

ПРОТИВОБЛАСТОМНЫЕ СРЕДСТВА

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-8-27-31

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ЦИФЕТРИЛИНА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ ЖИВОТНЫХ

З. С. Шпрах^{1, 2, *}, Л. М. Борисова¹, М. П. Киселева¹,З. С. Смирнова¹

Представлены результаты изучения противоопухолевой активности отечественного аналога соматостатина цифетрилина на экспериментальных опухолях животных. Выявлен максимальный противоопухолевый эффект цифетрилина в дозе 10 мг/кг на перевиваемой модели рака шейки матки РШМ5 непосредственно после окончания применения препарата (торможение роста опухоли, ТРО = 86 %). Показано, что цифетрилин в дозе 120 мг/кг способствовал увеличению продолжительности жизни (УПЖ) животных с аденокарциномой Са755 на 59 % (ТРО = 86 %). Препарат подавлял рост аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ в течение 9 дней: ТРО = 79 % и 62 % в 1-й и 9-й день наблюдения, соответственно, а меланомы В16 — в течение 17 дней, ТРО = 77 – 62 %. Установлено, что режим ежедневного перорального введения препарата в течение 5 дней является наиболее эффективным: на РШМ5 эффект цифетрилина оставался статистически достоверным (ТРО = 54 %) до 22-го дня наблюдения, а на Са755, АКАТОЛе и меланоме В16 — на протяжении 14 дней (ТРО 82, 58 и 59 %, соответственно). Показаны высокая противоопухолевая эффективность цифетрилина в отношении развившейся опухоли РШМ5 (ТРО = 79 – 76 %), а также антиметастатическая эффективность препарата (61 % торможения роста метастазов) в комбинации с хирургическим удалением опухоли.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли; аналоги соматостатина; противоопухолевая активность; мыши.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — новообразования, возникающие из клеток диффузной нейроэндокринной системы, расположенных в различных органах и тканях человека (желудочно-кишечный тракт, легкие, гипофиз и т.д.) [10]. Данный тип опухолей характеризуется наличием вторичных проявлений, обусловленных гиперпродукцией и секрецией метаболитически активных веществ — биогенных аминов и регуляторных пептидных гормонов [1, 8].

Доказанной эффективностью в лечении нейроэндокринных опухолей обладают аналоги соматостатина. Препараты этой группы (наиболее широко используются 3 аналога соматостатина — октреотид, ланреотид и пасиреотид) не только подавляют клинические симптомы и снижают уровень биохимических марке-

ров опухоли, но и обладают антипролиферативной активностью [1].

В настоящее время считают, что проявление антипролиферативного эффекта аналогов соматостатина происходит 2 путями — прямым и опосредованным. Прямой эффект реализуется за счет связывания с рецепторами соматостатина на поверхности опухолевых клеток и клетках микроокружения опухоли с последующей регуляцией внутриклеточных сигнальных путей, что приводит к ингибированию факторов роста, подавлению клеточного цикла и стимулированию апоптоза [11].

Опосредованный антипролиферативный эффект аналогов соматостатина обусловлен ингибированием секреции опухолевыми клетками гормонов, факторов роста и ангиогенных факторов и модуляцией иммунной системы или за счет блокады рецепторов соматостатина, экспрессируемых на эндотелиальных клетках и моноцитах [12].

В ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина” Минздрава России синтезирован ряд аналогов соматостатина, в том числе цитотоксических, и изучена их противоопухолевая активность. По результатам предварительных исследований для доклинического изучения отобран аналог соматостатина, содержащий в своем составе 5 аминокислот (Boc-Cys(Thp)-Phe-D-Trp-

¹ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 115478, Москва, Каширское ш., 24.

² ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации” (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2.

* e-mail: z.shprakh@ronc.ru

Lys(Z)-Thr-OMe) и имеющий нециклическое строение, – цифетрилин [6, 7].

