

О. В. Стрельцова¹, А. В. Прохоров¹, А. С. Портянко², Е. И. Субоч²

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТРОНОМНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГУ «Республиканский научно-практический центр им. Н. Н. Александрова»²

Цель исследования: оценить эффективность и токсичность метрономной химиотерапии у пациентов с колоректальным раком и изучить факторы чувствительности к ней.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР), проходивших лечение в УЗ «МГКОД» в 2016–2019 гг. ($n = 140$). Пациентам, включенным в основную группу исследования после завершения стандартной терапии, назначалась метрономная поддерживающая химиотерапия, пациентам группы сравнения – динамическое наблюдение. Режим метрономной химиотерапии состоял из капецитабина 500 мг 3 раза в сутки, циклофосфида 50 мг 1 раз в сутки в таблетированных формах.

Результаты. Наиболее частым эффектом метрономной поддерживающей химиотерапии является стабилизация опухолевого процесса (42,9 %). Применение метрономной поддерживающей химиотерапии у пациентов с мКРР позволяет увеличить медиану времени до прогрессирования (ВДП) опухолевого процесса с 7,4 до 9,1 мес., медиану общей наблюдаемой выживаемости (ОНВ) с 15,0 до 23,3 мес. ($p < 0,001$). Предложенная схема лечения благоприятно переносится большинством пациентов, токсичность метрономной химиотерапии не ограничивает длительность ее проведения. Проведение метрономной поддерживающей химиотерапии является более эффективным у пациентов с низкими уровнями опухолевых маркеров РЭА и СА 19–9. Медиана ВДП у пациентов с уровнем РЭА ниже 2 верхних границ нормы (ВГН) составила 10,6 мес. и 7,2 мес. при уровне маркера выше этого значения ($p < 0,001$). Для групп пациентов с уровнями СА 19–9 выше и ниже 2 ВГН эти показатели составили 7,0 мес. и 10,3 мес. соответственно ($p < 0,001$). У пациентов с пониженными уровнями экспрессии генов TS, DPD, Flt-1 наблюдаются более высокие показатели ВДП ($p = 0,0006$, 0,0235 и 0,015 и соответственно) и ОНВ ($p = 0,0004$, 0,041 и 0,0213 соответственно). При уровне экспрессии TS ниже 6,3 отн. ед. риск прогрессирования в течении 9 мес. снижается на 71 % (95 % ДИ [18; 148]), при уровне TP выше 6,1 отн. ед. – на 37 % (95 % ДИ [6; 75]).

Заключение. Использование метрономной поддерживающей химиотерапии повышает эффективность лечения пациентов с мКРР без существенного увеличения токсичности. Оптимальными критериями чувствительности к данному методу лечения являются уровни опухолевых маркеров РЭА и СА 19–9 ниже 2 ВГН, уровень экспрессии гена TS ниже 6,3 отн.ед.

Ключевые слова: метрономная химиотерапия, колоректальный рак, показатели выживаемости, факторы чувствительности, опухолевые маркеры, экспрессия генов.

O. V. Streltsova, A. V. Prokharau, A. S. Portianko, E. I. Suboch

IMMEDIATE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER USING METRONOMIC CHEMOTHERAPY

Objective: to evaluate the efficiency and toxicity to metronomic chemotherapy and to investigate factors of sensitivity to this kind of treatment.

Material and methods. The results of treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who were treated at Minsk City Clinical Oncologic Dispensary in 2016–2019 were analyzed ($n = 140$). Patients included in the main arm after the completion of standard therapy were prescribed metronomic maintenance chemotherapy, while patients in the control arm – dynamic observation only. Metronomic regimen consisted of oral capecitabine 500 mg 3 times a day and oral cyclophosphane 50 mg daily.

