

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 616-006.88.04-085.355-036.8

Полозкова С.А.¹, Горбунова В.А.¹, Делекторская В.В.¹, Орел Н.Ф.^{1,2}, Козлов Н.А.¹, Кузьминов А.Е.¹,
Маркович А.А.¹, Одинцова А.С.¹, Емельянова Г.С.³, Степанова Е.В.¹, Кузнецова А.А.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РЕЖИМОВ НА ОСНОВЕ АРАНОЗЫ ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЯХ. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЭКСПРЕССИИ O⁶-МЕТИЛГУАНИН-ДНК-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия;
² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 123995, г. Москва, Россия;
³ ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, г. Москва, Россия

Араноза (3-α-L-арабинопиранозил-1-метил-1-нитрозомочевина) – производное нитрозомочевины, как и стрептозотоцин. O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (MGMT) – фермент, отвечающий за чувствительность опухоли к алкилирующим агентам.

Материал и методы. В исследование включены 117 пациентов: 52 с нейроэндокринными неоплазиями поджелудочной железы (НЭН ПЖ), 52 с непанкреатическими НЭН и 13 – с метастазами НЭН без выявленного первичного очага. Всем 117 пациентам проводили химиотерапию на основе аранозы. Изучались радиологический ответ на лечение (шкала RECIST, v. 1.0), биохимический ответ, медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) (метод Каплана–Майера), токсичность (СТСАЕ, v. 3.0) и влияние экспрессии MGMT (иммуногистохимический метод) в опухолевой ткани на эффективность лечения.

Результаты. Частота объективного ответа на химиотерапию при НЭН ПЖ равнялась 39% (20/52), а при непанкреатических НЭН – 12% (6/52) ($p = 0,0032$). Медиана ВВП при НЭН ПЖ и непанкреатических НЭН составила 15,3 и 16,6 мес ($p = 0,78$). Основными видами токсичности III–IV степени были тромбоцитопения (17 из 871 курса) и нейтропения (11 из 871 курса). В образцах опухолевой ткани отсутствие экспрессии MGMT наблюдалось у 29 из 35 пациентов с НЭН ПЖ и у 12 из 31 пациента с непанкреатическими НЭН ($p = 0,0006$). Объективный ответ зарегистрирован у 20 из 44 пациентов с отсутствием экспрессии MGMT и у 1 из 27 пациентов с экспрессией MGMT ($p = 0,0001$). При отсутствии и наличии экспрессии MGMT в опухолевой ткани медиана ВВП составила 20,6 и 14,4 мес соответственно ($p = 0,022$).

Заключение. Терапия на основе аранозы показала эффективность и удовлетворительную переносимость при НЭН. Показано, что отсутствие экспрессии MGMT было более свойственно НЭН ПЖ и коррелировало с наличием объективного радиологического ответа на лечение и удлинением медианы ВВП.

Ключевые слова: араноза; химиотерапия; O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (MGMT); нейроэндокринные неоплазии.

Для цитирования: Полозкова С.А., Горбунова В.А., Делекторская В.В., Орел Н.Ф., Козлов Н.А., Кузьминов А.Е. и др. Эффективность и безопасность режимов на основе аранозы при нейроэндокринных неоплазиях. Прогностическая роль экспрессии O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы в опухолевой ткани. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21(6): 293–299. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-6-293-299>

Для корреспонденции: Полозкова Светлана Александровна, клинический аспирант отделения химиотерапии; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, E-mail: elevana@list.ru.

Polozkova S.A.¹, Gorbunova V.A.¹, Delektorskaya V.V.¹, Orel N.F.^{1,2}, Kozlov N.A.¹, Kuzminov A.E.¹, Markovich A.A.¹,
Odintsova A.S.¹, Emelyanova G.S.³, Stepanova E.V.¹, Kuznetsova A.A.¹

EFFICACY AND SAFETY OF ARANOZA-BASED THERAPY IN NEUROENDOCRINE NEOPLASMS.
PROGNOSTIC ROLE OF O⁶-METHYLGUANINE DNA METHYLTRANSFERASE EXPRESSION IN TUMOR TISSUE

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation;

² Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Moscow, 123995, Russian Federation;

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, 127473, Russian Federation

Aranoza (3-α-L-arabinopyranosyl-1-methyl-nitrosourea) is nitrosourea derivative, as streptozotocin STZ. O⁶-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) is an enzyme involved in chemotherapy resistance to alkylating agents.

Material and methods. There were observed 117 patients with neuroendocrine neoplasms (NENs) received Aranoza-based therapy. They included 52 cases with pancreatic neuroendocrine tumors (P-NETs), 52 patients with non-pancreatic (notP-NETs), 13 NET patients with metastases without revealed primary tumor focus). There was investigated

the radiologic response to the treatment according to Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) Score, version 1.0), biochemical response, median progression-free survival (PFS) by Kaplan–Meier estimator), toxicity (according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0) and the impact of MGMT expression (immunohistochemistry method) in tumor tissue on the efficacy of the treatment.

Results. Objective response rate (ORR) in PNET cases accounted for 39% (20/52) whereas in non-PNET patients – 12% (6/52) ($p = 0.0032$). Median PFS accounted for 15.3 months in PNET patients and 16.6 months in non-PNET cases ($p = 0.78$). The most common types of the toxicity grade III-IV included thrombocytopenia (17 from 871 courses) and neutropenia (11 from 871 courses). In samples of the tumor tissue the lack of MGMT expression was observed in 29 out of 35 P-NET cases, 12 out of 31 non-PNET cases ($p = 0,0006$). Objective response was recorded in 20 of 44 patients with MGMT-deficient tumors and in 1 out of 27 patients with MGMT intact tumors ($p = 0.0001$). In the lack and presence of the MGMT expression in the tumor tissue median PFS accounted for 20.6 months and 14.4 months correspondingly ($p = 0,022$).

