

Араноза – отечественный оригинальный цитостатик для лечения нейроэндокринных опухолей всех локализаций

Е. В. Артамонова^{1,2,3}, Г. С. Емельянова^{1,4}, Е. В. Евдокимова¹, А. А. Маркович¹, В. А. Горбунова¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³Кафедра онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Араноза – оригинальный отечественный цитостатик, синтезированный в Российском онкологическом научном центре, относится к классу производных нитрозоомочевины, по строению близок к стрептозотозину, который в течение 40 лет используется за рубежом в лечении нейроэндокринных опухолей (НЭО) и входит во все международные рекомендации. В доклинических испытаниях Араноза показала свою активность при нейроэндокринных опухолях. Проспективные клинические исследования подтвердили высокую эффективность и хорошую переносимость Аранозы в разных линиях лечения больных НЭО G1 и G2, медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) при использовании Аранозы в монорежиме, или в комбинации с капецитабином, или доксорубицином, или темозоломидом не различались (15,3 месяца против 15,8; 15,3 и 17,9 месяца соответственно; $p = 0,791$). После обновления гистологической классификации и выделения неблагоприятной подгруппы НЭО G3 мы провели проспективное одноцентровое клиническое исследование Аранозы по сравнению со стандартными режимами ХТ в первой линии терапии НЭО G3. Использован стандартный режим дозирования: 500 мг/м² с 1-го по 3-й дни, цикл – 21 день. Пациенты получали до девяти курсов химиотерапии Аранозой с последующим наблюдением, в случае нарастания объективного ответа лечение продолжалось до прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. Медиана ВБП в группе Аранозы ($n = 27$) составила 12,0 ± 9,6 месяца (2,8–30,8 месяца), в группах «капецитабин + оксалиплатин» ($n = 16$) – 5,0 ± 3,1 месяца (1,4–11,2 месяца), «капецитабин + темозоломид» ($n = 16$) – 7,0 ± 4,3 месяца (2,5–15,3 месяца), «этопозид + цисплатин / карбоплатин» ($n = 19$) – 4,0 ± 0,8 месяца (2,5–5,5 месяца). Частота объективных ответов в группе Аранозы составила 37 % (10/27) только частичных ответов. Стабилизация болезни достигнута еще в 40,7 % (11/27), таким образом, частота контроля заболевания составила 77,7 % (21/27). Контроль болезни сохранялся через 6 месяцев и более у 63 % пациентов. Отмечена хорошая переносимость терапии Аранозой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: араноза, нитрозоомочевина, нейроэндокринные опухоли, G3, химиотерапия НЭО.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aranose: Domestic original cytostatic agent for treatment of neuroendocrine tumors of all localizations

E. V. Artamonova^{1,2,3}, G. S. Emelyanova^{1,4}, E. V. Evdokimova¹, A. A. Markovich¹, V. A. Gorbunova¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

⁴Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

SUMMARY

Aranose is an original cytostatic, synthesized in the Russian Cancer Research Center, belongs to the class of nitrosourea derivatives (this class of drugs also including streptozotocin). In preclinical trials, Aranose has shown its activity in neuroendocrine tumors (NETs). Prospective clinical studies have confirmed high efficacy and good tolerability of the drug in different lines of treatment of patients with NET G1 and G2. Median PFS while Aranose treatment in a single mode or in combination with capecitabine, doxorubicin and temozolomide did not differ significantly (15.3 vs 15.8, 15.3 and 17.9 months, respectively, $p = 0.791$). After updating the histological classification and highlighting the prognostically unfavorable subgroup of NET G3, a prospective single-center clinical study of Aranose in the first line of NET G3 therapy was conducted. The standard dosage regimen of the drug was used: 500 mg/m² from the first to the third days, a cycle of 21 days. On average, patients received nine courses of Aranose chemotherapy, but in case of an increase in the radiological response treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity. Median PFS in the Aranose group was 12 months, in the group of patients receiving capecitabine and oxaliplatin combination – 5 months, in capecitabine and temozolomide combination – 7 months, in the etoposide with cisplatin or carboplatin group only 4 months. The frequency of objective responses in the Aranose group was 37 % (10/27), no complete responses were recorded. Disease stabilization was achieved in 40.7 % (11/27), thus, the frequency of disease control was 77.7 % (21/27). Disease control was maintained after 6 months or more in 63 % of patients.

KEYWORDS: aranose, nitrosourea, neuroendocrine tumors, G3, NETs chemotherapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Нейроэндокринные неоплазии (НЭН)

Лечение распространенных НЭН (ранее для всех НЭН использовался термин нейроэндокринные опухоли, НЭО) представляет собой чрезвычайно сложную и актуальную проблему. Это весьма редкие опухоли (частота заболеваемости составляет от 2 до 7 случаев на 100 тыс. человек в год), которые развиваются из клеток диффузной эндокринной системы и могут возникнуть в любом органе. Большинство НЭО образуются в желудочно-кишечном тракте (58 %) и бронхолегочной системе (27%), на другие локализации приходится 15 % случаев [1–3]. Клинические проявления НЭН связаны с секрецией различных биоактивных пептидов и нейромедиаторов и могут быть чрезвычайно многообразными, имитируя большое число других заболеваний, таких как бронхиальная астма, синдром раздраженного кишечника, связанные с климактерическим синдромом приливы, и др.

Согласно новой унифицированной классификации 2019 года (табл. 1), последняя редакция которой вышла в 2022 году, все внегормональные нейроэндокринные новообразования обозначены термином «нейроэндокринные неоплазии» (НЭН, NEN), который объединяет высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО, NET, в свою очередь, делятся на НЭО G1, G2 и G3) и низкодифференцированные нейроэндокринные раки или карциномы (НЭР, НЭК, NEC делятся на мелкоклеточный и крупноклеточный нейроэндокринный рак). В отношении НЭН легких и тимуса действует классификация ВОЗ 2015 года, выделяющая высокодифференцированные НЭО – типичный карциноид (примерный аналог – НЭО G1) и атипичный карциноид (включает в себя примерные аналоги – НЭО G2 и G3).

Для всех локализаций также выделена группа смешанных нейроэндокринных / не нейроэндокринных неоплазий (опухолей) MINEN.

По уровню секреции гормонов, нейромедиаторов и пептидов все НЭО условно разделены на функционально активные и неактивные.

Основным методом лечения НЭО является хирургический, который позволяет добиться полного выздоровления больных. Однако в большинстве случаев хирургическое вмешательство носит лишь паллиативный характер, так как у 50 % пациентов на момент постановки диагноза выявляются отдаленные метастазы. Для неоперабельных опухолей целью лечения является контроль опухолевого роста и симптомов заболевания, а также увеличение продолжительности жизни. У пациентов с прогрессированием заболевания на предшествующей терапии дальнейшие возможности лечения ограничены [4, 5].

Стрептозоцин, химиотерапия (ХТ), таргетная терапия

Первым химиопрепаратом, показавшим свою эффективность при НЭО, было производное нитрозомочевины стрептозоцин [2-дезоксид-2(3-метил-3-нитрозомочевина)-глюкозамин], одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения распространенных НЭО поджелудочной железы 40 лет назад [6]. Клинические исследования стрептозоцина (СТЗ) выявили его противоопухолевую активность при высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы: биохимический ответ наблюдался в 64 % случаев, из них у 50 % отмечался объективный ответ на терапию [7]. Основными проявлениями токсичности были тошнота, рвота и почечная токсичность. Позже были показаны преимущества комбинации «стрептозоцин + 5-фторурацил» (5-ФУ) перед монотерапией стрептозоцином [8–10], а также несколько более высокая эффективность режима «стрептозоцин + доксорубин» по сравнению со схемой «стрептозоцин + 5-ФУ», однако эти преимущества нивелировались токсичностью, включавшей тошноту, рвоту и миелосупрессию [11–14], таблица 2.

