

ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А.

ФГКУ «Медицинский учебно-научный центр им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014 Москва

Лечение пациентов с нейроэндокринными опухолями, имеющими отдаленные гормонально-активные метастазы, традиционно включало хирургическое удаление первичного очага опухоли, эмболизацию метастазов в печени, применение аналогов соматостатина и альфа-интерферона для купирования синдрома гиперпродукции регуляторных пептидов (карциноидного и других эндокринных синдромов). В лечении больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, кроме того, применяли алкилирующие химиотерапевтические препараты, такие как стрептосозин или темозоломид. Однако эти результаты нельзя признать удовлетворительными. В течение последних лет достигнуты успехи в лечении больных с нейроэндокринными опухолями в связи с применением радиотерапевтических препаратов аналогов соматостатина. Кроме того, большие рандомизированные исследования показали хорошие результаты применения таргетных препаратов, воздействующих на рецепторы фактора роста сосудов и ингибиторов мишени рапамицина млекопитающих. В обзоре приводятся результаты исследований сравнительной эффективности таргетных препаратов в комплексном лечении больных с нейроэндокринными опухолями.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли; лечение; таргетные препараты.

POSSIBILITIES FOR TARGETED THERAPY OF NEUROENDOCRINE TUMOURS

Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A.

P.V. Mandryka Medical Training and Research Centre, Moscow, Russia

The treatment of patients with neuroendocrine tumours and hormonally active distant metastases traditionally included surgical removal of the primary neoplasm, embolization of metastases in the liver, therapy with somatostatin analogs and interferon-alpha to prevent excessive production of regulatory peptides (carcinoid and other endocrine syndromes). Patients with neuroendocrine pancreatic tumours were also treated with alkylating chemotherapeutic drugs including streptosocin and temozolomide. The results of such treatment are far from being satisfactory. Recent progress in the treatment of such patients is due to radiotherapy using somatostatin analogs. Moreover, large-scale randomized studies demonstrated the effectiveness of targeted preparations acting on receptors of vascular growth factors and rapamycin target inhibitors of mammals. Results of the studies on comparative effectiveness of targeted drugs for combined therapy of neuroendocrine tumours are presented.

Key words: neuroendocrine tumours, treatment, targeted drugs.

Вопросы диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО) являются одними из наиболее сложных в современной внутренней медицине и онкологии. В настоящее время терминами «карциноиды» и «нейроэндокринные опухоли» обозначена гетерогенная группа опухолей с разным потенциалом злокачественности, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишечной трубки, с наиболее частой локализацией первичного очага в слизистой оболочке желудка, кишечника, поджелудочной железе (ПЖ) и легких [1].

НЭО обладают способностью продуцировать в избыточном количестве биологически активные вещества (гормоны и пептиды), что приводит к появлению характерных клинических эндокринных синдромов (например, карциноидного синдрома, синдрома Золлингера—Эллисона при гипергастринемии, гипогликемического синдрома при гиперинсулинемии и т.п.).

История изучения НЭО продолжается более века. В 1897 г. Т. Лангханс описал опухоль тонкой кишки с «гнездным» строением, похожую на карциному. В 1897 г. Н. Кульчицкий обнаружил энтерохромафиноподобные клетки в слизистой оболочке тонкой

кишки. В 1907 г. S. Oberndorfer [2] ввел термин «карциноид» для обозначения опухоли, похожей на рак. В 1914 г. А. Gosset и Р. Masson [3] показали аргентаффинные свойства клеток карциноидных опухолей. В 1938 г. F. Feyrter предложил концепцию диффузной эндокринной системы, из клеток которой образуются НЭО. В 1952 г. V. Erspamer и В. Asero [4] открыли способность карциноидов продуцировать серотонин. В 1968 г. английский патологоанатом А. G. Pearse [5] предложил концепцию существования периферической нейроэндокринной АПУД-системы. Клетки АПУД-системы располагаются в различных органах и тканях, способны поглощать L-дигидроксифенилаланин и 5-гидрокситриптофан и декарбоксилировать их с образованием моноаминов и регуляторных пептидов. Опухоли из этих нейроэндокринных клеток получили название «апудомы», а позднее — «нейроэндокринные опухоли» [6, 7].

В современной отечественной медицинской литературе одной из первых была работа И.С. Дерижановой [8], в последующие годы вышло несколько исчерпывающих монографий [9—13]. Возрастающий интерес к НЭО связан с тем, что показатель заболеваемости

карциноидами и НЭО значительно повысился в течение последних 30 лет. I.M. Modlin и соавт. [14] показали увеличение заболеваемости НЭО за 30 лет более чем в 5 раз (от 1,09 случая на 100 тыс. населения в 1973 г. до 5,25 случая на 100 тыс. в 2004 г.), что, вероятно, связано с улучшением диагностических возможностей вследствие применения иммуногистохимических исследований и совершенствованием методов визуализации.

НЭО чаще встречаются у пациентов старше 50 лет, однако у больных с наследственными синдромами множественных эндокринных неоплазий (МЭН) или болезнью фон Гиппеля-Линдау, опухоли могут клинически манифестировать уже в детстве. Показатель общей заболеваемости НЭО у мужчин (5,35) несколько выше, чем у женщин (4,46) [6, 15].

Клинические проявления гормонально-активных НЭО (приливы, диарея, колебания АД) описаны как карциноидный синдром, появляющийся вследствие секреции опухолью серотонина и других вазоактивных пептидов.

Рекомендуется следующий алгоритм диагностики НЭО:

1-я ступень — анамнез, физикальное обследование, предположение о вероятности заболевания на основании клинических данных;

2-я ступень — лабораторная диагностика: биохимическое исследование крови для определения уровня хромогранина А, серотонина, нейроспецифической эналазы, кальцитонина, а также специфических маркеров для различных типов НЭО (гастрина, глюкагона, инсулина, кальцитонина и др.) и эктопических гормонов (адренокортикотропного гормона, соматостатина, нейротензина и др.). Исследование суточной мочи для определения экскреции метаболита серотонина 5-гидрооксииндол-уксусной кислоты;

3-я ступень — инструментальная диагностика: для визуализации опухолей используют ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию, радиоизотопные методы исследования (в ряде сложных случаев рекомендуют использовать селективную ангиографию надпочечников и позитронно-эмиссионную томографию); гастроскопию, колоноскопию, биопсию очагов поражения или операционную биопсию для получения образцов ткани опухоли;

4-я ступень — морфологическое изучение тканей опухоли и обязательное иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии маркеров нейроэндокринной дифференцировки (хромогранин А и синаптофизин) и экзокринной дифференцировки (общий цитокератин 19, эпителиально-мембранный антиген). Для гормонально-активных НЭО определяют специфические маркеры (гастрин, глюкагон, инсулин, кальцитонин, соматостатин и др.). Пролиферативный потенциал НЭО необходимо определять при помощи окрашивания на маркер пролиферации Ki-67.

