



С.Г. Багрова



В.А. Горбунова



А.А. Маркович



Н.С. Бесова



Е.И. Коваленко



Е.В. Артамонова

Производные нитрозомочевины в лечении больных нейроэндокринными опухолями. Клинический случай успешного лечения больной диссеминированной высокодифференцированной нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы с выраженным карциноидным синдромом в четвертой линии терапии

С. Г. Багрова, к.м.н., н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

Г. С. Емельянова, ассистент кафедры онкологии ФДПО²

В. А. Горбунова, д.м.н., проф., вед.н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

А. А. Колмейцева, к.м.н., зав. дневным стационаром поликлиники³

Н. В. Любимова, д.б.н., проф., в.н.с. лаборатории биохимии¹

А. А. Маркович, к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения¹

Н. С. Бесова, к.м.н., вед.н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

Е. И. Коваленко, к.м.н., с.н.с. онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹

Е. В. Артамонова, д.м.н., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 1¹, проф. кафедры^{4,5}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

³Поликлиника Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва

⁴Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

⁵Кафедра онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», г. Москва

Derivatives of nitrosoureas in treatment of patients with neuroendocrine tumors. Clinical case of successful treatment of patient with disseminated highly differentiated neuroendocrine pancreatic tumor with severe carcinoid syndrome in fourth line of therapy

S. G. Bagrova, G. S. Emelyanova, V. A. Gorbunova, A. A. Kolomeytseva, N. V. Lyubimova, A. A. Markovich, N. S. Besova, E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky; Moscow, Russia

Резюме

Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО) малочувствительны к химиотерапии. Стандартов лечения больных диссеминированными НЭО во второй и последующих линиях лечения не существует. За рубежом одобрен для применения единственный цитостатик стрептозотоцин. Близким по химической структуре к стрептозотоцину препаратом является отечественное производное нитрозомочевины Араноза. К тому же она обладает более благоприятным профилем токсичности. Араноза активно изучается при высокодифференцированных НЭО. Препарат показал эффективность в четвертой линии лечения больной с метастазами в печень НЭО поджелудочной железы.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, карциноидный синдром, араноза, октреотид.

Summary

Advanced well differentiated neuroendocrine tumors (NET) have poor sensitivity to chemotherapy. Approaches to the second and subsequent lines of treatment have not been developed to date. Aranoza is a derivative of nitrosourea. It is close to streptozotocin in terms of its chemical structure, but it has a more favorable toxicity profile. Aranoza is actively studied in well differentiated NET. The drug was effective in the fourth line of treatment of the patient with NET and liver metastases.

Key words: neuroendocrine tumors, aranoza, carcinoid syndrome, octreotide.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой разнородную группу опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишечной трубки, с наиболее частой локализацией первичного очага в слизистой оболочке бронхов, тонкой и толстой кишке или поджелудочной железе. Показатель заболеваемости значительно увеличился: по последним данным, от 3,00 до 5,25 случая на 100 тысяч человек в год.

Несмотря на то что семейство нейроэндокринных опухолей представляет собой разнородную по локализациям группу, все они имеют общие гистохимические характеристики и иммунореактивность с так называемыми паннейроэндокринными маркерами, включая хромогранин А и синаптофизин. Пролиферативный потенциал определяется при помощи окрашивания на маркер пролиферации Ki-67.

Пятилетняя выживаемость пациентов с нейроэндокринными панкреатическими опухолями составляет приблизительно 60–100 % для локализованных стадий, 40 % – при местнораспространенном процессе, 25 % – при метастатическом процессе и 80 % – при всех стадиях. При многофакторном анализе такие показатели, как локализация процесса в поджелудочной железе, низкая степень дифференцировки и наличие отдаленных метастазов, относились к отрицательным прогностическим факторам [1].

Диссеминированные высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО) характеризуются слабой чувствительностью к химиотерапии, и для лечения этих больных в основном применяют биотерапию и таргетные препараты.

Стандарты второй и последующих линий лечения до настоящего времени не разработаны.

Важно отметить тот факт, что в связи с относительной редкостью нейроэндокринных опухолей предпочтительным вариантом помощи этим больным является лечение в мультидисциплинарных центрах с высоким уровнем компетенции. Это связано с улучшением выживаемости пациентов с НЭО. Так, медиана выживаемости

пациентов с метастатическими НЭО тонкой кишки, получавшими лечение в специализированных центрах (Uppsala Center, Швеция; Moffitt Cancer Center, США) более чем в три раза выше, чем медиана выживаемости пациентов с НЭО в базе SEER (США) (рис. 1) [2].