Высокая эффективность стрептозоцина, продемонстрированная в ранних исследованиях, вероятно, является результатом использования нестандартных критериев оценки частоты (ЧОО) объективного ответа, так как ранее учитывались не только уменьшение размеров опухоли (радиологический ответ по шкале ВОЗ), но и такие параметры, как уменьшение размеров печени (клинический ответ) и уровня эндокринных маркеров (биохимический ответ). По данным современных исследований, ЧОО при использовании режимов на основе стрептозоцина (стрептозоцин + 5-ФУ или доксорубин) не превышает 39 % (оценка по шкале RECIST) с продолжительностью ремиссии 9,3 месяца [15]. Позже арсенал средств для системного лечения высокодифференцированных НЭО пополнился аналогами соматостатина, капецитабином, темозоломидом (и их комбинацией), а также режимами GEMOX, XELOX, FOLFOX, FOLFIRI [33–36].

В настоящее время при НЭО в мире активно изучаются таргетные препараты. На основании результатов двух проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых мультицентровых клинических исследований III фазы FDA одобрены два препарата – сунитиниб и эверолимус для лечения прогрессирующих высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы. Сунитиниб,

Таблица 1
Классификация и система градации нейроэндокринных неоплазий (NENs) желудочно-кишечных и гепатопанкреатобилиарных органов (ВОЗ, 2019)

Терминология	Дифференцировка	Степень злокачественности	Митозы / 2 мм ²	Индекс Ki-67, %
НЭО (NET) G ₁	Высокодифференцированные	Низкая	< 2	< 3
НЭО (NET) G ₂		Промежуточная	2–20	3–20
НЭО (NET) G ₃		Высокая	> 20	> 20
НЭР (NEC), мелкоклеточный тип (SCNEC)	Низкодифференцированные	Высокая	> 20	> 20
НЭР (NEC), крупноклеточный тип (LCNEC)			> 20	> 20
MINEN	Высоко- или низкодифференцированные	Различная	Различное число	Различный

Примечание: НЭО – нейроэндокринная опухоль; НЭК – нейроэндокринная карцинома (нейроэндокринный рак); SCNEC – small cell neuroendocrine cancer; МК НЭР – крупноклеточный НЭР; LCNEC – large cell neuroendocrine cancer; КК НЭР – крупноклеточный НЭР.

Ссылка	Тип опухоли	Режим	Число больных	Объективный ответ, %	Длительность ответа, мес	Медиана общей выживаемости, мес
Broder (1973) [7]	–	СТЗ	52	42	–	–
Moertel (1980) [8]	Поджелудочная железа	СТЗ СТЗ + 5ФУ	42 42	36 63	17 17	16,5 26
Sun (2005) [10]	Карциноидные опухоли	СТЗ + 5ФУ	27	16	5,3	24,3
Engstrom (1984) [9]	Карциноидные опухоли	СТЗ + 5ФУ	80	22	7,8	16
Moertel (1992) [14]	Поджелудочная железа	СТЗ + 5ФУ СТЗ + Дох	33 36	45 69	14 18	18 26
Cheng (1999) [12]	Поджелудочная железа	СТЗ + Дох	16	6	18	–
Eriksson (1990) [11]	Поджелудочная железа	СТЗ + Дох	25	36	22	–
Delanoit (2008) [13]	Поджелудочная железа	СТЗ + Дох	45	36	20	24
Kouvaraki (2004) [15]	Поджелудочная железа	СТЗ + Дох + 5-ФУ	84	39	9,3	40
Taku Aoki (2015) [16]	Поджелудочная железа и ЖКТ	СТЗ Комбинированная терапия СТЗ	18 36	35,7 27,7	11,8 – (для всех пациентов)	38,7 (для всех пациентов)

мультицелестный тирозинкиназный ингибитор по сравнению с плацебо показал статистически значимое увеличение медианы безрецидивной выживаемости – 11,4 против 5,5 месяца (отношение рисков [OR] = 0,418, $p = 0,0001$) и клинически более значимую ЧОО (по RECIST) – 9,3% (8/86) против 0% ($p = 0,0066$) [18]. При изучении эверолимуса (селективный ингибитор mTOR) у пациентов с метастатическими НЭО поджелудочной железы также были показаны статистически значимое удлинение ВБП до 11,6 месяца против 5,4 месяца в группе плацебо (OR = 0,34; 95% ДИ: 0,26–0,44; $p < 0,0010$) и чуть более высокая ЧОО – 5% (10/207) против 2% (4/203) [19, 20]. Таким образом, ЧОО в данных исследованиях составила менее 10%, а увеличение ВБП отмечено по сравнению с плацебо. Одной из проблем, которая должна быть разрешена в будущих клинических исследованиях, являются чрезвычайно высокие затраты на использование данных схем лечения, которые должны быть рассмотрены в балансе с их терапевтической пользой и улучшением качества жизни.

Возвращаясь к истории химиотерапии, необходимо отметить, что широкое применение стрептозотцина при НЭО сдерживается его высокой токсичностью [4, 17]. Основными видами нежелательных явлений стрептозотцина являются нефротоксичность (протеинурия и снижение клиренса креатинина), которая возникает у 20–70% пациентов, тошнота или рвота, гематологическая и печеночная токсичность. Тем не менее комбинации со стрептозотцином до настоящего времени входят в международные рекомендации по системному лечению диссеминированных НЭО [34–36]. К сожалению, в Российской Федерации стрептозотцин никогда не регистрировался, поэтому данных о его эффективности

у пациентов Российской популяции нет. Однако с недавнего времени российским пациентам доступно другое производное нитрозомочевина – Араноза, показавшая свою высокую эффективность и хорошую переносимость при НЭО G2–G3.

Араноза

В 1975 году в РОНЦ АМН СССР профессором М. Н. Преображенской синтезирован оригинальный отечественный цитостатик арабинопиранозил-метил-нитрозомочевина (Араноза), близкий к стрептозотцину по химической структуре препарат, но с более благоприятным профилем токсичности [3-(α -L-арабинопиранозил-1)-1-метил-1-нитрозомочевина], который также является сахаросодержащим производным нитрозомочевина. Разработка лекарственной формы препарата и его доклиническое изучение проведены в НИИ ЭДитО ФГБУ «РОНЦ имени Н. Н. Блохина» РАМН. Доклинические исследования Аранозы показали ее высокую противоопухолевую активность на широком спектре экспериментальных опухолей [21].

Структурные формулы стрептозотцина и Аранозы представлены на рисунке 1.

Первые клинические исследования препарата проводились в период широкого использования нитрозопроизводных при диссеминированной меланоме. После успешного завершения испытаний [22–26] Араноза была разрешена для применения при меланоме кожи как в монотерапии, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами (рег. № 000449/02–2003 от 14.05.2009).

По результатам доклинического изучения, проведенного в НИИ ЭДитО ФГБУ «РОНЦ имени Н. Н. Блохина» РАМН,

Стрептозотцин

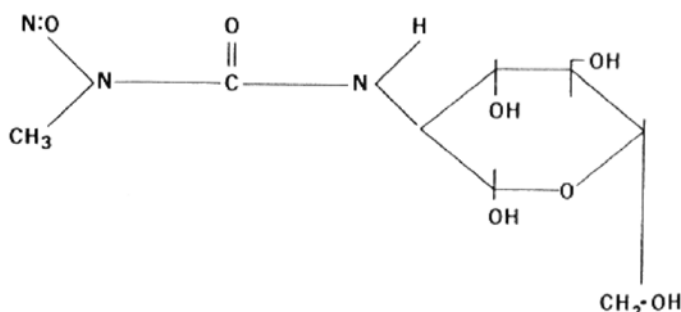
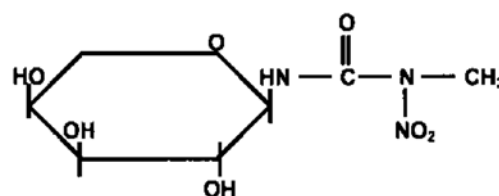


Рисунок 1. Структурные формулы стрептозотцина и Аранозы.

