

# ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ РЕЖИМАМИ НА ОСНОВЕ АРАНОЗЫ

С.А. Полозкова<sup>1</sup>, В.А. Горбунова<sup>1</sup>, В.В. Делекторская<sup>1</sup>, Н.Ф. Орел<sup>1,2</sup>, Н.Н. Козлов<sup>1</sup>, А.Е. Кузьминов<sup>1</sup>,  
А.А. Маркович<sup>1</sup>, А.С. Одинцова<sup>1</sup>, Г.С. Емельянова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское ш., 23;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123995 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

**Контакты:** Светлана Александровна Полозкова elevana@list.ru

**Введение.** При изучении химиопрепаратов, применяемых при нейроэндокринных новообразованиях, необходимо найти новые факторы прогноза с целью определить подгруппы больных, которые получают оптимальную пользу от лекарственного лечения.

**Цель исследования** — оптимизация химиотерапии режимами на основе Аранозы больных с нейроэндокринными новообразованиями путем определения группы пациентов с наилучшим эффектом на терапию.

**Материалы и методы.** Лечение на основе Аранозы проведено 122 пациентам. Были оценены частота объективного эффекта и контроль роста опухоли (объективный эффект + стабилизация длительностью более 6 мес) (шкала RECIST 1.0) при каждом варианте лечения и медианы выживаемости без прогрессирования.

**Результаты.** Разница в эффективности Аранозы в монорежиме и в комбинациях с другими препаратами не выявлена. Предикторами контроля роста опухоли были локализация метастазов только в печени, менее 3 зон метастазирования, проведение более 6 курсов лечения на основе Аранозы, высокая дифференцировка опухоли, отсутствие редукции дозы Аранозы и химиотерапии темозоломидом в анамнезе ( $p < 0,05$ ). Выживаемость без прогрессирования была выше у пациентов, у которых присутствовали контроль роста опухоли, отсутствие экспрессии O<sup>6</sup>-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы в опухолевой ткани, Ki-67  $\leq 20$  %, высокая дифференцировка опухоли, проведение более 6 курсов химиотерапии на основе Аранозы, объективный биохимический эффект, менее 3 метастатических зон ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** В дальнейшем необходимо продолжить изучение прогностических факторов эффективности алкилирующих препаратов при нейроэндокринных новообразованиях.

**Ключевые слова:** Араноза, химиотерапия, нейроэндокринные новообразования, прогностические и предиктивные факторы

DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-38-46

## PROGNOSTIC FACTORS OF THE EFFICACY OF ARANOZA-BASED THERAPY IN NEUROENDOCRINE NEOPLASMS

S.A. Polozkova<sup>1</sup>, V.A. Gorbunova<sup>1</sup>, V.V. Delektorskaya<sup>1</sup>, N.F. Orel<sup>1,2</sup>, N.N. Kozlov<sup>1</sup>, A.E. Kuzminov<sup>1</sup>,  
A.A. Markovich<sup>1</sup>, A.S. Odintsova<sup>1</sup>, G.S. Emelyanova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Education, Ministry of Health of Russia;  
2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia;

<sup>3</sup>A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Ministry of Health of Russia;  
20—1 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

**Introduction.** In patients with neuroendocrine neoplasms it is necessary to search for new prognostic factors to identify a subgroup of patients who will benefit from drug treatment.

**Aim.** The aim of the study was an optimization of Aranoza-based therapy in patients with neuroendocrine neoplasms by using both morphological and clinical factors as predictors of the treatment efficacy.

**Materials and methods.** A total of 122 patients were enrolled and assessed for radiological response (RECIST 1.0) and progression-free survival.