Предпосылки использования Аранозы у больных нейроэндокринными опухолями

Единственным рекомендуемым препаратом лечения НЭО за рубежом является стрептозотоцин [2-дезоксид-2-(3-метил-3-нитрозомочевина)-глюкозамин], который одобрен Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения распространенных НЭО поджелудочной железы.

Первые клинические исследования по изучению стрептозотоцина в 1973 году выявили его высокую противоопухолевую активность при высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы (ВД НЭО ПЖ), показав эффективность у 50 % пациентов [3]. Основными проявлениями токсичности были тошнота, рвота и почечная токсичность.

Следующим этапом клинических исследований было изучение стрептозотоцина в составе комбинированной химиотерапии.

Режим «стрептозотоцин + доксорубин» превзошел режим «стрептозотоцин + 5-фторурацил» (5-ФУ) по объективному ответу, времени до прогрессирования и медиане общей выживаемости. Однако преимущества данного режима сочетались с токсичностью, включавшей тошноту и рвоту, миелосупрессию, антрациклин-индуцированную кардиомиопатию. Комбинация стрептозотоцина с доксорубином стала стандартом лечения высокодифференцированных НЭО за рубежом [4].

В табл. 1 представлены данные литературы об эффективности лекарственной терапии распространенных ВД НЭО.

Необходимо обратить внимание, что высокая частота ответа в ранних исследованиях является результатом использования нестандартных критериев оценки ответа (учет клинического ответа, биохимического ответа и ответа со стороны размеров печени). По данным современных исследований, частота объективного ответа при использовании режимов на основе стрептозотоцина (стрептозотоцин + 5-ФУ + доксорубин) не превышает 39 % (оценка по шкале RECIST) с продолжительностью ремиссии 9,3 месяца [10]. В Российской Федерации стрептозотоцин не зарегистрирован и не применяется.



Рисунок 1. Выживаемость пациентов с НЭО тонкой кишки, получавших лечение в специализированных центрах и условиях общей практики.

Таблица 1
Химиотерапия на основе стрептозотоцина при высокодифференцированных гастроэнтеропанкреатических НЭО

Ссылка	Тип опухоли	Режим	Количество пациентов	Объективный ответ, %	Длительность ответа, мес.
L. Broder, 1973 [3]	–	СТЗ	52	42	–
C.G. Moertel, 1992 [4]	НЭО поджелудочной железы	СТЗ + 5-ФУ СТЗ + Дох	33 36	45 69	14,0 18,0
C.G. Moertel, 1980 [5]	НЭО поджелудочной железы	СТЗ СТЗ + 5-ФУ	42 42	36 63	17,0 17,0
Engrstom, 1984 [6]	Карциноидные опухоли	СТЗ + 5-ФУ	80	22	7,8
P. Cheng, 1999 [7]	НЭО поджелудочной железы	СТЗ + Дох	16	6	18,0
B. Eriksson, 1990 [8]	НЭО поджелудочной железы	СТЗ + Дох	25	36	22,0
T. Delaunoit, 2008 [9]	НЭО поджелудочной железы	СТЗ + Дох	45	36	20,0
M. Kouvaraki, 2004 [10]	НЭО поджелудочной железы	СТЗ + Дох + 5-ФУ	84	39	9,3

Близким по химической структуре к стрептозотоцину препаратом с более благоприятным профилем токсичности является углеводное производное нитрозомочевины Араноза [3-(а-L-арабинопиранозил-1)-1-метил-1-нитрозомочевина], которая также является сахаросодержащим производным. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации для лечения меланомы.

Наибольший опыт использования отечественного препарата Араноза в лечении нейроэндокринных опухолей различных локализаций накоплен в отделении химиотерапии № 1 НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина (г. Москва). Араноза изучалась в монорежиме и в различных комбинациях в 1–4-й линиях терапии у больных НЭО различных локализаций. Препарат продемонстрировал одинаковую эффективность в монотерапии и в различных комбинациях; кроме того, получены сопоставимые с зарубежными данными результаты эффективности. (табл. 2) [12].

Кроме того, получена достоверная разница в выживаемости без прогрессирования: медиана времени без про-

грессирования составила 15,2 месяца при НЭО поджелудочной железы и 18,4 месяца при непанкреатических НЭО.