АРАНОЗА

АРАНОЗА

(3- α -L-арабинопиранозил-1-метил-нитрозомочевина)



Синтезирована и разработана в РОНЦ РАМН

Таблица 3
Демографические характеристики пациентов (n = 27)

Параметры	Показатели
Пол, n (%)	
- мужчины	11 (40,7%)
- женщины	16 (59,3%)
Средний возраст (лет)	57,7 (33,0–76,0)
Статус по шкале ECOG, n (%)	
- 0	2 (7,4%)
- 1	22 (81,5%)
- 2	3 (11,1%)
Локализация первичного очага, n (%)	
Поджелудочная железа	11 (40,7%)
Тонкая кишка	5 (18,5%)
Метастазы НЭО в печень без выявленного первичного очага (ВПО)	5 (18,5%)
Печень	1 (3,7%)
Почка	1 (3,7%)
Слепая кишка	2 (7,4%)
Прямая кишка	2 (7,4%)
Подтверждение диагноза, n (%)	
Цитологическое	3 (11,1%)
Гистологическое	24 (88,9%)
Иммуногистохимическое	22 (81,5%)
Индекс пролиферации Ki-67 (n = 22)	
- менее 3%	2 (9,1%)
- 3 до 20% включительно	18 (81,8%)
- более 20%	2 (9,1%)
Карциноидный синдром, n (%)	13 (48,1%)
Предшествующее лечение, n (%)	
Хирургическое лечение	15 (55,6%)
Химиотерапия 1-й линии	7 (25,9%)
Химиотерапия 2–6-й линии	9 (33,4%)
Иммунотерапия	11 (40,7%)
Биотерапия пролонгированными аналогами соматостатина	15 (55,6%)
Химииэмболизация печеночной артерии	2 (7,4%)
Линии лечения, n (%)	
Араноза, 1-я линия	11 (40,7%)
Араноза, 2-я линия	7 (25,9%)
Араноза, 3-я линия	6 (22,2%)
Араноза, 4-я линия	1 (3,7%)
Араноза, 5-я линия	1 (3,7%)
Араноза, 7-я линия	1 (3,7%)

оказалось, что Араноза обладает более высокой противоопухолевой активностью, чем ее ближайшие структурные аналоги стрептозотин и нитрозометилмочевина [27–30]. Исследование препарата на опухолевых моделях позволило прогнозировать противоопухолевый эффект Аранозы при НЭО.

В связи с отсутствием на российском фармацевтическом рынке стрептозоцина и ограниченностью применения других методов лечения, а также с учетом потенциальной эффективности и доказанной безопасности Аранозы, выявленной при клинических исследованиях и пострегистрационном применении препарата, Араноза в монорежиме была рекомендована ученым советом НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ имени Н. Н. Блохина» РАМН (04.12.09) для клинического исследования у больных распространенными НЭО. Анализ полученных результатов отдельных случаев применения Аранозы у больных НЭО был положен в основу протокола по дальнейшему изучению Аранозы при диссеминированных НЭО.

Анализ результатов отдельных случаев применения Аранозы при распространенных НЭО

Араноза в монорежиме применялась при распространенных НЭО с различной локализацией первичного очага у 27 пациентов. Демографические характеристики пациентов представлены в таблице 3.

Режим лечения: Араноза – 480–690 мг/м² внутривенно струйно с 1-го по 3-й дни каждые 3–4 недели. Эффективность Аранозы при распространенных НЭО с различной локализацией первичного очага оценена у 27 больных (по шкале RECIST 1.0): частичный эффект достигнут у 10 (37%) больных, стабилизация – у 10 (37%). Таким образом, объективный ответ составил 37%, а контроль роста опухоли – 74%. Медиана ВВП составила 7 месяца (от 20–16 месяца). Следует учитывать, что в настоящем исследовании участвовали пациенты с неблагоприятными факторами прогноза – высоким уровнем хромогранина А, резистентностью к цитостатикам после предшествовавшей интенсивной лекарственной терапии.

Пациенты с карциноидным синдромом (n = 18) и (или) повышением уровня нейроэндокринных маркеров сыворотки крови (серотонина и хромогранина А) и мочи (5-ГИУК), получавшие до включения в исследование пролонгированные формы аналогов соматостатина, и у которых на этом фоне зарегистрировано прогрессирование заболевания (радиографическое), продолжили их получение во время ХТ.

При изучении токсичности терапии Аранозой проанализировано 190 циклов лечения. Оценка безопасности осуществлялась на основании регистрации нежелательных явлений в соответствии с критериями общей токсичности Национального института рака США, шкала NCI CTC-AE 3.0. В таблице 4 представлены данные, отражающие количество циклов терапии Аранозой, при которых возник определенный вид токсичности, и процент от общего числа циклов.

Гематологическая токсичность была представлена в основном нейтропенией и тромбоцитопенией I–II степени. Максимальное снижение уровня нейтрофилов и тромбоцитов приходилось на 15–21-й дни от начала ХТ. Случаев фебрильной нейтропении не отмечено. Гематологические осложнения были обратимыми и не требовали прекращения лечения. Одному пациенту из-за тромбоцитопении III–IV степени, сохраняющейся в течение 5 суток, проведено переливание одной дозы тромбоконцентрата для соблюдения интервала между введениями Аранозы. Анемии были клинически не значимыми и не влияли на ход лечения.

Негематологические осложнения были представлены тошнотой, астенией, гепатотоксичностью I–II степени (табл. 4) и не требовали коррекции проводимой терапии. Случаев нефротоксичности не отмечено. Таким образом, при данном режиме применения Аранозы зарегистрирована в основном умеренная гематологическая токсичность на фоне удовлетворительной субъективной переносимости терапии.

Изначально доза Аранозы была меньше на 25–30% у четырех пациентов в связи с исходной тромбоцитопенией I степени у одного пациента и статусом по шкале ECOG 2 у трех пациентов. В процессе лечения доза Аранозы была редуцирована на 25–30% у шести пациентов вследствие тромбоцитопении III–IV степени (исходная доза препарата в данной группе пациентов составляла 530–690 мг/м² в 1–3-й дни каждые 3–4 недели).

Таким образом, применение Аранозы в лечении распространенных НЭО с различной локализацией первичного очага показало эффективность и безопасность препарата. Для дальнейшего изучения рекомендована доза 500 мг/м² в первый, второй, третий дни цикла (но не более 3000 мг за один курс) каждые 3–4 недели.

Араноза в монорежиме и комбинациях

Дальнейшее изучение Аранозы при диссеминированных НЭО продолжилось в отделении химиотерапии ФГБУ «РОНЦ имени Н. Н. Блохина» РАМН (в настоящее время ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России) в качестве кандидатской диссертации С. А. Полозковой. Под руководством проф. В. А. Горбуновой проведено клиническое изучение Аранозы при нейроэндокринных опухолях в монотерапии и комбинированных режимах по аналогии с режимами, применяемыми на основе стрептозоцина за рубежом. Ниже приведем некоторые данные, полученные в результате этого исследования [32]. ХТ получили 122 больных метастатическими НЭН с различной локализацией первичного очага одним из четырех режимов:

- Араноза в монотерапии – 36 пациентов;
- Араноза + капецитабин – 30;
- Араноза + темозоломид – 25;
- Араноза + доксорубин – 31 пациент.

