

В.Ф. Чехун  
Г.І. Максим'як  
В.Є. Жильчук  
А.Л. Воронцова  
Н.О. Безденєжних  
Ю.Й. Кудрявець

Інститут експериментальної  
патології, онкології  
і радіобіології  
ім. Р.Є.Кавецького  
НАН України, Київ

Рівненський облонкодиспансер,  
Рівне, Україна

**Ключові слова:** рак прямої  
кишки, метастази в печінку,  
антиангіогенна терапія,  
хіміотерапія, метрономна  
терапія, інтерферон, лікування.

## ШЛЯХИ ВДОСКОНАЛЕННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ПРЯМОЇ КИШКИ З МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧІНКУ: ПЕРЕВАГИ МЕТРОНОМНОГО РЕЖИМУ ХІМІОТЕРАПІЇ

**Резюме.** У роботі наведений досвід лікування хворих на метастатичний рак прямої кишки (мРПК) (стадії T1-4N0-2M1) з використанням метрономного режиму хіміотерапії. За таким режимом проведено лікування 168 хворих із застосуванням різних схем, які включали циклофосфан, іринотекан з цисплатином та поєднання цих препаратів з інтерфероном. Встановлено, що розроблені схеми метрономної терапії подовжують тривалість часткового клінічного ефекту, сприяють стабілізації захворювання та збільшують виживаність хворих на мРПК, що підлягали лише симптоматичній терапії. Прояви загальної токсичності та побічні ефекти не перевищували I ступеня. Застосування інтерферону в схемах метрономної хіміотерапії достовірно підвищувало їх ефективність. Медикаментозна терапія у метрономному режимі може бути рекомендована для хворих на мРПК за умов неефективності традиційних схем медикаментозного лікування і подальшого прогресування пухлинного процесу.

Колоректальний рак (КРР) належить до найбільш поширених онкологічних захворювань: захворюваність на КРР посідає 4-те місце, а за смертністю від злоякісних новоутворень — 2-ге місце в світі. Щорічна захворюваність на КРР сягає 1 млн випадків, а щорічна смертність перевищує 500 тис. Більше того, в наступні два десятиліття очікується зростання захворюваності на КРР у зв'язку з приростом та старінням населення в різних країнах світу. В Україні в 2010 р. було виявлено більше 10 тис. нових випадків захворювання на КРР, а за останні 10 років захворюваність зросла більше ніж на 30% [1, 2].

На момент встановлення діагнозу у 15–25% хворих виявляють синхронне метастатичне ураження печінки, а ще в 30% випадків метастази виявляють в період від 6 міс до 2 років від початку лікування [3].

Хірургічне лікування залишається найбільш ефективним методом лікування метастатичного ураження печінки, але, незважаючи на розширення показань до резекції печінки, проведення радикальної операції можливе не більше ніж у 20–25% хворих. Причиною такого низького відсотка прооперованих хворих є ознаки позапечінкової дисемінації процесу, масивне ураження печінки, загальносоматичний клінічний статус пацієнтів. У переважній більшості пацієнтів (близько 70%) протягом перших 3 років після резекції печінки виникає рецидив захворювання в самій печінці або іншій локалізації [4, 5].

Таким чином, печінка є найбільш частою локалізацією метастазів у хворих на КРР і тільки резекція метастазів суттєво підвищує виживаність, але часто-

та рецидивів в перші 2 роки досить висока і саме печінка є знову найбільш частим місцем виникнення рецидиву захворювання.

З метою лікування цих пацієнтів сьогодні досить широко застосовують методи локальної терапії (радіочастотну та кріоабляцію), а також системну і регіонарну хіміотерапію (ХТ). Традиційно застосовують системну ХТ з використанням схем на основі різних комбінацій оксаліплатину, іринотекану та фторпіримідинів, а також методики регіонарної ХТ [6–9]. Як правило, ХТ проводять протягом 3–6 міс до моменту прогресування хвороби чи розвитку токсичних ефектів. Однак у переважній більшості таких пацієнтів пухлини резистентні до традиційних схем ХТ, у зв'язку з чим необхідний пошук нових способів паліативного лікування хворих на метастатичний КРР.