Results. The most common effect of metronomic maintenance chemotherapy is tumor stabilization (42.9 %). The use of metronomic maintenance chemotherapy in patients with mCRC can increase the median progression-free

survival (PFS) from 7.4 to 9.1 months, and the median overall survival (OS) from 15.0 to 23.3 months ($p < 0.001$). The proposed treatment regimen is well tolerated by most patients; the toxicity of metronomic chemotherapy does not limit its duration. Metronomic maintenance chemotherapy is more effective in patients with low levels of CEA and CA 19-9 tumor markers. The median PFS in patients with CEA level below 2 upper limits of normal (ULN) was 10.6 months and 7.2 months at a marker level above this value ($p < 0.001$). For groups of patients with CA 19-9 levels above and below 2 ULN, median PFS was 7.0 months and 10.3 months respectively ($p < 0.001$). Patients with reduced levels of expression of the TS, DPD, Fli-1 genes have higher values of PFS ($p = 0.0006, 0.0235$ and 0.015 , respectively) and OS ($p = 0.0004, 0.041$ and 0.0213 , respectively). At the TS expression level below 6.3 rel. units risk of progression within 9 months decreases by 71 % (18 %, 148 %), with the TP level above 6.1 rel. units. – by 37 % (6 %, 75 %).

Conclusion. The use of metronomic maintenance chemotherapy increases the effectiveness of treatment of patients with mCRC without significantly increasing toxicity. The optimal criteria for sensitivity to this method of treatment are the levels of tumor markers CEA and CA 19-9 below 2 ULN, the expression level of the TS gene below 6.3 relative units.

Key words: metronomic chemotherapy, colorectal cancer, survival rates, sensitivity factors, tumor markers, gene expression.

Колоректальный рак является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии как во всем мире, так и в Республике Беларусь. По данным Международного Агентства по Изучению Рака колоректальный рак занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости, составляя 11 % от общего количества выявленных случаев. Ежегодно в мире регистрируется более 1,8 млн пациентов с данной патологией [7]. По данным белорусского канцер-регистра злокачественные опухоли колоректальной зоны занимают 3-е место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин (11,8 %) и 2-ое место у женщин (13,3 %) в нашей стране, при этом количество выявленных случаев ежегодно увеличивается [2]. Пятилетняя выживаемость пациентов с отдалёнными метастазами колоректального рака, не подлежащими радикальному хирургическому лечению, составляет менее 5 % [1, 8]. Рост показателей заболеваемости, высокая частота метастазирования и низкие показатели выживаемости делают повышение эффективности лечения метастатического колоректального рака одной из актуальных проблем современной онкологии.

Лекарственный метод играет основную роль в лечении пациентов с диссеминированным колоректальным раком. Вопрос о длительности химиотерапии при данной патологии остаётся окончательно не решённым. Одной из вероятных стратегий лечения является

проведение поддерживающей химиотерапии, при которой после завершения стандартного индукционного лечения пациент продолжает принимать менее токсичные препараты до прогрессирования опухолевого процесса [3]. Одним из перспективных методов поддерживающей химиотерапии при опухолях различных локализаций является метрономная терапия. Она представляет собой назначение цитостатиков в относительно низких, минимально токсичных дозах без длительных интервалов между введениями. При этом реализуется прежде всего не цитотоксический, а антиангиогенный эффект препаратов, их способность воздействовать на микроокружение опухолевой клетки, оказывать иммуномодулирующее действие [5, 9]. Практически все известные цитостатики могут применяться в метрономном режиме, однако чаще всего используются циклофосфан, метотрексат и капецитабин [10].

