

Received: 2008.04.02
Accepted: 2008.07.03
Published: 2008.07.31

Chemioterapia metronomiczna jako nowa strategia leczenia chorób nowotworowych*

Metronomic chemotherapy: A new approach in cancer therapy

Anna Bujak¹, Wojciech Kałas²

¹ Uniwersytet Wrocławski, Wydział Biotechnologii

² Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda, Wrocław

Streszczenie

Zahamowanie angiogenezy nowotworowej jest nowym celem terapii przeciwnowotworowych. Okazało się, że oprócz preparatów bezpośrednio ingerujących w kontrolę procesu tworzenia nowych naczyń krwionośnych, również szeroko stosowane chemioterapeutyki, takie jak np. cyklofosfamid lub etopozyd mogą wykazywać aktywność antyangiogenną. Niestety działanie antyangiogenne tych związków stosowanych w konwencjonalnej chemioterapii jest minimalizowane przez sposób jej podawania, ponieważ uczestniczące w angiogenezie komórki naczyń odbudowują się w czasie 2–3-tygodniowych przerw w podawaniu leków. Ponieważ okazuje się, że komórki biorące udział w angiogenezie są wrażliwe na wielokrotnie mniejsze stężenia chemioterapeutyków, zaproponowano codzienne doustne podawanie niewielkiej dawki leków. Chemioterapia metronomiczna – bo tak nazwano to nowe podejście terapeutyczne – mimo podobnej skuteczności, stanowi obiecującą strategię leczenia, ponieważ jej stosowanie związane jest ze znacznie mniejszą toksycznością niż w konwencjonalnej chemioterapii opartej o stosowanie maksymalnej tolerowanej dawki. Możliwość doustnego przyjmowania preparatów, brak konieczności hospitalizacji zwiększa komfort leczenia i daje możliwość znacznego obniżenia kosztów terapii.

Słowa kluczowe:

terapia metronomiczna • terapia antyangiogenna • terapia przeciwnowotworowa • chemioterapia

Summary

Tumor angiogenesis offers a new target for anticancer therapy. In addition to the recently developed molecularly targeted antiangiogenic agents and drugs, it was found that well-known and widely applied chemotherapeutic agents, e.g. cyclophosphamide and etoposide, also show antiangiogenic activity. Unfortunately, the antiangiogenic effect of conventional anticancer therapy based on Maximum Tolerated Doses is usually limited by the treatment protocol. The cells involved in angiogenesis may regenerate during the three- to four-week interval between the doses which is applied to avoid undesired toxic effects. Taking advantage of the fact that endothelial cells are about 10–100 times more susceptible to chemotherapeutic agents than cancer cells, therapy based on daily, oral, low-dose chemotherapeutic drugs was designed. This new approach, called metronomic therapy, appears promising mainly due to the fact that its antiangiogenic and anti-tumorigenic effects are accompanied by low toxicity. Limited side effects, oral dosing, and no need for hospitalization makes this new therapeutic program not only more comfortable for the treated patient, but also less expensive.

Key words:

metronomic therapy • antiangiogenic therapy • anticancer therapy • chemotherapy

* Praca została sfinansowana z projektów KBN nr N301 104 31/308 oraz 1243/B/P01/2007/33.



Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=866125
Word count:	1943
Tables:	4
Figures:	1
References:	63

Adres autora: dr Wojciech Kałas, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. Ludwika Hirszfelda, ul. Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: kalas@iitd.pan.wroc.pl

1. WSTĘP

Neoangiogeneza, czyli proces powstawania nowych naczyń krwionośnych z już istniejących, jest czynnikiem warunkującym rozwój guzów nowotworowych [11,21]. Już w latach 70 ub.w. dr Judah Folkman (1933–2008) [36] wskazał nowo tworzące się naczynia krwionośne jako cel terapii przeciwnowotworowej [17,19,20,50].

Mimo iż teoretycznie komórka nowotworowa jest zdolna do niekontrolowanego wzrostu, zaobserwowano, że pozbawiony angiogenezy wzrost guza jest ograniczony do objętości 1–2 mm³, przy której zapotrzebowanie na tlen, substancje odżywcze i usuwanie metabolitów [26,51,52] może odbywać się za pośrednictwem dyfuzji. Ustala się wtedy stan równowagi między proliferacją a apoptotyczną śmiercią komórek nowotworowych, który może trwać nawet kilka lat [18,22,26,30]. Dopiero nabycie przez komórki nowotworowe zdolności do indukcji angiogenezy umożliwia dynamiczny wzrost guza i ujawnienie choroby nowotworowej. Zjawisko to nazywane jest włącznikiem angiogenezy (angiogenic switch) [5,46]. Uważa się, że o indukcji rozrostu naczyń krwionośnych decyduje zachwianie lokalnej równowagi pomiędzy inhibitorami i aktywatorami angiogenezy. Komórki nowotworowe mogą wpływać na tę równowagę poprzez wytwarzanie czynników proangiogennych, np. VEGF [60] lub poprzez zahamowanie wytwarzania inhibitorów angiogenezy np. TSP-1, także przez komórki znajdujące się w bezpośrednim sąsiedztwie nowotworu [34]. Wśród cząsteczek mających pierwszorzędne znaczenie w procesie angiogenezy i jej kontroli należy wymienić – VEGF (vascular endothelial growth factor) i jego receptory, (VEGFR), PDGF (platelet-derived growth factor) oraz trombospodynę 1 [18,45,55,57]. Związek między transformacją nowotworową a nabywaniem tzw. potencjału angiogenego przez rozwijający się guz wciąż jest nie do końca poznany i jest przedmiotem trwających badań [46,60].