За останні роки значної популярності набула концепція антиангіогенної протипухлинної терапії, запропонована Дж. Фолкманом і Р. Кербелем [10, 11]. Дійсно, ангіогенез вкрай необхідний для росту пухлини. Тому цільове пригнічення ангіогенезу буде сприяти гальмуванню чи зупинці пухлинного процесу. Разом з тим, ангіогенез як фізіологічний процес забезпечує життєдіяльність всіх органів і тканин організму і тому контролюється десятками чинників — інгібіторів або стимуляторів [12]. У зв'язку з цим, спрямований вплив на ангіогенез в окремому органі або тканині, зокрема в пухлині, є дуже складною проблемою. Не випадково, що, незважаючи на багаторічні дослідження в цій галузі, в клінічну практику увійшло вкрай обмежене число препаратів, здат-

них пригнічувати пухлинний ангіогенез. Особливої уваги заслуговує застосування біологічних препаратів цілеспрямованої (таргетної) молекулярної дії, в основі яких є вплив на механізми активації внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що ініціюють проліферацію та ряд інших біологічних ефектів (адгезія, інвазія, ангіогенез) [12, 13]. Зокрема, це бевацизумаб та інгібітори тирозинкінази (сунітиніб, сорafenіб, цетуксимаб, лапатиніб). Ці препарати, особливо у комбінації з ХТ, збільшують тривалість безрецидивного періоду багатьох хворих з метастазами раку легень, кишечника, молочної залози та ін. [14, 15]. Однак, окрім значних побічних ефектів при використанні цих препаратів, пухлини часто резистентні до їх дії або набувають резистентності до них, оскільки не потребують неангіогенезу, захоплюючи вже існуючі капіляри і судини тканини, в яку проростають. Серйозною проблемою застосування вказаних антиангіогенних препаратів, особливо інгібіторів сигнальних шляхів VEGF, є також стимуляція метастатичного процесу після їх відміни [16, 17].

Інший шлях до пригнічення пухлинного ангіогенезу був відкритий, коли стало відомо, що найбільш поширені протипухлинні хімотерапевтичні засоби здатні пригнічувати ангіогенез. На цей час відомо, що низькі дози хімопрепаратів, які вже не діють на пухлинні клітини як цитостатики, зберігають високу активність як інгібітори неангіогенезу [18, 19]. Це дозволило запропонувати новий підхід до пригнічення пухлинного росту — метрономний режим ХТ, де мішенню для терапії є не пухлинна клітина, яка генетично нестабільна і формує резистентні до хімопрепаратів фенотипові варіанти, а нормальна ендотеліальна клітина, необхідна для пухлинного росту, але генетично стабільна і високочутлива до хімопрепаратів. При метрономній ХТ використовуються невисокі та нетоксичні дози препаратів у частому режимі введення, тому цей терапевтичний підхід не викликає помітних побічних ефектів [20–22]. Стало відомо, що використання невисоких доз хімопрепаратів у метрономному режимі не тільки вбиває ендотеліальні клітини пухлини, але й індукуює ендогенний інгібітор ангіогенезу тромбоспондин [23].

Доклінічні дослідження на експериментальних моделях, а також результати II–III фази клінічних досліджень продемонстрували високу ефективність метрономного режиму ХТ як в експерименті, так і при лікуванні хворих на рак молочної залози, яєчника, простати, меланому [21, 22, 24–27]. Доведено, що в основі механізмів протипухлинної дії метрономного режиму терапії лежить саме пригнічення неоваскуляризації пухлини [28]. Важливо, що резистентність до попереднього використання ХТ не впливає на її ефективність при застосуванні аналогічних препаратів у метрономному режимі [29, 30]. Дослідники роблять висновок, що найбільш перспективним є комбіноване застосування хімопрепаратів в метрономному режимі і таргетних антиангіогенних препаратів [27, 31].