Таким образом, клиническая диагностика НЭО основана на лабораторном подтверждении специфических для НЭО эндокринных синдромов и использова-

нии методов визуализации для обнаружения первичного очага опухоли и метастазов. В сложных случаях применяют эндоваскулярные методы (ангиографию, исследование проб регионарной венозной крови, эффективность 80—90%), скintiграфию рецепторов соматостатина с индием-111-октреотидом (эффективность 90%, специфичность 100%), Somatostatin-Receptor-PET: 68-Gallium-DOTATOC-PET/PETCT, позитронно-эмиссионную томографию C-11-5-НТР или C-11-L-dopa (PET); FDG-PET).

Современные представления о НЭО нашли свое отражение в классификации, предложенной Европейской ассоциацией по изучению нейроэндокринных опухолей [6].

Классификация НЭО в зависимости от локализации первичной опухоли и гормональной активности

1. Нейроэндокринные опухоли кишечника (карциноиды, около двух третей НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ):

- 1) с карциноидным синдромом (30% карциноидов);
- 2) без карциноидного синдрома (70% карциноидов).

2. Эндокринные опухоли поджелудочной железы (ЭОПЖ) (около одной трети НЭО ПЖ):

- гормонально-неактивные (45—60% ЭОПЖ),
- гормонально-активные (40—55% ЭОПЖ):

1) гастринома, продуцирующая избыточный уровень гастрина, синдром Золлингера—Эллисона;

2) инсулинома, продуцирующая избыточный уровень инсулина, гипогликемический синдром;

3) глюкагонома, продуцирующая избыточный уровень глюкагона, глюкагономный синдром;

4) ВИП-ома (VIP-ома), продуцирующая избыточный уровень вазоактивного интестинального пептида (VIP);

5) WDHA-синдром (водянистая диарея, гипокалиемия и ахлоргидрия);

6) PP-ома, продуцирующая панкреатический полипептид (ее часто относят к гормонально-неактивным ЭОПЖ);

7) соматостатинома, продуцирующая избыточный уровень соматостатина;

8) CHR-ома, продуцирующая избыточный уровень кортикотропин-рилизинг-гормона (кортиколиберин, CRH);

9) кальцитониннома, продуцирующая избыточный уровень кальцитонина;

10) GHRH-ома, продуцирующая избыточный уровень соматотропин-рилизинг-гормона (соматолиберин, GHRH);

11) нейротензинома, продуцирующая избыточный уровень нейротензина;

12) АКТГ-ома, продуцирующая избыточный уровень АКТГ;

13) GRF-ома, продуцирующая избыточный уровень гипоталамического фактора, высвобождающего гормон роста (GRF);

14) опухоль, продуцирующая пептид, родственной паратиреоидному гормону.

В зависимости от степени дифференцировки клеток опухоли и индекса пролиферативной активности НЭО ПЖ классифицируют на высокодифференцированные эндокринные опухоли низкой (Grade 1, митотический индекс <2%, индекс Ki-67 <2%) и промежуточной неопределенной (Grade 2, митотический индекс 2—20%, индекс Ki-67 3—20%) степеней злокачественности и низкодифференцированные эндокринные карциномы и смешанные экзокринные и эндокринные опухоли (митотический индекс > 20%, индекс Ki-67 >20%) высокой степени злокачественности [6, 7].

Терапия НЭО заключается в удалении первичного очага опухоли и метастазов. Пятилетняя выживаемость пациентов с НЭО ПЖ составляет приблизительно 60—100% при локализованных НЭО, 40% — при местно-распространенном процессе, 25% — при метастатическом процессе и 80% — при всех стадиях заболевания. Медиана выживаемости пациентов с низкодифференцированными НЭО составляет всего 10 мес.

При распространенных опухолевых процессах, наличии метастазов и рецидивах НЭО для уменьшения массы опухоли используют циторедуктивные методы: хирургическую резекцию опухоли, радиочастотную абляцию, эмболизацию и химиоэмболизацию метастазов в печени. Методы диагностики и лечения НЭО ЖКТ и НЭО ПЖ изложены в рекомендациях Европейской ассоциации по изучению нейроэндокринных опухолей [6, 7]. При высокодифференцированных НЭО с индексом пролиферативной активности Ki-67 менее 3% применяют аналоги соматостатина и препараты интерферона. При высокодифференцированных эндокринных карциномах с Ki-67 от 3 до 20% рекомендуются химиотерапия стрептозочином с доксорубицином либо темодалом с капецитабином и применение аналогов соматостатина для купирования карциноидного синдрома [16]. Перспективным направлением является изучение комбинированной терапии химиотерапевтическими и таргетными препаратами: темозоломид + эверолимус, FOLFOX + бевацизумаб, XELOX + бевацизумаб, циклофосфамид + сорафениб. Изучаются комбинации двух таргетных препаратов, например, сорафениб + эверолимус, пасиреотид + эверолимус, эверолимус + эрлотиниб и циксутумумаб + октреотид. Проводятся исследования по применению фактора некроза опухолей (ФНО) и интерферона-гамма [17]. Это далеко не полный список комбинированной терапии НЭО, изучаемой в данное время в мире. В отделении химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина изучается эффективность отечественного противоопухолевого препарата арабино-пиранозилметилнитрозомочевины («араноза») при НЭО [18].

Для усиления антипролиферативного и антисекреторного эффекта НЭО с карциноидным синдромом используют комбинацию аналогов соматостатина и препаратов интерферона. Рекомбинантный интерферон-альфа в дозе 3—6 млн МЕ вводят подкожно 3—5 раз в неделю (до 30 мес), недельная доза 9—18 млн МЕ [19, 20]. Стабилизация объема опухоли отмечена у 30—74%

пациентов, а нормализация биохимических показателей — у 77—92%.

Для пациентов с развернутой картиной карциноидного синдрома стартовая доза октреотида составляет 150 мкг подкожно 3 раза в день в течение 10—14 дней с последующим переходом на введение пролонгированной формы препарата (сандостатин ЛАР) по 20 мг внутримышечно 1 раз в месяц. Антипролиферативный эффект октреотида был доказан в рандомизированном исследовании PROMID — медиана времени до прогрессирования в группе лечения октреотидом ЛАР составила 15,6 мес, что почти в 3 раза больше, чем в группе плацебо [21]. Дозы и периодичность введения при необходимости можно изменять. Терапию октреотидом назначают пожизненно, кроме случаев потери чувствительности к препарату или развития некупируемых побочных эффектов.

Пасиреотид (SOM 230) — новый аналог соматостатина, способный в отличие от октреотида связываться со всеми пятью видами рецепторов соматостатина. L. Kvols и соавт. [22] провели мультицентровое исследование пасиреотида у 21 больного с НЭО, у которых не удалось добиться положительного эффекта октреотида-ЛАР. Применение пасиреотида показало лучшие результаты и привело к частичной ремиссии у 30% этих больных.

Для пациентов с неоперабельными и метастазирующими НЭО предпочтительной является радионуклидная таргетная терапия аналогами соматостатина, такими препаратами как ⁹⁰Y-DOTA-октреотид, ¹⁷⁷Lu-DOTA-октреотам и др. Чаще других применяют радиоактивные изотопы индия-111 (¹¹¹In), иттрия-90 (⁹⁰Y) и лютеция-177 (¹⁷⁷Lu). Эффективность таргетных препаратов различается в зависимости от экспрессии клетками НЭО различных подтипов рецепторов соматостатина и возможности проникновения радиофармпрепаратов в ткани опухоли.

