

4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология
(ветеринарные науки)

doi:10.18286/1816-4501-2023-4-43-50

УДК 619

**Сравнительный анализ клинической эффективности стандартных протоколов
и метрономной химиотерапии при лечении посттравматической саркомы
мягких тканей у кошек**

А. С. Курындина, [✉] старший преподаватель кафедры «Болезни мелких домашних, лабораторных и экзотических животных»

Л. Ф. Сотникова, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой «Болезни мелких домашних, лабораторных и экзотических животных»

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»

125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11

[✉]a.kuryndina@yandex.ru

Резюме. Проведен сравнительный анализ эффективности стандартных протоколов и метрономной химиотерапии при лечении посттравматической саркомы мягких тканей (ПТС). В исследованиях принимали участие 37 кошек с диагнозом посттравматическая саркома различных возрастных и половых групп. Проводился подробный сбор анамнеза, клинический осмотр, пальпация, аускультация, тонкоигольная биопсия или панч-биопсия с последующим морфологическим исследованием. Использовали дополнительные методы исследования: рентген грудной полости, ультразвуковое исследование брюшной полости, клинический анализ крови с лейкограммой и биохимический анализ крови. КТ исследование проводили при необходимости планирования хирургического вмешательства. 12 кошек получили стандартный протокол химиотерапии (доксорубин), медиана выживаемости у этих животных составила 31 месяц. Безрецидивный период составлял 19 месяцев. 5 кошек получили VAC протокол, медиана выживаемости у этих животных составила 30,2 месяца, безрецидивный период - 19 месяцев, но протокол показал высокую токсичность. 8 кошек получили комбинированную химиотерапию с использованием стандартных протоколов и метрономной химиотерапии. Медиана выживаемости составила 28 месяцев. Безрецидивный период составлял 9,2 месяца. 9 кошек получали метрономную химиотерапию в монорежиме. Медиана выживаемости составила 16 месяцев, безрецидивный период – 2,5 месяца. Методом выбора является стандартный химиотерапевтический протокол лечения – доксорубин в монорежиме. Его эффективность ниже стандартных протоколов лечения и применяется при проявлении у пациента выраженных изменений в работе внутренних органов, по причине более низкой токсичности и хорошей переносимости пациентами.

Ключевые слова: новообразования, опухоль, кошка, посттравматическая саркома, онкология.

Для цитирования: Курындина А. С. Сотникова Л. Ф. Сравнительный анализ клинической эффективности стандартных протоколов и метрономной химиотерапии при лечении посттравматической саркомы мягких тканей у кошек // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2023. № 4 (64). 43-50 С.

**Comparative analysis of clinical effectiveness of standard protocols
and metronomic chemotherapy in treatment
of post-traumatic soft tissue sarcoma of cats**

A. S. Kuryndina[✉], **L. F. Sotnikova**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University of Food Production"

125080, Moscow, Volokolamskoye Highway, 11, [✉]a.kuryndina@yandex.ru

Abstract. A comparative analysis of the effectiveness of standard protocols and metronomic chemotherapy in treatment of post-traumatic soft tissue sarcoma was carried out. The studies involved 37 cats of various age and sex groups diagnosed with post-traumatic sarcoma. A detailed history was taken, a clinical examination, palpation, auscultation, fine-needle biopsy or punch biopsy followed by a morphological examination. Additional research methods were performed: chest x-ray, ultrasonographic examination of the abdominal cavity, clinical blood test with leukogram and biochemical blood test. CT examination was performed when planning surgical intervention. Twelve cats received standard chemotherapy protocol (doxorubicin), the median survival of these animals was 31 months. The disease-free period was 19

months. Five cats received the VAC protocol, the median survival in these animals was 30.2 months, the disease-free period was 19 months, but the protocol showed high toxicity. Eight cats received combined chemotherapy using standard protocols and metronomic chemotherapy. The median survival was 28 months. The disease-free period was 9.2 months. Nine cats received metronomic chemotherapy as monotherapy. The median survival was 16 months. The disease-free period was 2.5 months. The method of choice is the standard chemotherapy treatment protocol - doxorubicin only. The effectiveness of the metronomic chemotherapy method is lower than standard treatment protocols and is used when the patient exhibits pronounced changes in functioning of internal organs due to lower toxicity and better tolerance by patients.