До настоящего времени не были определены прогностические факторы, позволяющие судить о потенциальной эффективности метрономной химиотерапии и выделить группу пациентов, для которых назначение такого лечения является целесообразным. Так как эффективность метрономной химиотерапии в основном обусловлена её антиангиогенным действием, потенциальными биомаркерами чувствительности к такому лечению являются факторы ангиогенеза: уровень фактора роста сосудистого эндотелия VEGF в сыворотке

крови, а также экспрессия его рецепторов VEGFR1(Flt-1) и VEGFR2 (KDR) в опухолевой ткани [6]. Также в качестве фактора прогноза эффективности метрономных режимов может рассматриваться экспрессия генов, отвечающих за метаболизм используемых препаратов. Наиболее изучены в настоящее время ферменты, участвующие в метаболизме фторпиримидинов: TS (тимидилатсинтетаза), TP (тимидилатфосфорилаза) и DPD (дигидропиримидин-дегидрогеназа) [4, 5]. Известно, что экспрессия соответствующих генов влияет на эффективность лечения стандартными дозами препаратов, однако в доступной литературе отсутствуют данные о прогностической значимости этих маркеров у пациентов, получающих метрономную химиотерапию.

Ограниченное число данных об использовании метрономной химиотерапии в лечении колоректального рака, а также отсутствие чётких критериев для её назначения, обуславливает актуальность изучения данной проблемы для повышения эффективности и индивидуализации лечения этой категории пациентов.

Цель исследования – оценить эффективность и токсичность метрономной химиотерапии у пациентов с колоректальным раком и изучить факторы чувствительности к ней.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 75 лет с морфологически верифицированной аденокарциномой толстой кишки, общеклиническим статусом по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–1. Основную группу составили 70 пациентов с впервые выявленным метастатическим колоректальным раком (мКРР), проходивших лечение в Минском городском клиническом онкологическом диспансере с 2016 по 2019 год. Пациентам проводилась первая линия химиотерапии по схемам FOLFOX или CAPEOX в соответствии с национальными стандартами. Тем из них, у кого наблюдался частичный эффект либо стабилизация заболевания, назначалась метрономная поддерживающая химио-

терапия по схеме: капецитабин 500 мг 3 раза в сутки внутрь и циклофосфан 50 мг 1 раз в сутки внутрь. Лечение продолжалось до прогрессирования опухолевого процесса или признаков непереносимой токсичности.

Группу сравнения составили 70 пациентов с диссеминированным колоректальным раком, получившие такое же индукционное лечение, но без поддерживающей химиотерапии с 2011 по 2015 годы.

Для определения влияния молекулярно-генетических факторов на эффективность метрономной химиотерапии была изучена экспрессия генов VEGFR1, VEGFR2, DPD, TP и TS в опухолевой ткани. Биологическим материалом для проведения молекулярно-генетических исследований являлась свежезамороженная (нативная) и парафинизированная опухолевая ткань метастазов колоректального рака, полученная путем трепан-биопсии печени. Забор биологического материала происходил до начала метрономной химиотерапии. Для определения экспрессии профиля генов использовался метод ПЦР в режиме реального времени.

Оценка эффективности разрабатываемого метода проводилась путем сравнения в основной группе и группе сравнения частоты ответа опухоли на лечение по критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). За начало наблюдения принимали дату начала химиотерапии первой линии. Компьютерная томография целевых очагов проводилась каждые 3 месяца с момента начала метрономной химиотерапии до прогрессирования опухолевого процесса. Общая и безрецидивная выживаемость определялась методом Каплан-Майера. Для оценки влияния клинических, лабораторных и молекулярно-генетических факторов на эффективность метрономной терапии посредством оценки выживаемости пациентов был выполнен регрессионный анализ Кокса (унивариантный и мультивариантный). Для определения пороговых величин для лабораторных и молекулярно-генетических факторов проведен ROC анализ.

Результаты и обсуждение

Пациенты, включенные в исследование, наблюдались от 3,2 до 76,3 мес. Медиана длительности наблюдения составила 18,6 мес. Непосредственная эффективность оценивалась в группе пациентов, получавших лечение с использованием метрономной химиотерапии. Метрономную химиотерапию в поддерживающем режиме пациенты получали от 1,7 до 19,2 мес., средний срок лечения составил 6,9 мес. В соответствии с данными компьютерной томографии чаще всего в качестве лучшего ответа на лечение регистрировалась стабилизация опухолевого процесса: у 30 пациентов (42,9 %). В 2 случаях (2,8 %) наблюдались полные ответы, в 14 (20 %) – частичные.