Ответ на проводимое лечение определяют при помощи биохимических маркеров (хромогранин А) и методов визуализации (КТ и МРТ).

Таким образом, применение аналогов соматостатина у пациентов с НЭО позволяет эффективно контролировать гормональный синдром гиперпродукции регуляторных пептидов, значительно улучшает качество жизни больных, однако уменьшение объема НЭО встречается редко. При низкодифференцированных эндокринных карциномах и смешанных экзокринных и эндокринных опухолях с Ki-67 более 20% предлагается комбинированная химиотерапия темозоломидом, капецитабином и бевацизумабом либо цисплатином с эпозидом, однако, по мнению некоторых исследователей, при НЭО с низкой скоростью пролиферации химиотерапия практически бесполезна. В. Eriksson и соавт. [23], анализируя результаты консервативной противоопухолевой терапии НЭО, отмечают, что ни один из существующих в настоящее время методов системной терапии не приводит к излечению. Это диктует настоятельную необходимость разработки новых

методов лечения, в том числе воздействия на механизмы регуляции деления и гибели клеток и создания препаратов молекулярно-нацеленного действия, получивших название таргетных (от англ. Target — мишень, цель), которые избирательно действуют на белки, участвующие в канцерогенезе и определяющие способность опухоли к росту и метастазированию [24].

Принципиальное отличие таргетных препаратов от классических противоопухолевых средств цитотоксического действия, таких как алкилирующие агенты, антиметаболиты, антибиотики, винкалоиды, таксаны, ингибиторы теломеразы, состоит в том, что таргетные препараты направлены действуют на молекулы, участвующие в процессе деления клеток и апоптоза, а цитостатики имеют точкой приложения такие общебиологические процессы, как синтез ДНК и митоз во всех клетках.

По принципу действия таргетные препараты могут быть разделены на 2 основные группы: нацеленные на пути передачи сигнала в опухолевой клетке и на уникальный фенотип опухолевой клетки. Последняя группа включает используемые в онкогематологии моноклональные антитела (МКА), распознающие и блокирующие специфические нерцепторные антигены на поверхности клеток и оказывающие прямое цитотоксическое действие на эти клетки. К таким препаратам относятся гуманизированные мышиные МКА к поверхностному антигену CD20 В-клеток — ритуксимаб (мабтера), применяемые при В-клеточных неходжкинских лимфомах и хроническом лимфолейкозе, а также гуманизированные мышиные МКА алемтузумаб к гликопротеину CD52 на поверхности В- и Т-клеток, естественных киллеров, моноцитов и макрофагов, также используемые при В-клеточном хроническом лимфолейкозе. На базе этих МКА созданы конъюгаты с токсинами гемтузумаб озогамидин (милотарг), а также радиоиммуноконъюгаты ирбитумомаб триуксетан (зевалин) и ¹³¹I-тозитумомаб (бексаротин).

Основной принцип действия таргетных препаратов первой группы, т.е. блокирующих передачу сигнала, заключается в том, что в норме лиганды (молекулы гормонов, цитокинов, факторов роста и др.) взаимодействуют с рецепторами клетки, а те передают сигнал через сеть молекул, преимущественно белковых киназ, к ядру, что определяет способность клетки к пролиферации, дифференцировке, апоптозу, адгезии, ангиогенезу. В процессе канцерогенеза нарушается регуляция этой системы и клетка подвергается злокачественной трансформации.

На принципе блокирования передачи митогенных и антиапоптотических сигналов основано действие препаратов, имеющих своей мишенью рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR). Семейство трансмембранных EGFR состоит из четырех членов: EGFR1 (синонимы HER1, ErbB1), EGFR2 (синонимы HER2, ErbB2), EGFR3 (синонимы HER3, ErbB3), EGFR4 (синонимы HER4, ErbB4). Рецепторы представляют собой гликопротеины, состоящие из трех доменов: экстрацеллюлярного, обладающего способностью связываться с

лигандом, трансмембранного и интрацеллюлярного, обладающего тирозинкиназной активностью.

При связывании лиганда, например EGF, с экстрацеллюлярным доменом рецептора происходит димеризация, т.е. объединение двух связанных с лигандом рецепторов в единый функциональный комплекс с последующим аутофосфорилированием тирозинкиназы внутриклеточного домена рецептора, что обеспечивает передачу сигнала внутрь клетки и затем внутриклеточную передачу его к ядру.

Стратегия таргетной терапии может включать блокаду циркулирующих лигандов; блокаду связывания лигандов с экстрацеллюлярным доменом рецептора; ингибирование тирозинкиназ внутриклеточного домена рецептора, что ведет к блокаде фосфорилирования, нарушая передачу сигнала от рецептора к молекулам, осуществляющим внутриклеточную передачу сигнала; внутриклеточное ингибирование белков, осуществляющих внутриклеточную передачу сигнала.

Объединяемые общим принципом молекулярно-нацеленного действия таргетные препараты по своей природе относятся к различным соединениям [25]. Это:

- МКА к факторам роста и их рецепторам: трастузумаб (герцептин), цетуксимаб (эрбитукс), панитумумаб (вектибис), бевазицумаб (авастин);
- нерцепторные МКА и их конъюгаты: ритуксимаб (мабтера), алемтузумаб (кэмпас);
- малые синтетические молекулы — ингибиторы протеинкиназ: иманитиба мезилат (гливек), gefitinib (иресса), эрлониб (тарцева), сунитиниб (судент), лапатиниб (тайкерб), дазатиниб (спрайсел), сорафениб (нексавар), нилотиниб (таксина), темсиролиму (торизел), эверолимус (афинитор);
- короткие синтетические отрезки ДНК, связывающиеся с мРНК, антисмысловые нуклеотиды: облимерсен (генасенс);
- природные соединения (неовастат, флавоперидол);
- вирусы (AdP53, ONIX-015).

В работах D. Hanahav и R.A. Weinberg [26] обозначены 6 признаков злокачественных новообразований, отличающих клетки опухоли от нормальных тканей: автономность сигналов роста, уклонение от сигналов, останавливающих рост тканей, подавление апоптоза, нелимитированный потенциал деления клеток, неупорядоченный ангиогенез, способность к инвазии и метастазированию. В отношении каждого из перечисленных механизмов ведутся изыскания целевого воздействия на элементы сигнальных путей. Основные преимущества направленной терапии — ее способность селективного воздействия на рецепторы и пептиды (мишени), специфические для опухоли. Таргетные препараты воздействуют на клетки опухоли, но не повреждают нормальные ткани.

