

Светлана Александровна Полозкова¹, Надежда Федоровна Орел²,
Алла Анатольевна Маркович³, Вера Андреевна Горбунова⁴

АРАНОЗА В МОНОРЕЖИМЕ И В КОМБИНАЦИИ С КАПЕЦИТАБИНОМ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ Аспирант, отделение химиотерапии НИИ клинической онкологии

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение химиотерапии НИИ клинической онкологии

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение амбулаторных методов диагностики и лечения

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Профессор, д. м. н., заведующая, отделение химиотерапии НИИ клинической онкологии

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, отделение химиотерапии
НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,
Полозкова Светлана Александровна; e-mail: elevana@list.ru

Целью исследования является разработка новых режимов лекарственной терапии на основе Аранозы в целях повышения эффективности лечения метастатических нейроэндокринных опухолей. Для этого был проведен анализ эффективности и токсичности двух схем химиотерапии в 1-й и последующих линиях лечения: (1) Араноза, 480—690 мг/м² внутривенно в 1—3-й дни каждые 3 нед; (2) Араноза, 500—760 мг/м² внутривенно в 1—2-й дни + капецитабин, 2 г/м²/сут в 1—14-й дни. В исследование были включены 30 пациентов. Определена эффективность схем лечения в зависимости от локализации первичной опухоли, степени дифференцировки ткани опухоли, индекса пролиферации Ki-67. Оценена токсичность Аранозы в монорежиме и в комбинации с капецитабином. Изучены симптоматический и биохимический ответы на лечение. Показано, что Араноза достаточно эффективна при обоих режимах лечения в 1-й и последующих линиях терапии и обладает умеренной токсичностью.

Ключевые слова: Араноза, нейроэндокринные опухоли, капецитабин, химиотерапия.

К нейроэндокринным опухолям (НЭО) относятся новообразования, которые происходят из клеток диффузной эндокринной системы, способных продуцировать пептидные гормоны и биологически активные амины [1].

Заболеваемость НЭО составляет 2—5 случаев на 100 000 населения. НЭО встречаются чаще у мужчин, чем у женщин (соотношение 2,6:1,8), и составляют 0,5—1% от всех злокачественных опухолей человека [2]. Молекулярные основы патогенеза НЭО недостаточно изучены. Зачастую возникновение НЭО носит спорадический характер, в 10% случаев опухоль может быть ассоциирована с генетическими синдромами: множественная эндокринная неоплазия 1-го типа (синдром Вернера), синдром Гиппеля—Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингхаузена) [3]. НЭО являются производными различных эмбриональных отделов пер-

вичной кишки — верхнего (foregut), из которого дифференцируются бронхи, легкие, желудок, проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки, поджелудочная железа; среднего (midgut), предшественника дистального отдела двенадцатиперстной кишки, тощей, подвздошной, слепой и восходящей ободочной кишки, а также червеобразного отростка; нижнего (hindgut), из которого развиваются дистальные отделы толстой кишки и прямая кишка. Наиболее частая локализация НЭО — желудочно-кишечный тракт (73%) и бронхолегочная система (25%). В желудочно-кишечном тракте НЭО часто развиваются в тонкой кишке (45%), затем по частоте следуют прямая кишка (20%), червеобразный отросток (17%), ободочная кишка (11%) и желудок (7%) [4; 5].

Наиболее частым секретируемым биологически активным веществом при НЭО является серотонин. Высвобождение биологически активных веществ в кровоток вызывает так называемый карциноидный синдром, проявляющийся диареей (70%), приливами (90%), болью в животе (40%), бронхоспазмом и со временем из-

менением клапанов правых отделов сердца. Однако часто клинические признаки отсутствуют. На этом основано разделение НЭО на функционирующие и нефункционирующие. В настоящее время, по данным ряда авторов, около 60% НЭО являются нефункционирующими [3; 6].

Диагноз НЭО ставится на основании характерных клинических проявлений, например карциноидного синдрома, оценки уровня маркеров сыворотки, данных морфологического исследования и тканевых маркеров, определяемых при иммуногистохимическом исследовании. Лечение и прогноз заболевания зависят от степени дифференцировки опухоли [7; 8].

Основной метод лечения больных с НЭО — хирургический. К сожалению, из-за позднего выявления опухоли выполнение операции часто оказывается невозможным, так как заболевание диагностируется при наличии метастазов. В случае метастатических НЭО (мНЭО) используются методы интервенционной радиологии (химиоэмболизация и радиочастотная абляция), а также лекарственное лечение для контроля симптомов болезни, торможения роста опухоли, в целях улучшения качества жизни и, возможно, увеличения выживаемости.