В исследованиях *in vitro* у цифетрилина обнаружена высокая цитотоксическая активность за счет ускорения апоптоза, который развивается по p53-независимому механизму и сопровождается ранним подавлением активности NF-kB [3].

Результаты, полученные *in vivo*, свидетельствуют о том, что, подобно соматостатину, цифетрилин обладает гормональными свойствами и ингибирует выработку соматотропного гормона, пролактина и инсулина. Цифетрилин тормозит рост экспериментальных опухолей животных (аденокарциномы предстательной железы Dunning (R 3327-H) и ДМБА-индуцированных опухолей молочных желез) с максимальным эффектом 46–65 % и 79–90 %, соответственно. Цифетрилин угнетает рост ксенографта рака молочной железы РМЖ-1, перевитого иммунодефицитным мышам, значительно эффективнее, чем сандостатин: торможение роста опухоли — 74 и 40 %, соответственно [4].

Изучено ингибирующее действие цифетрилина на рост экспериментальных опухолей животных и определен оптимальный режим применения препарата. Исследовано действие цифетрилина на развившуюся опухоль и антиметастатический эффект препарата.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 940 мышах обоего пола линий C57Bl/6, Balb/c и CBA (доноры опухолевого материала) и гибридах первого поколения BDF₁ (C₅₇Bl/6j × DBA/2) массой 20–22 г, полученных из филиала “Столбовая” ФГБУ “Научного центра биомедицинских технологий” ФМБА. Животных содержали в условиях вивария ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина” на стандартном промышленном сертифицированном брикетированном корме для грызунов с установленным сроком годности со свободным доступом к последнему и воде.

Для экспериментов животных делили на группы по 10 особей в контрольной группе и 7 особей в опытной группе. В опытах использовали 2–7 пассажи штаммов перевиваемых опухолей мышей. Образцы опухолевой ткани готовили по стандартной методике и перевивали лабораторным животным подкожно в область правой подмышечной впадины [5].

Таблица 1. Противоопухолевая активность цифетрилина при ежедневном пероральном введении в течение 5 дней мышам с РШМ5

Ежедневная доза, мг/кг	Курсовая доза, мг/кг	ТРО, % (дни после окончания введения)					УПЖ, %
		1	8–9	15–16	22	30	
120	600	65*	70*	62*	60*	68*	21
50	250	83*	80*	70*	53*	-	49*
10	50	86*	81*	76*	68*	74*	48*
1	5	72*	71*	62*	54*	61*	28

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Исследования проводили в соответствии с российскими и международными требованиями и локальными нормативными актами ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина” Минздрава РФ, регламентирующими правила проведения экспериментов на животных [9].

Модели опухолевого роста. Использовали штаммы перевиваемых опухолей мышей из Банка опухолевых штаммов ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина” Минздрава РФ, рекомендованные для изучения противоопухолевых лекарственных средств: аденокарцинома молочной железы Ca755, эпидермоидная карцинома легкого Lewis (LLC), рак шейки матки РШМ5, аденокарцинома толстой кишки АКАТОЛ, меланома В16 [5].

Цифетрилин вводили мышам перорально с помощью металлического зонда. Дозы цифетрилина рассчитывали по формуле: доза (мг/кг) × масса мыши (кг). Поскольку цифетрилин нерастворим в воде, готовили *ex tempore* взвесь таблеточной массы в 1 % крахмальном клейстере и вводили мышам перорально в объемах 0,2–0,4 мл в зависимости от разовой дозы (от 1 до 120 мг/кг) с помощью зонда.

Критериями оценки противоопухолевой активности служили торможение роста опухоли (ТРО, %) и увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %) животных, получавших лекарственный препарат [5].

Эффективными считали дозы цифетрилина, в которых препарат вызывает ТРО ≥ 70 % с сохранением значимого эффекта не менее 7 сут или УПЖ ≥ 75 %.