Процесс формирования новых сосудов находится под сложным контролем различных факторов. По сравнению с нормальными клетками дифференцированных тканей клетки опухоли делятся интенсивно, что требует постоянного притока к ним питательных ве-

ществ. В случае солидных опухолей, имеющих плотную тканевую структуру, в силу отсутствия должного кровоснабжения на определенном этапе роста наступает гипоксия. Опухолевые клетки в условиях гипоксии усиленно секретируют ростовые, воспалительные факторы и факторы, активирующие рост новых сосудов (ангиогенез), которые, в свою очередь, привлекают в новообразование нужные для жизнеобеспечения клетки микроокружения (так называемая опухолевая ниша), сформированного различными типами нормальных клеток («нераковых»). Среди последних особое значение имеют эндотелиальные клетки, выстилающие кровеносные и лимфатические сосуды, а также стволовые клетки костного мозга, из которых образуются клетки сосудов. Таким образом, в опухоли формируется беспорядочная разветвленная сеть кровеносных и лимфатических сосудов, обеспечивающая доставку питательных веществ в само новообразование и его нишу. Однако следует отметить, что даже многократно усиленный ангиогенез не справляется с постоянно возрастающими потребностями опухоли и в ее ткани неминуемо формируются зоны гипоксии. При этом значительная часть опухолевых клеток и клеток микроокружения адаптируется к условиям постоянной нехватки кислорода. Особенно важно, что одновременно растет устойчивость новообразования ко всем видам терапии и резко усиливается способность к инвазивности и образованию метастазов.

Основной регулятор ангиогенеза — васкулярный эндотелиальный фактор роста VEGF — состоит из 6 гликопротеидов VEGF A, B, C, D, E и плацентарного фактора роста PLGF. Число аминокислот в этих изоформах от 121 до 206. Для передачи сигналов лиганды взаимодействуют с тирозинкиназными рецепторами VEGFR типов 1, 2 и 3. Наиболее важным является рецептор VEGFR-2 клеточной мембраны эпителиальных опухолей, который контролирует сосудистую проницаемость, сигналы к пролиферации и апоптозу. VEGFR-1 принимает сигналы по стимуляции эндотелиальных клеток и их миграции. VEGFR-3 ответственен за лимфоангиогенез.

В норме регуляция ангиогенеза зависит от динамического равновесия индукторов и ингибиторов ангиогенеза, при канцерогенезе преобладают индукторы. В опухолях увеличено количество и плотность сосудов, капилляры дефектны, извилисты, без перicyтальных клеток или с их уменьшенным количеством. Повышена проницаемость капилляров, неизбежно развивается гипоксия тканей опухоли.

Практические успехи достигнуты в воздействии на регуляторы ангиогенеза VEGF, регуляторы клеточного цикла — ингибирующие рост факторы (TGF- β), генов-супрессоров и их белковых продуктов (p53, PTEN, pRb), вызывающих остановку цикла в G-, S-, G- или M-фазе и естественную гибель клетки (апоптоз). Кроме, того в понятие таргетной терапии входит воздействие на систему тирозинкиназы (p21, p16).

Первым эффективным антиангиогенным препаратом, полученным в начале 90-х годов в США, является

бевацизумаб (авастин) — рекомбинантные гиперхимерные гуманизированные МКА к VEGF.

Бевацизумаб вводят внутривенно капельно (5 мг/кг) каждые 14 дней. Еще во время первой фазы исследования у нескольких больных местно-распространенным раком прямой кишки была выполнена биопсия до и через 12 дней после введения бевацизумаба. При исследовании гистологических препаратов обнаружено, что при использовании бевацизумаба микроваскулярная плотность сосудов опухолей уменьшилась на 29—59%, перфузия крови в опухолях — на 40—44%, объем крови — на 16—39% [27, 28]. Бевацизумаб оказывает влияние на рост и функциональное состояние сосудов опухоли, уменьшает их проницаемость. Блокирование VEGF приводит к торможению секреции вазодилататоров и повышению вазоконстрикторного эффекта, что способствует, кроме основного антиангиогенного действия бевацизумаба, и лучшему проникновению цитостатиков (например, иринотекана) в опухоль.

В настоящее время бевацизумаб одобрен для использования в лечении больных колоректальным раком, раком почки, легкого, молочной железы, глиобластомами. Проведено несколько исследований второй фазы применения бевацизумаба в лечении НЭО.

J.C. Yao и соавт. [29] сообщают о рандомизированном исследовании у 44 больных НЭО, получающих октреотид ЛАР, в котором изучали эффективность бевацизумаба (15 мг/кг 1 раз в 3 нед) или пегелированного альфа-2в-интерферона (0,5 мкг/кг) в течение 18 нед. При прогрессировании заболевания или после 18 нед. терапии больным разрешалось начать комбинированное лечение двумя препаратами. После 18 нед. лечения частота ответов в группе бевацизумаба была выше (18%), чем в группе интерферона (0%), а лучшая выживаемость без признаков прогрессирования заболевания составила 95% в группе бевацизумаба и 68% в группе с интерферона. Лечение бевацизумабом сопровождалось уменьшением кровотока в опухоли на 49 и 28% (по данным функциональной компьютерной томографии на 2-е сутки и после 18 нед. лечения соответственно). В группе интерферона снижения кровотока в опухоли не наблюдалось. После лечения α -2в-интерфероном наблюдали уменьшение количества фактора роста фибробластов (bFGF) и повышение уровня интерлейкина-18 в плазме крови. В группе бевацизумаба изменений уровня bFGF и интерлейкина-18 не отмечено.

Результаты рандомизированного исследования RADIANT1 по сравнительной эффективности эверолимуса в монотерапии и в комбинации с октреотидом-ЛАР у пациентов с НЭО ПЖ [30] показали, что одновременное использование двух препаратов способствовало улучшению как непосредственной эффективности, так и отдаленных результатов лечения. Больные НЭО ПЖ были разделены на 2 группы. Первая группа состояла из 115 больных, получавших эверолимус 10 мг/сут, 2-я включала 45 больных, получавших октреотид ЛАР (30 мг каждые 28 дней) и эверолимус (10 мг/сут). Общая частота ответов в 1-й группе составила 7,8%, во 2-й —

4,4% . При этом частота стабилизации была равна 68,7 и 77,8% соответственно. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования заболевания в 1-й группе составила 9,3 мес, во 2-й — 12,9 мес, общая выживаемость через 6, 9, 12 и 15 мес в 1-й группе 85, 78,6, 74 и 52,6%, во 2-й — 93,2, 90,3, 90,3 и 90,3%. У больных с повышенным уровнем хромогранина А нормализация показателя или его снижение более чем на 50% отмечены в 1-й группе у 49% пациентов, во 2-й — у 56%. Снижение уровня хромогранина А статистически достоверно коррелировало с медианой продолжительности жизни без прогрессирования: снижение более 30% соответствовало медиане 13,3 мес, у не ответивших снижением — 7,5%. Из проявлений токсичности 3—4-й степени отмечена слабость, у отдельных пациентов были диарея и стоматит.

В открытом рандомизированном исследовании RADIANT2 изучали сравнительную эффективность и переносимость эверолимуса в монотерапии и в комбинированной терапии с октреотидом ЛАР у пациентов с высокодифференцированными диссеминированными НЭО с высоким (G2) и низким (G1) потенциалом злокачественности, при прогрессировании на фоне химиотерапии или при выраженном карциноидном синдроме. Результаты лечения продемонстрировали преимущества комбинированной терапии. Медиана безрецидивной выживаемости составила 16,4 мес в группе эверолимус + октреотид ЛАР и 11,3 мес в группе монотерапии эверолимусом. Основными побочными эффектами были стоматит, сыпь, слабость и диарея [31].