Серед широкого спектру природних інгібіторів ангіогенезу [12, 31] особливої уваги заслуговує інтерферон (ІФН) який має, як відомо, поліпотентну протівірусну та протипухлинну дію на організм на системному рівні і пряму дію на пухлинні клітини: він пригнічує їх проліферацію і рухливість, експресію в них онкогенів і посилює апоптоз, пригнічує продукцію факторів росту та їх рецепторів, посилює диференціювання пухлинних клітин і їх чутливість до цитотоксичних чинників та ін. ІФН добре зарекомендував себе як природний нетоксичний антиангіогенний препарат з мультитаргетною дією, що запобігає новоутворенню кровоносних судин в пухлині. На відміну від інших антиангіогенних препаратів ІФН здатен одночасно впливати на різні ланки регуляції ангіогенезу. Головною перевагою цього цитокіну є його спроможність специфічно пригнічувати пухлинну неоваскуляризацію, не порушуючи фізіологічний ангіогенез в організмі. В основі антиангіогенної дії ІФН лежить його здатність пригнічувати рухливість ендотеліальних клітин, зменшувати щільність мікрокапілярів, пригнічувати в пухлині експресію HIF-1 і факторів росту фібробластів та ендотеліальних клітин (bFGF, VEGF) [32, 33]. Особливо висока антиангіогенна дія ІФН виявлена при лікуванні хворих на гемангіоми та саркому Капоші [10, 34]. Тому інтерферонотерапію не випадково все частіше застосовують в лікуванні хворих зі злякисними новоутвореннями в різних режимах — як в режимі монотерапії, так і при комбінованому лікуванні.

Хоча ІФН є відносно слабким інгібітором ангіогенезу, він позбавлений побічних ефектів, притаманних антиангіогенним препаратам, згаданим вище. При використанні у низьких дозах у метрономному режимі в пухлині не виникає стійкості до ІФН і не виробляються антитіла до нього, відсутні побічні ефекти. Експериментальними та клінічними дослідженнями доведено, що ІФН належить до інгібіторів ангіогенезу, дія яких підкоряється U-подібній кривій доза-відповідь — максимальна антиангіогенна ефективність його проявляється при невисоких дозах у метрономному режимі (1–3 млн МО щоденно або через день) [35–37]. В наших дослідженнях із застосуванням ІФН у метрономному режимі при лікуванні хворих на рак молочної залози (3 млн МО/через день/в/м) також було показано, що така терапія супроводжується значним пригніченням рівня VEGF в крові хворих і сприяє підвищенню ефективності медикаментозного лікування [38, 39].

На сьогодні не існує достатнього досвіду у використанні метрономного режиму ХТ при лікуванні хворих на КРР, зокрема на метастатичний рак прямої кишки (МРПК). Метрономний режим терапії з використанням іринотекану та капєцитабіну був застосований в клініці при лікуванні лише обмеженої кількості хворих (20 і 12 пацієнтів) на МРПК [40, 41], а в експерименті високоактивним проти ксенографтів КРР людини на мишах виявилось використан-

ня у метрономному режимі циклофосфаміду або паклітакселу у комбінації з цетуксимабом [21, 25, 42]. У зв'язку з тим, що досі ще не визначена ефективність тих чи інших хіміопрепаратів при терапії хворих на мРПК у метрономному режимі, ми використали хіміопрепарати різних груп. Оскільки доведено, що метрономна ХТ найбільш ефективна при її комбінованому застосуванні з іншими антиангіогенними препаратами, разом з ХТ ми застосували інтерферон-альфа (ІФН) — цитокін, який добре зарекомендував себе як виражений антиангіогенний препарат, який одночасно виявляє імуномодулювальну активність та антипроліферативну дію на пухлинні клітини, а також пригнічує продукцію ними стимуляторів ангіогенезу bFGF і VEGF [43].

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічні групи включали 345 хворих на РПК з метастазами в печінку, які лікувалися в Рівненському обласному онкологічному диспансері протягом 2006–2011 рр. Стадія захворювання або поширеність пухлинного процесу у цих хворих за міжнародною системою характеризувалася як T1–4N0–2M1.

Хворим проводили хірургічне лікування та подальшу інфузійну терапію флуороурацилом з кальціо фолінатом (схема Roswel Park). Курси лікування повторювали через 8 тиж. У випадках, коли у хворих відмічали подальше прогресування захворювання, проводили конверсію схеми лікування із застосуванням іринотекану у прийнятій дозі (85 мг/м<sup>2</sup>). Хворі, що відмовилися від цієї терапії, були переведені на симптоматичне лікування або на ХТ у метрономному режимі (часте застосування цитостатиків у низьких дозах, здатних вплинути на стромальний та ендотеліальний компоненти пухлини, що забезпечують неоангіогенез). Така терапія поєднувалася, як зазначалося, із введенням ІФН у метрономному режимі: щоденно  $1 \times 10^6$  МО в/м. Програма досліджень була схвалена комісією з біоетики Рівненського обласного онкологічного диспансеру, всіх хворих було повідомлено про дослідження і вони дали згоду на його проведення. Рівень VEGF в си-