Токсичность проводимого лечения оценивалась в соответствии со шкалой NCI CTCAE v. 5.0. Всего было зарегистрировано 54 случая различных видов токсичности, из них 40 – 1-ой, 10 – 2-ой и 4 случая – 3-ей степени токсичности. Данные анализа побочных эффектов метрономной химиотерапии представлены в табл. 1.

Основными побочными явлениями, обусловленными назначением капецитабина и циклофосфида в низких дозах, являются гематологическая (37,5 %) и гастроинтестинальная токсичность (17,5 %), гепатотоксичность (35 %), а также ладонно-подошвенный синдром (10 %), которые купируются обычными средствами медикаментозной коррекции и не требуют прекращения назначенного лечения. Случаев токсичности 4-ой ст. не наблюдалось ни у одного пациента, в связи с чем полного прекращения лечения по причине выраженных побочных явлений не требовалось за

время данного исследования. Таким образом, можно утверждать, что разработанный метод имеет удовлетворительную переносимость и благоприятный профиль токсичности.

В качестве основных параметров оценки эффективности проведенного лечения использовались время до прогрессирования (ВДП) и общая наблюдаемая выживаемость (ОНВ). ВДП оценивалась в обеих группах от момента начала химиотерапии первой линии (FOLFOX/CAPEOX) до подтверждения прогрессирования опухолевого процесса по данным КТ. Полученные данные представлены на рис. 1: медиана ВДП составила 7,4 мес. в основной группе и 9,1 мес. в группе контроля ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$).

К настоящему времени умершими являются 117 пациентов, включенных в исследование: 47 пациентов, получавших метрономную химиотерапию, и все пациенты группы сравнения.

При анализе показателей общей выживаемости было установлено, что ОНВ в группе метрономной химиотерапии составила 23,3 мес., что значительно превысило соответствующий показатель в группе контроля, составивший 15,0 мес. ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0005$) (рис. 2).

В исследовании также изучалось влияние уровней опухолевых маркеров РЭА и СА19–9. Однофакторный анализ уровней РЭА и СА19–9 показал, что эти факторы коррелируют как с ВДП пациентов с мКРР ($p < 0,0001$ и $0,0004$ соответственно), так и с ОНВ ($p = 0,0007$ и $p < 0,0001$).

Для удобства дальнейшего анализа и в соответствии со стандартами клинической практики пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня опухолевых маркеров.

Таблица 1. Токсичность метрономной химиотерапии

| Вид токсичности | Количество случаев | | | | | | | |
|----------------------|--------------------|-------|------------|-------|------------|-------|------------|-------|
| | 1 степень | | 2 степень | | 3 степень | | Итого | |
| | Абс. число | % | Абс. число | % | Абс. число | % | Абс. число | % |
| Гематологическая | 15 | 37,5 | 5 | 50 | 3 | 75 | 23 | 42,7 |
| Гастроинтестинальная | 7 | 17,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 12,9 |
| Печеночная | 14 | 35 | 3 | 30 | 0 | 0 | 17 | 31,5 |
| Кожная | 4 | 10 | 2 | 20 | 1 | 25 | 7 | 12,9 |
| Всего | 40 | 100,0 | 10 | 100,0 | 4 | 100,0 | 54 | 100,0 |