Переносимость цифетрилина оценивали, контролируя состояние и поведение животных. Погибших или умерщвленных мышей вскрывали и визуальным образом характеризовали патологические изменения внутренних органов.

После окончания наблюдения животных выводили из эксперимента эфиром для наркоза.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием доверительных интервалов средних сравниваемых величин по стандартному методу Стьюдента в модификации Р. Б. Стрелкова. Для оценки достоверности различий определяли *t*-критерий (*t*-тест), значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 2. Противоопухолевая активность цифетрилина при ежедневном пероральном введении в течение 5 дней мышам с Ca755

Ежедневная доза, мг/кг	Курсовая доза, мг/кг	ТРО, % (дни после окончания введения)			УПЖ, %
		1	8–9	15–16	
120	600	86*	76*	58*	53*
100	500	78*	67*	38	14
50	250	85*	54*	28	14
10	50	69*	82*	78*	59*
1	5	85*	76*	57*	8

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Статистически значимым считали ТРО $\geq 50\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В отличие от аналогов соматостатина, применяемых в клинической практике, цифетрелин имеет линейное строение с защищенными реакционно-способными боковыми группами в молекуле, благодаря чему препарат стабилен в кислой среде желудка [4]. Специально проведенными исследованиями показано, что для цифетрилина оптимальным является пероральный путь введения.

Изучение зависимости противоопухолевой активности от дозы проводили, применяя препарат ежедневно перорально в течение 5 дней. В широком диапазоне доз от 1 до 120 мг/кг препарат тестировали на моделях рака шейки матки РШМ5 и аденокарциномы молочной железы Ca755, в низких дозах (1 мг/кг и 10 мг/кг) — на аденокарциноме толстой кишки АКАТОЛ и меланоме В16.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, прямой зависимости противоопухолевого эффекта цифетрилина от дозы на РШМ5 не существует. При увеличении дозы препарата с 1 до 10 мг/кг противоопухолевый эффект усиливался как по ТРО, так и по УПЖ опытных животных, по сравнению с контрольными. Непосредственно после окончания введения препарата отмечали максимальный противоопухолевый эффект цифетрилина, который составлял в дозе 10 мг/кг — 86 % ТРО, а в дозе 1 мг/кг — 72 % ТРО. На 30 день после окончания введения значения ТРО составили 74 и 61 %, соответственно. Цифетрелин вызывал УПЖ мышей с РШМ5 в дозе 10 мг/кг — на 48 %, а в дозе 1 мг/кг — на 28 %. Противоопухолевая эффективность препарата в дозах 50 и 10 мг/кг оказалась сходной. С увеличением дозы цифетрилина до 120 мг/кг противоопухолевая эффективность препарата на РШМ5 снижалась. Непосредственно после окончания применения цифетрилина в дозе 50 мг/кг значение ТРО составило 83 %, а в дозе 120 мг/кг — 65 %, на 15 день ТРО — 70 и 62 %, соответственно. Также с увеличением дозы цифетрилина уменьшалась УПЖ мышей с 49 до 21 %.

На аденокарциноме Ca755 также не наблюдали прямой зависимости противоопухолевого эффекта от дозы (табл. 2). Применение цифетрилина в дозе 10 мг/кг вызывало более значимое УПЖ опытных жи-

вотных, чем в дозе 1 мг/кг, и составляло 59 и 8 %, соответственно. Эффективность цифетрилина в дозах 50 и 100 мг/кг оказалась сходной. В дозе 120 мг/кг препарат оказывал значительный эффект непосредственно после окончания применения — ТРО составило 86 %, на 15 день ТРО — 58 %, а УПЖ — 53 %.

При изучении противоопухолевой активности препарата на аденокарциноме толстой кишки АКАТОЛ установлено, что в дозе 10 мг/кг цифетрелин по способности вызывать ТРО в течение 9 дней несколько превосходит действие препарата в дозе 1 мг/кг: ТРО = 79 и 63; 62 и 58 %, соответственно. В то же время цифетрелин в дозе 1 мг/кг вызывал УПЖ на 43 %, тогда как в дозе 10 мг/кг УПЖ составляло всего 13 % (табл. 3).