В исследовании RADIANT3 сравнивали эффективность эверолимуса и плацебо у пациентов с НЭО ПЖ. Безрецидивная выживаемость составила 4,6 мес в группе плацебо и 11 мес в группе эверолимуса [32].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании E. Raymond и соавт. [33] оценили эффективность и переносимость сунитиниба у 171 пациента с высокодифференцированными НЭО ПЖ. Безрецидивная выживаемость при лечении сунитинибом составила 11,4 мес против 5,5 мес в группе с плацебо. Объективный эффект в группе с сунитинибом составил 9,3% и в группе с плацебо — 0%. Клинически значимыми проявлениями токсичности при лечении сунитинибом были нейтропения 3—4-й степени (12%), артериальная гипертония (9,6%) и ладонно-подошвенный синдром (6%).

В 2010 г. на очередном конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) были представлены данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности и переносимости вандетаниба (капрелса) — ингибитора протеинкиназы у больных медуллярным раком щитовидной железы. Впервые были получены положительные результаты лечения таких больных [34]. Эверолимус, сунитиниб и вандетаниб были одобрены для клинического применения в США и Европе.

P. Kunz и соавт. [35] и A. Venook и соавт. [36] изучали комбинации бевазицумаба и оксалиплатина при НЭО

ЖКТ и ПЖ, где в 20—30% случаев отмечены частичный эффект, а в 60—80% — стабилизация заболевания. При исследовании комбинации бевазицумаба и темозоломида улучшение отмечено у 24% больных НЭО ПЖ [37].

J. Capdevila и соавт. [38] получили положительные результаты применения комбинированного лечения эверолимусом с бевазицумабом и 5-фторурацилом, темозоломидом, эрлонитибом и пасиретидом в сочетании со стрептозотоцином и капецитабином при НЭО двенадцатиперстной кишки и ПЖ.

Сунитиниб — низкомолекулярный ингибитор с мультитаргетной активностью в отношении VEGFR и тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) рекомендован для лечения больных со стромальными опухолями ЖКТ и почечно-клеточным раком. M. Kulke, H. Leus, N. Megorol и соавт. [39] у 107 больных гастроэнтеропанкреатическими НЭО (41 пациент с карциноидами ЖКТ и 66 с НЭО ПЖ) исследовали эффективность сунитиниба в дозе 150 мг/сут в течение 4 нед с 2-недельным перерывом. Общая частота объективных ответов при НЭО ПЖ составила 16,7%, стабилизация — 68%, медиана выживаемости без прогрессирования — 7,7 мес, годовая выживаемость — 81,1%. При НЭО ЖКТ частичный эффект составил 2,4%, стабилизация — 83%, медиана выживаемости без признаков прогрессирования — 10,2 мес, годовая выживаемость — 83,4%.

Международное рандомизированное исследование третьей фазы [40] по сравнению сунитиниба с плацебо у больных с прогрессирующими высокодифференцированными НЭО ПЖ было преждевременно прекращено в связи с выраженным различием эффективности [41].

При оценке эффективности сунитиниба после эмболизации печеночной артерии [42] частичный эффект получен в 64% случаев, стабилизация — в 68%, прогрессирование — в 7%. Выживаемость без прогрессирования наблюдалась у 79% пациентов, при медиане наблюдения 8 мес.

Сорафениб (нексавар) — низкомолекулярное соединение с мультитаргетной антикиназной активностью против киназ Raf и VEGFR2, а также с меньшей аффинностью против VEGFR3, PDGFR-b, Flt-3, c-KIT и к рецептору фактора роста фибробластов1 (FGFR1). Эффективность сорафениба изучали в исследовании 2-й фазы у 93 больных НЭО ЖКТ и НЭО ПЖ. Общая частота ответа составила 10%. Суммарная частота минимального и частичного ответов у больных НЭО ЖКТ была равна 17%, с НЭО ПЖ — 32%. Токсичность 3—4-й степени отмечена у 43% больных. Продолжаются исследования эффективности комбинаций сорафениба с бевазицумабом и низкими дозами циклофосфида у больных с НЭО. Использование ваталаниба, иманитиба и эндостатина у больных НЭО оказалось недостаточно эффективным [43].

Талидомид — оказывает антиангиогенное действие благодаря способности ингибировать сигнальные пути VEGF и основного фактора роста фибробластов FGF. В исследовании 2-й фазы у 29 больных НЭО изучали комбинацию талидомида (50—400 мг/сут) и темозо-

ломида (150 мг/м²) в 1—7-й день каждые 2 нед. Объективный эффект составил 25%, снижение уровня хромогранина А отмечено у 40% больных. При НЭО ПЖ частичный эффект составил 45%, при других НЭО — 7%. Более половины больных не закончили лечение из-за высокой частоты токсических эффектов (инфекции, тромбоцитопения, нейропатия) [44].

Гефитиниб (иресса) — селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста, экспрессия которых наблюдается во многих солидных опухолях, тормозит рост опухоли, метастазирование и ангиогенез, а также ускоряет апоптоз опухолевых клеток, повышает противоопухолевую активность химиотерапевтических препаратов, лучевой и гормональной терапии. В ходе исследования 2-й фазы у 96 больных НЭО ЖКТ и НЭО ПЖ частота объективных эффектов составила 2,5% при НЭО ЖКТ и 6% при НЭО ПЖ, наблюдалась стабилизация течения заболевания. Выживаемость без признаков прогрессирования в течение 6 мес при НЭО ЖКТ составила 61%, а при НЭО ПЖ — 31% [45].

Большое внимание уделяют исследованиям препаратов из группы ингибиторов мишени рапамицина млекопитающих (mTOR). Это киназная субъединица внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов mTORC1 и mTORC2, регулирующих рост и

деление клеток посредством активации синтеза белка. Сигнальный путь mTOR — PI3K-AKT играет важную роль в регуляции роста, пролиферации, подвижности, выживаемости клеток, синтезе белков и транскрипции. mTOR представляет собой общую точку приложения нескольких расположенных выше сигнальных путей: EGF и IGF-1 и IGF-2 и митогенов. mTOR, кроме того, регулирует трансляцию и активность индуцируемого гипоксией фактора HIF1a, который связан с экспрессией VEGF в условиях гипоксии [46].

Сиролимус (рапамицин) — иммуносупрессор из группы макролидов — блокирует mTOR и обладает потенциальной антипролиферативной активностью при некоторых видах опухолей, а также применяется в трансплантологии. Для клинического использования в онкологии зарегистрировано 2 препарата из группы ингибиторов mTOR: темсиролимус — препарат первой линии лечения распространенного рака почки у больных с неблагоприятным прогнозом заболевания и эверолимус — для терапии распространенного рака почки после неудачной антиангиогенной терапии. Подтверждена противоопухолевая активность ингибиторов mTOR-киназы в терапии многих злокачественных опухолей [47].