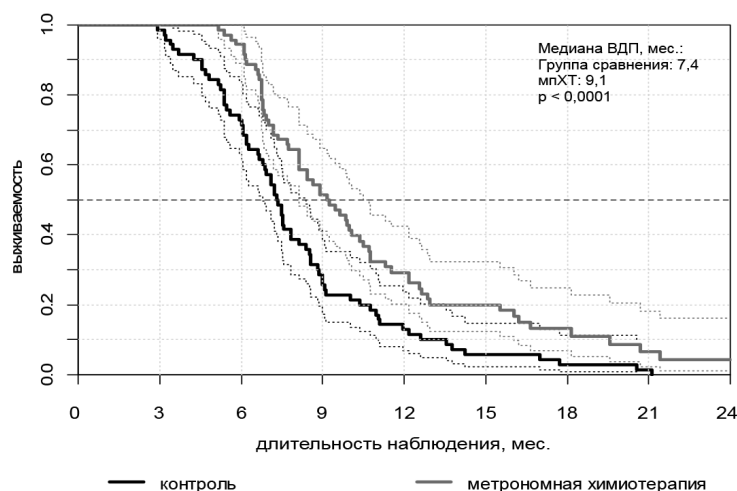


Рис. 1. ВДП пациентов основной и контрольной группы

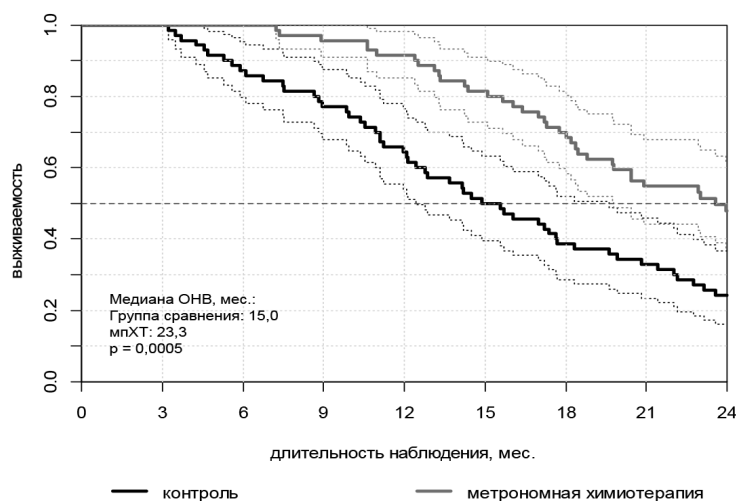


Рис. 2. ОНВ пациентов основной и контрольной группы

В качестве порогового был определен уровень в 2 ВГН (10 нг/мл для РЭА и 70 нг/мл для СА 19–9). В группу с уровнем РЭА до 10 нг/мл было отнесено 32 пациента (45,7 %), с уровнем СА 19–9 до 70 нг/мл – 30 пациентов (42,9 %).

Медиана ВДП составила 10,6 мес. в группе пациентов с более низким уровнем РЭА и 7,2 мес. – с более высоким ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$). Для групп, разделенных в зависимости от уровня СА 19–9, эти показатели составили 7,0 мес. и 10,3 мес. соответственно ($p_{\text{лог-ранг}} = 0,0001$). Данные о ВДП пациентов в зависимости от уровня РЭА представлены на рис. 3.

При определении медианы ОНВ также были обнаружены статистически значимые

различия в группах с разными уровнями опухолевых маркеров ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,0001$). В группе пациентов с РЭА более 2 ВГН этот показатель составил 18,2 мес., в группе с повышенным СА 19–9 – 16,9 мес. У пациентов с низкими уровнями маркеров медиана ОНВ не была достигнута, так как более половины пациентов пережили двухлетний рубеж.

Полученные данные свидетельствуют о большей эффективности проводимого лекарственного лечения у пациентов с низкими уровнями опухолевых маркеров.

Среди возможных молекулярно-генетических факторов чувствительности к метрономной химиотерапии рассматривались две группы: гены, влияющие на метаболизм фто-

