of Metronomic Chemotherapy in the Treatment of Gastrointestinal Cancer? *Expert Opin. Pharmacother.*, 2021, vol. 22, no. 17, pp. 2297–2302. DOI: [10.1080/14656566.2021.1940953](https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1940953)
21. Zsiros E., Lynam S., Attwood K.M., Wang C., Chilakapati S., Gomez E.C., Liu S., Akers S., Lele S., Frederick P.J., Odunsi K. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination with Bevacizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.*, 2021, vol. 7, no. 1, pp. 78–85. DOI: [10.1001/jamaoncol.2020.5945](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.5945)
22. Bondarenko M., Le Grand M., Shaked Y., Raviv Z., Chapuisat G., Carrère C., Montero M.-P., Rossi M., Pasquier E., Carré M., André N. Metronomic Chemotherapy Modulates Clonal Interactions to Prevent Drug Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*, 2021, vol. 13, no. 9. Art. no. 2239. DOI: [10.3390/cancers13092239](https://doi.org/10.3390/cancers13092239)
23. Peristeri D.V., Tepelenis K., Karampa A., Kapodistrias N., Goussia A.C., Pappas-Gogos G., Glantzounis G.K. Metronomic Chemotherapy with Cyclophosphamide for the Treatment of Advanced Hepatocellular Cancer: A Case Report. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*, 2021, vol. 72. Art. no. 103043. DOI: [10.1016/j.amsu.2021.103043](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103043)
24. Su N.-W., Chen Y.-J. Metronomic Therapy in Oral Squamous Cell Carcinoma. *J. Clin. Med.*, 2021, vol. 10, no. 13. Art. no. 2818. DOI: [10.3390/jcm10132818](https://doi.org/10.3390/jcm10132818)
25. Isono-Taniguchi R., Goto M., Takimoto Y., Ueda T., Wakimoto Y., Inoue K., Hori K., Ito K., Tsubamoto H. Metronomic Chemotherapy Using Oral Cyclophosphamide and Bevacizumab for Recurrent Cervical Cancer: A Multi-Institutional Retrospective Study. *Gynecol. Oncol. Rep.*, 2022, vol. 42. Art. no. 101013. DOI: [10.1016/j.gore.2022.101013](https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.101013)
26. Sharma A., Kataria B., Biswas B., Bakhshi S., Pushpam D. Oral Metronomic Chemotherapy Is a Cost Effective Alternative to Pazopanib in Advanced Soft Tissue Sarcoma. *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2022, vol. 28, no. 3, pp. 560–568. DOI: [10.1177/10781552211000113](https://doi.org/10.1177/10781552211000113)

27. Noronha V., Patil V.M., Menon N.S., Joshi A., Goud S., More S., Kannan S., Pawar A., Nakti D., Yadav A., Shah S., Mahajan A., Janu A., Kumar R., Tibdewal A., Mummudi N., Agarwal J.P., Banavali S.D., Prabhash K. Oral Metronomic Chemotherapy After Definitive Chemoradiation in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *Esophagus*, 2022, vol. 19, no. 4, pp. 670–682. DOI: [10.1007/s10388-022-00923-8](https://doi.org/10.1007/s10388-022-00923-8)

28. Arrivi G., Spada F., Frassoni S., Bagnardi V., Laffi A., Rubino M., Gervaso L., Fazio N. Metronomic Chemotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: A Single-Center Retrospective Analysis. *J. Neuroendocrinol.*, 2022, vol. 34, no. 10. Art. no. e13189. DOI: [10.1111/jne.13189](https://doi.org/10.1111/jne.13189)

29. Isacoff W.H., Cooper B., Bartlett A., McCarthy B., Yu K.H. ChemoSensitivity Assay Guided Metronomic Chemotherapy Is Safe and Effective for Treating Advanced Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*, 2022, vol. 14. Art. no. 2906. DOI: [10.3390/cancers14122906](https://doi.org/10.3390/cancers14122906)

30. Patil V., Noronha V., Dhumal S.B., Joshi A., Menon N., Bhattacharjee A., Kulkarni S., Ankathi S.K., Mahajan A., Sable N., Nawale K., Bhelekar A., Mukadam S., Chandrasekharan A., Das S., Vallathol D., D'Souza H., Kumar A., Agrawal A., Khaddar S., Rathnasamy N., Shenoy R., Kashyap L., Rai R.K., Abraham G., Saha S., Majumdar S., Karuvandan N., Simha V., Babu V., Elamarthi P., Rajpurohit A., Kumar K.A.P., Srikanth A., Ravind R., Banavali S., Prabhash K. Low-Cost Oral Metronomic Chemotherapy versus Intravenous Cisplatin in Patients with Recurrent, Metastatic, Inoperable Head and Neck Carcinoma: An Open-Label, Parallel-Group, Non-Inferiority, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Glob. Health*, 2020, vol. 8, no. 9, pp. e1213–e1222. DOI: [10.1016/S2214-109X\(20\)30275-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30275-8)