Лекарственная терапия включает аналоги соматостатина, иммуно- и химиотерапию, а также таргетные препараты. Эффективность химиотерапии при НЭО зависит от степени злокачественности, определяемой по классификации Всемирной организации здравоохранения и индексу пролиферации опухолевых клеток Ki-67 (MIB-1), а также локализации опухоли [9—11].

За рубежом для лечения НЭО применяют стрептозотин-2-дезоксид-2(3-метил-3-нитрозомочевина)-глюкозамин, однако в РФ этот препарат не поставляется. Наиболее близким по химической структуре аналогом стрептозотина в РФ является Араноза — 3-(α -L-арабинопиранозил-1)-1-метил-1-нитрозомочевина, представляющая собой метильное производное нитрозомочевины, в котором носителем цитотоксической группы служит моносахарид L-арабиноза. Араноза синтезирована в 1975 г. в РОНЦ АМН СССР [12; 13]. Как и стрептозотин, Араноза является сахаросодержащим производным нитрозомочевины. Структурные формулы стрептозотина и Аранозы представлены на рисунке.

Механизм действия Аранозы обусловлен ингибированием синтеза ДНК в опухолевых клетках. В эксперименте выявлены высокая противоопухолевая активность и преимущество Аранозы перед производными нитрозо-

мочевины, такими, как нитрозометилмочевина и стрептозотин [14].

В дальнейшем на основании результатов клинических исследований Араноза разрешена для применения у взрослых и детей в качестве противоопухолевого средства при меланоме кожи как в монотерапии, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Близость химической структуры Аранозы и стрептозотина, который входит в стандарты лечения НЭО за рубежом, послужила основанием для начала исследования данного препарата при лечении пациентов с мНЭО в отделении химиотерапии РОНЦ им. Н. Н. Блохина.

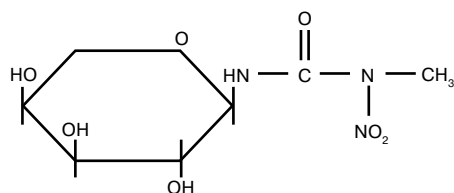
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование за период 2010—2011 г. включены 30 пациентов, характеристика которых представлена в табл. 1.

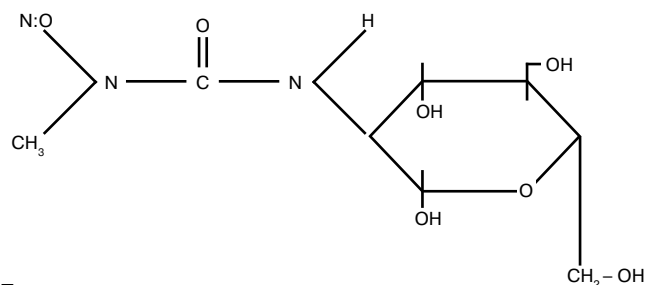
В ходе исследования 14 пациентов получили лечение с использованием Аранозы в монорежиме (480—690 мг/м² в 1—3-й дни каждые 3 нед) и 16 пациентов — Аранозу, 500—760 мг/м² в 1—2-й дни, в комбинации с капецитабином, 2 г/м²/сут в 1—14-й дни.

Перед началом лечения Аранозой 12 пациентам была проведена химиотерапия (от 1 до 5 линий), включающая практически весь спектр используемых для лечения НЭО цитостатиков (этопозид, цисплатин, оксалиплатин, капецитабин, фторурацил, гемцитабин, таксаны, темозоломид, иринотекан).

Клинические признаки карциноидного синдрома наблюдались у 14 (46,7%) больных, биохимические признаки карциноидного синдрома (повышение уровня хотя бы одного из показателей: хромогранин А, 5-гидроксииндолуксусная кислота, серотонин) — у 26 (86,7%). Пациенты с клиническим или биохимическим карциноидным синдромом (n = 22) одновременно с химиотерапией получали аналоги соматостатина, начиная с первого курса (n = 17) или в процессе лечения (3 получали препараты с третьего курса, 2 — с пятого). Пациентов обследовали до начала химиотерапии и через каждые 2 курса до момента ее окончания с использованием методов визуализации (ультразвукового исследования, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии). Лечение проводили до достижения максимального эффекта, после чего назначали 2 курса консолидирующей химиотерапии в тех же режимах. В случае достижения стабилизации после 4 курсов химиотерапии без нарастания положи-