2. ANGIOGENEZA JAKO CEL TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ

Wobec dalekich od oczekiwań efektów leczenia przeciwnowotworowego możliwość leczenia chorób nowotworowych przez zahamowanie procesu angiogenezy wydaje się mieć wiele zalet. Największe znaczenie ma to, że w odróżnieniu od tradycyjnie stosowanej chemioterapii, terapia antyangiogenna skierowana jest przeciwko prawidłowym aktywowanym komórkom śródbłonkowym i ich prekursorom, a nie przeciwko transformowanej i heterogenicznej populacji komórek nowotworowych [17,20,50].

Ze względu na złożoność procesu angiogenezy w antyangiogennej terapii przeciwnowotworowych stosuje

się różne kierunki działania, mające na celu wpłynięcie na zaburzoną równowagę czynników pro- i antyangiogennych [17]. Szczególnie skuteczne okazało się blokowanie VEGF i jego receptorów za pomocą przeciwciał lub związków hamujących przekazywanie sygnału [37,38,45]. Uwieńczeniem tych badań było zatwierdzenie przez FDA w 2004 r. preparatu Avastin (Bewacizumab) do programu leczenia chorych z rakiem okrężnicy w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem (5-FU) [31]. Ponieważ receptory takie występują jedynie w błonie komórek śródbłonka, stosowane środki terapeutyczne mają niewielkie działania niepożądane. Od tamtej pory w USA zatwierdzono i wprowadzono do obrotu 10 preparatów o zdefiniowanym celu molekularnym (molecularly targeted) o działaniu antyangiogenym [1]. Aktualną listę zatwierdzonych preparatów/terapii antyangiogennych można znaleźć na stronie The Angiogenesis Foundation [www.angio.org]. Inną rozwijaną strategią są próby użycia inhibitorów angiogenezy, czego przykładem są zaawansowane próby kliniczne nad pochodzącymi z endogennego inhibitora angiogenezy, trombospodyny 1 (TSP-1) zmodyfikowanymi peptydami – ABT526, ABT510 [47,49,63].

3. ANTYANGIOGENNE WŁAŚCIWOŚCI CYTOSTATYKÓW. NOWE ZASTOSOWANIE UZNANYCH PREPARATÓW

Chemioterapeutyki są grupą leków cytostatycznych od dawna stosowanych w terapii przeciwnowotworowej. Zwykle podawane są pacjentom w maksymalnych tolerowanych dawkach (maximum tolerated dose – MTD). Jednak stosowanie dużych dawek chemioterapeutyków niesie ze sobą wiele działań niepożądanych (uszkodzenie szpiku, nabłonna skóry, nabłonna śluzówki przewodu pokarmowego i dróg oddechowych). Z powodu dużej toksyczności terapii opartych na MTD konieczne jest stosowanie względnie długich 2–3-tygodniowych przerw w podawaniu kolejnych serii chemioterapeutyków, koniecznych do naprawy uszkodzeń polekowych.

Już w 1991 r. odkryto, że środki chemioterapeutyczne mogą działać cytotoksycznie również na unaczynienie guza [3,10,35,59]. Klasyczne już badania, które przeprowadzono w laboratorium prof. Folkmana, pozwoliły na odkrycie antyangiogennej aktywności cytostatyków. Pracując na ksenoprzeszczepach ludzkich nowotworów u myszy z obniżoną odpornością wykazano, że jeśli chemioterapeutyk (cyklofosfamid) był podawany w maksymalnej tolerowanej dawce, powodował apoptozę komórek śródbłonka w tworzących się naczyniach nowotworu. Co ciekawe, komórki śródbłonka były pierwszymi (!) w obrębie nowotworu, które niezależnie od dawki ulegały apoptozie. Nie było to jednak znaczącą zaletą terapii, ponieważ takie uszkodzone okołonowotworowe naczynia krwionośne ulegały na-

Tabela 1. Wybrane próby kliniczne terapii metronomicznej (wg [12])

Lp.	Tytuł oryginalny	Typ nowotworu	Faza	Preparaty
1	Metronomic Oral Vinorelbine in Patients With Metastatic Tumors	rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, rak prostaty	II	Vinorelbine
2	Metronomic Chemotherapy by Cyclophosphamide Versus Megestrol in Palliative Cancer	rak	II	CTX, Megestrol
3	Phase II Trial of Neoadjuvant Metronomic Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer	rak piersi	II	Doxorubicin/Cyclophosphamide/Paclitaxel/Carboplatin
4	Oral Topotecan to Treat Recurrent or Persistent Solid Tumors	rak	I/II	Topotecan doustnie
5	ZD6474 (Zactima) and Metronomic Chemotherapy in Advanced Breast Cancer	przerzutujący rak piersi	I	ZD6474, CTX, MTX
6	Metronomic Low-Dose Cyclophosphamide and Methotrexate With or Without Bevacizumab in Treating Women With Metastatic Breast Cancer	rak piersi	II	Bevacizumab, CTX, MTX
7	Bevacizumab in Combination With Metronomic Temozolomide for Recurrent Malignant Glioma	glioblastomy, guzy mózgu i ośrodkowego układu nerwowego	II	Bevacizumab, Temozolomide
8	Cisplatin, Metronomic Low-Dose Interferon Alfa, Gemcitabine, and Fever-Range Whole-Body Hyperthermia in Treating Patients With Inoperable or Metastatic Pancreatic Cancer	rak trzustki	II	Cisplatin, Gemcitabine hydrochlorid, recombinant interferon alfa
9	Bevacizumab With or Without Cyclophosphamide and Methotrexate	rak piersi	II	Bevacizumab, CTX, MTX
10	Cisplatin, Etoposide, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer	rak płuc	II	Cisplatin, CTX, ETO,
11	Phase II Metronomic Dosing, Etoposide, Cyclophosphamide, D0 Prostate Cancer	rak prostaty	II	ETO, CTX
12	Gliadel Wafer, Temozolomide and Radiation Therapy for Newly Diagnosed GBM	glioblastoma	II	Gliadel wafer, Temozolomide, Radiation
13	Combined Antiinflammatory and Angiostatic Therapy in Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer	rak prostaty	II	Imatinib mesylate
14	Imatinib Mesylate, Bevacizumab, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Refractory Metastatic Solid Tumors	nieokreślone przerzutujące lite guzy	I	Bevacizumab, CTX, Imatinib mesylate
15	Temozolomide & RT Followed by Dose Dense vs Temozolomide & Retinoic Acid in Pts w/Glioblastoma	glioma, glioblastoma	II	Temozolomide
16	UFUR Plus Thalidomide for Advanced Hepatocellular Carcinoma	rak wątroby	II	Thalidomide, Tegafur/Uracil
17	Docetaxel in Treating Patients With Refractory or Recurrent Advanced Gynecologic Cancer	raki układu rozrodczego	I	Docetaxel
18	Etoposide and Cyclophosphamide in Treating Patients With Stage D0 Prostate Cancer	rak prostaty	II	CTX, ETO
19	Weekly Dosing of an Integrative Chemotherapy Combination to Treat Advanced Pancreatic Cancer	zaawansowany rak trzustki	II	Paclitaxel, Oxaliplatin, Leucovorin, 5-fluorouracil, glutathione