Conclusion. Aranoza-based therapy demonstrated an antitumor activity and good safety profile in NEN patients. MGMT deficiency in PNETs was more common than in non-PNETs and explained the susceptibility of some PNETs to treatment.

Key words: aranoza; chemotherapy; O6-methylguanine-DNA methyltransferase; neuroendocrine neoplasms.

For citation: Polozkova S.A., Gorbunova V.A., Delektorskaya V.V., Orel N.F., Kozlov N.A., Kuzminov A.E., Markovich A.A., Odintsova A.S., Emelyanova G.S., Stepanova E.V., Kuznetsova A.A. Efficacy and safety of aranoza-based therapy in neuroendocrine neoplasms. Prognostic role of O⁶-methylguanine DNA methyltransferase expression in tumor tissue. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21 (6): 293–299. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-6-293-299>

For correspondence: Svetlana A. Polozkova, MD, Clinical Postgraduate of the Department of Chemotherapy of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation. E-mail: elevana@list.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: 24 August 2016
Accepted 22 September 2016

Нейроэндокринные неоплазии (НЭН) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из клеток диффузной эндокринной системы и способных секретировать различные биологически активные вещества (БАВ). Они могут возникать в различных внутренних органах, главным образом в желудочно-кишечном тракте (58%) и бронхолегочной системе (27%) [1].

Основой лечения НЭН является хирургический метод. При невозможности его проведения рекомендованы процедуры, уменьшающие объем опухоли (радиочастотная абляция, эмболизация/химиоэмболизация/радиоэмболизация печеночной артерии), радионуклидная терапия пептидных рецепторов опухолей и лекарственное лечение (иммунотерапия, биотерапия, химиотерапия, таргетная и симптоматическая терапия). При этом выбор метода лечения основан на оценке степени злокачественности опухоли (G1/2 против G3), степени дифференцировки (высокодифференцированные против низкодифференцированных), локализации первичного очага – неопанкреатические НЭН против НЭН поджелудочной железы (ПЖ), общего состояния больного, распространенности заболевания, скорости прогрессирования, наличия и тяжести гормон-ассоциированных синдромов [1].

Арсенал химиотерапевтических препаратов, эффективных при высокодифференцированных (ВД) нейроэндокринных опухолях (НЭО), невелик и включает в основном алкилирующие препараты – стрептозотоцин, дакарбазин, темозоломид и комплексные соединения платины. При этом частота объективно-го ответа (ЧОО) при использовании препаратов данной группы у пациентов с ВД НЭО ПЖ обычно не превышает 40%, а при неопанкреатических ВД НЭО – 20% (табл. 1) [2–11]. Стандартом при метастатических низкодифференцированных эндокринных карциномах (НДЭК) является комбинация эпопозиды с препаратами платины, показавшая ЧОО в среднем 65% и медиану выживаемости без прогрессирования

(ВБП) – 4 мес [12]. Для пациентов данной группы требуется разработка новых терапевтических стратегий 2-й линии лечения.

В связи с отсутствием регистрации стрептозотоцина [2-дезоксид-2(3-метил-3-нитрозомочевина)-глюкозамин] в РФ представляется целесообразным

Таблица 1

Химиотерапия при высокодифференцированных НЭН ПЖ и неопанкреатических НЭН

Локализация НЭН	Режим	n	ЧОО, n (%)	ВБП, мес	Ссылка
НЭО ПЖ	СТЗ + Келикс	30	12 (40%)	–	[2]
НЭН ПЖ*	СТЗ + ДОКС + 5-ФУ	84	33 (39%)	18	[3]
НЭО ПЖ	СТЗ + 5-ФУ + циспт	20	8 (40%)	15,1	[4]
НЭН ПЖ*	СТЗ + 5-ФУ + циспт	47	18 (38%)	9,1	[5]
НеП НЭН		18	5 (28%)		
НЭО ПЖ	FED	16	9 (56%)	17	[6]
НеП НЭО		12	3 (25%)	8	
НЭО ПЖ	Тем	12	1 (8%)	7	[7]
НеП НЭО		24	4 (17%)		
НЭО ПЖ	Тем + кап	7	3 (43%)	12	[8]
НеП НЭО	Тем	22	3 (14%)	5,3	[9]
НеП НЭО	Тем + кап	17	8 (47%)	>22	[10]
НеП НЭО	Тем + бев	19	0	7,3	[11]

Примечание. * – наличие пациентов с НДЭК; НЭН/О ПЖ – нейроэндокринные неоплазии/опухоли поджелудочной железы; НеП НЭН/О – неопанкреатические нейроэндокринные неоплазии/опухоли; СТЗ – стрептозотоцин; ДОКС – доксорубин; 5-ФУ – 5-фторурацил-эбеве; циспт – цисплатин; Тем – темозоломид; бев – бевацизумаб; кап – капецитабин; FED – 5-ФУ + эпопозид + дакарбазин.

изучение аранозы при НЭН в связи с близостью их структурных формул (рис. 1, см. вклейку).