Средний возраст больных составил 51 год; 63 больных были в возрасте 55 лет и менее, 59 больных – старше 55 лет. Мужчин было 45 (36,9%), женщин – 77 (63,1%). Функциональная активность, степень дифференцировки и Ki-67 оценены у 113 больных, уровень ХгА – у 109 больных, у 83 из них он оказался повышен. Функционально активные НЭН имели 39 (34,5%), функционально неактивные – 74 (65,5%)

Таблица 4
Токсичность режимов с Аранозой (n = 190)

	I	II	III	IV
Гематологическая токсичность				
Тромбоцитопения	39 (20,5%)	3 (1,6%)	1 (0,5%)	5 (2,6%)
Нейтропения	9 (4,7%)	4 (2,1%)	2 (1,1%)	6 (3,2%)
Анемия	1 (0,5%)	–	–	–
Негематологическая токсичность				
Слабость	3 (1,6%)	–	–	–
Тошнота	1 (0,5%)	–	–	–
Гипербилирубинемия	5 (2,6%)	–	–	–
Повышение АСТ/АЛТ	32 (16,8%)	1 (0,5%)	–	–

больных. Метастазы в печени к моменту начала терапии были выявлены у 69 (56,6%) пациентов, экстрапеченочные метастазы – у 46 (37,7%), метастазы в лимфоузлах – у 7 (5,7%). Высокодифференцированные опухоли (НЭО) диагностированы в 95 (84,1%) случаях; низкодифференцированные карциномы (НЭК) – в 18 (15,9%) (у девяти больных степень дифференцировки не уточнена). Эти и другие характеристики пациентов представлены в *таблице 5*.

Всего 122 больным проведено 963 курса ХТ Аранозой в монорежиме и тремя лекарственными комбинациями с Аранозой: 36 больных I группы получали Аранозу в дозе 500–690 мг/м² внутривенно струйно в 1–3-й дни цикла (всего в этом режиме проведено 327 курсов лечения), 30 пациентов II группы получали комбинацию Аранозы в дозе 500–760 мг/м² внутривенно струйно в 1–2-й дни и капецитабина в дозе 2 г/м² в сутки внутрь с разделением дозы на два приема с вечера первого дня по утро 15-го дня цикла (всего в этом режиме проведено 253 курса), 25 больных III группы получали комбинацию Аранозы в дозе 450 мг/м² внутривенно струйно в 1–2-й дни и темозоломида в дозе

Таблица 5
Демографические характеристики пациентов (n = 122)

Параметры	Показатели				Общий показатель, n = 122
	Араноза, n = 36	Араноза + капецитабин, n = 30	Араноза + темозоломид, n = 25	Араноза + доксорубин, n = 31	
Статус по шкале ECOG, n (%)					
0–1	31	27	25	31	114 (93,4%)
2	5	3	0	0	8 (6,6%)
Локализация первичного очага, n (%)					
Поджелудочная железа	16	13	11	16	56 (45,9%)
Непанкреатические НЭО	16	12	13	13	54 (44,3%)
Метастазы НЭО в печени без выявленного первичного очага	4	5	1	2	12 (9,8%)
Индекс пролиферации Ki-67, n = 113					
Менее 3%	3	3	0	1	7 (6,2%)
3 до 20% включительно	25	18	20	24	87 (76,9%)
Более 20%	3	6	4	6	19 (16,8%)
Предшествующее лечение, n (%)					
Хирургическое лечение	18	15	18	17	68 (55,7%)
ХТ (1–4-я линии)	19	9	12	22	62 (50,8%)
Иммунотерапия	12	7	6	7	27 (22,1%)
Таргетная терапия	2	2	4	4	12 (9,8%)
Биотерапия АСС	18	9	13	15	55 (45,1%)
Химиоэмболизация печеночной артерии	3	0	1	2	6 (4,9%)
Линии лечения, n (%)					
Араноза (1-я линия)	17	21	13	9	60 (49,2%)
Араноза (2-я и последующие линии)	19	9	12	22	62 (50,8%)

Таблица 6

Эффективность Аранозы в монорежиме и комбинаций с капецитабином, темозоломидом и доксорубицином у больных метастатическими нейроэндокринными опухолями (n = 122)

Оценка по шкале RECIST 1.0	Араноза, n = 36	Араноза + капецитабин, n = 30	Араноза + темозоломид, n = 25	Араноза + доксорубицин, n = 31	p
Объективный эффект (полная резорбция + частичная резорбция)	12 (33,3%)	6 (20%)	7 (28%)	5 (16,1%)	0,365
Стабилизация заболевания	20 (55,6%)	20 (66,7%)	13 (52,0%)	22 (70,9%)	0,391
Стабилизация заболевания сроком более 6 мес	17 (47,2%)	17 (56,7%)	8 (32,0%)	15 (48,4%)	0,333
Контроль роста опухоли (объективный эффект + стабилизация заболевания)	29 (80,6%)	23 (76,7%)	15 (60,0%)	20 (64,5%)	0,242
Биохимический эффект, n = 83	11/28 (39,9%)	8/18 (44,4%)	8/18 (44,4%)	10/19 (52,6%)	0,880
Симптоматический эффект, n = 39	16/16 (100%)	5/6 (83,3%)	5/6 (83,3%)	8/11 (72,7%)	0,957
Длительность стабилизации заболевания мес (ДИ), n = 57	15,6 (9,3–30,8)	15,5 (11,6–27,5)	18,7 (11,6–22,3)	14,2 (9,8–20,5)	0,910
Длительность объективного эффекта, мес (ДИ), n = 30	9,8 (15,2–NR)	22,5 (20,3–52,6)	22,1 (6,1–40,7)	19,4 (8,7–20,1)	0,506
Медиана ВБП, мес (ДИ)	15,3 (7,3–33,9)	15,8 (7,2–25,5)	17,9 (3,2–27,1)	15,3 (6,7–20,7)	0,791

Таблица 7

Факторы, влияющие на возможность получить объективный эффект при режимах с Аранозой

Факторы	Объективный эффект, % (n)	p	Отношение шансов (95% ДИ)
Локализация первичного очага			
Поджелудочная железа	41,1% (23/56)	p = 0,00080	5,6
Непанкреатические НЭН	11,1% (6/54)		(2,0–15,2)
Локализация метастазов			
Метастазы в печени	33,3% (23/69)	p = 0,01000	4,1
Экстрапеченочные метастазы с или без вовлечения печени	10,9% (5/46)		(1,4–11,8)
Количество метастатических зон			
1–2 зоны	32,9% (28/85)	p = 0,00100	8,6
Более 3 зон	5,4% (2/37)		(1,9–38,3)
Количество курсов ХТ			
Более шести курсов	43,9% (25/57)	p = 0,00001	9,4
Шесть и менее курсов	7,7% (5/65)		(3,3–26,8)
Биохимический ответ			
Полный эффект + ЧЭ	54,1% (20/37)	p = 0,00002	18,2
Стабилизация заболевания + прогрессирование заболевания	6,1% (2/33)		(3,8–87,6)

100 мг/м² в сутки внутрь с 3-го по 6-й день и с 3-го по 7-й день на последующих циклах при отсутствии токсичности III–IV степени при первом цикле ХТ (всего в этом режиме проведено 155 курсов) и 31 больной IV группы получал комбинацию Аранозы в дозе 500–666 мг/м² внутривенно струйно в 1–2-й дни и доксорубицина в дозе 50 мг/м² внутривенно капельно в 3-й день цикла (всего в этом режиме проведено 228 курсов). Цикл лечения составлял 3–4 недели.

В соответствии с условиями исследования при удовлетворительной переносимости цитостатиков лечение продолжали до достижения максимального эффекта (в группе с доксорубицином суммарная доза доксорубицина не должна была превышать 550 мг/м²) и далее проводили два курса консолидирующей ХТ. В таблице 6 представлена эффективность режимов ХТ (оценка по шкале RECIST 1.0).

Как видно из таблицы 6, для большинства больных лечение оказалось эффективным: были достигнуты либо уменьшение опухолей, либо стабилизация опухолевого процесса. Значимых отличий по частоте объективного эффекта, кон-

троля роста опухоли, симптоматического и биохимического эффектов, длительности стабилизации и ответа, медианами ВБП между группой Аранозы в монорежиме и комбинированными режимами не было. Медиана ОВ у больных с НЭН не была достигнута. Однолетняя ОВ составила 91,7%, двухлетняя – 86,7%, трехлетняя – 73,6%, четырехлетняя – 65,7% и пятилетняя – 64,5%. Медианы ВБП при использовании Аранозы в монорежиме значимо не отличалась от медиан ВБП комбинированных режимов (с капецитабином, доксорубицином и темозоломидом) – 15,3 против 15,8 месяца, 15,3 и 17,9 месяца соответственно (p = 0,791).