Keywords: neoplasms, tumor, cat, post-traumatic sarcoma, oncology.

For citation: Kuryndina A. S., Sotnikova L. F. Comparative analysis of clinical effectiveness of standard protocols and metronomic chemotherapy in treatment of post-traumatic soft tissue sarcoma of cats // Vestnik of Ulyanovsk state agricultural academy. 2023;4(64):45-50

Введение

Посттравматические саркомы кошек так же носят название вакциноассоциированных сарком кошек. Относятся к мягкотканым или веретенклеточным саркомам – это группа злокачественных новообразований, происходящих из зародышевой мезодермы. Встречаются у кошек в 3-5% случаев от всех кожных и подкожных опухолей, риски возрастают при увеличении количества инъекций в одну область [1].

Посттравматические саркомы (ПТС) кошек развиваются в результате воспалительной реакции, индуцированной инъекционными препаратами или травмами, которые приводят к неконтролируемой пролиферации фибробластов и миофибробластов и, в конечном итоге, к образованию опухоли либо самостоятельно, либо в сочетании с иммунологическими факторами [2].

Клинически ПТС имеют большие размеры и быстрые темпы роста. Саркомы, не связанные с инъекцией или травмой, как правило, меньше по размеру, медленнее растут, и возникают из кожи, а не подкожной клетчатки.

У кошек редко встречаются доброкачественные образования кожи или подкожной клетчатки, поэтому наличие уплотнения должно насторожить хозяев. ПТС в области введения местно-раздражающих препаратов наблюдаются через 2...10 месяцев после инъекции или травмы [1, 2, 3].

Большинство ПТС кошек имеют псевдокапсулу, возникающую вследствие наличия реактивной зоны воспаления вокруг опухолевого узла, формирующую внешние границы между опухолью и окружающими тканями [1, 3, 4]. Посттравматические саркомы обладают инфильтративным ростом, всегда инвазивны, в центральной части новообразования могут возникать некротические участки, которые связаны с выделением тканями фактора некроза опухоли.

Основным методом лечения посттравматических сарком является хирургическое иссечение с широким захватом (не менее 5 см) с последующим стандартным протоколом химиотерапевтического лечения (VAC протокол, доксорубин в монорежиме). В случае, если стандартные протоколы

химиотерапии имеют противопоказания, используется метрономный протокол лечения [1, 2, 3].

Метрономная химиотерапия (МТХ) представляет собой длительный прием противоопухолевых препаратов в дозах, значительно меньших, чем при стандартных протоколах лечения.

Предположительно, эндотелиоциты в растущих сосудах опухоли более чувствительны к химиотерапии, как и другие клетки в организме, находящиеся в пролиферирующем состоянии. При терапии циклофосфаном в максимально переносимой дозе 1 раз в 2 недели происходит выраженный апоптоз эндотелиоцитов в опухолях, пересаженных мышам, но не в нормальных кровеносных сосудах организма. Во время 2-недельного перерыва происходит полное восстановление сосудистой сети опухоли, т.е. антиангиогенный эффект наблюдается короткий промежуток времени [4 - 7]. При воздействии химиотерапевтических препаратов в максимально переносимых дозах этот краткосрочный антиангиогенный эффект сменяется усилением ангиогенеза за счет стимуляции мобилизации эндотелиальных клеток из костного мозга, которые мигрируют в опухоль и стимулируют строительство новых сосудов [7, 8, 9].

При уменьшении интервала времени между введениями циклофосфана, которое требовало снижения дозы препарата, в сосудах опухоли развивался более выраженный апоптоз, что приводило к противоопухолевому эффекту [10, 11, 12, 13]. Эти явления были зарегистрированы при опухолях, устойчивых к стандартному протоколу циклофосфана. Именно регулярное воздействие на опухоль получило название «метрономная химиотерапия».