Исследование препарата на меланоме В16 показало, что действие препарата в дозах 10 и 1 мг/кг отличается незначительно в течение всего срока наблюдения: ТРО = 77 – 63 – 62 % и 63 – 59 – 56 %, соответственно. УПЖ в дозах 1 и 10 мг/кг практически не отличались — 18 и 19 %, соответственно (табл. 4).

При выборе оптимального режима применения цифетрилина изучено несколько режимов введения в выбранных дозах 1 и 10 мг/кг. Данные, представленные в табл. 5, демонстрируют, что режим ежедневного перорального введения препарата в течение 5 дней является наиболее эффективным. При таком режиме введения противоопухолевая активность препарата в дозе 10 мг/кг на гормоночувствительных опухолях РШМ5 и Ca755 проявлялась и как высокое ТРО, и как значительное УПЖ опытных мышей, по сравнению с контрольными животными.

Так, на РШМ5 цифетрелин в дозе 10 мг/кг при ежедневном введении в течение 5 дней непосредственно после окончания применения препарата вызывал ТРО, равное 90 %, затем противоопухолевый эффект постепенно снижался, но до 22 дня после окончания введения препарата оставался статистически достоверным (ТРО = 54 %). На Ca755 противоопухолевый эффект цифетрилина наблюдали на протяжении 14 дней — ТРО составило 78 – 82 %, а УПЖ — 55 и 59 %, соответственно. На перевиваемых опухолях АКАТОЛ и меланомы В16 непосредственно после окончания 5 дней введения цифетрилина в дозе 10 мг/кг ТРО было несколько слабее и составило 68 и 76 %, соответственно. Далее эффективность снижалась, и к 14 дню после

Таблица 3. Противоопухолевая активность цифетрилина при ежедневном пероральном введении в течение 5 дней мышам с АКАТОЛом

Ежедневная доза, мг/кг	Курсовая доза, мг/кг	ТРО, % (дни после окончания введения)					УПЖ, %
		1	8 – 9	15 – 16	22	30	
10	50	79*	63*	58*	52*	51*	13
1	5	62*	58*	61*	58*	57*	43*

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 4. Противоопухолевая активность цифетрилина при ежедневном пероральном введении в течение 5 дней мышам с меланомой В16

Ежедневная доза, мг/кг	Курсовая доза, мг/кг	ТРО, % (дни после окончания введения)				УПЖ, %
		1	8 – 9	17	22	
10	50	77*	63*	62*	62*	19
1	5	63*	59*	56*	-	18

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

окончания введения составляла 58 и 59 %, соответственно.

Другие режимы введения цифетрилина: 2 курса ежедневного перорального применения в течение 5 дней с интервалом 7 дней и 3 курса однократного введения с интервалом 7 дней, были менее эффективными как по критерию ТРО, так по критерию УПЖ опытных мышей, по сравнению с контрольными животными.

Большинство НЭО диагностируются достаточно поздно — более чем у 50 % пациентов на момент постановки диагноза обнаруживается уже распространенный процесс, характеризующийся наличием метастазов [1]. В связи с этим чрезвычайно важным является изучение действия цифетрилина на развившуюся опухоль и выявление антимастистического эффекта препарата.

Данные, представленные в табл. 6, свидетельствуют о том, что цифетрилин в дозе 10 мг/кг обладает выраженной противоопухолевой эффективностью в отношении развившейся опухоли РШМ5. Объем, равного приблизительно 500 мм³, опухоль достигала на 12

день после перевивки и с этого дня начинали введение препарата. Противоопухолевый эффект цифетрилина в дозе 10 мг/кг был достаточно высоким: ТРО = 79 – 76 % в течение 20 дней, а по критерию УПЖ = 20 %.