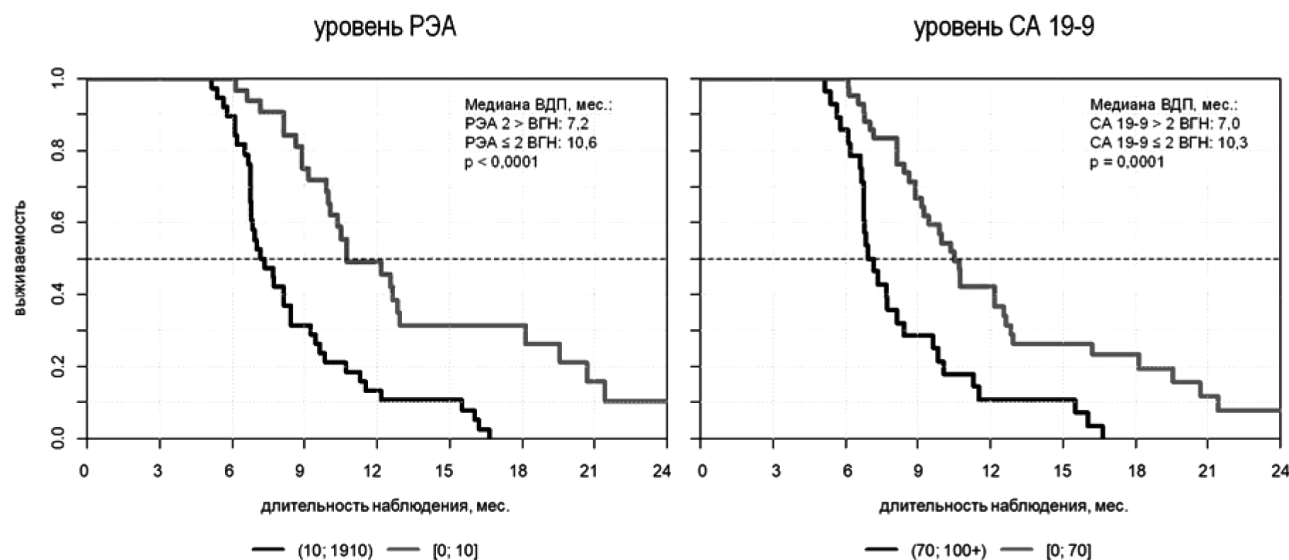


Рис. 3. ВДП пациентов основной группы в зависимости от уровней РЭА и СА 19–9

пиримидинов (TS, TP и DPD), и гены рецепторов к фактору сосудистого роста VEGF (Flt-1 и KDR). Уровни экспрессии были определены для всех 70 пациентов, включенных в основную группу исследования.

Для оценки влияния каждого из этих факторов на показатели выживаемости пациентов выполнялся однофакторный регрессионный анализ Кокса. Данные анализа представлены в табл. 2.

Проведенное исследование показало, что уровни экспрессии TS, DPD и Flt-1 оказывают влияние как на время до прогрессирования ($p = 0,0006, 0,0235$ и $0,015$ и соответственно),

так и на общую выживаемость пациентов с мКРР ($p = 0,0004, 0,041$ и $0,0213$ соответственно).

Для более точного определения взаимосвязи экспрессии генов с эффективностью метронормной химиотерапии был выполнен ROC-анализ. В качестве основного критерия оценки было выбрано наличие или отсутствие прогрессирования опухолевого процесса в течение 9 мес. (исходя из медианы ВДП у данной группы пациентов). Результаты проведенного анализа представлены в табл. 3.

Достоверные пороги чувствительности к метронормной химиотерапии удалось опре-

Таблица 2. Влияние молекулярно-генетических факторов на показатели выживаемости

| Молекулярно-генетический фактор | ВДП | | ОНВ | |
|---------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| | Значимость различий, p | ОР | Значимость различий, p | ОР |
| TS | 0,0006 | 1,340 (1,134;1,584) | 0,0004 | 1,469 (1,190;1,814) |
| TP | 0,1970 | 0,917 (0,804;1,046) | 0,4560 | 0,940 (0,800;1,110) |
| DPD | 0,0235 | 1,088 (1,011;1,171) | 0,0410 | 1,102 (1,004;1,209) |
| Flt-1 | 0,0150 | 1,153 (1,028;1,294) | 0,0213 | 1,191 (1,026;1,383) |
| KDR | 0,2150 | 1,062 (0,966;1,167) | 0,0611 | 1,134 (0,994;1,293) |