рватці крові хворих визначали за допомогою методу ELISA. В роботі застосовували також клінічні методи дослідження, комп'ютерну томографію. При оцінці результатів використано методи статистичного аналізу.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Всі хворі були розподілені на наступні групи: група I (контроль; 44 хворих) — отримувала симптоматичне лікування. Хворі групи II (54 хворих) отримували терапію з іринотеканом за прийнятим протоколом; групи III–VI отримували медикаментозну терапію у метрономному режимі: група III (63 хворих) — іринотекан (2,0 мг/м<sup>2</sup> в/в) + цисплатин (2,5 мг/м<sup>2</sup> в/в) двічі на тиждень; IV (58 хворих) — іринотекан (2,0 мг/м<sup>2</sup> в/в) + цисплатин (2,5 мг/м<sup>2</sup> в/в) двічі на тиждень у поєднанні із щоденним введенням ІФН-альфа ( $1 \times 10^6$  МО, в/м); V (26 хворих) — циклофосфамід (15 мг/м<sup>2</sup>, *per os*, двічі на тиждень); VI (21 хворий) — циклофосфамід (15 мг/м<sup>2</sup>, *per os*, двічі на тиждень) та ІФН-альфа ( $1 \times 10^6$  МО, в/м щоденно). Тривалість терапії була переважно 12–15 міс, її результати оцінювали через 24–30 міс. Використані схеми метрономної терапії та їх клінічна ефективність наведені в таблиці.

Аналіз результатів клінічної ефективності медикаментозної терапії у метрономному режимі хворих на мРПК продемонстрував статистично достовірно більш високу ефективність метрономного режиму ХТ порівняно з традиційним режимом використання іринотекану ( $p_{III-III} < 0,001$ ). Серед ХТ найбільш ефективною за показниками тривалості ефекту лікування та медіани виживаності виявилася схема метрономного режиму застосування іринотекану з цисплатином. Тривалість часткового клінічного ефекту при цій схемі збільшувалася майже у 3 рази відносно такої при використанні лише іринотекану у високій дозі, а тривалість стабілізації процесу та загальна виживаність зростали відповідно на 81,0 і 34,5% (див. таблицю). Метрономна терапія з використанням циклофосфаміду була менш ефективною, однак у поєднанні з ІФН не поступалася ефективності терапії іринотеканом у дозі 85 мг/м<sup>2</sup>.

Таблиця

Клінічна ефективність медикаментозної терапії у метрономному режимі хворих на РПК з метастазами у печінку

Клінічний ефект	Групи хворих і лікувальні схеми					
	I Симптоматичне лікування	II Іринотекан	III Іринотекан + цисплатин (метрономний режим)	IV Іринотекан + цисплатин + ІФН (метрономний режим)	V Циклофосфамід (метрономний режим)	VI Циклофосфамід + ІФН (метрономний режим)
Кількість хворих	44	54	63	58	26	21
Частковий ефект (%)	0	46,3	17,5	15,5	11,6	33,3
Стабілізація захворювання (%)	0	29,6	69,8	89,6	70,1	57,0
Прогресування захворювання (%)	100	24,1	30,2	10,4	18,3	9,5
Середня тривалість часткового клінічного ефекту (міс)	–	$6,1 \pm 0,7$ $p_{II-III} < 0,001$	$17,9 \pm 1,8$ $p_{III-V} < 0,001$	$22,4 \pm 2,3$ $p_{IV-III} < 0,05$	$7,2 \pm 0,9$	$14,3 \pm 1,1$ $p_{VI-V} < 0,001$
Тривалість стабілізації захворювання (міс)	–	$10,1 \pm 0,8$ $p_{II-III} < 0,001$	$18,3 \pm 1,4$ $p_{III-V} < 0,001$	$23,8 \pm 2,3$ $p_{IV-III} < 0,05$	$8,0 \pm 0,7$	$11,3 \pm 1,4$ $p_{VI-V} < 0,05$
Медіана виживаності (міс)	$10,7 \pm 1,1$	$16,2 \pm 1,1$ $p_{II-III} < 0,001$	$21,8 \pm 0,9$ $p_{III-V} < 0,001$	$26,1 \pm 3,0$	$12,7 \pm 1,4$	$16,1 \pm 1,1$ $p_{VI-V} < 0,01$