В работе были также проанализированы и выявлены факторы, влияющие на непосредственные и отдаленные результаты лечения.

На частоту объективного эффекта достоверно влияли степень дифференцировки опухоли, локализация метастазов (в печени и вне печени), количество метастатических зон, количество курсов ХТ, дозовая интенсивность Аранозы и лечение темозоломидом в анамнезе. Другие изученные факторы, такие как пол, возраст, общее состояние, индекс массы тела, функциональная активность, линия лечения и даже уровень Ki-67 и степень дифференцировки, не оказали значимого влияния на возможность достижения объективного эффекта. Клинические факторы, влияющие на вероятность достижения объективного эффекта, представлены в таблице 7.

На эффективность некоторых алкилирующих агентов, в частности темозоломида, влияет уровень фермента метилгуанинметилтрансферазы в опухоли. В данной работе был изучен статус метилгуанинметилтрансферазы (Об-алкилгуанин-ДНК-алкилтрансфераза) в опухоли у 75 пациентов и его влияние на эффективность лечения. Экспрессия метилгуанинметилтрансферазы в клетках опухоли выявлялась в виде ядерного окрашивания различной интенсивности. Так, позитивная иммунореактивность метилгуанинметилтрансферазы (1+, 2+, 3+) была выявлена в 36% (27/75), а отсутствие экспрессии метилгуанинметилтрансферазы (0) – в 64% (48/75) случаев. Экспрессия чаще выявлялась в опухолях внепанкреатической локализации, чем в НЭО ПЖ – 76,9% (20/26) против 23,1% (6/26) (p = 0,0002; OR = 8,2; 95% ДИ: 2,7–25,1).

Статус метилгуанинметилтрансферазы не зависел от степени дифференцировки опухоли, а объективный эффект значительно чаще был достигнут у пациентов с отсутствием

экспрессии метилгуанинметилтрансферазы – у 45,8 % (22/48) по сравнению с больными, в опухоли которых наблюдалась экспрессия метилгуанинметилтрансферазы – 3,7 % (1/27) ($p = 0,0001$, ОР = 22,0; 95 %, ДИ: 2,8–175,5); то же было отмечено и в отношении биохимического эффекта, который статистически значимо чаще встречался в группе пациентов с отсутствием экспрессии метилгуанинметилтрансферазы, чем в группе с экспрессией метилгуанинметилтрансферазы в опухоли: 71 % (20/28) против 17 % (2/12) ($p = 0,0020$, ОР = 12,5; 95 % ДИ: 2,2–70,2). У пациентов с отсутствием экспрессии метилгуанинметилтрансферазы медиана ВБП составила 19,8 месяца (95 % ДИ: 4,9–46,5 месяца), а при наличии экспрессии – 10,4 месяца (95 % ДИ: 1,8–16,3 месяца); разница статистически достоверна: $p = 0,0100$ (ОР = 2,3; 95 % ДИ: 1,3–4,2).

Таким образом, статус метилгуанинметилтрансферазы может служить фактором прогноза эффективности Аранозы.

При терапии НЭО большое значение имеет не только и не столько достижение объективного ответа опухоли, но также ее длительная стабилизация. Особенно это актуально в современную эпоху развития таргетной и иммунотерапии: важно не только уменьшить опухоль, но стабилизировать процесс надолго без клинических проявлений, давая возможность пациенту работать и жить с хроническим опухолевым процессом. Мы выделили факторы, влияющие на вероятность достижения контроля роста опухоли: это совокупность объективного эффекта и стабилизации заболевания. Результаты этого анализа представлены в *таблице 8*.

В этом прогнозе, помимо других факторов, статистически значимым оказалась степень дифференцировки опухоли. Еще более важным представлялось оценить значимость факторов, влияющих на долгосрочные результаты лечения. Влияние клинко-морфологических факторов на ВБП представлено в *таблице 9*.

Как оказалось, и степень дифференцировки опухоли, и уровень индекса Ki-67 вместе с другими представленными факторами значимо влияют на ВБП.

Проспективное открытое многоцентровое исследование эффективности и токсичности препарата Араноза в монорежиме в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенными нейроэндокринными опухолями

Клиническое исследование II фазы по изучению эффективности и токсичности Аранозы, по результатам которого препарат был зарегистрирован Министерством здравоохранения России по показанию «нейроэндокринные опухоли», проводилось на базе нескольких центров (Учреждение Российской академии медицинских наук «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» РАН, отделение химиотерапии; ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России, отделение химиотерапии; ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», отделение торакальной онкологии МОНИКИ) с 2014 по 2019 год. По результатам этого исследования препарат Араноза был зарегистрирован по показанию «нейроэндокринные опухоли».

Таблица 8
Клинкоморфологические факторы, влияющие на контроль роста опухоли (представлены факторы, имеющие достоверное значение)

Факторы	Контроль роста опухоли*, % (n)	p	Отношение шансов (95% ДИ)
Локализация метастазов • метастазы в печени • экстрапеченочные метастазы с или без вовлечения печени	78,3% (54/69) 56,5% (26/46)	$p = 0,010$	2,8 (1,2–6,3)
Количество метастатических зон • 1–2 зоны • 3 зоны	78,8% (67/85) 54,1% (20/37)	$p = 0,005$	3,2 (1,4–7,3)
Степень дифференцировки опухоли • высокодифференцированные НЭО • НЭК	73,7% (70/95) 44,4% (8/18)	$p = 0,030$	3,5 (1,2–9,9)
Количество курсов ХТ • более 6 курсов • 6 и менее курсов	93,0% (53/57) 52,3% (34/65)	$p < 0,050$	12,1 (3,9–37,3)
Дозовая интенсивность Аранозы • полная • педуцированная	78,8% (67/85) 54,1% (20/37)	$p = 0,005$	3,2 (1,4–7,3)
Темозоломид в анамнезе • отсутствие темозоломида • наличие темозоломида	72,7% (32/44) 25,0% (2/8)	$p = 0,020$	8,0 (1,4–45,2)

Примечание: * – контроль роста опухоли – объективный эффект + стабилизация заболевания длительностью шесть и более месяцев.

Таблица 9
Факторы, влияющие на длительность времени без прогрессирования (представлены только факторы, имеющие статистически значимую достоверность)

Фактор	Медиана ВБП, мес	p	ОР (95% ДИ)
Количество метастатических зон • 1–2 зоны • более 3 зон	18,6 (8,0–31,1) 7,3 (3,4–16,0)	$p = 0,01000$	1,9 (1,2–3,0)
Ki-67 • Ki-67 < 20 % • Ki-67 > 20 %	16,2 (6,2–33,5) 8,1 (2,3–18,9)	$p = 0,03000$	2,1 (1,2–3,7)
Степень дифференцировки • высокодифференцированные НЭО • НЭК	17,3 (6,6–33,5) 3,6 (1,7–16,0)	$p = 0,01000$	2,3 (1,3–4,1)
Количество курсов ХТ • более 6 курсов • 6 и менее курсов	21,2 (13,6–41,1) 6,9 (2,5–19,0)	$p = 0,00002$	2,6 (1,7–4,2)
Радиологический ответ • объективный эффект + стабилизация заболевания > 6 мес • прогрессирование заболевания + стабилизация заболевания < 6 мес	20,5 (13,6–35,5) 2,9 (1,5–4,0)	$p < 0,05000$	–*
Биохимический ответ • полный эффект + ЧЭ • стабилизация заболевания + прогрессирование заболевания	26,6 (17,3–54,1) 8,9 (6,2–16,2)	$p = 0,00030$	2,9 (1,7–5,2)
Линия лечения • первая линия • последующие линии	15,5 (9,6–38,4) 11,7 (4,2–22,2)	$p = 0,03000$	1,6 (1,0–2,5)

Примечание: * – расчет показателя в Statistica 10.0 невозможно рассчитать с учетом разницы в показателях.