Опухолевые эндотелиальные клетки (ОЭК) отличаются от типичных эндотелиальных клеток тем, что они имеют различные характеристики пролиферации, миграции, генетическую структуру и прерывающихся реакций на факторы роста. Когда препараты доставляются метрономным способом, терапевтическая цель смещается от быстро делящейся популяции опухолевых клеток к более медленно пролиферирующему опухолевому эндотелию [11, 12, 13].

Следует отметить, что по мере преобразования опухоли своего окружения для создания жизнеспособной микросреды, она изменяет иммунный

ответ животного и создает благоприятные для себя условия, так называемое микроокружение опухоли [12, 13].

Микроокружение опухоли (Tumor Microenvironment TME) формируется путем взаимодействия и образования перекрестных связей между опухолевой клеткой и различными типами окружающих клеток. Опухоль перепрограммирует микроокружение таким образом, что TME способствует развитию первичных опухолей, метастазирует и становится важным регулятором онкогенеза. Под воздействием опухоли значительным изменениям «редактирования» подвергается иммунный

профиль TME. Блокирование ингибирующих рецепторов специфическими антителами может привести к восстановлению функций истощенных Т-клеток, поэтому восстановление функциональной активности Т-лимфоцитов является важной стратегией в иммунотерапии рака (рис. 1). Регуляторные Т-клетки (Treg) как один из ключевых игроков «блокируют» цитотоксический ответ и таким образом поддерживают иммунную толерантность опухоли. МХТ избирательно истощает Treg и таким образом восстанавливает функции натуральных киллеров (NK) и Т-клеток (рис.1) [14, 15].

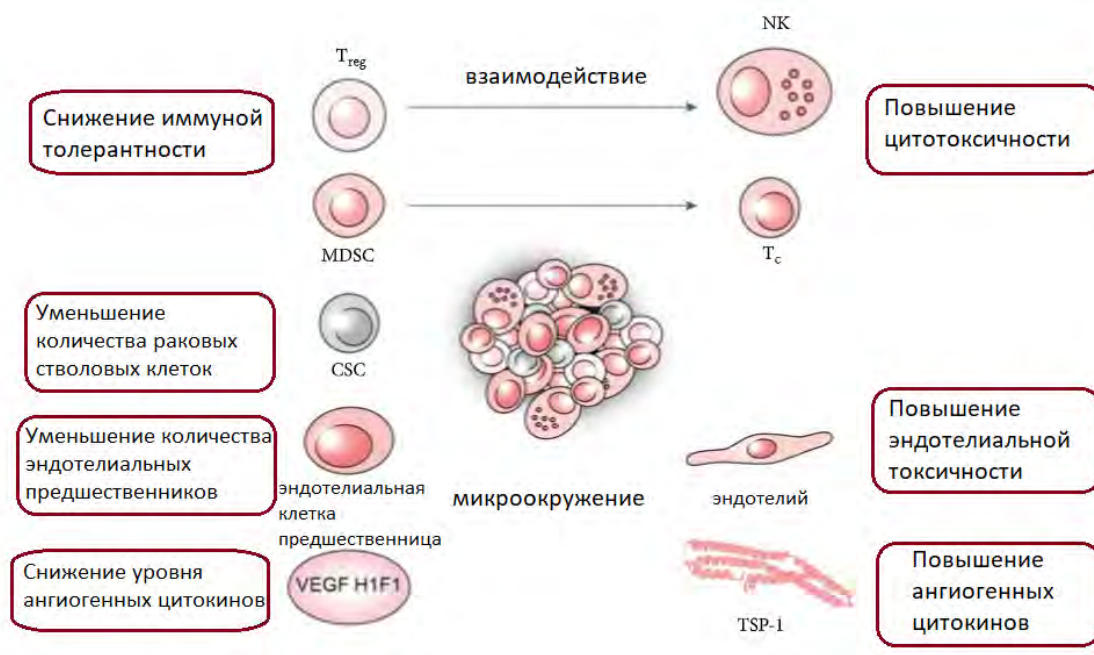


Рис. 1. Противоопухолевый иммунный ответ при метрономном режиме химиотерапии.

Существует множество данных, которые демонстрируют, что МХТ, в частности, индуцирует торможение ангиогенеза, повышая и понижая антиангиогенные факторы, такие как TSP-1 и проангиогенные факторы, такие как VEGF, соответственно [16, 17, 18].