CTX – cyklofosamid; MTX – metotrekstat; ETO – etopozyd.

prawie podczas 2–3-tygodniowych przerw między podaniem kolejnych dawek cyklofosfamidu. W ten sposób efekt antyangiogeny chemioterapii był minimalizowany poprzez sposób, w jaki chemioterapeutyk był stosowany. Aby zniszczony śródbłonek nie miał czasu się odbudować i by zmaksymalizować antyangiogenną aktywność chemio-

terapii zaproponowano częstsze podawanie chemioterapeutyku, jeden raz w tygodniu w małej dawce około $\frac{1}{3}$ MTD. Taki schemat podawania leku dał zaskakujący rezultat antyangiogeny i przeciwnowotworowy, nawet w przypadku dużych podskórnych guzów, wyselekcjonowanych pod względem odporności na cyklofosamid podawany w mak-



Tabela 2. Charakterystyka chemioterapeutyków stosowanych w chemioterapii metronomicznej (m.in. wg [53])

Nazwa	Opis	Właściwości	Mechanizm działania	Inne właściwości
Etopozyd ETO	pólsyntetyczna pochodna podofilotoksyny, substancji otrzymywanej z mandragory <i>Podophyllum peltatum</i>	inhibitor topoizomerazy II	zahamowanie transkrypcji i replikacji DNA, działa na komórki w fazie G2/S cyklu komórkowego	
Cyklofosfamid CTX	syntetyczna substancja alkilująca, pochodna iperytu azotowego	wiązanie się do DNA	zapobiega rozplataniu się nici DNA i hamuje replikację DNA	immunomodulator
Topotecan	pólsyntetyczna pochodna kamptofecyny, otrzymywana z <i>Camptotheca acuminata</i> (z rodziny dereniowatych)	inhibitor topoizomerazy I	zahamowanie transkrypcji DNA	
Metotretsat MTX	syntetyczny kwas dikarboksylowy, antymetabolit, antyfolian	inhibitor reduktazy kwasu dihydrofoliowego	prowadzi do zahamowania wytwarzania puryn i w konsekwencji blokuje syntezę DNA i RNA	immunomodulator
Temozolomid	triazen o działaniu alkilującym	metylacja DNA	zaburzenia transkrypcji	
Docetaxel	pólsyntetyczny taxan pochodzący z cisu europejskiego <i>Taxus baccata</i>	inhibitor depolimeryzacji mikrotubul	prowadzi do zahamowania cyklu komórkowego w fazie G2/S, zaburzenie formowania się wrzeciona mitotycznego	immunomodulator, inhibitor ekspresji VEGF, zwiększa skuteczność radioterapii
Bevacizumab	zrekombinowane humanizowane przeciwciało anti-VEGF	inhibitor VEGF	działanie antyangiogenne	
Winorelbina	pólsyntetyczna pochodna alkaloidów barwinka <i>Vinca rosea</i>	inhibitor polimeryzacji tubuliny	prowadzi do zaburzeń w formowaniu się wrzeciona mitotycznego	

symalnej tolerowanej dawce [10,38]. W 2000 r. rodzaj terapii polegającej na długotrwałym, częstym podawaniu małych dawek chemioterapeutyków nazwano chemioterapią metronomiczną [28].

W terapii metronomicznej stosowano różne preparaty przeciwnowotworowe (tab. 1 i 2). Odkryto, że paklitaksel użyty *in vitro* w stężeniu tak małym jak 10 pM blokuje wzrost komórek śródbłonkowych [4]. Zastosowanie *in vitro* nanomolarnych lub nawet pikomolarnych stężeń winblastyny, mimo że nie wpływa silnie na zahamowanie proliferacji komórek śródbłonkowych, prowadzi do zatrzymania procesu neowaskularyzacji poprzez blokowanie takich funkcji komórek śródbłonka, jak zdolność do migracji czy wytwarzania proteaz [59]. Zatem okazuje się, że gdy celem są prawidłowe komórki śródbłonka a nie komórki nowotworowe już 5–100 razy mniejsze stężenia chemioterapeutyków mogą wpływać na żywotność i funkcję komórek śródbłonka i w konsekwencji działać terapeutycznie [39].