А



Б

Рисунок. Структурные формулы препаратов. А. Араноза (3-(α -L-арабинопиранозил-1)-1-метил-1-нитрозомочевина; разработана и синтезирована в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН). **Б.** Стрептозотин.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Абс. число	%
Пол		
Мужчины	9	30
Женщины	21	70
Средний возраст, годы	54 (26—75)	
Исходное общее состояние по шкале ECOG, баллы		
0	6	20
1	22	73,3
2	2	6,7
Локализация первичного очага		
Поджелудочная железа	14	46,7
Тонкая кишка	5	16,7
Слепая кишка	3	10
Печень	1	3,3
Прямая кишка	1	3,3
Почка	3	10
Метастазы в печени без выявленного первичного очага	3	10
Подтверждение диагноза		
Цитологическое	1	3
Гистологическое	29	96,7
Иммуногистохимическое	27	90
Индекс пролиферации Ki-67 (n = 25)		
Менее 3%	4	16
От 3 до 20% включительно	18	72
Более 20%	3	12
Карциноидный синдром		
Биохимические проявления	26	86,7

Таблица 1. Окончание.

Характеристика	Абс. число	%
Клинические проявления	14	46,7
Локализация метастазов		
Печень	26	86,7
Кости	3	10
Регионарные лимфатические узлы	21	70
Брюшина	1	3,3
Поджелудочная железа	1	3,3
Легкие	1	3,3
Предшествующее лечение		
Химиотерапия	12	–
Аналоги соматостатина	13	–
Интерферон α	11	–
Хирургическое лечение	21	–
Режимы		
Араноза	14	46,7
Араноза + капецитабин	16	53,3
Линии лечения Аранозой		
1-я	18	60
2-я	5	16,7
3-я	4	13,3
4-я	2	6,7
5-я	1	3,3

тельной динамики проводили еще 2—3 курса; при подтверждении стабилизации химиотерапию завершали. Основаниями для прекращения лечения являлись также прогрессирование опухолевого процесса, непереносимая токсичность, отказ больного от лечения.

В случае развития побочных эффектов либо уменьшали дозу препарата, либо увеличивали интервал между

введениями. Оценку объективного эффекта проводили в соответствии с RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — критерии оценки реакции при солидных опухолях), версия 1.0. Эффект терапии оценивали каждые 2 курса, после завершения лечения каждые 2—3 мес до прогрессирования. Токсичность определяли по критериям токсичности шкалы NCI-CTCAE, версия 3.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение с использованием Аранозы в монорежиме получили 14 пациентов, комбинацию Аранозы с капецитабином — 16. Всего проведено 154 курса химиотерапии. При этом 73 курса по схеме Араноза в монорежиме, 81 — по схеме Араноза в комбинации с капецитабином. Эффективность лечения представлена в табл. 2.

Эффективность Аранозы в монорежиме при мНЭО оценена у 14 больных. Частичный эффект достигнут у 3 (21%), из них 2 получили Аранозу в 1-й линии, один — в 3-й линии. Стабилизация достигнута у 9 (65%) больных, из них 3 получили Аранозу в 1-й линии, 6 пациентов во 2—5-й линиях. Минимальный эффект в группе со стабилизацией наблюдался в диапазоне от 1 до 14% и от 15 до 29% по RECIST у 6 пациентов (из них по 2 получили Аранозу в 1-й и 2-й линии, по одному пациенту в 3-й и 5-й линиях) и у 3 пациентов (в 1-й, 3-й и 4-й линиях) соответственно. Прогрессирование зафиксировано у 2 (14%) больных (2-я и 3-я линии лечения).

Эффективность Аранозы в комбинации с капецитабином при мНЭО оценена у 16 (81%) больных. Частичный эффект достигнут у 1 (6%) больного, получившего Аранозу в 1-й линии, стабилизация — у 13 (43,3%), из них 10 получили Аранозу в 1-й линии, 3 — во 2—5-й линиях. Минимальный эффект составил 1—14% по RECIST у 9 пациентов (из них 7 получили Аранозу в 1-й и 2 — во 2-й линии), 15—29% — у 4 пациентов (из них 3 получили Аранозу в 1-й и один — в 5-й линии). Прогрессирование заболевания констатировано у 2 (13%) больных (1-я линия терапии).