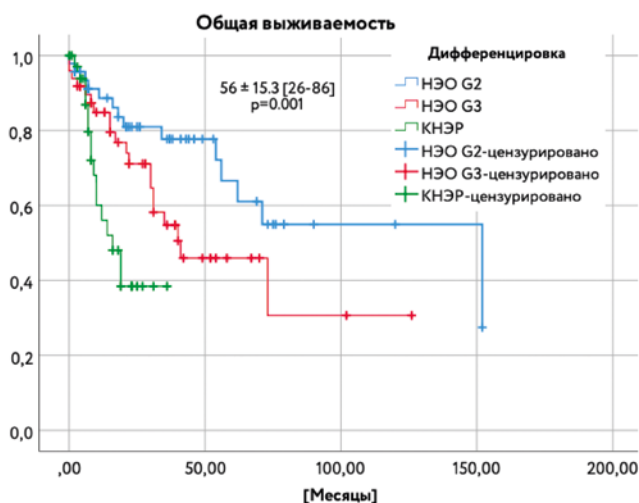


Рисунок 2. Общая выживаемость в зависимости от степени дифференцировки НЭН.

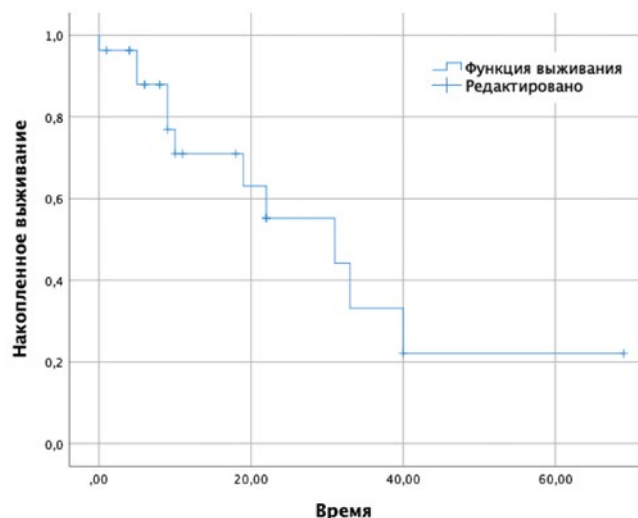
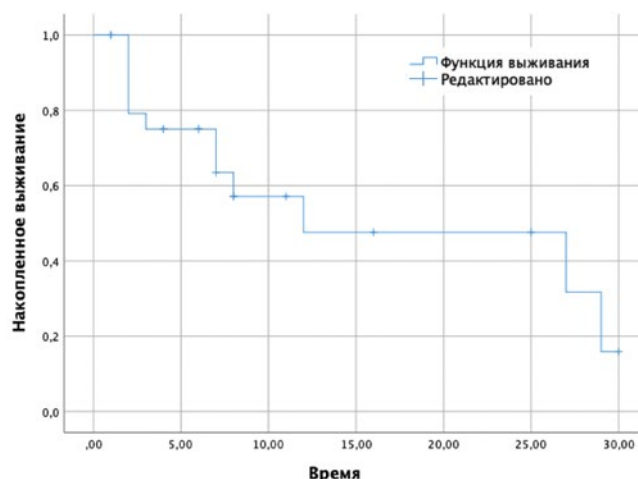
Таблица 10
Характеристика пациентов подгруппы НЭО G3, получающих Аранозу в первой линии

Параметры	НЭО G3
Количество больных	27 (100%)
Ki-67 (медиана, минимум – максимум)	35% (20–55%)
Возраст (медиана, минимум – максимум)	55 (23–73)
Пол	
• мужчины	18 (66,7%)
• женщины	9 (33,3%)
ECOG-статус	
• 0–1	25 (92,6%)
• 2	2 (7,4%)
Локализация первичной опухоли	
• поджелудочная железа	11 (40,7%)
• легкие	9 (33,3%)
• желудок	1 (3,7%)
• невыявленный первичный очаг	2 (7,4%)
• вилочковая железа	1 (3,7%)
• пресакральная область	1 (3,7%)
• тонкий кишечник	1 (3,7%)
Локализация метастазов	
• головной мозг	2 (7,4%)
• печень	17 (63%)
• брюшина	2 (7,4%)
• легкие	4 (14,8%)
• яичники	1 (3,7%)
• мягкие ткани	1 (3,7%)
• кости	8 (29,6%)
• надпочечники	1 (3,7%)
• малый сальник	1 (3,7%)
• большой сальник	1 (3,7%)
• лимфатические узлы	12 (44,4%)

Эффективность Аранозы в лечении новой подгруппы высокодифференцированных НЭО G3

В связи с выделением новой подгруппы высокодифференцированных НЭО G3 изучение Аранозы продолжилось. Данная когорта пациентов характеризуется умеренным прогнозом: менее благоприятным по сравнению с группой НЭО G2 (41 месяца против 152) и более благоприятным по сравнению с группой КНЭР (41 месяца против 16) (рис. 2).

В группу пациентов НЭО G3, получающих Аранозу, было включено 27 пациентов. Все пациенты получали препарат в первой линии лекарственного лечения. Характеристика больных представлена в таблице 10.



Рисунки 3, 4. Выживаемость без прогрессирования в группе пациентов НЭО G3, получающих Аранозу в первой линии ХТ. Общая выживаемость в группе пациентов НЭО G3, получающих Аранозу в первой линии ХТ.

Использован стандартный режим дозирования препарата: по 500 мг/м² с 1-го по 3-й дни, цикл – 21 день. Пациентам без прогрессирования болезни в случае стабилизации проводили девять курсов лечения Аранозой с последующими химиотерапевтическими «каникулами», при достижении объективного ответа лечение продолжалось до прогрессирования или непереносимой токсичности. Случаев редукции дозы Аранозы не отмечено. Необходимо отметить, что по показаниям пациенты могли параллельно получать пролонгированные аналоги соматостатина октреотид-лонг или ланреотид.

Частота объективных ответов в группе Аранозы составила 37% (10/27) частичных регрессий, полных ответов зарегистрировано не было. Стабилизация болезни была достигнута в 40,7% (11/27) случаев, таким образом, частота контроля заболевания составила 77,7% (21/27) случаев. Контроль болезни сохранялся через 6 месяцев и более у 63% пациентов. Прогрессирование болезни зарегистрировано в 14,8% (4/27) случаев. У двоих (7,4%) пациентов не удалось оценить эффект лечения согласно критериям Recist 1.1 ввиду обследования методом ультразвуковой диагностики. Медиана ВБП в группе НЭО G3 составила 12,0 ± 9,6 месяца (2,8–30,8 месяца) (рис. 3). Медиана ОВ составила 31,0 ± 11,5 месяца (9,3–53,7 месяца) (рис. 4).

Нежелательные явления в группе пациентов НЭО G3, получающих Аранозу в первой линии ХТ

Вид токсичности	Степени токсичности			
	I	II	III	IV
Лейкопения	17 (62,9%)	4 (14,8%)	1 (3,7%)	0
Нейтропения	7 (25,9%)	5 (18,6%)	2 (7,5%)	3 (11,1%)
Тромбоцитопения	19 (70,4%)	4 (14,8%)	7 (25,9%)	3 (11,1%)
Анемия	5 (18,6%)	1 (3,7%)	0	0
Повышение АСТ/АЛТ	8 (29,6%)	1 (3,7%)	0	0
Гипербилирубинемия	2 (7,5%)	0	0	0
Повышение уровня креатинина	2 (7,5%)	0	0	0
Тошнота	3 (11,1%)	0	0	0
Астения	7 (25,9%)	0	0	0

Наиболее часто регистрировалась гематологическая токсичность. Лейкопения I–II степени встречалась в 77,8% (21/27) случаев, но III–IV степени – только в 3,7% (1/27). Нейтропения I–II степени встречалась в 44,4% (12/27) случаев, III–IV степени – в 18,5% (5/27). Случаев фебрильной нейтропении зарегистрировано не было. Наиболее часто регистрировалась тромбоцитопения I–II степени – 85,1% (23/27) и III–IV степени – в 37,1% (10/27). Анемия I–II степени встречалась в 22,2% (6/10), случаев анемии III–IV степени не зарегистрировано.