По сравнению со стандартными схемами лечения МТХ имеет ряд преимуществ: низкий профиль токсичности, простота введения перорально или подкожные инъекции лекарственных средств и низкая стоимость делают протоколы МТХ особенно привлекательными в ветеринарной онкологии [19, 20].

Цель работы – провести сравнительный анализ клинической эффективности стандартных протоколов и метрономной химиотерапии при лечении посттравматических сарком мягких тканей у кошек.

Материалы и методы

Сравнительный анализ клинической эффективности стандартных протоколов и метрономной

химиотерапии при лечении посттравматической саркомы кошек основан на изучении 37 клинических случаев кошек с морфологически подтвержденным диагнозом в возрасте от 3 до 18 лет с выраженными симптомами. Сформированы группы животных в зависимости от протокола химиотерапевтического лечения.

Для исследования применены стандартные протоколы обследования онкологических пациентов: сбор анамнестических данных, общее клиническое обследование животных, методы визуальной диагностики (рентгенография грудной полости, КТ, МРТ, ультразвукографические исследования брюшной полости) (рис. 2, 3), лабораторные методы диагностики и морфологические исследования. Клинический статус животного оценивали по общепринятым методикам. При помощи методов визуальной диагностики оценивали степень распространения, инвазивный рост, наличие или отсутствие воспалительного компонента, масс-эффект.



а

б

в

Рис. 2. Кот-стерилизованный самец, 13 лет. Рентген грудной полости в трех проекциях. Признаков метастазирования не выявлено.

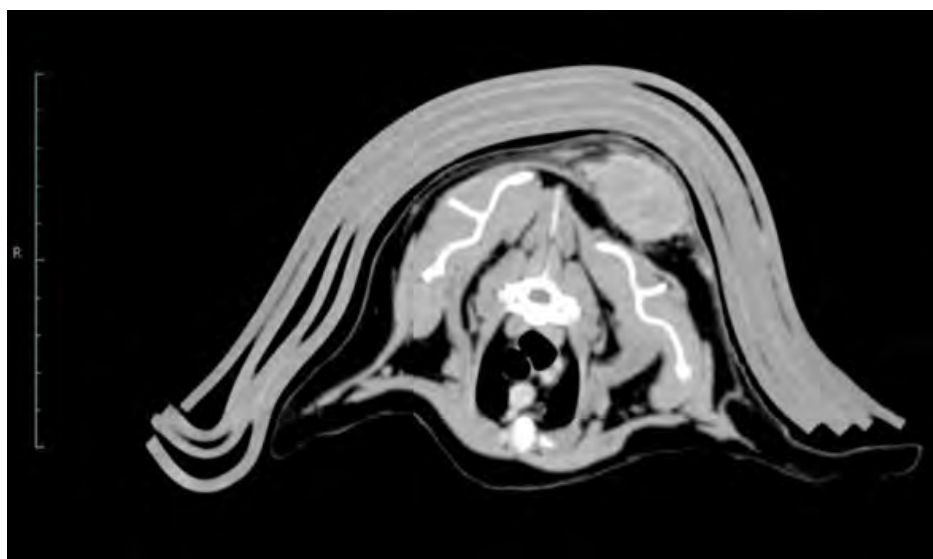


Рис. 3. Кошка-стерилизованная сам, 16 лет. КТ исследования образования в области лопатки с инвазией в подлежащие ткани.

При стандартных протоколах лечения применяли Доксорубицин 1 мг/кг внутривенно с интервалом 21 день 6 курсов или VAC протокол (1 день

доксорубицин 20 мг/м², 8 и 15 день винкристин 0,5 мг/м², 10 день циклофосфан 100...200 мг/м², 15 неделя) (табл. 1)

Таблица 1. VAC протокол

День лечения	Доксорубицин 20 мг/м ²	Циклофосфамид 150 мг/м ²	Винкристин 0,5 мг/м ²
1	+		
8			+
10		+	
15			+
22	+		
29			+
31		+	
36			+
42	+		
49			+
Сохранять последовательность до 15 недель			

Таблица 2. Результаты морфологического анализа крови пациентов, рекомендованные для допуска к химиотерапии