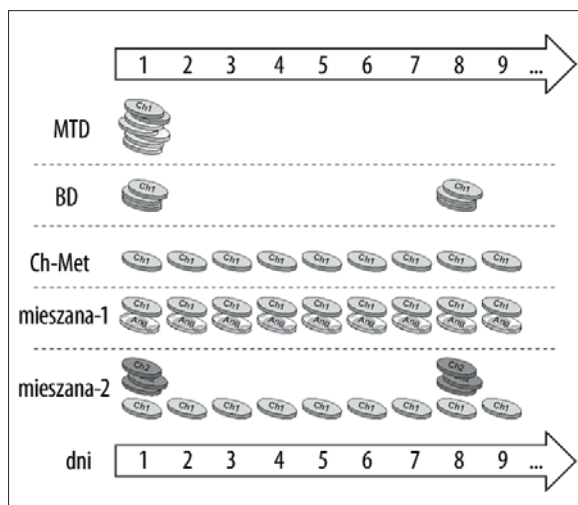
Przeprowadzone dotąd badania kliniczne wydają się potwierdzać wyniki otrzymane na modelach zwierzęcych. Spektakularne są zwłaszcza rezultaty zakończonych już badań przeprowadzonych z udziałem chorych (n=34) z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (prostaty). Terapia cyklofosfamidem w dawce 50 mg/dzień (dla porównania ok. 50 mg/kg m.c. w przypadku konwencjonalnej chemioterapii) kojarzona z podawaniem deksametazonu (1 mg/dzień) u około 2/3 pacjentów (n=22) prowadziła do całkowitej remisji, a u kolejnych dwóch pacjentów przyniosła stabilizację choroby [27]. W 2007 r. opublikowano wyniki badań, w których jeszcze raz wykazano przydatność

cyklofosfamidu stosowanego w dawce 50 mg/m²/dzień, 2 × po 8 tygodni w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego. U 34% pacjentów zaobserwowano poprawę przy bardzo ograniczonych działaniach niepożądanych (2 i 3 stopnia toksyczności wg NCI) [40]. Przeprowadzono też próby leczenia chorych cierpiących na niedrobnokomórkowego raka płuc. U 40% pacjentów, wśród których znajdowali się również chorzy, którzy przeszli już nieskuteczną terapię etopozydem, guz uległ zmniejszeniu o 50% lub więcej po zastosowaniu tego samego leku w terapii metronomicznej, w której etopozyd był stosowany w dawce 100 mg/dzień w czterotygodniowych cyklach (3 tygodnie terapii, 1 tydzień przerwy) [33].

4. MODYFIKACJE TERAPII METRONOMICZNEJ

Mimo że chemioterapia metronomiczna wykazuje aktywność zarówno antyangiogenną jak i przeciwnowotworową i jest skierowana przeciwko prawidłowym komórkom wchodzącym w skład nowo tworzących się naczyń, to podobnie jak w przypadku innych strategii terapii przeciwnowotworowych, obserwowane są jednak nawroty choroby.

Aby poprawić efekt terapii metronomicznej podjęto próby jej modyfikacji polegające na jednoczesnym podawaniu maksymalnej tolerowanej dawki (MTD) tego samego cytostatyku lub dawki trzykrotnie mniejszej, jednak ciągle wyższej od dawek stosowanych metronomicznie (BD, bolus dose), w kilkutygodniowych odstępach czasu (ryc. 1). Tak zmodyfikowana terapia metronomiczna ma na celu opóźnienie nawrotów choroby, a wykorzystanie większej dawki wykazuje akceptowalny stopień toksyczności [10].



Ryc. 1. Schemat podawania terapii metronomicznej (Ch-Met) w porównaniu do terapii opartej na MTD, terapii opartej na BD oraz przykładowe modyfikacje terapii metronomicznej (mieszana)

Innym sposobem poprawy efektu terapii metronomicznej jest wykorzystanie jednocześnie dwóch różnych środków chemioterapeutycznych [57]. Przykładem tak zmodyfikowanej terapii jest wykorzystanie cyklofosfamid i metotreksatu [29] w terapii podtrzymującej chorych z rakiem piersi z przerzutami [9,13,43,44].

Jeszcze jedną z metod modyfikacji terapii metronomicznej jest zastosowanie cytostatyków łącznie z inhibitorami angiogenezy. Brak toksycznych objawów sprawia, że stosowanie preparatów antyangiogennych wraz z chemioterapią metronomiczną jest atrakcyjnym rozwiązaniem w przypadku długotrwałego leczenia, jednak skuteczność takiej strategii leczenia wymaga potwierdzenia [16,24,41,49].

Potencjał skojarzonej terapii tkwi w tym, że jej cele są komplementarne – chemioterapia skierowana jest przeciwko komórkom nowotworowym a chemioterapia metronomiczna przeciwko naczyniom guza. Sieć naczyniowa w obrębie nowotworu jest upośledzona i niewydolna, a naczynia są

nie w pełni wykształcone i przepuszczalne. Uważa się, że odpowiednie zastosowanie leków antyangiogennych prowadzi do stabilizacji układu naczyniowego wewnątrz nowotworu, co z kolei może spowodować lepsze przenikanie do guza leków cytostatycznych [23,32,61].

5. OPTYMALNA BIOLOGICZNE DAWKA CHEMIOTERAPEUTYKÓW (OBD)

Bardzo ważnym problemem w projektowaniu terapii metronomicznej okazuje się określenie optymalnej dawki cytostatyku, koniecznej do wywołania efektu antyangiogennego i przeciwnowotworowego [32,54]. Dawka biologicznie optymalna (optimal biological dose – OBD) to dawka, przy której stosowaniu obserwowany jest maksymalny efekt antyangiogenny, któremu towarzyszy minimalna toksyczność. W odróżnieniu od konwencjonalnych terapii, w których wielkość maksymalnej tolerowanej dawki (MTD) określana jest toksycznością (dose limiting toxicity), w terapiach antyangiogennych takie podejście jest niewłaściwe [7]. Zarówno do badań przedklinicznych, jak i do prób klinicznych, wyznaczenie optymalnej dawki leku sprawia wiele trudności. Okazuje się, że możliwe w badaniach przedklinicznych na zwierzętach nawet bezpośrednio, pośmiertne oszacowanie stopnia unaczynienia guza nie daje odpowiedzi na pytanie czy obserwowana redukcja unaczynienia nowotworu jest przyczyną czy też konsekwencją spowodowanego terapią zahamowania wzrostu guza. Co ciekawe, w badaniach klinicznych często obserwowano wydłużenie czasu przeżycia chorych poddanych terapiom antyangiogennym mimo niewielkiego wpływu leczenia na wielkość zmiany nowotworowej [7].