Экспериментальное изучение антимастистической активности препарата проводили на общепринятой модели спонтанного метастазирования — эпидермоидной карциноме легкого Lewis, применяя цифетрилин самостоятельно и в комбинации с хирургическим удалением опухоли [2].

Критерием оценки антимастистической активности служило торможение роста метастазов (ТРМ, %) в легких, которое вычисляли по формуле:

$$\text{ТРМ (\%)} = (\text{МЛк} - \text{МЛо}) / \text{МЛк} \cdot 100,$$

где МЛк — средняя масса легких животных в контрольной группе, мг; МЛо — средняя масса легких животных в опытной группе, мг.

Хирургическое удаление опухоли проводили на 9-й день после перевивки экспериментальной опухоли. Введение цифетрилина также начинали на 9-й день

Таблица 5. Выбор оптимального режима введения цифетрилина на различных моделях опухолей мышей

Опухоль	Доза, мг/кг	Суммарная доза, мг/кг	ТРО, % (дни после окончания введения)				УПЖ, %
			1	8	14	22	
РШМ5	10	50	90*	76*	67*	54*	55*
	1	5	73*	72*	56*	45	34*
Са755	10	50	79*	82*	78*	-	59*
	1	5	85*	76*	57*	-	8
АКАТОЛ	10	50	68*	63*	58*	52*	13
	1	5	72*	58*	61*	58*	14
Меланома В16	10	50	76*	63*	59*	-	18
	1	5	63*	59*	59*	-	18

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 6. Противоопухолевое действие цифетрилина на развившуюся опухоль РШМ5

Группа	Доза, мг/кг	Объем опухоли, мм ³ , ТРО, % (дни после перевивки опухоли)				
		12	17	23	30	37
Контроль	-	543 ± 42	1618 ± 56	3921 ± 87	6803 ± 1001	9752 ± 2015
Цифетрилин	10	489 ± 24/-	343 ± 18/79*	953 ± 65/76*	2032 ± 179/70*	2375 ± 350/76*
	1	478 ± 25/12	307 ± 22/81*	1304 ± 77/67*	2456 ± 256/64*	4331 ± 903/56*

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 7. Влияние цифетрилина на метастазирование в легкие перевиваемой эпидермоидной карциномы легкого Lewis

№ п/п	Группа	Масса тела, г		Масса легких с метастазами, мг	ТРМ, %
		исходная	после эвтаназии		
1	Контроль	22,4 ± 0,7	29,0 ± 2,7	592,0 ± 194,2	-
2	Цифетрилин	22,2 ± 0,4	27,0 ± 2,2	708,6 ± 228,8	20*
3	Хирургическое удаление опухоли	22,1 ± 1,1	27,0 ± 2,7	277,2 ± 124,1	53*
4	Комбинированное воздействие	22,1 ± 1,2	25,4 ± 1,5	233,0 ± 61,1	61*

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

эксперимента и препарат вводили ежедневно внутрь в течение 10 дней в дозе 10 мг/кг. В группе животных с комбинированным воздействием цифетрилин начинали вводить за 1 ч до хирургического удаления опухоли.

Для оценки антиметастатической активности мышей выводили из эксперимента на 37-й день опыта после гибели 1 мыши в контрольной группе.

Данные, представленные в табл. 7, показывают, что цифетрилин в монотерапии без удаления первичной опухоли не проявляет антиметастатического действия. Хирургическое удаление первичной опухоли тормозит развитие метастазов в легких на 53 % ($p < 0,05$).