Таблица 3. Результаты ROC-анализа

| Параметр | p | порог, отн.ед. | ОР | AUC |
|----------|--------|----------------|-------------------|----------------------|
| TYMP | 0.0137 | 6.1 | 0.73 (0.57, 0.94) | 0.671 (0.547, 0.798) |
| TYMS | 0.0049 | 6.3 | 1.71 (1.18, 2.48) | 0.688 (0.564, 0.811) |
| DPYD | 0.4170 | 6.5 | 1.06 (0.92, 1.21) | 0.548 (0.413, 0.683) |
| KDR | 0.9940 | 8.9 | - | 0.488 (0.352, 0.624) |
| FLT | 0.3610 | 6.9 | 1.09 (0.9, 1.33) | 0.543 (0.408, 0.678) |

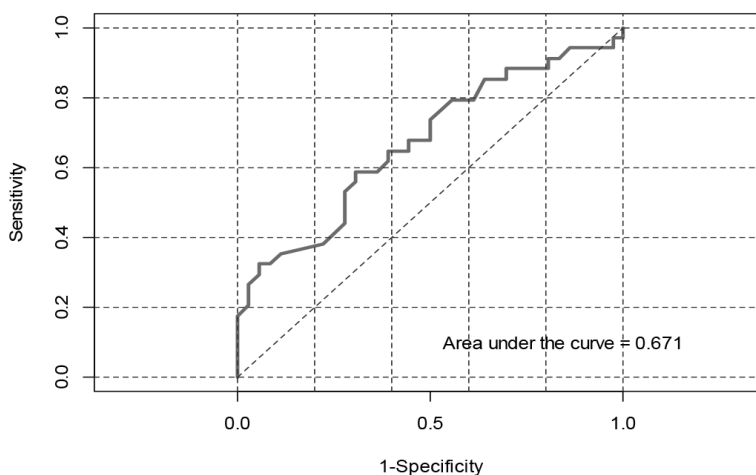


Рис. 4. ROC-кривая оценки экспрессии гена TP

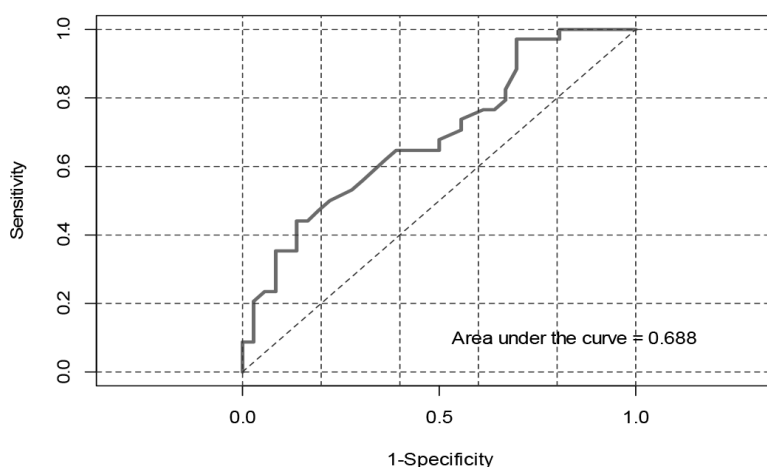


Рис. 5. ROC-кривая оценки экспрессии гена TS

делить для двух генов: TS и TP. Было установлено, что при уровне экспрессии TS ниже 6,3 отн. ед. риск прогрессирования в течении 9 мес. снижается на 71 % (95 % ДИ [18; 148]), при уровне TP выше 6,1 отн.ед. – на 37 % (95 % ДИ [6; 75]).

ROC-кривые результатов оценки экспрессии представлены на рис. 4, 5.

Таким образом, уровни генов $TS \leq 6,3$ отн. ед. и $TS \geq 6,1$ отн. ед. могут рассматриваться в качестве критериев чувствительности к метрономной химиотерапии.