Темсиролимус (торицел) изучался в многоцентровом исследовании у 37 больных распространенными

Таргетные препараты, получившие клиническое применение [25]

Препарат	Мишень	Мишень противоопухолевого действия (спектр)
Ингибиторы EGFR		
1. МКА к рецепторам EGF	HER2 (EGFR2)	HER2-позитивный РМЖ
Транстузумаб (Герцептин)	EGFR1	КРР, ПКР головы и шеи,
Цетуксимаб (Эрбитукс)	EGFR	НМРЛ
Панитумумаб (Вертибикс)		КРР
2. Ингибиторы тирозинкиназ EGFR		
Эрлонитиб (Тарцева)	EGFR1	НМРЛ, рак ПЖ
Гефинитиб (Иресса)	EGFR1	НМРЛ
Лапатиниб (Тайкерб, Тайверб)	EGFR1 HER2 (EGFR2)	HER2-позитивный РМЖ
Ингибиторы ангиогенеза		
1. МКА к VEGF		
Бевацизумаб (Авастин)	VEGF	КРР, НМРЛ, рак почки, РМЖ
2. Мультитаргетные ингибиторы киназ, включая тирозинкиназы VEGFR и PDGFR		
Сунитиниб (Судент)	VEGFR, PDGFR, c-Kit, FLT3, CSF1R, RET	GIST, почечно-клеточный рак, гепатоцеллюлярный рак
Сорафениб (Нексавар)	C-RAF, BRAF, VEGFR2/3, PDGFR, c-Kit, FLT3, RET	
МКА к мембранным нерецепторным антигенам		
Ритуксимаб (Мабтера)	CD20 В-клеточных лимфоцитов	В-клеточные НХЛ и ХЛЛ, экспрессирующие В-маркер
Алемтузумаб (Кэмпас)	CD52	ХЛЛ, В-клеточные НХЛ
Ингибиторы протеосом (ингибиторы деградации белков)		
Бортезомиб (Велкейд)	Протеосома 26S	Миеломная болезнь

Примечание. КРР — колоректальный рак; ПКР — плоскоклеточный рак; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз; Ph — филадельфийская хромосома; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз.

ми прогрессирующими НЭО ЖКТ и НЭО ПЖ в дозе 25 мг/сут. Препарат показал умеренную противоопухолевую активность. Медиана времени до прогрессирования составила 6 мес, годовая выживаемость — 71,5%. Основные нежелательные явления — слабость, гипергликемия и сыпь [48].

Эверолимус ингибирует mTOR в лимфоцитах и клетках опухоли человека, поэтому изначально разрабатывался как иммунодепрессант, а в настоящее время с успехом применяется как противоопухолевый препарат. Рекомендован для применения у больных с распространенным раком почки после неудачной ангиогенной терапии.

Ж. Yao и соавт. [49] изучали эффективность эверолимуса у 30 больных НЭО ПЖ и у 30 больных НЭО ЖКТ. Больные 1-й группы получали комбинированное лечение октреотидом ЛАР (сандостатин ЛАР) 30 мг каждые 28 дней и эверолимус 5 мг ежедневно, 2-й — в отличие от первой получали 10 мг эверолимуса ежедневно. У больных НЭО ПЖ частота ответов составила 27 %, а при НЭО ЖКТ — 17%. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 50 и 63 нед соответственно. 1-, 2- и 3-летняя выживаемость — 83, 81 и 78% соответственно. При дозе эверолимуса 10 мг объективный ответ отмечен в 30% случаев против 13% при

дозе эверолимуса 5 мг, медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 72 нед против 50 нед соответственно. У 70% больных с исходно повышенным уровнем хромогранина А на фоне лечения достигнута нормализация показателя или снижение его уровня более чем на 50%. Наиболее частыми нежелательными явлениями, соответствующим 3—4-й степени токсичности, были афтозные язвы, слабость, диарея, гипергликемия, гипофосфатемия. В целом лечение переносилось хорошо [50].

В таблице приведены таргетные препараты, получившие наиболее широкое применение в настоящее время.

Таким образом, перспективы лечения больных с нерезектабельными НЭО связаны в первую очередь с применением препаратов направленного таргетного действия. Результаты клинических испытаний эффективности трех групп таргетных препаратов: антиангиогенных (бевацизумаб), мультитаргетных ингибиторов протеинкиназы (сунитиниб), ингибиторов киназы mTOR (эверолимус) у больных НЭО обнадеживают и позволяют использовать их в клинической практике [51]. Таргетные препараты позволят разрабатывать программы своевременной ранней активной персонифицированной терапии НЭО.

Сведения об авторах:

Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В. Мандрыка МО РФ, Москва

Симоненко Владимир Борисович — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, зав. каф. терапии усовершенствования врачей.

Дулин Петр Алексеевич — д-р мед. наук, проф. каф. терапии усовершенствования врачей; e-mail: dulinp55@mail.ru

Маканин Михаил Алексеевич — канд. мед. наук, зав. патолого-анатомическим отделением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кэплин М., Кволс Л., ред. *Нейроэндокринные опухоли: Руководство для врачей*. пер. с англ. М.: Практическая медицина; 2010.
2. Oberndorfer S. Uber die «Kleinen Dunndarm Carcinome» *Verh. Dtsch Ges. Pathol.* 1907; 11: 93—959.
3. Gosset A., Masson P. Tumeurs endocrine de l'appendice. *Presse Med.* 1914; 22: 237—40.
4. Erspamer V., Asero B. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature.* 1952; 169(4306): 800—11.
5. Pearse A.G. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implication of the concept. *J. Histochem. Cytochem.* 1969; 17(5): 303—13.
6. Klöppel G., Couvelard A., Perren A. et al. ENETS guidelines for the standards of care in patients with neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology.* 2008.
7. Oberg R., Astrup I., Ericsson B. et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part 1: general overview. *Acta Oncol.* 2004; 43 (7): 617-25.
8. Дерижанова И.С. *Опухоли диффузной эндокринной системы: карциноиды*. Ростов-н/Д.; 1991.
9. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. *Карциноиды и нейроэндокринные опухоли*. М.: Медицина; 2008.
10. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. *Нейроэндокринные опухоли*: Руководство. М.: GEOTAR-Медиа; 2010.
11. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н., Кузьминов А.Е. *Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы*. М.: Литтера; 2007.
12. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., Франк Г.А. *Нейроэндокринные опухоли легких*. М.: Практическая медицина; 2012.
13. Пальцев М.А., Кветной И.М. *Руководство по нейроиммуноэндокринологии*. М.: ОАО «Издательство «Медицина»; 2006.
14. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.A. 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003; 97: 934—59.
15. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after Carcinoid. Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35 825 cases in the US. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3063-72.
16. Маркович А.А., Орел Н.Ф., Полозкова С.А., Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Принципы системной терапии (опыт лечения). *Современная онкология.* 2011; 3: 37—44.
17. Орел Н.Ф., Маркович А.А. Возможности таргетной терапии при лечении нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. *Современная онкология.* 2010; 3: 57—61.
18. Кузьминов А.Е., Полозкова С.А., Орел Н.Ф., Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли. Эффективная фармакотерапия. *Онкология, гематология и радиология.* 2012; 1: 44-9.
19. Oberg K., Kvols L., Caplin M. et al. Treatment of neuroendocrine GEP tumors with somatostatin analogues. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 966-73.
20. Jensen R.T. Pancreatic neuroendocrine tumors: overview of recent advances and diagnosis. *J. Gastrointest. Surg.* 2006; 10(3): 324-6.
21. Rinke A., Muller H.H., Schade-Brittinger C. et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(28): 4656-63.
22. Kvols L., Wiedenmann B., Oberg K. et al. Safety and efficacy of pasireotide (SOM 230) in patient with metastatic carcinoid tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results of a phase 2 study [abstract]. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4082.
23. Eriksson B., Oberg K., Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion.* 2000; 62(Suppl. 1): 33-8.
24. Гарин А. М., Базин И.С. *Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей*. М.: изд. МГУ; 2007.
25. Переводчикова Н.И., ред. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*. 3-е изд. М.: Практическая медицина; 2013.