Слід звернути увагу на відсутність побічних ефектів при метрономній терапії циклофосфамідом та її економічні переваги порівняно з терапією іринотеканом. Важливо, що ефективність всіх режимів метрономної ХТ значно зростала (на 20–30%) у разі комбінованого використання хіміопрепаратів з ІФН ( $p < 0,05$  —  $p < 0,001$ ).

Слід підкреслити, що в групах метрономної терапії є певна кількість хворих на мРПК, що живуть вже більше 3 років, на відміну від хворих, що лікувались за традиційними схемами і практично всі померли. Вікові чи гендерні характеристики хворих не впливають на ефективність метрономної терапії та на її побічні прояви.

На цей час ще не можна впевнено вказувати на механізми дії метрономної ХТ у хворих на мРПК, що пояснюють її високу ефективність. Разом з тим, наші попередні дані щодо аналізу рівня VEGF у сироватці крові хворих на мРПК свідчать, що за 6 міс терапії рівень VEGF, який становив у середньому 430–470 пкг/мл до початку терапії, знизився у середньому до 230–250 пкг/мл. Регулярне (кожні 3 міс) дослідження хворих за допомогою комп'ютерної томографії показало, що характерною картиною змін у метастатичних вогнищах в печінці є зростання їх електронної щільності щодо паренхіми печінки та помітне зменшення їх об'єму. Такі зміни є типовими при пригніченні васкуляризації пухлинного вогнища. Ці факти, поряд із значним зниженням рівня VEGF в крові свідчать, що ефективність метрономного режиму лікування дійсно може бути асоційована з пригніченням пухлинного ангіогенезу.

Таким чином, дослідження засвідчили, що метрономний режим медикаментозного лікування хворих на мРПК є новим, перспективним і раціональним підходом, який забезпечує пригнічення прогресування пухлинного процесу, вірогідно, за рахунок антиангіогенного ефекту. Ряд експериментальних і клінічних досліджень вказували на високу протипухлинну ефективність використання саме циклофосфаміду у метрономному режимі. В наших дослідженнях схема терапії із застосуванням цього препарату дійсно виявилася досить ефективною, однак не кращою, ніж застосування іринотекану у дозі 85 мг/м<sup>2</sup>. Отримані нами дані свідчать, що в клінічній практиці схеми метрономної терапії з використанням іринотекану і цисплатину є кращими за всіма показниками, ніж схеми з використанням циклофосфаміду.

Розроблені нами схеми терапії подовжують тривалість часткового клінічного ефекту, сприяють стабілізації захворювання, збільшують виживаність хворих на мРПК і забезпечують відносно високий рівень якості життя цих тяжких хворих, що підлягали лише симптоматичній терапії. Прояви загальної токсичності та побічні ефекти були мінімальними і не перевищували 1-го ступеня. Позитивною особливістю рекомендованого режиму терапії є можливість її проведення у домашніх умовах, особливо при використанні пероральних форм препаратів.