Таблица 2

Эффективность Аранозы в монорежиме и в комбинации с капецитабином при мНЭО

Оценка по RECIST	Араноза (n = 14)	Араноза + капецитабин (n = 16)
Полный эффект	0	0
Частичный эффект	3 (21%)	1 (6%)
1-я линия	2	1
3-я линия	1	0
Стабилизация	9 (64,3%)	13 (81,2%)
1-я линия	3	10
2—5-я линии	6	3
1—14% (RECIST)	6	9
15—29% (RECIST)	3	4
Прогрессирование	2 (14%)	2 (12,5%)

Совокупная эффективность лечения мНЭО Аранозой в монорежиме и в комбинации с капецитабином в зависимости от локализации первичной опухоли представлена в табл. 3.

Из 14 пациентов с локализацией первичной опухоли в поджелудочной железе частичный эффект получен у 2, стабилизация — у 10, прогрессирование зафиксировано у 2. Из 5 больных с локализацией первичной опухоли в тонкой кишке у одного наблюдался частичный эффект, у

Таблица 3

Эффективность лечения мНЭО Аранозой в монорежиме и в комбинации с капецитабином в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация процесса	Араноза			Араноза + капецитабин		
	Частичный эффект	Стабилизация	Прогрессирование	Частичный эффект	Стабилизация	Прогрессирование
Поджелудочная железа (n = 14)	2	3	1	—	7	1
Тонкая кишка (n = 5)	1	1	—	—	3	—
Печень (n = 1)	—	1	—	—	—	—
Толстая кишка (n = 4)	—	2	1	—	1	—
Метастазы НЭО в печени без выявленного первичного очага (n = 3)	—	1	—	1	—	1
Почка (n = 3)	—	1	—	—	2	—

4 — стабилизации процесса. У одного пациента с локализацией первичной опухоли в печени достигнута стабилизация. Из 4 пациентов с локализацией первичной опухоли в толстой кишке у 3 достигнута стабилизация, у одного отмечено прогрессирование процесса. Среди 3 больных с метастазами НЭО в печени без выявленного первичного очага у одного удалось добиться частичного ответа, у другого — стабилизации процесса, а у третьего отмечено прогрессирование заболевания. У всех пациентов с локализацией первичной опухоли в почке достигнута стабилизация процесса.

Эффективность лечения Аранозой в монорежиме и в комбинации с капецитабином в зависимости от индекса пролиферации отражена в табл. 4.

Большинство опухолей характеризовались средним пролиферативным индексом — у 18 больных. У 16 (88,9%) из них удалось достигнуть контроля роста опухоли (полный эффект + частичный эффект + стабилизация). Анализ продемонстрировал зависимость эффективности от индекса пролиферации Ki-67.

Эффективность химиотерапии с использованием Аранозы в зависимости от степени дифференцировки ткани опухоли (критерий G) представлена в табл. 5. У 17 больных с G2 удалось добиться контроля роста опухоли.

У 12 из 14 пациентов получен симптоматический эффект в виде уменьшения частоты стула, приливов жара, интенсивности болевого синдрома. У 22 из 26 больных с биохимическими признаками карциноидного синдрома наблюдался биохимический ответ.

В настоящее время 17 пациентов продолжают лечение, 9 находятся в состоянии ремиссии без признаков прогрессирования. Среднее время до прогрессирования у больных, достигших эффекта от лечения, не достигнуто (наблюдение в течение 4—7 мес). Выбыли из исследования в связи с прогрессированием заболевания 4 пациента.

Следует отметить удовлетворительную субъективную переносимость Аранозы в монорежиме и в комбинации с капецитабином. Всего проведено 154 курса химиотерапии. Наиболее частым побочным эффектом химиотерапии с Аранозой была гематологическая токсичность: тромбоцитопения, нейтропения, гипербилирубинемия, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы — АсАТ (табл. 6).

Гематологические осложнения были обратимыми, и прекращение химиотерапии при них не требовалось.

Таблица 4

Эффективность лечения в зависимости от индекса пролиферации Ki-67

Оценка по RECIST	Ki-67 < 3% (n = 4)	Ki-67 3—20% (n = 18)	Ki-67 > 20% (n = 3)
Частичный эффект	0	3	1
Стабилизация	3	13	1
Прогрессирование	1	2	1

Исходно доза Аранозы была уменьшена на 25—40% у 3 пациентов в связи с низким индексом массы тела (ИМТ), большим объемом опухолевой ткани в печени, оценкой общего состояния по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group — шкала оценки общего состояния) 2 балла.