Негематологическая токсичность представлена нежелательными явлениями только I–II степени: тошнота I–II степени зарегистрирована у 11,1% (3/27) пациентов, повышение уровня креатинина I степени – у 7,5% (2/27), гепатотоксичность в виде повышения уровня АЛТ/АСТ или гипербилирубинемия I–II степени диагностирована у 33,3% (9/27), астения I степени зарегистрирована у 25,9% (7/10) пациентов. Данные о побочных эффектах представлены в таблице 11.

При сравнении Аранозы с другими режимами комбинированной ХТ в первой линии лечения НЭО G3 статистически значимой разницы в ЧОО достигнуто не было ($p = 0,3$). Однако при проведении регрессионного анализа Араноза превосходила остальные режимы по показателю ВБП (различия достоверны по сравнению с режимом XELOX и EP/EC, $p < 0,05$). Медианы ВБП представлены на рисунке 5. Медиана ВБП в группе Аранозы составила $12,0 \pm 9,6$ месяца (2,8–30,8 месяца), в группе больных, получающих комбинацию капецитабина и оксалиплатина – $5,0 \pm 3,1$ месяца (1,4–11,2 месяца), в группе комбинации капецитабина и темозоломида – $7,0 \pm 4,3$ месяца (2,5–15,3 месяца), в группе комбинации этопозида с цисплатином или карбоплатином – $4,0 \pm 0,8$ месяца (2,5–5,5 месяца) [37, 38].

Заключение

По результатам проведенных широкомасштабных клинических исследований оригинальный отечественный цитостатик Араноза продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость в первой и последующих линиях терапии высокодифференцированных НЭО G1–G3 всех локализаций. При непрямом сравнении результаты применения Аранозы сопоставимы с эффективностью стрептозотоцина, а также таргетной терапии эверолимусом и сунитинибом. Регрессионный анализ показал, что Араноза превосходит остальные режимы ХТ по выживаемости без прогрессирования в первой линии лечения НЭО G3.

Араноза зарегистрирована для применения по показанию «монотерапия нейроэндокринных опухолей различных локализаций», включена в обновленный проект клинических рекомендаций «Нейроэндокринные опухоли» (в настоящее время проект находится на рассмотрении Минздрава России) и может широко использоваться в реальной клинической практике в РФ.

Список литературы / References

1. Yao J, Hassan M, Phan A. 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. No. 26. P. 3063–3072.

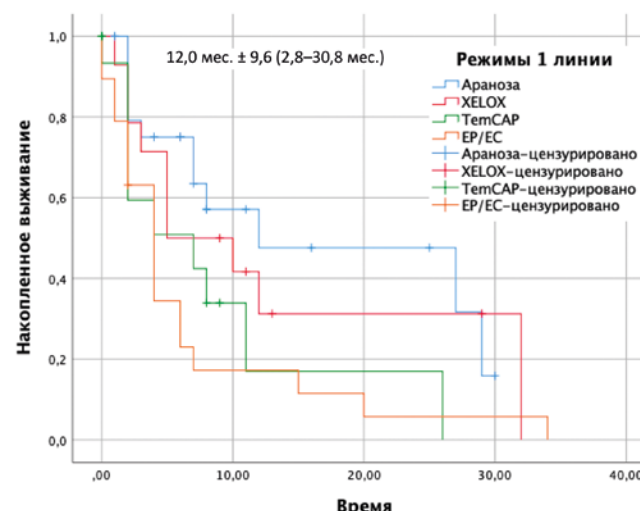


Рисунок 5. Медианы ВБП в группе НЭО G3 при лечении различными режимами ХТ.

2. Klöppel Günter. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007. Vol. 21, No. 1. P. 15–31.
3. Bosman F, Carneiro F, Hruban R. et al. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 2010. IARC Press, Lyon, France.
4. Modlin IM, Oberg KA. Century of advance in neuroendocrine tumor biology and treatment. Published by Felsenstein C. C.C.P. 2007. Vol. 464. P. 86–99.
5. Modlin IM, Iye KD. 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003. No. 97. P. 934–959.
6. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE 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. Vol. 29. No. 7. P. 934–943.
7. Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med.* 1973. 79. P. 108–118.
8. 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. 303. P. 1189–1194.
9. Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG et al. Streptozotocin plus fluorouracil vs doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *J Clin. Oncol.* 1984. 2. P. 1255–1259.
10. Sun W, Lipsitz S, Catalano P et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozotocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin. Oncol.* 2005. 23. P. 4897–4904.
11. Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist G et al. Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer.* 1990. 65. P. 1883–1890.
12. Cheng P. N., Saltz L. B. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer.* 1999. 86. P. 944–948.
13. Delaunoy T, Neczyporenko F, Rubin J et al. Medical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Am. J. Gastroenterol.* 2008. 103. P. 475–483.
14. Moertel CG, Lefkopoulou M, Lipsitz S, et al. Streptozocindoxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1992. 326. P. 519–523.
15. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin. Oncol.* 2004. No. 22 (23). P. 4762–4771.