Араноза [3-(α -L-арабинопиранозил-1)-1-метил-1-нитрозомочевина] – метильное производное нитрозомочевины, которое, так же как и стрептозотозин, относится к классу алкилирующих препаратов [13]. Механизм действия данной группы химиотерапевтических препаратов связан с индукцией метилирования ДНК в O^6 -позиции гуанина, что в конечном счете приводит к апоптозу и смерти опухолевой клетки. Однако в клетках млекопитающих имеется специальный репарирующий фермент O^6 -алкилгуанин-ДНК-алкилтрансфераза (MGMT), который переносит алкильную группу с гуанина на собственный активный цистеиновый сайт и тем самым снижает эффективность химиотерапии [14]. В настоящее время в клинических исследованиях алкилирующих препаратов при НЭН рекомендована оценка экспрессии MGMT в ткани опухоли для определения ее предиктивной роли в чувствительности к данному классу препаратов и выявления группы пациентов, у которых можно получить максимальную выгоду от лечения [1].

Материал и методы

В работе проанализированы результаты лечения 117 больных с НЭН, получивших один из четырех режимов лечения на основе аранозы:

1) араноза (500–690 мг/м²/сут внутривенно струйно в 1-е, 2-е, 3-е сутки) – 35 больных;

2) араноза (500–760 мг/м²/сут внутривенно струйно в 1-е и 2-е сутки) плюс капецитабин (2000 мг/м²/сут внутрь с разделением суточной дозы на 2 приема с интервалом 12 ч с вечера первого дня по утро 15-го дня цикла) – 30 больных;

3) араноза (500–760 мг/м²/сут внутривенно струйно в 1-е и 2-е сутки) плюс доксорубин (50 мг/м² внутривенно на 3-и сутки) – 28 больных;

4) араноза (450 мг/м²/сут внутривенно струйно в 1-е и 2-е сутки) плюс темозоломид (100 мг/м²/сут внутрь с 3 по 6-е сутки на первом цикле и с 3 по 7-е сутки на последующих циклах, при отсутствии токсичности III–IV степени после первого цикла химиотерапии) – 24 больных.

Один цикл лечения составлял 3–4 недели. Лечение проводили до достижения максимального эффекта плюс два курса консолидирующей химиотерапии. Для группы аранозы в комбинации с доксорубицином максимально возможным было такое количество курсов, при котором достигалась кумулятивная доза доксорубина.

Проведена оценка объективного радиологического эффекта (шкала RECIST, версия 1.0), объективного биохимического ответа (доля пациентов, у которых при двух и более последующих измерениях отмечены нормализация/снижение на 50% и более уровня хромогранина А) и симптоматического ответа (доля пациентов, у которых в процессе лечения отмечалось субъективное исчезновение/уменьшение симптомов заболевания).

В работе изучены выживаемость без прогрессирования (период времени от даты начала лечения до даты первого выявления прогрессирования заболевания, летального исхода от любой причины или последнего контакта) и время до ответа (период времени от даты начала химиотерапии до даты первой документации объективного ответа).

Все нежелательные явления (НЯ) оценивались с использованием критериев NCI CTCAE, версия 3.0.

Для оценки экспрессии MGMT проводили иммуногистохимический (ИГХ) анализ с использованием моноклональных мышинных антител против MGMT (клон МАВ 16200, Millipore, разведение 1:50). Оценивалась локализация окрашивания в клетке (ядро и/или цитоплазма), интенсивность окрашивания (0 – отсутствие окрашивания, 1+ – слабая, 2+ – средняя и 3+ – сильная интенсивность окрашивания) и количество положительных клеток в зонах, содержащих их максимальное количество. Опухоль считали положительной по MGMT, если окрашивалось более 10% опухолевых клеток с интенсивностью 1+ и выше (рис. 2, см. вклейку) [15].

Статистическая обработка данных, все расчеты и графическое оформление полученных результатов проводились с использованием программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6.0.

Результаты

Лечение получили 117 больных в возрасте 19–76 лет (медиана – 56 лет). Общие сведения о них представлены в таблице 2.

Пациентам проведен 871 курс (2–42) химиотерапии четырьмя лекарственными комбинациями, из них 301 курс лечения аранозой, 248 курсов лечения режимом араноза плюс капецитабин, 121 курс лечения режимом араноза плюс темозоломид и 201 курс лечения режимом араноза плюс доксорубин. Медиана числа проведенных курсов химиотерапии для всех групп составила 6.

Частота объективного ответа в группах аранозы, араноза плюс капецитабин, араноза плюс темозоломид, араноза плюс доксорубин составила 37, 20, 21 и 14% соответственно, контроль роста опухоли (частота полной и частичной регрессии, а также стабилизации опухолевого процесса) – 86, 87, 79 и 89% соответственно (табл. 3).

Время до ответа составило 4 мес (95% ДИ 2,0–10,4 мес).

Большинство опухолей характеризовались средним пролиферативным индексом (Ki-67 – 3–20%), при этом во всех 3 группах возможно было достижение объективного ответа (табл. 4).

При НЭН ПЖ объективный ответ наблюдался чаще, чем при непанкреатических НЭН (p -критерий χ^2 с поправкой Йейтса 0,0032) (табл. 5).

У 28 (85%) из 33 пациентов был получен симптоматический эффект. Из 33 пациентов 24 получали аналоги соматостатина, из них 20 пациентов с первого курса лечения.

Объективный биохимический ответ наблюдался у 33 (42%) из 79 больных, из них 23 пациента получали аналоги соматостатина с первого курса лечения (до начала химиотерапии у данных пациентов было зарегистрировано биохимическое прогрессирование). У 14 из 28 пациентов с объективным радиологическим ответом и у 18 из 72 пациентов со стабилизацией заболевания диагностирован объективный биохимический ответ. У 6 пациентов наблюдался объективный радиологический ответ без объективного биохимического ответа. У всех пациентов с биохимическим прогрессированием заболевания (рост уровня хромогранина А 25% и более) наблюдалось и радиологическое ПЗ.