Приводим *пример применения Аранозы в сочетании с аналогами соматостатина* у больной с диссеминированной НЭО поджелудочной железы и массивным поражением печени с длительным анамнезом лекарственного лечения.

Пациентка Л., 1975 года рождения, обратилась в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина (г. Москва) в октябре 2017 года.

Предшествующее лечение получала в Ростовском НИИ онкологии. В январе 2017 года появились симптомы карциноидного синдрома: отечность и покраснение лица, шеи, груди, молочных желез, нижних конечностей до средней трети бедра, эпизоды приливов, дискомфорт в животе, частый жидкий стул. Обратилась к врачу, выявлен отек поджелудочной железы, по данным УЗИ, больная длительно получала лечение по поводу панкреатита без эффекта. При дообследовании установлен диагноз нейроэндокринной опухоли

поджелудочной железы с множественными метастазами в печени.

Получила три введения октреотида по 20 мг на фоне приема капецитабина. Отмечено прогрессирование заболевания. Октреотид был отменен.

Начата химиотерапия эпопозидом и цисплатином. Проведено три курса, также без эффекта.

Далее в качестве третьей линии назначены доксорубин и 5-фторурацил. Получила два курса, на фоне чего отмечены рост очагов в печени и нарастание явлений карциноидного синдрома.

Обратилась в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина.

При поступлении в отделение химиотерапии 30.10.2017 обращали на себя внимание выраженные проявления карциноидного синдрома: гиперемия и синюшность кожных покровов, в большей степени лица и шеи, выраженные отеки лица, мягких тканей передней брюшной стенки, молочных желез, отеки ног (рис. 2). Предъявляла жалобы на частый жидкий стул до 5–6 раз в сутки, потливость, тахикардию до 100–110 уд./с, гипертермию до 37,4 °С.

Таблица 2
Отдаленные результаты применения аранозы и комбинаций на ее основе при лечении НЭО различных локализаций

Параметры	Араноза (n = 36)	Араноза + Капецитабин (n = 30)	Араноза + Темозоламид (n = 25)	Араноза + Доксорубин (n = 31)	p
Длительность ответа, мес.	19,8	22,5	22,1	19,4	0,506
Длительность стабилизации, мес.	15,6	15,5	18,7	14,2	0,910
Медиана ВБП, мес.	15,3	15,8	15,8	15,3	0,791
Время до ответа, мес.	3,7	4,9	4,9	2,6	–

МРТ 29.09.2017. Печень резко увеличена. КВР – 27 см, структура неоднородная. В обеих долях множественные метастазы, сливающиеся в конгломераты: в правой доле – 11,0 × 5,7 см; в левой – 11,0 × 7,7 см. Холедох сужен до 0,4 см, окружен метастазами. В хвосте поджелудочной железы объемное образование 5,9 × 5,8 × 7,3 см с массивным экстраорганным ростом: прорастание в селезенку, левый надпочечник, верхний полюс левой почки, инфильтрация парапанкреатической клетчатки. Перифокально определяются множественные метастатические узлы до 2,2 см. Небольшой асцит.

Иммуногистохимическое исследование: нейроэндокринная опухоль. Клетки экспрессируют панцитокератин, СД16, хромогранин, синаптофизин. Ki-67 – 10–15%.

Лабораторные исследования 30.10.2017. Хромогранин А – более 36000,0 нг/мл. Соматостатин – 477 пг/мл; НСЕ – 127 нг/мл, серотонин – 42,1 нг/мл.

Сразу при поступлении в стационар больной введен Октреотид-лонг 40 мг внутримышечно. В связи с выраженностью карциноидного синдрома добавлен Октреотид короткого действия по 100 мкг три раза в день подкожно. Применение Октреотида-лонг продолжено ежемесячно.

С 01.11.2017 больной проведен первый курс четвертой линии ХТ аранозой по 500 мг/м² внутривенно струйно на 5%-ной глюкозе с первого по третий день.

При повторном поступлении через 3 недели отмечено исчезновение отеков (потеря веса 8 кг), гипертермии, отсутствие диареи. Сохранялась умеренная гиперемия лица и груди.

После трех циклов лечения (Араноза + октреотид) зарегистрирована частичная регрессия. Явления карциноидного синдрома полностью купированы (рис. 3).