**Results.** Aranoza and its combinations had similar efficacy. The localization of metastases only in the liver, less than 3 metastatic zones, more than 6 courses of Aranoza-based chemotherapy, well-differentiated tumors, absence of doses reduction of Aranoza and temozolomide in anamnesis were predictors of the disease control rate. Progression-free survival was higher in patients with disease control rate

(objective response + stabilization more than 6 months),  $Ki-67 \leq 20\%$ , well-differentiated tumors, more than 6 courses of Aranoza-based chemotherapy, objective biochemical response, less than 3 metastatic zones and absence of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase expression.

**Conclusion.** Future analysis of prognostic factors in patients treated with alkylating agents is needed.

**Key words:** Aranoza, chemotherapy, neuroendocrine neoplasms, prognostic and predictive factors

## Введение

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) — редкие злокачественные опухоли, происходящие из энтерохромаффинных клеток [1]. В зависимости от популяционного исследования заболеваемость НЭН составляет от 1 до 9 случаев на 100 тыс. населения в год [2, 3].

В 2010 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила классификацию НЭН желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы (ПЖ), обозначив всю группу опухолей данного типа термином «нейроэндокринные новообразования». В ней были выделены опухоли низкой (нейроэндокринные опухоли, НЭО  $G_1$ ), промежуточной (НЭО  $G_2$ ), высокой (нейроэндокринные карциномы, НЭК  $G_3$ ) степеней злокачественности и смешанные аденонейроэндокринные карциномы (содержат ненейроэндокринный компонент и не менее 30 % нейроэндокринных клеток) [4].

В 2004 г. ВОЗ разработала классификацию НЭН органов внутригрудной локализации:

- типичный карциноид, характеризующийся низкой степенью злокачественности  $G_1$ , низким митотическим индексом — менее 2 митозов на 10 репрезентативных полей зрения (РПЗ) и отсутствием некрозов;
- атипичный карциноид, характеризующийся промежуточной степенью злокачественности  $G_2$ , митотическим индексом от 2 до 10 митозов на 10 РПЗ или отдельными участками очагового некроза;
- крупноклеточный нейроэндокринный рак, характеризующийся высокой степенью злокачественности  $G_3$ , большим митотическим индексом (более 10 митозов на 10 РПЗ) и более распространенными некрозами;
- мелкоклеточный рак, характеризующийся высокой степенью злокачественности  $G_3$ , высоким митотическим индексом (более 80 митозов на 10 РПЗ) и обширными зонами некроза.

В 2015 г. данная классификация была пересмотрена, и в нее было включено определение индекса пролиферативной активности Ki-67 (табл. 1) [5].

При первичном обследовании у 50 % больных выявляют местно-распространенные и метастатические НЭН. Арсенал противоопухолевых препаратов, эффективных при высокодифференцированных (ВД) НЭО, невелик и включает в основном алкили-

рующие препараты: стрептозотоцин (СТЗ; в РФ не зарегистрирован), дакарбазин, темозоломид и комплексные соединения платины. За рубежом стандартом лечения ВД НЭО ПЖ является СТЗ в монорежиме и в комбинированных режимах химиотерапии (СТЗ ± доксорубин / 5-фторурацил (5-ФУ)), эффективность которых в среднем составляет 25 %, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 8 мес. При использовании тройных комбинаций со СТЗ объективный эффект (ОЭ) достигает 38–56 %, а медиана ВБП — 18,9 мес. Эффективность режимов на основе темозоломида в среднем равна 40 %, медиана ВБП — 16 мес [6–16]. В большинстве исследований алкилирующих препаратов при ВД непанкреатических НЭО частота ОЭ обычно не превышает 20 %, медиана ВБП в среднем составляет 10 мес [7, 9, 16–18]. С учетом малой чувствительности ВД НЭО к химиотерапии при изучении различных ее режимов проводятся попытки идентифицировать предиктивные и прогностические факторы, способные предсказать ее эффективность, поскольку индивидуальный подход и персонализация терапии позволят существенно повысить ее эффективность. Однако в большинстве случаев данные не достигали статистической значимости из-за малого числа пациентов и их большой гетерогенности.