Показатель	Группа животных	
	допускались до химиотерапии (n=34) *	не допускались до химиотерапии (n=14) *
Гематокрит, %	29,0 ± 7,0	7,0±3,2
Гемоглобин, г/л	90 ±40	30,3±12,3
Эритроциты, × 10 ¹² /л	5,6 ± 3,2	3,4±2,5**
Лейкоциты	5,5 ±2,5	0,9±0,4***
Миелоциты	0,0±0,0	0,3±0,1
Палочкоядерные нейтрофилы	0,0±0,3	0,3±0,2***
Сегментоядерные нейтрофилы	2,5±1,5	12,5±5,5**
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	3,5±2,0	3,5±2,0***
Моноциты	0,0±0,9	0,0±0,9*
Эозинофилы	0,1±0,9	0,9±0,8***
Базофилы	0,0±0,1	0,0±0,1
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	328,0 ± 150,0	75,0±45,0***

* p <0,05; **p <0,01, ***p <0,001

Таблица 3. Результаты биохимического анализа сыворотки крови пациентов, рекомендованные для допуска к химиотерапии доксорубицином

Показатель	Группа животных	
	допускались до химиотерапии (n=34) *	не допускались до химиотерапии (n=8) *
Мочевина, ммоль/л	8,3 ± 1,5	11,3±2,3*
Креатинин мкмоль/л	105,3 ±34,6	178,3±56,9***

* p <0,05; **p <0,01, ***p <0,001



Рис. 4. Посттравматическая саркома. Кошка, 16 лет



Рис. 5. Посттравматическая саркома. Кошка, 13 лет.

Таблица 4. Протоколы химиотерапевтического лечения

Химиотерапия	Кол-во больных в абсолютных величинах, головы	Кол-во больных в абсолютных величинах, %	Безрецидивный интервал в днях	Медиана выживаемости в днях
Доксорубицин	12	32,4	279	929
VAC протокол	5	13,5	253	913
Стандартная + метрономная химиотерапия	8	21,6	215	823
Метрономная химиотерапия	9	24,3	75	464

Клинический анализ крови брался перед каждым сеансом химиотерапии, оценивался уровень гранулоцитов, тромбоцитов, гематокрит (табл. 2). При выраженной гранулоцитопении и тромбоцитопении принималось решение об изменении сроков химиотерапии или протокола лечения.

Биохимический анализ крови брали перед каждым сеансом Доксорубицина. Оценивали почечные показатели – мочевины, креатинина (табл. 3). При повышении почечных показателей введение доксорубицина противопоказано. В этом случае доксорубицин заменяется на метрономный протокол.

При метрономном режиме химиотерапии использовался Циклофосфан 25 мг/м² подкожно ежедневно, длительность лечения от 6 месяцев до 24 месяцев или Лейкеран 2 мг таб 1 раз в 2...3 дня, длительность лечения от 6 месяцев до 24 месяцев при хорошей переносимости препарата.

Полученные результаты обрабатывали статистически. Статистически значимые различия определяли в сравниваемых группах и сопряженности между признаками и характера распределения данных совместимости, использовались непараметрический критерий W-критерий Шапиро-Уилка, U-критерий Манна – Уитни, коэффициент корреляции Спирмена и t – тест Стьюдента корреляции Спирмена. В программах «Microsoft Office Excel» 2016, «RStudio» версия 2023.03.1+446 на базе языка программирования «R» версия 3.3.0. в среде Windows 10 сформировали базы данных.

Результаты

С посттравматическими саркомами было выявлено 37 кошек (рис. 4, 5) (100 %), из них 24 самок (64,8 %) и 13 самцов (35,2 %).

Из 37 животных с посттравматической саркомой 12 (32,4 %) получали доксорубицин в монорежиме, медиана выживаемости у этих животных составила 31 месяц. Пациентам проводили хирургическое иссечение опухоли с захватом окружающих тканей 5 см, данный протокол имеет лучшую переносимость, 5 животных (13,5 % случаев) получали VAC протокол. Данный вариант лечения имеет схожую эффективность, но большее количество побочных действий. У кошек проявлялась выраженная гранулоцитопения, тромбоцитопения, а также наблюдали выраженные изменения таких биохимических показателей, как мочевины и креатинина. Безрецидивный период составлял 30,4 месяцев.