## ВИСНОВОК

Таким чином, аналіз даних літератури та результати власних клінічних досліджень переконливо свідчать, що хворим на мРПК за умов неефективності традиційних схем лікування і подальшого прогресування пухлинного процесу доцільно рекомендувати медикаментозну терапію у метрономному режимі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliaroka-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; **46**: 765–81.
2. Щепотін ІБ, Федоренко ЗП, Гайсенко АВ та ін. Порівняльна характеристика стану ураження злоякісними новоутвореннями міського та сільського населення України. *Клин онкол* 2011; **1** (1): 4–8.
3. Paschos KA, Bird N. Current diagnostic and therapeutic approaches for colorectal cancer liver metastasis. *Hippocratia* 2008; **12**: 132–8.
4. Fong YC, Forther AM, Enker JY. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; **15** (3): 938–46.
5. Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P. The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2010; **107**: 335–42.
6. Ковалев АА, Ковалев КА, Смирнов АЮ и др. Радиочастотная термоабляция в лечении метастазов колоректального рака печени. *Новоутворення* 2009; (3–4): 145–8.
7. Колесник ЕА, Хворостовский РР, Лаврик ГВ, Губская ВЗ. Комбинированное лечение больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печени с применением циторедуктивных операций и различных режимов химиотерапии; *Онкология* 2008; **10** (1): 155–9.
8. Бондар ГВ, Башеев ВХ, Борота ОВ та ін. Використання регіонарної внутрішньоартеріальної медикаментозної терапії в лікуванні нерезектабельного місцево-розповсюдженого раку прямої кишки. *Новоутворення* 2009; (3–4): 73–7.
9. Думанский ЮВ, Яковец ЮИ, Ищенко РВ, Колосов ИВ. Сочетание криодеструкции и внутриартериальной полихимиотерапии в лечении метастатического поражения печени при колоректальном раке. *Новоутворення* 2009; (3–4): 130–2.
10. Folkman J, Ingber D. Inhibition of angiogenesis. *Sem Cancer Biol* 1992; **3** (2): 89–96.
11. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002; **2** (10): 727–39.
12. Фильченков АА. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиогенеза. *Онкология* 2007; **9** (4): 321–8.
13. Колесник ЕА, Хворостовский РР, Гордненко КП. Результаты использования целенаправленной терапии молекулярного действия при метастатическом колоректальном раке. *Онкология* 2008; **10** (1): 151–4.
14. Hurwitz H. Integrating the anti-VEGF-A humanized monoclonal antibody bevacizumab with chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2004; (Suppl 2): S62–8.
15. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; **357** (26): 2666–76.
16. Pàez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009; **15** (3): 220–31.
17. Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 2009; **15** (3): 232–9.
18. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2000; **105**: 1045–7.
19. Bocci G, Nicolaou KC, Kerbel RS. Protracted low-dose effects on human endothelial cell proliferation and survival in vitro

reveal a selective antiangiogenic window for various chemotherapeutic drugs. *Cancer Res* 2002; **62**: 6938–43.

20. **Kerbel RS, Kamen BA.** The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004; **4**: 423–36.

21. **Emmenegger U, Morton GC, Francia G, et al.** Low-Dose Metronomic Daily Cyclophosphamide and Weekly Tirapazamine: A Well-Tolerated Combination Regimen with Enhanced Efficacy That Exploits Tumor Hypoxia. *Cancer Res* 2006; **66**: 1664–74.

22. **Klement G, Baruchel S, Rak J, et al.** Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000; **105**: R15–R24.

23. **Bocci G, Francia G, Man S, et al.** Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100** (22): 12917–22.

24. **Dellapasqua S, Bertolini F, Bagnardi V, et al.** Metronomic Cyclophosphamide and Capecitabine Combined With Bevacizumab in Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26** (30): 4899–905.

25. **Bocci G, Falcone A, Fioravanti A, et al.** Antiangiogenic and anticolorrectal cancer effects of metronomic irinotecan chemotherapy alone and in combination with Semaxinib. *Br J Cancer* 2008; **98**: 1619–29.

26. **Cruz-Munoz W, Man S, Kerbel R.** Effective Treatment of advanced human melanoma metastasis in immunodeficient mice using combination metronomic chemotherapy regimens. *Clin Cancer Res* 2009; **15**: 4867–74.

27. **Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al.** Phase II Clinical Trial of Bevacizumab and Low-Dose Metronomic Oral Cyclophosphamide in Recurrent Ovarian Cancer: a Trial of The California, Chicago, and Princess Margaret Hospital Phase II consortia. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 76–82.

28. **Kerbel RS, Kamen BA.** The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004; **4**: 423–36.

29. **Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, et al.** Antiangiogenic Scheduling of Chemotherapy Improves Efficacy against Experimental Drug-resistant Cancer. *Cancer Res* 2000; **60**: 1878–86.

30. **Kerbel RS, Klement G, Pritchard KI, Kamen B.** Continuous low-dose anti-angiogenic/metronomic chemotherapy: from the research laboratory into the oncology clinic. *Ann Oncol* 2002; **13** (1): 12–5.

31. **Folkman J.** Endogenous angiogenesis inhibitors. *APMIS* 2004; **112** (7–8): 496–507.