26. Hanahav D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000; 100(1): 57–70.
27. Ferrara N. et al. The hallmarks of cancer. *Nature Rev. Drug Discov.* Discovery and development bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. 2004; 3(5): 391–400.
28. Willett C.C. et al. The hallmarks of cancer. *Nature Med.* 2004; 10: 145–7.
29. Yao J.C., Phan A., Hoff P.M. et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase 2 study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (8): 1316–23.
30. Yao J.C., Lombard-Bohas C., Baudin E. et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(1): 69–76.
31. Pavel M., Hainsworth J.D., Baudin E. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR vs placebo + octreotide lar in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2). In: *35th ESMO Congress: Book of Abstracts*. 2010: Abstr. LBA8.
32. Yao J.C., Shah M.H., Ito T. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) (RADIANT-3). In: *35th ESMO Congress. Book of Abstracts*. 2010: Abstr. LBA9.
33. Raymond E., Niccoli-Sire P., Bang Y. et al. Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET). In: *ASCO. Gastrointestinal Cancers Symposium: Book of Abstracts*. 2010: Abstr. 127.
34. Wells S.A., Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): A randomized, double-blind phase III trial (ZETA). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(15), Suppl.: ASCO Annual Meeting Proceedings. (Post-meeting Edition): Abstr. 5503.
35. Kunz P., Kuo T., Kaiser H.A. Phase 2 study of capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumor: preliminary results. *Proc. ASCO*. 2008; 26: 15502.
36. Venook A., Ko A., Tempero M. et al. Phase 2 trial of FOLFOX plus bevacizumab in advanced, progressive neuroendocrine tumors. *Proc. ASCO*. 2008; 26: 15554.
37. Kulke M., Stuart K., Earle C. et al. A phase 2 study of temozolamide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Proc. ASCO*. 2006; 24: 4044.
38. Capdevila J., Salazar R. Molecular target therapy methods in treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Targ. Oncol.* 2009; 4: 287–96.
39. Kulke M., Leus H., Meropol N. et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3403–10.
40. Raymond E., Dahan L., Raoul J. L. et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(6): 501–13.
41. Vinik A., Cutsem E., Niccoli P. et al. Updated results from a phase III trial of sunitinib versus placebo in patient with progressive, unresectable, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(Suppl.): Abstr. 4118.
42. Strosberg J., Campos T., Kvols I. Phase 2 study of sunitinib malate following hepatic artery embolization for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Proc. ASCO*. 2009;
43. Cardella J., Salazar R. Molecular target therapy methods in treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Targ. Oncol.* 2009; 4: 287–96.
44. Kulke M., Stuart K., Enzinger P. et al. Phase 2 study of temozolamide and thalidomide in patient with metastatic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (3): 401–6.
45. Hobday T., Holen K., Donebower R. et al. A phase 2 trial of gefitinib in patient with progressive metastatic neuroendocrine tumors: A phase 2 Consortium (P2C) study. *Proc. ASCO*. 2006; 24 (185): 4043.
46. Guba M., von Breitenburh P., Steinbauer M. et al. Rapamicin inhibits primary and metastatic tumor growth by angiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nature Med.* 2002; 8(2): 9–16.
47. Красильников М.А., Жуков Н.Ф. Сигнальный путь mTOR: новая мишень терапии опухолей. *Современная онкология*. 2010; 12 (2): 128–35.
48. Duran I., Kortmansky J., Singh D. et al. A phase 2 clinical and pharmacodynamic study of tivozinib in advanced neuroendocrine carcinomas. *Br. J. Cancer*. 2007; 95 (9): 1148–54.
49. Yao J., Phan A., Chang D. et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low to intermediate grade neuroendocrine tumors: results of a phase 2 study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (26): 4311–8.
50. Tahemero J., Rojo F., Calvo E. et al. Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target rapamicin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patient with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(10): 1603–10.
51. Chan J.A., Kulke M.H. Progressing in the treatment of neuroendocrine tumors. *Curr. Oncol. Rep.* 2009; 11: 193–9.

REFERENCES

1. Caplin M., Kvols L. (ed.) *Neuroendocrine tumors*. M.: Prakticheskaja medicina; 2010 (in Russian).
2. Oberndorfer S. Uber die Kleinen Dunndarm Carcinome. *Verh. Dtsch Ges. Pathol.* 1907; 11: 93–959.
3. Gosset A., Masson P. Tumeurs endocrine de l'appendice. *Presse Med.* 1914; 22: 237–40.
4. Erspamer V., Asero B. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature*. 1952; 169(4306): 800–11.
5. Pearse A.G. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implication of the concept. *J. Histochem. Cytochem.* 1969; 17(5): 303–13.
6. Klöppel G., Couvelard A., Perren A. et al. ENETS guidelines for the standards of care in patients with neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology*. 2008.
7. Oberg R., Astrup L., Ericsson B. et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part 1: general overview. *Acta Oncol.* 2004; 43 (7): 617–25.
8. Derizhanova I.S. *Neuroendocrine tumors: carcinoids*. Rostov-on Don; 1991 (in Russian).
9. Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. *Carcinoids and neuroendocrine tumors*. M.: Medicina, 2008 (in Russian).
10. Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. *Neuroendocrine tumors*. M.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russian).
11. Gorbunova V.A., Orel N.F., Egorov G.N., Kuz'minov A.E. *Carcinoids and Neuroendocrine tumors GEP*. M.: Littera; 2007 (in Russian).
12. Trahtenberg A.H., Chissov V.I., Frank G.A. *Neuroendocrine tumors of the lung*. M.: Prakticheskaja medicina. 2012 (in Russian).
13. Pal'cev M.A., Kvetnoj I.M. *Neuroimmunoenkriologii*. M.: OAO «Medicina»; 2006 (in Russian).
14. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.A. 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003; 97: 934–59.
15. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after Carcinoid. Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35 825 cases in the US. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3063–72.
16. Markovich A.A., Orel N.F., Polozkova S.A., Gorbunova V.A. Neuroendocrine tumors GEP (therapy). *Sovremennaja onkologija*. 2011; 3: 37–44 (in Russian).
17. Orel N.F., Markovich A.A. Target therapy neuroendocrine tumors GEP. *Sovremennaja onkologija*. 2010; 3: 57–61 (in Russian).
18. Kuzminov A.E., Polozkova S.A., Orel N.F., Gorbunova V.A. Neuroendocrine tumors. Effektivnaja farmakoterapija. *Onkologiya, gematologiya, radiologiya*. 2012; 1: 44–9 (in Russian).
19. Oberg K., Kvols L., Caplin M. et al. Treatment of neuroendocrine GEP tumors with somatostatin analogues. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 966–73.
20. Jensen R.T. Pancreatic neuroendocrine tumors: overview of recent advances and diagnosis. *J. Gastrointest Surg.* 2006; 10(3): 324–6.
21. Rinke A., Muller H.H., Schade-Brittinger C. et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(28): 4656–63.
22. Kvols L., Wiedenmann B., Oberg K. et al. Safety and efficacy of pasireotide (SOM 230) in patient with metastatic carcinoid tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results of a phase 2 study [abstract]. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4082.
23. Eriksson B., Oberg K., Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion*. 2000; 62(Suppl. 1): 33–8.
24. Garin A.M., Bazin I.S. [Spravochnoe rukovodstvo po lekarstvennoj terapii solidnyh opuholej]. M.: MGU; 2007 (in Russian).
25. Pervodchikova N.I., ed. *Rukovodstvo po himioterapii opuholevyh zabolovanij*. 3-e izd. M.: Prakticheskaja medicina; 2013 (in Russian).
26. Hanahav D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000; 100(1): 57–70.
27. Ferrara N. et al. *Nature Rev. Drug Discov.* Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. 2004; 3: 391–400.