8 животных (21,6 %) получили комбинированную химиотерапию: использование стандартных протоколов и метрономную химиотерапию. Медиана выживаемости составила 28 месяцев. Переход со стандартного протокола лечения на метрономную химиотерапию происходил по причине плохой переносимости препаратов, или при выявлении противопоказаний к применению препаратов. Безрецидивный период составлял 9,2 месяца.

9 животных (24,3 %) получали метрономную химиотерапию в монорежиме. Медиана

выживаемости составила 16 месяцев. Метрономную химиотерапию в монорежиме назначали пациентам, состояние которых не позволяло назначить стандартные протоколы химиотерапии из-за сопутствующих патологий. Безрецидивный период составлял 2,5 месяца (табл. 4).

Обсуждение

Проблема выбора протокола химиотерапевтического лечения в адьювантном периоде имеет очень острый характер у кошек с посттравматической саркомой по причине рецидивов в послеоперационном периоде. Посттравматические саркомы в 95 % имеют гистологически чистые границы опухоли при иссечении с боковыми краями 4...5 см. При сложных локализациях опухоли, при повторном хирургическом иссечении или несоблюдении правил онкохирургии среднее время до первого рецидива после краевой резекции составляет 2 месяца по сравнению с 27 месяцами при широкой резекции или радикальной операции [19].

Для решения проблемы рецидивов в послеоперационном периоде пришли к выводу, что наилучший эффект лечения достигается при комплексном подходе к лечению: хирургическое иссечение с широким захватом (4...5 см) с последующим стандартным протоколом лечения (доксорубицин в монорежиме или VAC протокол) показало наибольший безрецидивный период и продолжительность жизни, а именно медиана выживаемости составила 30,4...31 месяц, а безрецидивный период составил 19 месяцев, что подтверждают литературные данные [20]. Но при наличии противопоказаний для проведения этого метода лечения можно использовать более щадящие методы, такие как метрономная химиотерапия [20, 21]. Антиангиогенный эффект метрономной терапии имеет клиническую эффективность и перспективу развития метода. Медиана выживаемости составила 16 месяцев, а безрецидивный период – 2,5 месяца. Для улучшения результатов метрономной терапии начали исследовать еще один подход, заключающийся в комбинации метрономной химиотерапии и таргетных агентов с антиангиогенной активностью [22].

Заключение

На основании гематологических, ультразвуковых, рентгенологических исследований проведена сравнительная оценка протоколов химиотерапевтического лечения. Установили, что стандартный протокол химиотерапевтического лечения – «Доксорубицин в монорежиме» эффективен при условии хирургического иссечения с широким захватом.

Протокол химиотерапевтического лечения VAC (винкристин, доксорубицин, циклофосфан) показал высокую эффективность, а также высокую токсичность, что снижает возможность его использования большому количеству пациентов. Метрономная химиотерапия показала стабилизацию процесса у 30 % больных животных.