Wzrost nowotworów może zależeć nie tylko od procesu neoangiogenezy, czyli powstawania nowych naczyń krwionośnych tworzonych dojrzałych komórek naczyń zaopatrujących zmianę, ale także od wzrostu nowych naczyń rozwijających się z krążących komórek prekursorowych pochodzących ze szpiku kostnego (circulating endothelial progenitors – CEPs) [2,15]. Na tej podstawie podjęto próby znalezienia odpowiednich markerów, które mogłyby służyć do oceny i monitorowania skuteczności terapii antyangiogennych, takich jak liczba obwodowych komórek śródbłonkowych, pochodzących z nowotworu, liczba

Tabela 3. Porównanie chemioterapii opartej na maksymalnej tolerowanej dawce z terapią metronomiczną [17, 25]

	Chemioterapia (MTD)	Chemioterapia metronomiczna
Cel	zabicie dzielących się komórek nowotworowych	eliminacja „aktywowanych” komórek śródbłonkowych, prekursorowych komórek śródbłonka, pericytów
Dawka	maksymalna tolerowana dawka (MTD)	małe dawki ($1/5-1/100$ MTD)
Dawkowanie	epizodycznie MTD, 2–3 tygodnie przerwy	najczęściej codzienna, doustna mała dawka leku
Działania niepożądane	bardzo prawdopodobne, często prowadzące do zaprzestania terapii	rzadkie, o słabym natężeniu, pozwalają na łączenie wielu leków i łączenie z innymi strategiami leczenia
Koszty/komfort chorego	wysokie, wyższe koszty preparatów, koszty i niedogodności hospitalizacji oraz koszty i niedogodności związane ze zwalczaniem działań niepożądanych	znacznie niższe, możliwość samodzielnego dawkowania leku przez chorego, wyższy komfort ze względu na możliwość pozostawania w domu i mniej uciążliwe działania niepożądane
Inne	ustalone kryteria określania skuteczności	trudności z oceną skuteczności



Tabela 4. Porównanie kosztów badań klinicznych II fazy terapii metronomicznej (CTX/MTX – cyklofosamid/metotreksat) z klasyczną chemioterapią (OX/LE/5-FU – oksaliplatyna, leukoweryna, 5-fluorouracyl) i terapią nowym preparatem antyangiogenym (CAP – kapecytabina) w przeliczeniu na rok na jednego pacjenta (wg [9])

	CTX/MTX	OX/LE/5-FU	CAP
Autorzy	Colleoni i wsp. (2002) [14]	Pectasides i wsp. (2003) [48]	Blum i wsp. (1999) [8]
Średni czas trwania leczenia [dni]	75	126	241
Skala badania [n]	63	50	162
Schemat terapeutyczny	doustnie CTX – codziennie 50 mg, MTX 2,5 mg przez dwa kolejne co tydzień	dożylnie dzień 1: OX – 85 mg/m ² , LE – 200 mg/m ² , 5-FU 400 mg/m ² dzień 2 i 3: LE – 200 mg/m ² , 5-FU 600 mg/m ² powtarzane co trzy tygodnie	doustnie CAP 2510 mg/m ² /dzień przez dwa tygodnie, tydzień przerwy
OTR skuteczność terapii (%)	31,7	34	20
Koszty [€]:			
preparatu	38	5 226	6 454
podania	0	1 191	0
hospitalizacji	0	3 000	0
badania	2 916	4 896	9 357
dodatkowe leczenie	0	7 877	1 042
personel	517	956	1 803
Suma	3 524	23 146	18 656
Koszt/OTR	11 117	68 076	93 280

aktywowanych komórek śródbłonna czy wreszcie liczba komórek prekursorowych śródbłonna [6,7,42,58]. Na uwagę zasługują też próby stosowania zaawansowanych technik obrazowania jak rezonans magnetyczny DC-MRI (double-contrast magnetic resonance imaging), za pomocą którego próbuje się mierzyć parametry związane z przepływem krwi (takich jak F-blood flow, PS – microvascular endothelial permeability surface area product, K_{trans} – współczynnik transferu krwi) wewnątrz guzów nowotworowych [56] lub trójwymiarowa ultrasonografia dopplerowska [62].

6. EKONOMICZNE ASPEKTY STOSOWANIA TERAPII METRONOMICZNEJ

Podawanie tradycyjnie stosowanych chemioterapeutyków w maksymalnej tolerowanej dawce wiąże się z wieloma działaniami niepożądanymi, których leczenie wymaga dodatkowych działań terapeutycznych. Nie pozostaje to bez wpływu na całościowe koszty leczenia i często sprawia, że hospitalizacja pacjentów staje się koniecznością. Prostota podawania chemioterapii metronomicznej, jej ograniczone działania niepożądane i podobna skuteczność, skłoniła Bocciego i wsp. do oszacowania i porównania rocznych kosztów w przeliczeniu na leczenie jednego pacjenta 12 różnych programów terapii przeciwnowotworowych [9].