16. Taku Aoki, Norihiro Kokudo, Izumi Komoto, et al. Streptozocin chemotherapy for advanced/metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors: An analysis of a multi-center survey in Japan, 2015 *Journal of Gastroenterology* volume 50 issue 7. Pp 769–775.
17. Орел Н.Ф. Новые производные нитрозомочевины. Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей. Под редакцией Горбуновой В.А. 2004. С. 25–40. Orel N.F. New derivatives of nitrosourea. New cytostatics in the treatment of malignant tumors. Edited by Gorbunova V.A. 2004. pp. 25–40.
18. Raymond E., Niccoli P., Raoul J. et al. (2011). Updated overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) of sunitinib (SU) vs placebo (PBO) for patients (P) with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4008).
19. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364: 514–523.
20. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med*. 2009; 360: 195–197.
21. Перетолчина Н.М., Семина О.В. Араноза – новый отечественный противоопухолевый препарат из группы нитрозомочевины. Экспериментальная онкология на рубеже веков. Под редакцией М.И. Давыдова, А.Ю. Барышникова. 2003. С. 199–211. Peretolchina N.M., Semina O.V. Aranose is a new domestic anticancer drug from the nitrosourea group. *Experimental oncology at the turn of the century*. Edited by M.I. Davydov, A.Yu. Baryshnikov. 2003. С. 199–211.
22. Переводчикова Н.И., Гершанович М.А., Орел Н.Ф. и др. I фаза клинического изучения противоопухолевого препарата араноза. Химиотерапия опухолей в СССР. 1985. Вып. 43. С. 186–191. Perevodchikova N.I., Gershanovich M.A., Orel N.F. and others. Phase I clinical study of the anticancer drug aranose. *Chemotherapy of tumors in the USSR*. 1985. Issue 43, pp. 186–191.
23. Переводчикова Н.И., Орел Н.Ф., Трофимова Н.Б. и др. II фаза клинического изучения Аранозы у больных диссеминированной меланомой кожи. Химиотерапия опухолей в СССР. 1989. Вып. 53. С. 184–188. Perevodchikova N.I., Orel N.F., Trofimova N.B. et al. Phase II clinical study of Aranose in patients with disseminated melanoma of the skin. *Chemotherapy of tumors in the USSR*. 1989. Issue 53, pp. 184–188.
24. Когония Л.М. Хлорэтильные и сахаросодержащие производные нитрозомочевины в химиотерапии диссеминированных форм злокачественных опухолей. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. 1990. 48 с. Kogonia L.M. Chloroethyl and sugar-containing derivatives of nitrosourea in chemotherapy of disseminated forms of malignant tumors. *Abstract diss. Dr. Med. Sciences*. 1990. 48 p.
25. Переводчикова Н.И. Араноза – клинические данные. Российский биотерапевтический журнал. 2002. Т. 1. № 2. С. 64–67. Perevodchikova N.I. Aranose – clinical data. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2002. V. 1. No. 2. P. 64–67.
26. Противоопухолевое средство. Краснова М.А., Лопатин П.В., Клочкова Т.И. и др. Патент № 1683190 от 23 июня 1993 г. Antitumor agent. Krasnova M.A., Lopatin P.V., Klochkova T.I. and others. Patent No. 1683190 dated June 23, 1993.
27. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н. Новые противоопухолевые препараты созданные в России. Этуды химиотерапии. Юбилейный сборник, посвященный 40-летию отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН под редакцией проф. В.А. Горбуновой. Москва. 2000. С. 22–47. Gorbunova V.A., Orel N.F., Egorov G.N. New anticancer drugs created in Russia. *Chemotherapy studies. Anniversary collection dedicated to the 40th anniversary of the Chemotherapy Department of the Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin RAMS*, edited by prof. V.A. Gorbunova. Moscow, 2000, pp. 22–47.
28. Муханов В.И., Платонова Г.Н., Перетолчина Н.М. и др. Новый противоопухолевый препарат Араноза. Химиотерапия опухолей в СССР. 1980. Вып. 32. С. 133–139. Mukhanov V.I., Platonova G.N., Peretolchina N.M. et al. New anticancer drug Aranose. *Chemotherapy of tumors in the USSR*. 1980. Issue. 32. P. 133–139.
29. Перетолчина Н.М., Клочкова Т.И., Михайлова Л.М. и др. Араноза – новый противоопухолевый препарат. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2000. 36 с. Peretolchina N.M., Klochkova T.I., Mikhailova L.M. and others. Aranose is a new anticancer drug. M.: Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin RAMS. 2000. 36 p.
30. Перетолчина Н.М., Семина О.В. Араноза – новый отечественный противоопухолевый препарат из группы нитрозомочевины. Российский биотерапевтический журнал. № 2. Т. 1. С. 137. Peretolchina N.M., Semina O.V. Aranose is a new domestic anticancer drug from the nitrosourea group. *Russian Biotherapeutic Journal*. No. 2. V. 1. P. 137.
31. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Кузьминов А.Е. Применение Аранозы при нейроэндокринных опухолях. Достижения и перспективы лекарственного лечения злокачественных опухолей. Этуды химиотерапии III. 2011. С. 85–97. Gorbunova V.A., Orel N.F., Kuzminov A.E. The use of Aranose in neuroendocrine tumors. *Achievements and prospects of drug treatment of malignant tumors. Studies of chemotherapy III*. 2011, pp. 85–97.
32. Полюжкова С.А. Режимы химиотерапии на основе Аранозы у пациентов с нейроэндокринными новообразованиями: Кандидатская диссертация. М., 2017. 141 с. Polozkova S.A. Aranose-based chemotherapy regimens in patients with neuroendocrine neoplasms: PhD thesis. M., 2017. 141 p.
33. de Mesfles L, Lamarca A, Hernando J, Zandee W, Alonso-Gordoa T, Perrier M, Walenkamp AM, Chakraborty B, Landolfi S, Van Velthuisen MF, Kats-Ugurlu G, Caminoa A, Ronot M, Manoharan P, Garcia-Alvarez A, Brabander T, Garcia Gómez-Muriel MI, Cadiot G, Couvelard A, Capdevila J, Pavel ME, Cros J. Treatment outcomes of advanced digestive well-differentiated grade 3 NETs. *Endocr Relat Cancer*. 2021 Jun 23; 28 (8): 549–561. DOI: 10.1530/ERC-21-0109. PMID: 34061764.
34. Клинические рекомендации «Нейроэндокринные опухоли», доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/610_1 Clinical guidelines 'Neuroendocrine tumors', available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/610_1
35. Рекомендации NCCN, доступно по ссылке https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf NCCN guidelines, available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf
36. ENETS recommendations for the treatment of NET G1-G3: Francesco Panzuto, John Ramage, D. Mark Pritchard, Marie-Louise F. van Velthuisen, Joerg Schrader, Nehara Begum, Anders Sundin, Massimo Falconi, Dermot O'Toole. *European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal NET G1-G3* <https://doi.org/10.1111/jne.13306>
37. Евдокимова Е.В., Артамонова Е.В., Делекторская В.В., Чемерис Г.Ю., Емельянова Г.С., Багрова С.Г., Маркович А.А. Тактика лечения новой подгруппы НЭО Grade 3 в первой линии терапии. Медицинский алфавит. 2021; (37): 20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-20-24> Evdokimova E.V., Artamonova E.V., Delektorskaya V.V., Chemeris G. Yu., Emelyanova G. S., Bagrova S.G., Markovich A. A. Tactics for the treatment of a new subgroup of Grade 3 NET in the first line of therapy. *Medical Alphabet*. 2021; (37): 20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-20-24>
38. Евдокимова Е.В., Артамонова Е.В., Делекторская В.В., Чемерис Г.Ю. НЭО G3 – новая подгруппа, новые подходы. Злокачественные опухоли. 2021. № 35.1. Evdokimova E.V., Artamonova E.V., Delektorskaya V.V., Chemeris G. Yu. VEO G3 – new subgroup, new approaches. *Malignant Tumors*. 2021. No. 35.1.

Статья поступила / Received 30.05.23
Получена после рецензирования / Revised 06.06.23
Принята в печать / Accepted 08.06.23

Сведения об авторах

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Емельянова Галина Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹, доцент кафедры онкологии ФДПО⁴. E-mail: docgalina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2017-6324

Евдокимова Екатерина Вадимовна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹. E-mail: ekaterinagalina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5574-9970

Маркович Алла Анатольевна, к.м.н., с.н.с. поликлинического отделения консультативно-диагностического центра¹. E-mail: a-markovich@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5548-1724

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., проф., главный научный консультант¹. E-mail: veragorbunova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0703-2550

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³Кафедра онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Евдокимова Елена Владимировна.
E-mail: ekaterinagalina@mail.ru

Для цитирования: Артамонова Е.В., Емельянова Г.С., Евдокимова Е.В., Маркович А.А., Горбунова В.А. Араноза – отечественный оригинальный цитостатик для лечения нейроэндокринных опухолей всех локализаций. *Медицинский алфавит*. 2023; (17): 7–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-7-16>.

About authors

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1, Dept of Drug Treatment¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Emelyanova Galina S., PhD Med, oncologist of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1, Dept of Drug Treatment¹, associate professor at Dept of Oncology of Faculty of Additional Professional Education⁴. E-mail: docgalina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2017-6324

Evdokimova Ekaterina V., oncologist of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1, Dept of Drug Treatment¹. E-mail: ekaterinagalina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5574-9970

Markovich Alla A., PhD Med, senior researcher at Outpatient Dept of Consultative and Diagnostic Centre¹. E-mail: a-markovich@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5548-1724

Gorbunova Vera A., DM Sci (habil.), professor, chief scientific consultant¹. E-mail: veragorbunova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0703-2550

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

⁴Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Evdokimova Elena V. E-mail: ekaterinagalina@mail.ru

For citation: Artamonova E.V., Emelyanova G.S., Evdokimova E.V., Markovich A.A., Gorbunova V.A. Aranose – domestic original cytostatic agent for treatment of neuroendocrine tumors of all localizations. *Medical alphabet*. 2023; (17): 7–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-7-16>.