Таблица 2

Характеристика больных ($n = 117$) с НЭН и режимы лечения

Параметры	Ар ($n = 35$)	Ар + Кап ($n = 30$)	Ар + Тем ($n = 24$)	Ар + Докс ($n = 28$)	Общий показатель ($n = 117$)
Возраст (медиана), лет	56	57	56	50	56
<i>Пол, n:</i>					
мужчины	16	8	10	11	45
женщины	19	22	14	17	72
<i>Общее состояние по шкале ECOG, n:</i>					
0–1	32	28	24	28	112
2	3	2	0	0	5
<i>Локализация первичного очага, n:</i>					
НЭН поджелудочной железы	13	13	11	15	52
Непанкреатические НЭН	18	12	11	11	52
Метастазы НЭН в печень без выявленного первичного очага	4	5	2	2	13
<i>Локализация метастазов, n:</i>					
Регионарные лимфатические узлы	29	22	16	20	87
Печень	31	26	20	20	97
Экстрапеченочные метастазы	15	13	15	20	63
<i>Индекс пролиферации Ki-67 ($n = 109$):</i>					
менее 3%	4	3	0	1	8
3–20% (включительно)	24	18	19	22	83
более 20%	3	6	4	5	18
<i>Функциональная активность, n:</i>					
Функционально активные НЭН	17	6	4	6	33
Неактивные НЭН	15	18	20	17	70
Нет данных	3	6	0	5	14
<i>Предшествующее лечение, n:</i>					
Хирургическое лечение	18	15	18	15	66
Химиотерапия	18	9	13	19	59
Иммунотерапия	12	7	7	2	28
Таргетная терапия	2	2	4	4	12
Терапия аналогами соматостатина	17	9	13	13	52
ХЭПА	3	0	1	1	5
<i>Линия терапии на основе аранозы, n:</i>					
1 линия	17	21	11	9	58
2–7 линий	18	9	13	19	59
<i>Уровень ХГА, n:</i>					
повышен	29	18	15	17	79
норма	3	6	9	4	22
не оценен	3	6	0	7	16

Примечание. Ар – араноза; Ар + Кап – араноза плюс капецитабин; Ар + Докс – араноза плюс доксорубин; Ар + Тем – араноза плюс темозоломид; ХГА – хромогранин А; ХЭПА – химиоэмболизация печеночной артерии.

Медиана ВВП для группы аранозы равнялась 15,5 мес (95% ДИ 6,9–36,5 мес), араноза плюс капецитабин – 14,1 мес (95% ДИ 6,4–25,3 мес), араноза плюс доксорубин – 14,7 мес (95% ДИ 6,5–20,7 мес) и араноза плюс темозоломид – 19,6 мес (95% ДИ 6,3–30,8 мес). Статистически значимых отличий между медианами ВВП в группах лечения не выявлено. Медиана ВВП для пациентов с НЭН ПЖ составила 15,3 мес (95% ДИ 6,8–27,4 мес), а для непанкреатических НЭН – 16,6 мес (95% ДИ 6,2–32,1 мес) (p log-rank test 0,78).

При изучении токсичности проанализирован 871 курс химиотерапии. В таблице 6 представлены данные по группам лечения, отражающие количество курсов химиотерапии, при которых возник определенный вид токсичности.

Гематологическая токсичность была представлена в основном нейтропенией, лейкопенией и тромбоцитопенией I–II степени и чаще встречалась в группах аранозы в монорежиме и в группе араноза плюс доксорубин. Гематологическая токсичность III–IV степени отмечена при небольшом проценте курсов химиотерапии и наиболее часто встречалась в группе с аранозой, что, вероятно, связано с ее большей дозой при 3-дневном режиме, и в группе араноза плюс доксорубин. Случаев фебрильной нейтропении не было зарегистрировано. Максимальное снижение уровня нейтрофилов и тромбоцитов приходилось на 15–28 день от начала курса химиотерапии. Гематологические осложнения были обратимыми и не требовали прекращения химиотерапии.

Негематологическая токсичность, как правило, не превышала II степени. Нефротоксичность (повышение уровня креатинина) отмечена у 6 больных с заболеванием почек в анамнезе. Тошнота и астения чаще встречались в группе араноза плюс доксорубин. Кожная токсичность (ладонно-подошвенный синдром) наблюдалась при использовании режима с капецитабином.

Смертельных исходов, связанных с лечением, не было. Ни одному пациенту лечение не было отменено из-за токсичности, обусловленной аранозой.

Статус MGMT в опухолевой ткани изучен у 72 пациентов. Экспрессия MGMT чаще наблюдалась при непанкреатических НЭН ($n = 19$), чем при НЭН ПЖ ($n = 6$) (p -критерий χ^2 с поправкой Йейтса = 0,0006) (табл. 7). Объективный ответ зарегистрирован у 20 (45%) из 44 пациентов с отсутствием экспрессии MGMT и у 1 из 27 пациентов с экспрессией MGMT (p точный критерий Фишера = 0,0001) (см. табл. 7).

У пациентов с отсутствием экспрес-

Таблица 3

Радиологический ответ у больных с НЭН (n = 117)

Оценка по шкале RECIST, v. 1.0	Ар (n = 35)	Ар + Кап (n = 30)	Ар + Тем (n = 24)	Ар + Докс (n = 28)
Полная регрессия (ПР)	0	0	0	0
Частичная регрессия (ЧР)	13 (37%)	6 (20%)	5 (21%)	4 (14%)
Стабилизация заболевания (СЗ)	17 (49%)	20 (67%)	14 (58%)	21 (75%)
Контроль роста опухоли (КРО)	30 (86%)	26 (87%)	19 (79%)	25 (89%)
Прогрессирование заболевания (ПЗ)	5 (14%)	4 (13%)	5 (21%)	3 (11%)

Примечание. Здесь и в табл. 6: Ар – араноза; Ар + Кап – араноза плюс капецитабин; Ар + Докс – араноза плюс доксорубин; Ар + Тем – араноза плюс темозоломид.