31. Simsek C., Esin E., Yalcin S. Metronomic Chemotherapy: A Systematic Review of the Literature and Clinical Experience. *J. Oncol.*, 2019, vol. 2019. Art. no. 5483791. DOI: [10.1155/2019/5483791](https://doi.org/10.1155/2019/5483791)

32. Chang A.E., Wu Q.V., Jenkins I.C., Specht J.M., Gadi V.K., Gralow J.R., Salazar L.G., Kurland B.F., Linden H.M. Phase I/II Trial of Combined Pegylated Liposomal Doxorubicin and Cyclophosphamide in Metastatic Breast Cancer. *Clin. Breast Cancer*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. e143–e149. DOI: [10.1016/j.clbc.2017.10.005](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.10.005)

33. Zhong H., Lai Y., Zhang R., Daoud A., Feng Q., Zhou J., Shang J. Low Dose Cyclophosphamide Modulates Tumor Microenvironment by TGF- β Signaling Pathway. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 3. Art. no. 957. DOI: [10.3390/ijms21030957](https://doi.org/10.3390/ijms21030957)

34. Ledzewicz U., Schättler H. Application of Mathematical Models to Metronomic Chemotherapy: What Can Be Inferred from Minimal Parameterized Models? *Cancer Lett.*, 2017, vol. 401, pp. 74–80. DOI: [10.1016/j.canlet.2017.03.021](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.03.021)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z151

Margarita S. Alkhuseyn-Kulyaginova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5123-5289>

Elizaveta M. Kotieva* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5595-8799>

Violetta M. Kotieva* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1783-1073>

Mohamad S. Abou Alou* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5573-1183>

Margarita A. Dodokhova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3104-827X>

Inga M. Kotieva* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>

*Rostov State Medical University
(Rostov-on-Don, Russian Federation)

PATHOGENETIC ASPECTS OF METRONOMIC ADMINISTRATION OF COMPOUNDS WITH AN ALLEGED ANTITUMOUR EFFECT (Review)

Chemotherapy is the main treatment method for malignant neoplasms. Classical administration regimens for chemotherapeutic agents are accompanied by strong side effects. Thus, there is a need for a rational mode of administration that can increase the effectiveness of chemotherapy and reduce its side effects. Development of new antitumour drugs must involve testing their pharmacological activity at

various administration regimens. At the stage of preclinical studies of new compounds with an alleged antitumour effect, determining an optimal dosage regimen is an urgent task for interdisciplinary research. This article analyses literature on the possible use and effectiveness of metronomic administration of antitumour drugs in clinical practice and in preclinical studies depending on the pathogenetic mechanism of their action. According to recent research, metronomic administration of antitumour and antimetastatic drugs is, undoubtedly, a rational way to solve the problem of severe side effects and poor drug tolerability in cancer patients. The greatest antitumour effectiveness in the metronomic regimen is achieved at combined administration of compounds with different mechanisms of action. In preclinical studies of new antitumour agents, it is important to adhere to the basic principles of developing a metronomic administration regimen: 1) at the testing stage, it is advisable to perform screening administration of low doses of new compounds along with a therapy with a known antitumour drug; 2) the minimum dose of the new compound can be calculated using its maximum tolerated dose (initial approximate series of administration in the amount of 1/10 of the maximum tolerated dose).

Keywords: *metronomic regimen, anticancer chemotherapy, anticancer drugs, preclinical studies, mechanism of action.*

Received 12 October 2022

Accepted 12 April 2023

Published 29 September 2023

Поступила 12.10.2022

Принята 12.04.2023

Опубликована 29.09.2023

Corresponding author: Margarita Dodokhova, *address:* per. Nakhichevanskiy 29, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; *e-mail:* dodokhova@mail.ru

For citation: Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Kotieva E.M., Kotieva V.M., Abou Alou M.S., Dodokhova M.A., Kotieva I.M. Pathogenetic Aspects of Metronomic Administration of Compounds with an Alleged Antitumour Effect (Review). *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 3, pp. 341–350. DOI: 10.37482/2687-1491-Z151