Za przykład chemioterapii metronomicznej wzięto koszt próby klinicznej II fazy terapii metronomicznej cyklofosamidem kobiet z rakiem piersi z przerzutami i porównywano je z kosztami innych badań klinicznych II fazy konwencjonalnej chemioterapii (tab. 4). W przykładowej terapii metronomicznej zastosowano schemat składający się z codziennej doustnej dawki cyklofosamid (50 mg) oraz metotrekstatu dwa razy w tygodniu (dzień 1 i 2) po 2,5 mg. Efekt terapeutyczny zaobserwowano w 31,7% [14]. Koszt przeprowadzenia rocznej terapii u jednej pacjentki wyniósł 3 524 euro. Z tej sumy koszt leków wyniósł 38 euro, a koszt badań i testów laboratoryjnych 2 916 euro. Aby odnieść się również do skuteczności terapii w badaniach tych wprowadzono również parametr rocznego kosztu na pacjenta na efekt terapeutyczny (overall tumor response – OTR), który dla wspomnianej terapii wyniósł 11 117 euro.

Dla porównania koszt terapii metronomicznej z użyciem stosunkowo nowego preparatu – kapecytabiny [8], również podawanego doustnie, wyniósł 18 656 euro [9]. W tym przypadku wyższy koszt był spowodowany wyższą ceną preparatów i większymi nakładami na przeprowadzenie testów i badań laboratoryjnych. Ze względu na mniejszą skuteczność kapecytabiny (OTR, 20%) roczny koszt tera-

pii jednego pacjenta po uwzględnieniu skuteczności wyniósł aż 93 280 euro (tabela 4).

Przeprowadzono również porównanie z kosztami przeprowadzenia próby klinicznej konwencjonalnej chemioterapii (MDT) opartej na skojarzonym podawaniu oksaliplatyna, 5-FU i leukoworiny [48]. Roczny koszt takiej terapii wyniósł 23 146 euro na osobę. Należy zauważyć, że oprócz kosztów preparatów (5 226 euro) oraz kosztów badań (4 896 euro) dodatkowo zostały poniesione jeszcze koszty podawania chemioterapeutyków (długotrwałe iniekcje dożyłne) – 1 191 euro, hospitalizacji – 3 000 euro, oraz koszty przeciwdziałania pojawiającym się skutkom niepożądanym i związanej z tym dodatkowej opieki w wysokości 7 877 euro, które niemal podwoiły ogólny koszt leczenia [9].

PIŚMIENICTWO

- [1] Angiogenesis Foundation. <http://www.angio.org/providers/oncology/oncology.html> (03.04.2008)
- [2] Asahara T., Masuda H., Takahashi T., Kalka C., Pastore C., Silver M., Kearne M., Magner M., Isner J.M.: Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ. Res.*, 1999; 85: 221–228
- [3] Baguley B.C., Holdaway K.M., Thomsen L.L., Zhuang L., Zwi L.J.: Inhibition of growth of colon 38 adenocarcinoma by vinblastine and colchicine: evidence for a vascular mechanism. *Eur. J. Cancer*, 1991; 27: 482–487
- [4] Belotti D., Vergani V., Drudis T., Borsotti P., Pitelli M.R., Viale G., Giavazzi R., Taraboletti G.: The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. *Clin. Cancer Res.*, 1996; 2: 1843–1849
- [5] Bergers G., Benjamin L.E.: Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat. Rev. Cancer*, 2003; 3: 401–410
- [6] Bertolini F.: Chemotherapy and the tumor microenvironment: the contribution of circulating endothelial cells. *Cancer Metastasis Rev.*, 2008; 27: 95–101
- [7] Bertolini F., Mancuso P., Shaked Y., Kerbel R.S.: Molecular and cellular biomarkers for angiogenesis in clinical oncology. *Drug Discov. Today*, 2007; 12: 806–812
- [8] Blum J.L., Jones S.E., Buzdar A.U., LoRusso P.M., Kuter I., Vogel C., Osterwalder B., Burger H.U., Brown C.S., Griffin T.: Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1999; 17: 485–493
- [9] Bocci G., Tuccori M., Emmenegger U., Liguori V., Falcone A., Kerbel R.S., Del Tacca M.: Cyclophosphamide-methotrexate 'metronomic' chemotherapy for the palliative treatment of metastatic breast cancer. A comparative pharmacoeconomic evaluation. *Ann. Oncol.*, 2005; 16: 1243–1252
- [10] Browder T., Butterfield C.E., Kraling B.M., Shi B., Marshall B., O'Reilly M.S., Folkman J.: Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res.*, 2000; 60: 1878–1886
- [11] Carmeliet P.: Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*, 2005; 438: 932–936
- [12] ClinicalTrials.gov – A service of the U.S. National Institute of Health. <http://clinicaltrials.gov> (13.02.2008)
- [13] Colleoni M., Orlando L., Sanna G., Rocca A., Maisonneuve P., Peruzzotti G., Ghisini R., Sandri M.T., Zorzino L., Nole F., Viale G., Goldhirsch A.: Metronomic low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate plus or minus thalidomide in metastatic breast cancer: antitumor activity and biological effects. *Ann. Oncol.*, 2006; 17: 232–238
- [14] Colleoni M., Rocca A., Sandri M.T., Zorzino L., Masci G., Nole F., Peruzzotti G., Robertson C., Orlando L., Cinieri S., Viale G., Goldhirsch A.: Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann. Oncol.*, 2002; 13: 73–80
- [15] Davidoff A.M., Ng C.Y., Brown P., Leary M.A., Spurbeck W.W., Zhou J., Horwitz E., Vanin E.F., Nienhuis A.W.: Bone marrow-derived cells contribute to tumor neovascularization and, when modified to express an angiogenesis inhibitor, can restrict tumor growth in mice. *Clin. Cancer Res.*, 2001; 7: 2870–2879
- [16] du Manoir J.M., Francia G., Man S., Mossoba M., Medin J.A., Vilorio-Petit A., Hicklin D.J., Emmenegger U., Kerbel R.S.: Strategies for delaying or treating *in vivo* acquired resistance to trastuzumab in human breast cancer xenografts. *Clin. Cancer Res.*, 2006; 12: 904–916
- [17] Ferrara N., Kerbel R.S.: Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*, 2005; 438: 967–974
- [18] Folkman J.: Angiogenesis inhibitors generated by tumors. *Mol. Med.*, 1995; 1: 120–122
- [19] Folkman J.: A novel anti-vascular therapy for cancer. *Cancer Biol. Ther.*, 2004; 3: 338–339
- [20] Folkman J.: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.*, 1971; 285: 1182–1186
- [21] Folkman J., Cole P., Zimmerman S.: Tumor behavior in isolated perfused organs: *in vitro* growth and metastases of biopsy material in rabbit thyroid and canine intestinal segment. *Ann. Surg.*, 1966; 164: 491–502
- [22] Folkman J., Kalluri R.: Cancer without disease. *Nature*, 2004; 427: 787
- [23] Fukumura D., Jain R.K.: Tumor microvasculature and microenvironment: targets for anti-angiogenesis and normalization. *Microvasc. Res.*, 2007; 74: 72–84
- [24] Garcia A.A., Hirte H., Fleming G., Yang D., Tsao-Wei D.D., Roman L., Groshen S., Swenson S., Markland F., Gandara D., Scudder S., Morgan R., Chen H., Lenz H.J., Oza A.M.: 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
- [25] Gille J., Spieth K., Kaufmann R.: Metronomic low-dose chemotherapy as antiangiogenic therapeutic strategy for cancer. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2005; 3: 26–32
- [26] Gimbrone M.A.Jr, Leapman S.B., Cotran R.S., Folkman J.: Tumor dormancy *in vivo* by prevention of neovascularization. *J. Exp. Med.*, 1972; 136: 261–276
- [27] Glode L.M., Barqawi A., Crighton F., Crawford E.D., Kerbel R.: Metronomic therapy with cyclophosphamide and dexamethasone for prostate carcinoma. *Cancer*, 2003; 98: 1643–1648
- [28] 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: 1045–1047
- [29] Hirata S., Matsubara T., Saura R., Tateishi H., Hirohata K.: Inhibition of *in vitro* vascular endothelial cell proliferation and *in vivo* neovascularization by low-dose methotrexate. *Arthritis Rheum.*, 1989; 32: 1065–1073
- [30] Holmgren L., O'Reilly M.S., Folkman J.: Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat. Med.*, 1995; 1: 149–153
- [31] Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., Cartwright T., Hainsworth J., Heim W., Berlin J., Baron A., Griffing S., Holmgren E., Ferrara N., Fyfe G., Rogers B., Ross R., Kabbinavar F.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350: 2335–2342
- [32] Jain R.K.: Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*, 2005; 307: 58–62