Литература

1. Добсон Джейн М., Ласцеллес Б., Дункан К. Онкология собак и кошек, М.: 2017. 448 с.
2. Bocci G., R. Kerbel S., Pharmacokinetics of metronomic chemotherapy: a neglected but crucial aspect // *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2016. Vol. 13. No. 11. P. 659–673.
3. Has the time come for metronomics in low-income and middle-income countries? N. André, S. Banavali, Y. Snihur, et al. // *The Lancet Oncology*, 2013. Vol. 14. No. 6, P. e239–248.
4. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice // *J Clin Invest* 105:1045-1047, 2000.URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10772648/> (дата обращения:25.05.2023)
5. Bocci G., Nicolaou K. C., Kerbel R. S. Protracted low-dose effects on human endothelial cell proliferation and survival in vitro reveal a selective antiangiogenic window for various chemotherapeutic drugs // *Cancer Research*. 2002. Vol. 62, No. 23. P. 6938–6943.
6. Heterogeneity of tumor endothelial cells / K. Hida, N. Ohga, K. Akiyama, et al // *Cancer Science*. 2013. Vol. 104. No. 11. P. 1391–1395.
7. Tumour endothelial cells acquire drug resistance in a tumour microenvironment / K. Hida, N. Akiyama, N. Ohga, et al // *The Journal of Biochemistry*. 2013. Vol. 153. No. 3. P. 243–249.
8. 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. P. 31–36.
9. Antiangiogenesis is produced by nontoxic doses of vinblastine / A. Vacca, M. Iurlaro, D. Ribatti et al // *Blood*. 1999. Vol. 94. No. 12. P. 4143–4155.
10. Concentration- and schedule-dependent effects of chemotherapy on the angiogenic potential and drug sensitivity of vascular endothelial cells / E. Pasquier, M.-P. Tuset, J. Street et al // *Angiogenesis*. 2013.Vol. 16. No. 2. P. 373–386.
11. Endothelial progenitor cells in tumor angiogenesis: another brick in the wall / Marcola M., Rodrigues C. E. // *Stem Cells International*. Vol. 2015. Article ID 832649, 10 p. URL: <https://www.hindawi.com/journals/sci/2015/832649/> (дата обращения: 25.05.2023)
12. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells / F. Bertolini, S. Paul, P. Mancuso, et al. // *Cancer Research*. 2003. Vol. 63. No. 15. P. 4342–4346.
13. Cancer chemotherapy: not only a direct cytotoxic effect, but also an adjuvant for antitumor immunity / C. Ménard, F. Martin, L. Apetoh, et al. // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2008. Vol. 57. No. 11. P. 1579–1587.
14. Regulatory T cell: a protection for tumour cells / Y. Wang, Y. Ma, Y. Fang, et al // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2012. Vol. 16. P. 425–436.
15. Treg depletion with a low-dose metronomic temozolomide regimen in a rat glioma model / C. Banissi, F. Ghiringhelli, L. Chen, et al. // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2009. Vol. 58. No. 10. P. 1627–1634.
16. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients / F. Ghiringhelli, C. Menard, P. E. Puig, et al. // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2007. Vol. 56. No. 5. P. 641–648.
17. Aguirre-Ghisso J. A. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy // *Nature Reviews Cancer*. 2007. Vol. 7. No. 11. P. 834–846.
18. Cancer dormancy: A model of early dissemination and late cancer recurrence / D. Pérez, M. J. Labonte, P. Bohanes, et al // *Clinical Cancer Research*. 2012. Vol. 18. No. 3. P. 645–653.
19. Natale G., Bocci G. Does metronomic chemotherapy induce tumor angiogenic dormancy? a review of available preclinical and clinical data // *Cancer Letters*. 2018. Vol. 432. P. 28–37.
20. Metronomic therapy with cyclophosphamide induces rat lymphoma and sarcoma regression, and is devoid of toxicity / V. R. Rozados, A. M. Sánchez, S. I. Gervasoni, et. all // *Annals of Oncology*. 2004. Vol. 15. No. 10. P. 1543–1550.
21. Vascular endothelial growth factor acts in an autocrine manner in rhabdomyosarcoma cell lines and can be inhibited with all-trans-retinoic acid / M. F. W. Gee, R. Tsuchida, C. Eichler-Jonsson, et. all // *Oncogene*. 2005. Vol. 24. No. 54. P. 8025–8037.
22. Feasibility of metronomic oral cyclophosphamide plus prednisolone in elderly patients with inoperable or metastatic soft tissue sarcoma / O. Mir, J. Domont, A. Cioffi et al. // *European Journal of Cancer*. 2011. Vol. 47. No. 4. P. 515–519.

References

1. Dobson Jane M., Lascelles B., Duncan K. Oncology of dogs and cats, M.: 2017. 448 p.
2. Bocci G., R. Kerbel S., Pharmacokinetics of metronomic chemotherapy: a neglected but crucial aspect // *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2016. Vol. 13. No. 11. P. 659–673.
3. Has the time come for metronomics in low-income and middle-income countries? N. André, S. Banavali, Y. Snihur, et al. // *The Lancet Oncology*, 2013. Vol. 14. No. 6. P. e239–248.