Таблица 4

Эффективность лечения в зависимости от индекса пролиферации Ki-67

Оценка по шкале RECIST, v. 1.0	Ki-67 менее 3% (n = 8)	Ki-67 3–20% (n = 83)	Ki-67 более 20% (n = 18)
Полная регрессия	0	0	0
Частичная регрессия	2 (25%)	21 (25%)	4 (22%)
Стабилизация заболевания	4 (50%)	53 (64%)	8 (44%)
Прогрессирование заболевания	2 (25%)	9 (11%)	6 (34%)

Таблица 5

Эффективность лечения в зависимости от локализации первичной опухоли (n = 117)

Оценка по шкале RECIST, v. 1.0	НЭН ПЖ (n = 52)	Непанкреатические НЭН (n = 52)	Мтс НЭН в печень без ВПО (n = 13)
Полная регрессия	–	–	–
Частичная регрессия	20 (39%)	6 (12%)	2 (15%)
Стабилизация заболевания	25 (48%)	38 (73%)	9 (70%)
Прогрессирование заболевания	7 (13%)	8 (15%)	2 (15%)

Примечание. ВПО – выявленный первичный очаг.

сии MGMT медиана ВВП составила 20,6 мес, а при наличии экспрессии MGMT – 14,4 мес (p log-rank test = 0,022) (рис. 3, см. вклейку).

Обсуждение

По данным литературы, панкреатические и непанкреатические НЭН, ВД НЭО и НДЭК обладают разной чувствительностью к цитостатикам, отличаются течением и прогнозом. Так, эффективность комбинированных режимов химиотерапии при ВД НЭО ПЖ не превышает 40%, а при ВД непанкреатических НЭО –

Таблица 6

Токсичность режимов с аранозой (число курсов n = 871)

Вид токсичности	Ар (n = 301)	Ар + Кап (n = 248)	Ар + Тем (n = 121)	Ар + Докс (n = 201)
Нейтропения,				
все степени	34 (11,3%)	20 (8,1%)	14 (11,6%)	51 (25,4%)
III–IV степень	6 (2%)	1 (0,4%)	1 (0,8%)	3 (1,4%)
Лейкопения,				
все степени	48 (15,9%)	2 (0,8%)	19 (15,7%)	40 (19,9%)
III–IV степень	1 (0,3%)	0	0	2 (1,0%)
Тромбоцитопения,				
все степени	108 (35,9%)	29 (11,7%)	20 (16,5%)	30 (14,9%)
III–IV степень	8 (2,7%)	3 (1,2%)	3 (2,5%)	3 (1,5%)
Анемия,				
все степени	25 (8,3%)	11 (4,4%)	9 (7,4%)	44 (21,9%)
III–IV степень	0	0	0	2 (0,9%)
Повышение АСТ/АЛТ,				
все степени	17 (5,6%)	24 (9,7%)	12 (9,9%)	20 (10%)
III–IV степень	0	0	0	1 (0,5%)
Гипербилирубинемия,				
все степени	7 (2,3%)	22 (8,9%)	5 (4,1%)	8 (4,0%)
III–IV степень	0	0	0	1 (0,5%)
Кардиотоксичность,				
все степени	0	2 (0,8%)	0	0
III–IV степень	0	0	0	0
Тошнота,				
все степени	0	2 (0,8%)	16 (13,3%)	52 (25,9%)
III–IV степень	0	0	0	0
Астения, все степени				
III–IV степень	5 (1,7%)	24 (9,7%)	19 (15,7%)	71 (35,3%)
III–IV степень	0	0	0	0
Ладонно-подошвенный синдром,				
все степени	0	59 (23,8%)	0	0
III–IV степень	0	19 (7,7%)	0	0
Нефротоксичность,				
все степени	1 (0,3%)	1 (0,4%)	2 (1,7%)	2 (0,9%)
III–IV степень	0	0	0	0
Диарея,				
все степени	0	9 (3,6%)	1 (0,8%)	2 (0,9%)
III–IV степень	0	0	1 (0,8%)	0

20% [3–9, 11]. Корреляция ответа на химиотерапию с локализацией первичной опухоли подтверждена и в нашей работе (39% против 12%; $p = 0,0032$). Однако при сравнении разных клинических исследований при НЭН, следует учитывать ряд сложностей, возникающих из-за гетерогенности популяции пациентов по степени злокачественности, времени с момента постановки диагноза, стадии заболевания, локализации первичной опухоли, степени распространенности метастатического процесса, использования разных критериев ответа, а также небольшого

Таблица 7

Зависимость эффекта на терапию на основе аранозы от статуса MGMT

Статус MGMT	Эффективность (RECIST 1.0)	ЧР (n = 20)	СЗ (n = 19)	ПЗ (n = 5)
Отсутствие экспрессии MGMT (n = 44)	НЭН ПЖ (n = 29)	15	10	4
	Непанкреатические НЭН (n = 12)	4	8	0
	Мтс НЭН без ВПО (n = 3)	1	1	1
Экспрессия MGMT (n = 27)	Эффективность (RECIST 1.0)	ЧР (n = 1)	СЗ (n = 18)	ПЗ (n = 8)
	НЭН ПЖ (n = 6)	0	3	3
	Непанкреатические НЭН (n = 19)	1	13	5
	Мтс НЭН без ВПО (n = 2)	0	2	0

количества включенных в исследования пациентов.