МРТ 25.12.2017. Печень увеличена, КВР – 22 см. Сохраняется поражение обеих долей. Контрольные очаги: в правой доле – 4,7 × 5,7 см, в левой –



Рисунок 2. Вид больной до начала лечения.



Рисунок 3. Вид больной после трех курсов лечения.

12,0 × 7,6 см. Холедох – 6 мм. Образование в хвосте поджелудочной железы – 4,1 × 4,5 × 4,6 см, также сохраняется массивный экстраорганный рост. Асцита нет.

Также отмечено снижение лабораторных показателей: после двух курсов уровень хромогранина А составил 4091,6 нг/мл; соматостатина – 164 пг/мл; уровень 5-оксииндолилуксусной кислоты в суточной моче – 25 мкмоль в сутки; серотонина – 43,9 нг/мл. После пяти курсов уровень хромогранина А равен 1483,2 нг/мл, серотонина – 46,1 нг/мл.

Лечение переносила без каких-либо осложнений. До 15.03.2018 проведено семь курсов лечения. Достигнутая клинико-рентгенологическая ремиссия сохранялась в течение 5,5 месяца.

Заключение

Данный клинический опыт показывает эффективность лечения с использованием комбинации цитостатика Араноза и аналогов соматостатина при НЭО поджелудочной железы у многократно предлеченной больной даже в качестве четвертой линии лечения при благоприятном профиле токсичности.

Список литературы

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008 Jun 20; 26 (18): 3063–72. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377.

2. Phan AT, Oberg K, Choi J, Harrison LH Jr, Hassan MM, Strosberg JR, Krenning EP, Kocha W, Woltering EA, Maples WJ. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus); North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). *Pancreas.* 2010 Aug; 39 (6): 784–98. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ec1380.
3. Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma. II. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med.* 1973 Jul; 79 (1): 108–18.
4. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1992 Feb 20; 326 (8): 519–23.
5. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1980 Nov 20; 303 (21): 1189–94.
6. Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG, Folsch E, Douglass HO Jr. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *J Clin Oncol.* 1984 Nov; 2 (11): 1255–9.
7. Cheng PN, Saltz LB. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer.* 1999 Sep 15; 86 (6): 944–8.
8. Eriksson B, Arnberg H, Lindgren PG, Lörelius LE, Magnusson A, Lundqvist G, Skogseid B, Wide L, Wilander E, Oberg K. Neuroendocrine pancreatic tumours: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients. *J Intern Med.* 1990 Aug; 228 (2): 103–13.
9. Delaunoy T, Neczyporenko F, Rubin J, Erlichman C, Hobday TJ. Medical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol.* 2008 Feb; 103 (2): 475–83; quiz 484. Epub 2007 Nov 19. Review.
10. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol.* 2004 Dec 1; 22 (23): 4762–71. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2005 Jan 1; 23 (1): 248.
11. Горбунова В. А., Манзюк Л. В., Орел Н. Ф. и др. Араноза – новый отечественный противоопухольевый препарат. *Вопросы онкологии.* 2001. № 6. С. 672–675.
12. С. А. Полозкова, В. А. Горбунова, В. В. Делекторская, Н. Ф. Орел, Н. Н. Козлов, А. Е. Кузьминов, А. А. Маркович, А. С. Одинцова, Г. С. Емельянова. Факторы прогноза эффективности терапии нейроэндокринных новообразований режимами на основе аранозы. *Российский биотерапевтический журнал.* 2017. 1, том 16. С. 38–46.

Для цитирования: Багрова С. Г., Емельянова Г. С., Горбунова В. А., Коломейцева А. А., Любимова Н. В., Маркович А. А., Бесова Н. С., Коваленко Е. И., Артамонова Е. В. Производные нитрозомочевины в лечении больных нейроэндокринными опухолями. Клинический случай успешного лечения больной диссеминированной высокодифференцированной нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы с выраженным карциноидным синдромом в четвертой линии терапии. *Медицинский алфавит.* 2020 (20): 38–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-38-41>.

For citation: Bagrova S. G., Emelyanova G. S., Gorbunova V. A., Kolomeytseva A. A., Lyubimova N. V., Markovich A. A., Besova N. S., Kovalenko E. I., Artamonova E. V. Derivatives of nitrosoureas in treatment of patients with neuroendocrine tumors. Clinical case of successful treatment of patient with disseminated highly differentiated neuroendocrine pancreatic tumor with severe carcinoid syndrome in fourth line of therapy. *Medical alphabet.* 2020 (20): 38–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-38-41>.