Na tej podstawie można przewidywać, iż chemioterapia metronomiczna okaże się znacznie tańsza od stosowanych dotychczas terapii opartych na MTD. Przyczyn, dla których tak się dzieje należy upatrywać po pierwsze, w małej toksyczności terapii metronomicznych, prostocie podawania (doustnie) oraz stosunkowo niskich kosztach preparatów. W związku z porównywalną skutecznością konwencjonalnych terapii opartych na MTD, to właśnie obniżone koszty i mała uciążliwość dla pacjenta wydają się największymi zaletami terapii metronomicznych.

PODZIĘKOWANIA

Bardzo dziękujemy panu prof. Leonowi Strządale za motywację i krytyczne uwagi.



- [33] Kakolyris S., Samonis G., Koukourakis M., Vlachonicolis I., Chalkiadakis G., Kalbakis K., Souglakos I., Agelaki S., Toloudis P., Georgoulas V.: Treatment of non-small-cell lung cancer with prolonged oral etoposide. *Am. J. Clin. Oncol.*, 1998; 21: 505–508
- [34] Kalas W., Yu J.L., Milsom C., Rosenfeld J., Benezra R., Bornstein P., Rak J.: Oncogenes and Angiogenesis: down-regulation of thrombospondin-1 in normal fibroblasts exposed to factors from cancer cells harboring mutant ras. *Cancer Res.*, 2005; 65: 8878–8886
- [35] Kerbel R.S., Vilorio-Petit A., Klement G., Rak J.: 'Accidental' anti-angiogenic drugs. Anti-oncogene directed signal transduction inhibitors and conventional chemotherapeutic agents as examples. *Eur. J. Cancer*, 2000; 36: 1248–1257
- [36] Klagsbrun M., Moses M.A.: Obituary: M. Judah Folkman (1933–2008). *Nature*, 2008; 451: 781
- [37] Klement G., Baruchel S., Rak J., Man S., Clark K., Hicklin D.J., Bohlen P., Kerbel R.S.: 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
- [38] Klement G., Huang P., Mayer B., Green S.K., Man S., Bohlen P., Hicklin D., Kerbel R.S.: Differences in therapeutic indexes of combination metronomic chemotherapy and an anti-VEGFR-2 antibody in multidrug-resistant human breast cancer xenografts. *Clin. Cancer Res.*, 2002; 8: 221–232
- [39] Laquente B., Vinals F., Germa J.R.: Metronomic chemotherapy: an antiangiogenic scheduling. *Clin. Transl. Oncol.*, 2007; 9: 93–98
- [40] Lord R., Nair S., Schache A., Spicer J., Somaiyah N., Khoo V., Pandha H.: Low dose metronomic oral cyclophosphamide for hormone resistant prostate cancer: a phase II study. *J. Urol.*, 2007; 177: 2136–2140
- [41] Ma L., Francia G., Vilorio-Petit A., Hicklin D.J., du Manoir J., Rak J., Kerbel R.S.: *In vitro* procoagulant activity induced in endothelial cells by chemotherapy and antiangiogenic drug combinations: modulation by lower-dose chemotherapy. *Cancer Res.*, 2005; 65: 5365–5373
- [42] Mancuso P., Colleoni M., Calleri A., Orlando L., Maisonneuve P., Pruneri G., Agliano A., Goldhirsch A., Shaked Y., Kerbel R.S., Bertolini F.: Circulating endothelial-cell kinetics and viability predict survival in breast cancer patients receiving metronomic chemotherapy. *Blood*, 2006; 108: 452–459
- [43] Munoz R., Man S., Shaked Y., Lee C.R., Wong J., Francia G., Kerbel R.S.: Highly efficacious nontoxic preclinical treatment for advanced metastatic breast cancer using combination oral UFT-cyclophosphamide metronomic chemotherapy. *Cancer Res.* 2006; 66: 3386–3391
- [44] Munoz R., Shaked Y., Bertolini F., Emmenegger U., Man S., Kerbel R.S.: Anti-angiogenic treatment of breast cancer using metronomic low-dose chemotherapy. *Breast*, 2005; 14: 466–479
- [45] Namiecińska M., Marciniak K., Nowak J.Z.: VEGF as an angiogenic, neurotrophic, and neuroprotective factor. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2005; 59: 573–583
- [46] Naumov G.N., Akslen L.A., Folkman J.: Role of angiogenesis in human tumor dormancy: animal models of the angiogenic switch. *Cell Cycle*, 2006; 5: 1779–1787