В ряде исследований выявлено, что ВД НЭО отвечают на химиотерапию медленно и медиана времени до ответа (интервал между первым циклом химиотерапии и ответом опухоли) обычно составляет 4 мес [3, 5, 10]. В нашем исследовании время до ответа также составило 4 мес (95% ДИ 2,0–10,4 мес).

НДЭК по сравнению с ВД НЭО более чувствительны к химиотерапии, но ведут себя более агрессивно и имеют плохой прогноз. Стандартов 2 линии химиотерапии при НДЭК не существует. Эффективность режимов с темозоломидом, топотеканом, стрептозотоцином оказалась низкой [5, 16–18]. В нашем исследовании число пациентов с индексом Ki-67 более 20% было небольшим (n = 18), но даже в этой группе частота объективного ответа составила 22% (4 из 18), а контроль роста опухоли – 66% (12 из 18). Таким образом, при прогрессировании НДЭК после стандартной химиотерапии возможно назначение режимов на основе аранозы.

Изученные режимы (араноза, араноза плюс капецитабин, араноза плюс темозоломид, араноза плюс доксорубин) по своей противоопухолевой активности существенно не различались. Однако число пациентов в каждой группе было небольшим, что могло скрыть преимущества комбинированной терапии.

Медиана ВВП для группы аранозы равнялась 15,5 мес (95% ДИ 6,9–36,5 мес), группы араноза плюс капецитабин – 14,1 мес (95% ДИ 3,5–25,3 мес), группы араноза плюс доксорубин – 14,7 мес (95% ДИ 4,7–20,7 мес) и группы араноза плюс темозоломид – 19,6 мес (95% ДИ 2,5–30,8 мес). Статистически значимых отличий в медианах ВВП не выявлено. Медиана ВВП для пациентов с НЭН ПЖ составила 15,3 мес (95% ДИ 6,8–27,4 мес), а для непанкреатических НЭН 16,6 мес (95% ДИ 6,2–32,1 мес) (p log-rank test = 0,78). По данным литературы, медиана ВВП при лечении НЭН ПЖ алкилирующими препаратами в среднем составляет 13 мес (4,9–23,7 мес), а при непанкреатических НЭН – 9 мес (3,4–23,4 мес) [3–9, 11].

Токсичность лечения зависела в первую очередь от проводимой химиотерапии. НЯ III–IV степени от-

мечались в небольшом числе курсов химиотерапии. Наиболее частым осложнением была гематологическая токсичность I–II степени, наблюдавшаяся в основном при применении аранозы в монорежиме или в комбинации с доксорубином. Нефротоксичность (повышение уровня креатинина) зарегистрирована в 3,3% курсов у пациентов с заболеваниями почек в анамнезе. По литературным данным, при использовании стрептозотоцина нефротоксичность наблюдалась в 65% случаев [16]. Таким образом, изученные режимы продемонстрировали хорошую переносимость.

В ряде исследований по изучению корреляции экспрессии MGMT с результатами лечения НЭН алкилирующими препаратами выявлено ее влияние на эффективность лечения, однако из-за малочисленности групп пациентов данные не были статистически значимыми [7, 19–21]. В нашем исследовании экспрессия MGMT чаще встречалась при непанкреатических НЭН, чем при НЭН ПЖ (p = 0,0006) и коррелировала со снижением эффективности лечения (p = 0,0001) и ВВП (p = 0,022).

Заключение

Таким образом, показана эффективность монотерапии аранозой и режимов на ее основе при НЭН и их преимущество в подгруппе больных с локализацией первичной опухоли в ПЖ и при отсутствии экспрессии MGMT в опухолевой ткани. Уровень ХГА в сыворотке крови был важным показателем эффективности в процессе лечения. У всех пациентов, не ответивших на лечение, уровень ХГА повысился, а у пациентов с ответом – снизился. Увеличение времени контроля над болезнью и ее симптомами является обоснованием для применения аранозы при НЭН, в том числе в качестве 2-й линии терапии НДЭК в клинической практике. Токсичность изученных режимов с аранозой была умеренной, НЯ III–IV степени отмечались при небольшом числе курсов химиотерапии. Экспрессия MGMT чаще встречалась при непанкреатических НЭН и коррелировала с уменьшением медианы ВВП и частоты объективного ответа. В соответствии с полученными данными пациенты с отсутствием экспрессии MGMT являются кандидатами для лечения аранозой, в то время как пациентам с высокой ее экспрессией нужно лечить другим препаратом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

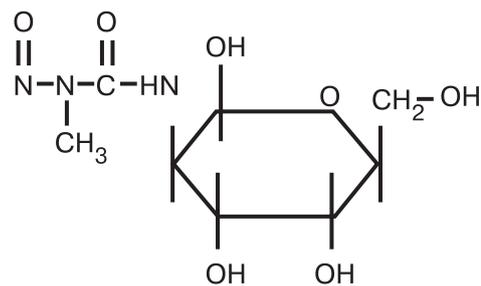
1. Kulke M., Siu L., Tepper J., Fisher G., Jaffe D., Haller D. et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: Consensus report of the National Cancer Institute, Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (7): 934–43.
2. Fjallskog M., Janson E., Falkmer U. et al. Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology.* 2008; 88: 53–8.
3. Kouvaraki M., Ajani J., Hoff P., Wolff R., Evans D., Lozano R. et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(23): 4762–71.
4. Sarker D., Williams M., Hochhauser D. et al. 5-Fluorouracil, cisplatin and streptozocin (FCiSt): an effective new regimen for advanced pancreatic neuroendocrine tumours. In: *ASCO Gastroin-*