В связи с развитием в процессе лечения тромбоцитопении III—IV степени доза Аранозы была уменьшена на 30% у 3 пациентов в группе, получавшей Аранозу в монорежиме (при этом доза препарата составила 530—690 мг/м² в 1—3-й дни), и на 25% у 2 пациентов, получавших Аранозу в комбинации с капецитабином (при этом доза Аранозы составила 600—650 мг/м² в 1—2-й дни). В группе, получавшей Аранозу в монорежиме в дозе 480—530 мг/м² в 1—3-й дни, случаев тромбоцитопении III—IV степени не было. Следует отметить, что тромбоцитопения чаще возникала у пациентов, получавших исследуемый препарат в 3—5-й линиях терапии: у 3 пациентов (3—5-я линии) против 2 пациентов (1—2-я линии) в группе Аранозы в монорежиме.

Максимальное снижение уровня нейтрофилов и тромбоцитов приходилось на 15—22-й день от начала химиотерапии. До нормализации показателей периферической крови на срок от 1 до 2 нед были отложены 16 курсов в группе, получавшей Аранозу в монорежиме, и 3 в группе, получавшей Аранозу с капецитабином.

Случаев фебрильной нейтропении при обоих режимах зарегистрировано не было, колониестимулирующие факторы не применялись. Одному пациенту из-за длительно сохраняющейся тромбоцитопении III—IV степени в течение 5 сут проведено переливание 1 дозы

Таблица 5

Эффективность режимов с Аранозой в зависимости от степени дифференцировки ткани опухоли

Степень дифференцировки ткани опухоли	Араноза (n = 12)			Араноза + кселода (n = 14)		
	Частичный эффект	Стабилизация	Прогрессирование	Частичный эффект	Стабилизация	Прогрессирование
G1	—	2	1	1	1	—
G2	2	6	1	1	8	1
G3	—	—	—	—	1	1

Таблица 6

Токсичность режимов с Аранозой (по курсам: n = 154)

Токсичность	Сте- пень	Араноза (n = 73)	Араноза + капецита- бин (n = 81)
Гематологическая			
Нейтропения	1	2	4
	2	0	6
	3	2	1
	4	5	0
Тромбоцитопения	1	10	11
	2	2	1
	3	2	1
	4	4	1
Анемия	1	1	2
Гепатотоксичность			
Повышение активности АсАТ/АлАТ	1	12	8
	2	1	0
	3	0	0
	4	0	0
Гипербилирубинемия	1	6	13
	2	0	1
	3	0	1
	4	0	0
Негематологическая			
Кардиотоксичность	1	0	2
Тошнота	1	1	2
Астения	1	1	1
	2	0	3

тромбоконцентраата для соблюдения интервала между введениями цитостатиков.

Наиболее частым видом негематологической токсичности при химиотерапии Аранозой в комбинации с капецитабином были астения I—II степени (n = 5), кардиологическая токсичность в виде частых желудочковых экстрасистол на двух курсах лечения (n = 1). Данный вид токсичности, вероятно, был связан с использованием капецитабина и обусловил необходимость перехода на монотерапию Аранозой. При лечении Аранозой в монорежиме эпизодов желудочковой экстрасистолии не было. Результаты анализа токсичности Аранозы в монорежиме и в комбинации с капецитабином по курсам отражены в табл. 6.

Случаев токсического действия химиотерапии на функцию почек не зафиксировано. По данным литературы, при использовании стрептозотоцина нефротоксичность наблюдается в 65% случаев [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение Аранозы в монорежиме и в комбинации с капецитабином дало объективный эффект в 21 и 6% случаев соответственно, контроль роста опухоли достигнут в 86 и 87,5% случаев соответственно, отмечен приемлемый уровень токсичности в 1-й и последующих линиях терапии при лечении метастатических НЭО с различной локализацией первичного очага и степенью дифференцировки. Среднее время до прогрессирования у больных, получивших эффект от лечения, не достигнуто (наблюдение в течение 4—7 мес). Частота объективных ответов была относительно невысокой, однако следует учитывать, что в настоящем исследовании преобладали пациенты с неблагоприятными факторами (высоким уровнем хромогранина А, с резистентностью к цитостатикам в группе пациентов, подвергавшихся ранее интенсивной лекарственной терапии, со сниженным ИМТ, с массивным опухолевым поражением внутренних органов). При этом даже в группе больных с исчерпанными ранее возможностями лекарственной терапии (многokратно получавших цитостатики, а также иммунотерапию) возможно достижение объективного, биохимического и симптоматического эффектов. Частота побочных эффектов при применении Аранозы в монорежиме и в комбинации с капецитабином невысокая, что позволяет проводить лечение не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях. Отмечается хорошая субъективная переносимость лечения. В отличие от стрептозотоцина, при использовании Аранозы не выявлено случаев нефротоксичности.