28. Willett C.C., Boucher Y., di Tomaso E. et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nature Med.* 2004; 10: 145-7.
29. Yao J.C., Phan A., Hoff P.M. et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase 2 study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (8): 1316-23.
30. Yao J.C., Lombard-Bohas C., Baudin E. et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(1): 69—76.
31. Pavel M., Hainsworth J.D., Baudin E. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR vs placebo + octreotide lar in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2). In: *35th ESMO Congress. Book of Abstracts.* 2010; Abstr. LBA8.
32. Yao J.C., Shah M.H., Ito T. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) (RADIANT-3). In: *35th ESMO Congress. Book of Abstracts.* 2010; Abstr. LBA9.
33. Raymond E., Niccoli-Sire P., Bang Y. et al. Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Book of Abstracts.* 2010; Abstr. 127.
34. Wells S.A., Robinson B.G., Gagel R.F. et al. Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): A randomized, double-blind phase III trial (ZETA). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(15, Suppl.): *ASCO Annual Meeting Proceedings* (Post-meeting edition). Abstr. 5503.
35. Kunz P., Kuo T., Kaiser H.A. Phase 2 study of capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumor: preliminary results. *Proc. ASCO.* 2008; 26: 15502.
36. Venook A., Ko A., Tempero M. et al. Phase 2 trial of FOLFOLX plus bevacizumab in advanced, progressive neuroendocrine tumors. *Proc. ASCO.* 2008; 26: 15554.
37. Kulke M., Stuart K., Earle C. et al. A phase 2 study of temozolamide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Proc. ASCO.* 2006; 24: 4044.
38. Capdevila J., Salazar R. Molecular target therapy methods in treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Targ. Oncol.* 2009; 4: 287-96.
39. Kulke M., Leus H., Meropol N. et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3403-10.
40. Raymond E., Dahan L., Raoul J.L. et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(6): 501-13.
41. Vinik A., Cutsem E., Niccoli P. et al. Updated results from a phase III trial of sunitinib versus placebo in patient with progressive, unresectable, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (Suppl.): Abstr. 4118.
42. Strosberg J., Campos T., Kvols I. Phase 2 study of sunitinib malate following hepatic artery embolization for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Proc. ASCO.* 2009.
43. Cardella J., Salazar R. Molecular target therapy methods in treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Targ. Oncol.* 2009; 4: 287-96.
44. Kulke M., Stuart K., Enzinger P. et al. Phase 2 study of temozolamide and thalidomide in patient with metastatic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (3): 401-6.
45. Hobday T., Holen K., Donebower R. et al. A phase 2 trial of gefitinib in patient with progressive metastatic neuroendocrine tumors: A phase 2 Consortium (P2C) study. *Proc. ASCO.* 2006; 24 (185): 4043.
46. Guba M., von Breitenburh P., Steinbauer M. et al. Rapamicin inhibits primary and metastatic tumor growth by angiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat. Med.* 2002; 8(2): 9—16.
47. Krasil'nikov M.A., Zhukov N.F. Signalnyj put mTOR: novaja mishen terapii opuholej. *Sovr. Onkol.* 2010; 12 (2): 128-35 (in Russian).
48. Duran I., Kortmansky J., Singh D. et al. A phase 2 clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas. *Br. J. Cancer.* 2007; 95 (9): 1148-54.
49. Yao J., Phan A., Chang D. et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low to intermediate grade neuroendocrine tumors: results of a phase 2 study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (26): 4311-18.
50. Tahemero J., Rojo F., Calvo E. et al. Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target rapamicin pathway with everolimus: a phase 1 tumor pharmacodynamic study in patient with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(10): 1603-10.
51. Chan J.A., Kulke M.H. Progressing in the treatment of neuroendocrine tumors. *Curr. Oncol. Rep.* 2009; 11: 193-9.

Поступила 12.03.14
Received 12.03.14

© ПАЛЬМАН А.Д., РАПОПОРТ С.И., 2014
УДК 616.12-008.331.1-092:612.018.2:577.175.32

МЕЛАТОНИН И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ОТ ПОНИМАНИЯ ПАТОГЕНЕЗА К ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ВОЗМОЖНОСТЯМ

Пальман А.Д., Рапопорт С.И.

ГБУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Все биологические ритмы находятся в строгой зависимости от основного водителя циркадианных ритмов, расположенного в гипоталамусе, а посредником, доносящим регулирующие сигналы до органов, является синтезируемый клетками эпифиза гормон мелатонин. Наличие циркадианных колебаний артериального давления позволяет говорить о вероятном участии мелатонина в регуляции этого важнейшего показателя деятельности сердечно-сосудистой системы. Доказано, что мелатонин является одним из важных эндогенных гипотензивных факторов. В ряде исследований установлено, что у пациентов с ночной артериальной гипертензией, не корригируемой приемом традиционных гипотензивных препаратов, дополнительное назначение мелатонина приводит к достоверному снижению артериального давления во время сна. Кроме того, показано, что мелатонин обладает метео- и магнитопротективными свойствами и получающие его пациенты с артериальной гипертензией менее подвержены негативному влиянию факторов окружающей среды.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; мелатонин.

MELATONIN AND ARTERIAL HYPERTENSION: FROM UNDERSTANDING PATHOGENESIS TO THERAPEUTIC MODALITIES

Pal'man A.D., Rapoport S.I.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

Biological rhythms are driven by the hypothalamic circadian pacemaker. Its action is mediated through epiphyseal melatonin that transmits regulatory signals directly to target organs.. Circadian fluctuations of arterial pressure suggest participation of melatonin in regulation of this important indicator of cardiovascular activity. Melatonin is a key endogenous hypotensive