- testinal Cancers Symposium*. 2004; Abstr. 100.
5. Turner N., Strauss S., Sarker D. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumors. *Br. J. Cancer*. 2010; 102: 1106–12.
 6. Walter T., Bruneton D., Cassier P. et al. Evaluation of the combination 5-Fluorouracil, Dacarbazine, and Epirubicin in patients with advanced well-differentiated neuroendocrine tumors. *Clin. Colorect. Cancer*. 2010; 9(4): 248–54.
 7. Ekeblad S., Sundin A., Janson E. et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin. Cancer Res*. 2007; 13: 2986–91.
 8. Saif M., Kaley K., Brennan M. et al. A retrospective study of capecitabine/temozolomide (CAPTEM) regimen in the treatment of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) after failing previous therapy. *Journal of Pancreas*. 2013; 14(5): 498–501.
 9. Crona J., Fanola I., Lindholm D. et al. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology*. 2013; 98(2): 151–5.
 10. Fine R., Gulati A., Tsushima D. et al. Prospective phase II study of capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for progressive, moderately, and well-differentiated metastatic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol*. 2014; 32: Abstr. 179.
 11. Chan J., Stuart K., Earle C. et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30(24): 2963–8.
 12. Mitry E., Baudin E., Ducreux M. et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br. J. Cancer*. 1999; 81(8): 1351–5.
 13. Муханов В.И., Платонова Г.Н., Перетолчина Н.М. и др. Новый противоопухолевый препарат Араноза. *Химиотерапия опухолей в СССР*. 1980; 32: 133–9.
 14. Liu L., Gerson S. Targeted modulation of MGMT: clinical implications. *Clin. Cancer Res*. 2006; 12: 328–31.
 15. Степанова Е.В., Абрамов М.Е., Барышников А.Ю., Личиницер М.Р. Алкилгуаниналкилтрансфераза как фактор предсказания эффективности режима дакарбазин + цисплатин + нидран у больных метастатической меланомой кожи. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2011; (1): 50–4.
 16. Olsen I., Sorensen J., Federspiel B. et al. Temozolomide as second or third line treatment of patients with neuroendocrine carcinomas. *Scient. World J*. 2012; 2012: 1–4.
 17. Welin S., Sorbye H., Sebjornsen S. et al. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer*. 2011; 117: 4617–22.
 18. Olsen I., Knigge U. et al. Topotecan monotherapy in heavily pretreated patients with progressive advanced stage neuroendocrine carcinomas. *J. Canc*. 2014; 5(8): 628–32.
 19. Kulke M., Hornick J., Fraunhoffer C. et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin. Cancer Res*. 2009; 15(1): 338–45.
 20. Hentic O., Cros J. et al. Methylguanin DNA Methyl Transferase (MGMT) expression predicts response to temozolomide in patients with digestive Neuroendocrine Tumors (NETs). In: *9th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease. 7–9 march 2012*: Abstracts. Copenhagen; 2012.
 21. Muller D., Rinke A., Krug S., Majumder M., Konig A., Gress T. Dacarbazine chemotherapy in pancreatic NET. *Pancreatology*. 2013; Abstr. O-29.
 22. Eriksson B., Öberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br. J. Surg*. 2000; 87(2): 129–31.
 3. Kouvaraki M., Ajani J., Hoff P., Wolff R., Evans D., Lozano R. et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J. Clin. Oncol*. 2004; 22(23): 4762–71.
 4. Sarker D., Williams M., Hochhauser D. et al. 5-Fluorouracil, cisplatin and streptozocin (FCiSt): an effective new regimen for advanced pancreatic neuroendocrine tumours. In: *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*. 2004; Abstr. 100.
 5. Turner N., Strauss S., Sarker D. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumors. *Br. J. Cancer*. 2010; 102: 1106–12.
 6. Walter T., Bruneton D., Cassier P. et al. Evaluation of the combination 5-Fluorouracil, Dacarbazine, and Epirubicin in patients with advanced well-differentiated neuroendocrine tumors. *Clin. Colorect. Cancer*. 2010; 9(4): 248–54.
 7. Ekeblad S., Sundin A., Janson E. et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin. Cancer Res*. 2007; 13: 2986–91.
 8. Saif M., Kaley K., Brennan M. et al. A retrospective study of capecitabine/temozolomide (CAPTEM) regimen in the treatment of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) after failing previous therapy. *Journal of Pancreas*. 2013; 14(5): 498–501.
 9. Crona J., Fanola I., Lindholm D. et al. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology*. 2013; 98(2): 151–5.
 10. Fine R., Gulati A., Tsushima D. et al. Prospective phase II study of capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for progressive, moderately, and well-differentiated metastatic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol*. 2014; 32: Abstr. 179.
 11. Chan J., Stuart K., Earle C. et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30(24): 2963–8.
 12. Mitry E., Baudin E., Ducreux M. et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br. J. Cancer*. 1999; 81(8): 1351–5.
 13. Mukhanov V.I., Platonova G.N., Peretolchina N.M. et al. A new anticancer drug Aranoza. *Chemotherapy of Tumors in the USSR*. 1980; 32: 133–9. (in Russian)
 14. Liu L., Gerson S. Targeted modulation of MGMT: clinical implications. *Clin. Cancer Res*. 2006; 12: 328–31.
 15. Stepanova E.V., Abramov M.E., Baryshnikov A.Yu., Lichinitser M.R. Alkylguaninealkyltransferase as a predictive factor of efficacy for the regime dacarbazine + cisplatin + nidran in patients with a metastatic melanoma of skin. *Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholy kozhi*. 2011; (1): 50–4. (in Russian)
 16. Olsen I., Sorensen J., Federspiel B. et al. Temozolomide as second or third line treatment of patients with neuroendocrine carcinomas. *Scient. World J*. 2012; 2012: 1–4.
 17. Welin S., Sorbye H., Sebjornsen S. et al. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer*. 2011; 117: 4617–22.
 18. Olsen I., Knigge U. et al. Topotecan monotherapy in heavily pretreated patients with progressive advanced stage neuroendocrine carcinomas. *J. Canc*. 2014; 5(8): 628–32.
 19. Kulke M., Hornick J., Fraunhoffer C. et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin. Cancer Res*. 2009; 15(1): 338–45.
 20. Hentic O., Cros J. et al. Methylguanin DNA Methyl Transferase (MGMT) expression predicts response to temozolomide in patients with digestive Neuroendocrine Tumors (NETs). In: *9th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease. 7–9 march 2012*: Abstracts. Copenhagen; 2012.
 21. Muller D., Rinke A., Krug S., Majumder M., Konig A., Gress T. Dacarbazine chemotherapy in pancreatic NET. *Pancreatology*. 2013; Abstr. O-29.
 22. Eriksson B., Öberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br. J. Surg*. 2000; 87(2): 129–31.