При ежедневном пероральном введении цифетрилина в течение 10 дней в дозе 10 мг/кг после удаления первичной опухоли LLC выявлено ТРМ в легких на 61 % ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты доклинических исследований цифетрилина на экспериментальных опухолях животных свидетельствуют о значительном противоопухолевом действии препарата: максимальный противоопухолевый эффект составляет около 90 % после окончания применения препарата и сохраняется в течение 3 недель. Показано, что наиболее эффективным является режим ежедневного перорального введения препарата в дозе 10 мг/кг в течение 5 дней. Установлено, что цифетрилин высокоэффективен при действии на развившуюся опухоль, а применение препарата в комбинации с хирургическим удалением первичной опухоли значительно тормозит развитие метастазов. Полученные результаты свидетельствуют о перспек-

тивности применения цифетрилина в терапии нейроэндокринных опухолей.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства промышленности и торговли Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Горбунова, *Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения*, Кодекс, Москва (2015).
2. А. М. Козлов, Н. М. Перетолчина, С. М. Киселев и др., *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Медицина, Москва (2005), сс. 669 – 674.
3. М. А. Красильников, Е. И. Михаевич, *Вопр. биол., мед. и фарм. химии*, **12**, 45 – 49 (2011).
4. Е. В. Санарова, А. В. Ланцова, Е. И. Михаевич и др., *Биофармацевт. ж.*, **8**(2), 14 – 19 (2016).
5. Е. М. Трещалина, О. С. Жукова, Г. К. Герасимова и др., *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), Гриф и К, Москва (2012), сс. 642 – 656.
6. З. С. Шпрах, И. В. Ярцева, Е. В. Игнатъева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **48**(3), 19 – 22 (2014).
7. З. С. Шпрах, Е. В. Игнатъева, И. В. Ярцева и др., *Рос. био-тер. ж.*, **15**(3), 55 – 61 (2016).
8. R. Berardi, S. Rinaldi, M. Torniai, et al., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **98**, 264 – 274 (2016).
9. H. J. Curzer, G. Perry, M. C. Wallace, et al., *Sci. Eng. Ethics*, **22**(2), 549 – 565 (2016).
10. B. Oronsky, P. C. Ma, D. Morgensztern, *Neoplasia*, **19**(12), 991 – 1002 (2017).
11. F. Spada, M. Valente, *J. Cancer Metastasis Treat.*, **2**, 313 – 320 (2016).
12. M. Theodoropoulou, G. K. Stalla, *Front. Neuroendocrinol.*, **34**(3), 228 – 252 (2013).

Поступила 19.06.19

PRECLINICAL STUDY OF CYPHETRYLIN ANTITUMOR EFFICIENCY ON EXPERIMENTAL ANIMAL TUMORS

Z. S. Shprakh^{1,2*}, L. M. Borisova¹, M. P. Kiseleva¹, and Z. S. Smirnova¹

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

* e-mail: z.shprakh@ronc.ru

Results of preclinical investigations of the domestic somatostatin analog cyphetrylin for its antitumor efficiency on experimental animal tumors are presented. The maximum antitumor effect was observed on transplanted cervical cancer RShM5 immediately after cyphetrylin administration at a dose of 10 mg/kg, where the index of tumor growth inhibition (TGI) was 86%. Cyphetrylin at a dose of 120 mg/kg increased the life span of experimental mice with adenocarcinoma Ca755 by 59%, and the TGI after drug administration was 86%. At a dose of 10 mg/kg, cyphetrylin inhibited the growth of colon adenocarcinoma AKATOL within nine days (TGI = 79 and 62% on days one and nine, respectively) and stopped melanoma B16 growth during 17 days with TGI within 77 – 62%. It was established that the most effective treatment corresponded to daily peroral drug administration at a therapeutic dose for five days. In this regimen, cyphetrylin effect on RShM5 at a dose of 10 mg/kg was statistically significant (TGI = 54%) until 22nd day of observation, and on Ca755, ACATOL, and melanoma B16 during 14 days (with TGI = 82, 58, and 59%, respectively). The results also showed high antitumor effect of cyphetrylin on a developed RShM5 tumor (TGI = 79 – 76%) and revealed antimetastatic effect of cyphetrylin (61% inhibition of metastasis growth) in combination with surgical removal of the tumor.

Keywords: neuroendocrine tumors; somatostatin analogs; preclinical studies; antitumor effect; mice.