Из представленных данных можно сделать вывод о том, что с наибольшей достоверностью такое лечение может быть эффективным у пациентов с уровнями опухолевых маркеров РЭА и СА 19–9 ниже 2 ВГН, уровнем экспрессии гена TS ниже

6,3 отн. ед. Таким образом, определение этих показателей может быть рекомендовано перед назначением метрономной химиотерапии.

Выводы

1. Наиболее частым эффектом метрономной поддерживающей химиотерапии является стабилизация опухолевого процесса (42,9 %). Применение метрономной поддерживающей химиотерапии у пациентов с мКРР позволяет увеличить медиану ВДП опухолевого процесса с 7,4 до 9,1 мес., медиану ОНВ с 15,0 до 23,3 мес. ($p < 0,001$).

2. Предложенная схема лечения благоприятно переносится большинством пациентов, токсичность метрономной химиотерапии не ограничивает длительность ее проведения.

3. У пациентов с уровнями опухолевых маркеров РЭА и СА 19–9 до 2 ВГН наблюдаются более высокие показатели ВДП ($p < 0,0001$ и $p = 0,001$ соответственно) и ОНВ ($p = 0,005$ и $p < 0,001$ соответственно), чем у пациентов с повышенными уровнями маркеров.

4. Проведение метрономной химиотерапии является более эффективным у пациентов с пониженными уровнями экспрессии генов TS, DPD, FIt-1. При уровне экспрессии TS ниже 6,3 отн.ед. риск прогрессирования в течение 9 мес. снижается на 71 % (95 % ДИ [18; 148]), при уровне TP выше 6,1 отн. ед. – на 37 % (95 % ДИ [6; 75]).

5. Проведение метрономной поддерживающей химиотерапии показано пациентам с уровнями опухолевых маркеров РЭА и СА 19–9 ниже 2 ВГН, уровень экспрессии гена TS ниже 6,3 отн.ед.

Литература

1. Зорина, Е. Ю. Прогностические факторы опухолевого процесса у больных диссеминированным колоректальным раком / Е. Ю. Зорина, Р. В. Орлова // Онкологическая колопроктология. – 2014 – № 2. – С. 33– 41.

2. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2007–2016): Белорусский канцер-регистр / А. Е. Океанов [и др.]; под ред. О. Г. Суконко. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2017. – С. 14–17, 60–61, 93, 99, 172, 238.

3. Федянин, М. Ю. Капецитабин и фторурцил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований / М. Ю. Федянин, А. А. Трякин // Фарматека. – 2011. – № 17. – С. 20–26.

4. Федянин, М. Ю. Персонализированная терапия в онкологии: настоящее и будущее / М. Ю. Федянин // Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 106–110.

5. André, N. Metronomics as Maintenance Treatment in Oncology: Time for Chemo-Switch / N. André, P. Singh Malik, R. Vinod // Front. Oncol. – Published ahead-of-print. – 2014. – Vol. 4, № 76.

6. Association between baseline VEGF/sVEGFR-2 and VEGF/TS-1 ratios and response to metronomic chemotherapy using cyclophosphamide and celecoxib in patients with advanced breast cancer / H. A. Perroud [et al.] // Indian J. Cancer. – 2013. – Vol. 50, № 2. – P. 115–121.

7. Globacan 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. – Mode of access: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. – Date of access: 10.05.2019.

8. International Expert Summit: Improving Outcomes in the Treatment and Management of Metastatic Colorectal Cancer. – 2013. – 21 p. – Mode of access: https://www.angio.org/wpcontent/uploads/2013/10/mCRC_International_Expert_Summit_White_Paper_Report.pdf. – Date of access: 15.05.17.

9. Pasquier, E. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions / E. Pasquier, M. Kavallaris, N. André // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 7, № 8. – P. 455–465.

10. Simsek, C. Metronomic Chemotherapy: A Systematic Review of the Literature and Clinical Experience / C. Simsek, E. Esin, S. Yalcin // J. Oncol. – 2019. – № 7. – P. 1–31.

Поступила 23.10.2020 г.