REFERENCES

1. Kulke M., Siu L., Tepper J., Fisher G., Jaffe D., Haller D. et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: Consensus report of the National Cancer Institute, Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting. *J. Clin. Oncol*. 2011; 29 (7): 934–43.
2. Fjallskog M., Janson E., Falkmer U. et al. Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology*. 2008; 88: 53–8.

Стрептозотоцин



Араноза

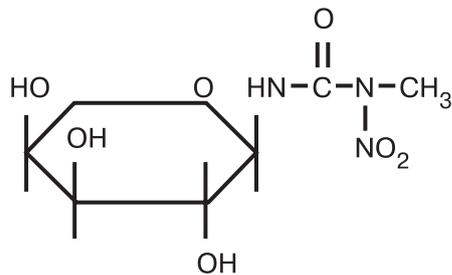


Рис. 1. Структурные формулы стрептозотоцина и аранозы.

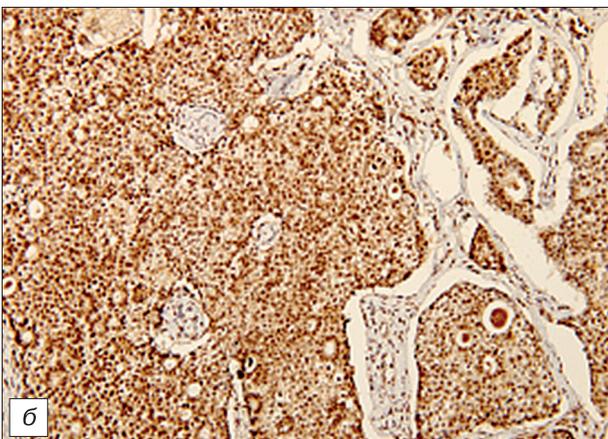
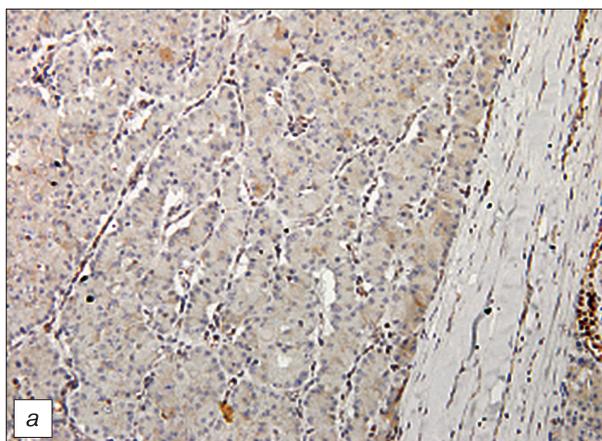


Рис. 2. Иммуногистохимическое выявление белковой экспрессии MGMT (ув. 200) в опухолевой ткани (ядра клеток докрашены гематоксилином Майера):
 а — отсутствие экспрессии MGMT при НЭО ПЖ G2; б — экспрессия MGMT при НЭО тонкой кишки G2.

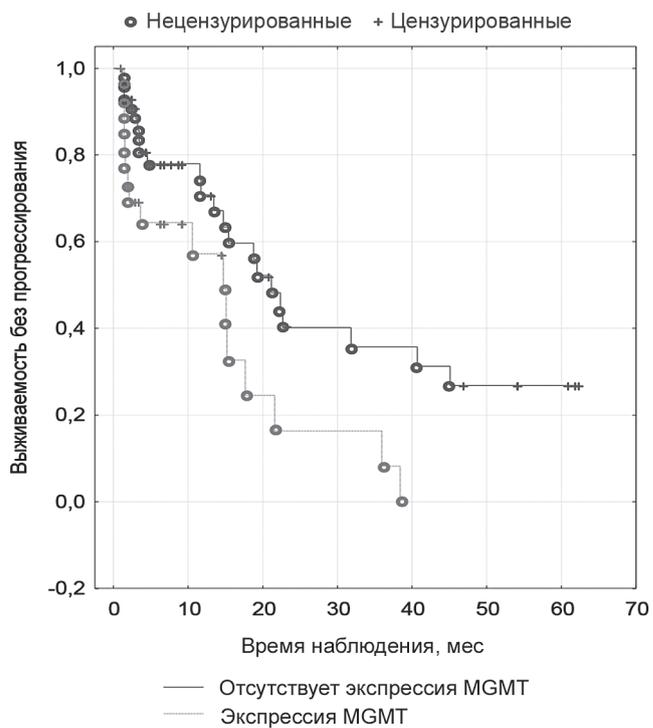


Рис. 3. Графики кривых выживаемости без прогрессирования у пациентов с НЭН в зависимости от экспрессии MGMT.