К настоящему времени раскрыты не все возможности использования Аранозы при лечении больных с распространенными НЭО, что обуславливает необходимость продолжения исследования и более широкого использования препарата в практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oberg K. A. Chemotherapy and biotherapy in neuroendocrine tumors // Curr. Opin. Oncol. — 1993. — Vol. 5. — P. 110—120.
2. 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. — Vol. 26. — P. 3063—3072.
3. Modlin I. M., Lye K. D. 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors // Cancer. — 2003. — Vol. 97. — P. 934—59.

4. Делекторская В. В., Павловская А. И. Морфологическая характеристика основных типов нейроэндокринных опухолей (отдел патологической анатомии опухолей человека РОНЦ им. Н. Н. Блохина) // Вестн. Моск. онкол. о-ва. — 2010. — № 10. — С. 3—6.
5. Williams E. D., Sandler M. The classification of carcinoid tumors // Lancet. — 1963. — Vol. 1. — P. 238—239.
6. Modlin I. M., Oberg K. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor. — Felsenstein C. C. P., 2007. — P. 86—99.
7. Егоров А. В., Васильев И. А. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей органов брюшной полости и забрюшинного пространства (обзор литературы) // Фарматека. — 2009. — № 2. — С. 23—27.
8. Орел Н. Ф. Новые производные нитрозомочевины // Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей / Горбунова В. А. (ред.). — М., 1998. — С. 25—40.
9. Янкин А. В. Диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны // Прак. онкол. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 145—150.
10. Pamela L. Kunz, George A. Fisher Advances in the treatment of

gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // Clin. Exper. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 3. — P. 79—86.

11. Mansour J. C., Chen H. Pancreatic endocrine tumors // J. Surg. Res. — 2004. — Vol. 120. — P. 139—161.

12. Горбунова В. А., Орел Н. Ф., Кузьминов А. Е. Применение Аранозы при нейроэндокринных опухолях // Совр. онкол. — 2009. — Т. 11, № 3. — С. 62—63.

13. Перетолчина Н. М., Семина О. В. Араноза — новый отечественный противоопухолевый препарат из группы нитрозомочевины // Экспериментальная онкология на рубеже веков / М. И. Давыдов, А. Ю. Барышников (ред.). — М., 2003. — С. 199—211.

14. Муханов В. И., Платонова Г. Н., Перетолчина Н. М. Новый противоопухолевый препарат Араноза // Химиотерапия опухолей в СССР. — М., 1980. — С. 133—139.

15. Eriksson B., Oberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas // Br. J. Surg. — 2000. — Vol. 87. — С. 129—131.

Поступила 23.11.2011

*Svetlana Alexandrovna Polozkova¹, Nadezhda Fedorovna Ore²,
Alla Anatolyevna Markovich³, Vera Andreyevna Gorbunova⁴*

ARANOSE AS SINGLE-AGENT THERAPY AND IN COMBINATION WITH CAPECITABINE IN THE TREATMENT OF ADVANCED NEUROENDOCRINE TUMORS: PRELIMINARY RESULTS OF A CLINICAL STUDY

¹ Postgraduate Student, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

³ MD, PhD, Senior Researcher, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

⁴ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Polozkova Svetlana Alexandrovna, Chemotherapy Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF;
e-mail: elevana@list.ru

The purpose of this study was to develop new Aranose-based chemotherapy regimens in order to improve treatment efficacy in patients with metastatic neuroendocrine tumors. We analyzed efficacy and toxicity of two chemotherapy schedules in the first and the following lines of treatment: (1) Aranose 480—690 mg/m² intravenously on days 1 to 3 every 3 weeks; (2) Aranose 500—760 mg/m² intravenously on days 1 and 2 + capecitabine 2 g/m²/d on days 1 to 14. A total of 30 patients were enrolled. Efficacy of treatment schedules was assessed with respect to site of the primary, tumor tissue differentiation, proliferation marker Ki-67. Toxicity of Aranose as a single-agent and in combination with capecitabine was assessed. Symptomatic and biochemical responses to treatment were evaluated. Aranose was shown to be sufficiently effective in both regimens in the first and the following lines of therapy while being associated with moderate toxicity.

Key words: Aranose, neuroendocrine tumors, capecitabine, chemotherapy.