32. **von Marschall Z, Scholz A, Cramer T, et al.** Effects of interferon alpha on vascular endothelial growth factor gene transcription and tumor angiogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**: 437–48.

33. **Taylor KL, Leaman DW, Grane R, et al.** Identification of interferon-beta-stimulated genes that inhibit angiogenesis in vitro. *J Interferon Cytokine Res* 2008; **28** (12): 733–40.

34. **Brem H, Gresser I, Grosfeld J, Folkman J.** The combination of antiangiogenic agents to inhibit primary tumor growth and metastasis. *J Pediatr Surg* 1993; **28** (10): 1253–7.

35. **Reynolds AR.** Potential relevance of bell-shaped and U-shaped dose-responses for the therapeutic targeting of angiogenesis in cancer. *Dose-Response* 2010; **8**: 253–84.

36. **Slaton JW, Perrotte P, Inoue K, et al.** Interferon-alpha-mediated down-regulation of angiogenesis-related genes and therapy of bladder cancer are dependent on optimization of biological dose and schedule. *Clin Cancer Res* 1999; **5**: 2726–34.

37. **Ломницька МІ, Володько НА, Сушельницький СІ, Білинський БТ.** Вплив низьких доз інтерферону- $\alpha 2b$  і талідоміду на ендотеліальні клітини мікро судин: перспекти-

ва використання для антиангіогенної терапії при злоякісних захворюваннях. *Онкологія* 2005; **7** (2): 101–5.

38. **Жильчук ВЕ, Лисняк ІІІ, Воронцова АЛ і др.** Інгибіруюче вплив інтерферона-альфа на рівень фактора росту ендотелія судів в сироватці крові хворих на рак молочної залози при комплексному ліченні. *Онкологія* 2008; **10** (3): 321–6.

39. **Воронцова АЛ, Безденєжних НО, Жильчук ВЕ, Кудрявцев ЮІ.** Пригнічення інтерфероном-альфа експресії VEGF в пухлинних клітинах та його рівня в сироватці крові онкологічних хворих. *Урологія* 2009; (3): 48–52.

40. **Allegrini G, Falcone A, Fioravanti A, et al.** A pharmacokinetic and pharmacodynamic study on metronomic irinotecan in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2008; **98**: 1312–9.

41. **Steinbild S, Arends J, Medinger M, et al.** Metronomic antiangiogenic therapy with capecitabine and celecoxib (CC) in advanced tumor patients – results of a phase II study. *Onkologie* 2007; **30** (12): 629–35.

42. **Zhang M, Tao W, Pan S, et al.** Low-dose metronomic chemotherapy of paclitaxel synergizes with cetuximab to suppress human colon cancer xenografts *Anti-Cancer Drugs* 2009; **20** (5): 355–63.

43. **Kudryavets YuI, Bezdenezhnykh NO, Lukyanova NYu, et al.** Modifying influence of prolonged action of interferon on phenotypic characteristics of human lung cancer cells in vitro *Exp Oncol* 2008; **30** (4): 283–8.

#### THE WAYS TO IMPROVE DRUG THERAPY OF RECTAL CANCER PATIENTS WITH LIVER METASTASES: ADVANTAGES OF METRONOMIC REGIME OF CHEMOTHERAPY

*V.F. Chekhun, G.I. Maksim'yak, V.E. Zhylchuk, A.L. Vorontsova, N.O. Bezdenezhnykh, Yu.I. Kudryavets*

**Summary.** *The paper presented the experience of treatment patients (stages T1-4N0-2M1) with metronomic regime of chemotherapy. In this mode of treatment 168 patients carried out using different schemes, which included cyclophosphamide, cisplatin and irinotecan in combination these drugs with interferon. Established that the developed scheme metronomic therapy prolong partial clinical effect, contribute to stabilization of the disease and increase overall surviving of patients with metastases of colorectal cancer that subject only symptomatic therapy. Manifestation of toxicity and side effects were minimal and did not exceed 1 degree. Using of interferon in the schemes metronomic chemotherapy significantly increased their effectiveness. Drug therapy in new metronomic mode may be recommended for patients with liver metastases of colorectal cancer under ineffectiveness of traditional drug treatment patterns and progression of tumor.*

**Key Words:** colorectal cancer, liver metastases, antiangiogenic therapy, chemotherapy, metronomic therapy, interferon, treatment.