- [47] Olbryt M., Szala S.: Białkowe inhibitory angiogenezy w terapii nowotworów. *Współczesna Onkologia*, 2005; 9: 48–53
- [48] Pectasides D., Pectasides M., Farmakis D., Bountouroglou N., Nikolaou M., Koumpou M., Mylonakis N., Kosmas C.: Oxaliplatin plus high-dose leucovorin and 5-fluorouracil in pretreated advanced breast cancer: a phase II study. *Ann. Oncol.*, 2003; 14: 537–542
- [49] Quesada A.J., Nelius T., Yap R., Zaichuk T.A., Alfranca A., Filleur S., Volpert O.V., Redondo J.M.: *In vivo* upregulation of CD95 and CD95L causes synergistic inhibition of angiogenesis by TSP1 peptide and metronomic doxorubicin treatment. *Cell Death Differ.*, 2005; 12: 649–658
- [50] Rak J., Kerbel R.S.: Treating cancer by inhibiting angiogenesis: new hopes and potential pitfalls. *Cancer Metastasis Rev.*, 1996; 15: 231–236
- [51] Rak J., Yu J.L.: Oncogenes and tumor angiogenesis: the question of vascular "supply" and vascular "demand". *Semin. Cancer Biol.*, 2004; 14: 93–104
- [52] Rak J., Yu J.L., Kerbel R.S., Coomber B.L.: What do oncogenic mutations have to do with angiogenesis/vascular dependence of tumors? *Cancer Res.*, 2002; 62: 1931–1934
- [53] Rolski J., Pawlicki M.: Nowe Farmakologiczne możliwości leczenia raka piersi. *Współczesna Onkologia*, 2002; 6: 586–596
- [54] Shaked Y., Emmenegger U., Man S., Cervi D., Bertolini F., Ben-David Y., Kerbel R.S.: Optimal biologic dose of metronomic chemotherapy regimens is associated with maximum antiangiogenic activity. *Blood*, 2005; 106: 3058–3061
- [55] Skóra J., Biegus J., Pupka A., Barć P., Sikora J., Szyber P.: Molecular basics of angiogenesis. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 410–415
- [56] Steinbild S., Arends J., Medinger M., Haring B., Frost A., Drevs J., Unger C., Strecker R., Hennig J., Mross K.: Metronomic antiangiogenic therapy with capecitabine and celecoxib in advanced tumor patients – results of a phase II study. *Onkologie*, 2007; 30: 629–635
- [57] Quarn B.I., Stoletov, K.V.: VEGF and tumor angiogenesis. *Einstein Quart. J. Biol. Med.*, 2001; 18: 59–66
- [58] Twardowski P. W., Smith-Powell L., Carroll M., VanBalgooy J., Ruel C., Frankel P., Synold T.W.: Biologic markers of angiogenesis: circulating endothelial cells in patients with advanced malignancies treated on phase I protocol with metronomic chemotherapy and celecoxib. *Cancer Invest.*, 2008; 26: 53–59
- [59] Vacca A., Iurlaro M., Ribatti D., Minischetti M., Nico B., Ria R., Pellegrino A., Dammacco F.: Antiangiogenesis is produced by non-toxic doses of vinblastine. *Blood*, 1999; 94: 4143–4155
- [60] Vilorio-Petit A., Miquerol L., Yu J.L., Gertsenstein M., Sheehan C., May L., Henkin J., Lobe C., Nagy A., Kerbel R.S., Rak J.: Contrasting effects of VEGF gene disruption in embryonic stem cell-derived versus oncogene-induced tumors. *EMBO J.*, 2003; 22: 4091–4102
- [61] Winkler F., Kozin S.V., Tong R.T., Chae S.S., Booth M.F., Garkavtsev I., Xu L., Hicklin D.J., Fukumura D., di Tomaso E., Munn L.L., Jain R.K.: Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell.*, 2004; 6: 553–563
- [62] Xuan J.W., Bygrave M., Jiang H., Valiyeva F., Dunmore-Buyze J., Holdsworth D.W., Izawa J.I., Bauman G., Moussa M., Winter S.F., Greenberg N.M., Chin J.L., Drangova M., Fenster A., Laceyfield J.C.: Functional neoangiogenesis imaging of genetically engineered mouse prostate cancer using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Cancer Res.*, 2007; 67: 2830–2839
- [63] Zhang X., Lawler J.: Thrombospondin-based antiangiogenic therapy. *Microvasc. Res.*, 2007; 74: 90–99