4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология (ветеринарные науки)

4. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice // *J Clin Invest* 105:1045-1047. 2000. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10772648/> (access date: 25.05.2023)
5. Bocci G., Nicolaou K. C., Kerbel R. S. Protracted low-dose effects on human endothelial cell proliferation and survival in vitro reveal a selective antiangiogenic window for various chemotherapeutic drugs // *Cancer Research*, Vol. 62. No. 23, P. 6938–6943, 2002.
6. Heterogeneity of tumor endothelial cells / K. Hida, N. Ohga, K. Akiyama, et al // *Cancer Science*. 2013 Vol. 104. No. 11. P. 1391–1395.
7. Tumor endothelial cells acquire drug resistance in a tumor microenvironment / K. Hida, N. Akiyama, N. Ohga, et al // *The Journal of Biochemistry*. 2013. Vol. 153. No. 3. P. 243–249.
8. 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. P. 31–36.
9. Antiangiogenesis is produced by nontoxic doses of vinblastine / A. Vacca, M. Iurlaro, D. Ribatti et al // *Blood*. 1999. Vol. 94. No. 12. P. 4143–4155.
10. Concentration- and schedule-dependent effects of chemotherapy on the angiogenic potential and drug sensitivity of vascular endothelial cells / E. Pasquier, M.-P. Tuset, J. Street et al // *Angiogenesis*. 2013. Vol. 16. No. 2. P. 373–386.
11. Endothelial progenitor cells in tumor angiogenesis: another brick in the wall / Marcola M., Rodrigues C. E. // *Stem Cells International*. Vol. 2015. Article ID 832649. 10 p. URL: <https://www.hindawi.com/journals/sci/2015/832649/> (access date: 25.05.2023)
12. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells / F. Bertolini, S. Paul, P. Mancuso, et al. // *Cancer Research*. 2003. Vol. 63. No. 15. P. 4342–4346.
13. Cancer chemotherapy: not only a direct cytotoxic effect, but also an adjuvant for antitumor immunity / C. Ménard, F. Martin, L. Apetoh, et al. // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2008. Vol. 57. No. 11. P. 1579–1587.
14. Regulatory T cell: a protection for tumor cells / Y. Wang, Y. Ma, Y. Fang, et al // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2012. Vol. 16. P. 425–436.
15. Treg depletion with a low-dose metronomic temozolomide regimen in a rat glioma model / C. Banissi, F. Ghiringhelli, L. Chen, et al. // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2009. Vol. 58. No. 10. P. 1627–1634.
16. Metronomic cyclophosphamide selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients / F. Ghiringhelli, C. Menard, P. E. Puig, et al. // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2007. Vol. 56. No. 5. P. 641–648.
17. Aguirre-Ghisso J. A. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy // *Nature Reviews Cancer*. 2007. Vol. 7. No. 11. P. 834–846.
18. Cancer dormancy: A model of early dissemination and late cancer recurrence / D. Páez, M. J. Labonte, P. Bohanes, et al // *Clinical Cancer Research*. 2012. Vol. 18. No. 3. P. 645–653.
19. Natale G., Bocci G. Does metronomic chemotherapy induce tumor angiogenic dormancy? a review of available preclinical and clinical data // *Cancer Letters*. 2018. Vol. 432. P. 28–37.
20. Metronomic therapy with cyclophosphamide induces rat lymphoma and sarcoma regression, and is devoid of toxicity / V. R. Rozados, A. M. Sánchez, S. I. Gervasoni, et. al // *Annals of Oncology*. 2004. Vol. 15. No. 10. P. 1543–1550.
21. Vascular endothelial growth factor acts in an autocrine manner in rhabdomyosarcoma cell lines and can be inhibited with all-trans-retinoic acid / M. F. W. Gee, R. Tsuchida, C. Eichler-Jonsson, et. al // *Oncogene*. 2005. Vol. 24. No. 54. P. 8025–8037.
22. Feasibility of metronomic oral cyclophosphamide plus prednisolone in elderly patients with inoperable or metastatic soft tissue sarcoma / O. Mir, J. Domont, A. Cioffi et al. // *European Journal of Cancer*. 2011. Vol. 47. No. 4. P. 515–519.