**Таблица 1.** Индекс пролиферации Ki-67 при НЭН грудной клетки

Номенклатура	Ki-67, %
Типичный карциноид	< 5
Атипичный карциноид	5–20
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	40–80
Мелкоклеточный рак	50–100

М. Kouvaraki и соавт. (2004) ретроспективно проанализировали результаты лечения 84 пациентов с НЭН ПЖ в режиме СТЗ + доксорубин + 5-ФУ. При этом 79 из 84 пациентов получили данный режим в первой линии. ОЭ (шкала RECIST) зафиксирован у 39 % (33/84), стабилизация заболевания (СЗ) — у 50 % (42/84) пациентов. Медиана ВБП была равна 18 мес. Не выявлено разницы в частоте ОЭ у пациентов с местно-распространенными и метастатическими опухолями, разным объемом поражения

печени ( $\leq 75\%$  против  $> 75\%$ ), получавших и не получавших лечение в предшествующий период. Однако в группе пациентов с метастазами в печени частота ОЭ была выше, чем в группе с экстрапеченочными отдаленными метастазами с вовлечением печени или без него, —  $49\%$  против  $19\%$  ( $p = 0,02$ ), у пациентов со снижением уровня хромогранина А (ХГА) на  $30\%$  и более —  $50\%$  против  $22\%$  ( $p = 0,04$ ). ВБП была более продолжительной у пациентов с опухолями низкой степени злокачественности ( $p = 0,003$ ), старше 54 лет ( $p = 0,04$ ), поражением печени менее  $75\%$  ( $p = 0,01$ ) и у тех, кто получил режим в первой линии лечения ( $p = 0,05$ ) [10].

N. Turner и соавт. (2010) в исследовании, включавшем пациентов с ВД НЭО и НЭК панкреатической ( $n = 49$ ) и непанкреатической локализации ( $n = 18$ ), изучили режим СТЗ + цисплатин + 5-ФУ в первой линии терапии. Можно было провести максимум 6 курсов химиотерапии. Частота ОЭ (шкала RECIST) при НЭН ПЖ составила  $38\%$  (18/47). Выявлено, что на частоту ОЭ не влияли локализация первичной опухоли, индекс пролиферации Ki-67, общее состояние пациента, возраст, уровень ХГА. При этом у пациентов с НЭК частота ОЭ была статистически значимо выше, чем у больных с ВД НЭО, —  $56\%$  против  $26\%$  ( $p = 0,046$ ), что, вероятно, связано с включением в режим цисплатина. Для всей группы пациентов медиана ВБП была равна 9,1 мес [16].

В исследовании ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (E6282) дакарбазина у 50 пациентов с НЭН ПЖ объективный эффект по шкале ВОЗ отмечен у  $34\%$  (17/50) пациентов, медиана длительности ответа составила 10 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 4–28 мес). Среди пациентов, ранее получавших химиотерапию, частота ОЭ составила  $14\%$  (3/22), а среди нелеченых пациентов —  $50\%$  (14/28) ( $p = 0,008$ ) [12].

В работе J. Strosberg и соавт. (2011) показано, что частота ОЭ при использовании режима темозоломид + капецитабин была статистически значимо выше при индексе пролиферации Ki-67  $> 5\%$  ( $n = 28$ ), чем при Ki-67  $\leq 5\%$  ( $n = 31$ ), —  $64\%$  против  $29\%$  ( $p = 0,006$ ) [15].

При изучении режима «темозоломид + бевацизумаб» при НЭО ПЖ объективный ответ был зарегистрирован в  $33\%$  (5/15) случаев (шкала RECIST), медиана ВБП составила 14,3 мес. Большинство пациентов получали данный режим в первой линии лечения. ВБП не зависела от локализации первичной опухоли и наличия/отсутствия терапии октреотидом во время химиотерапии [19].

В исследовании W. Sun и соавт. (2005) при метастатических ВД непанкреатических НЭО, когда использовался режим СТЗ + 5-ФУ ( $n = 78$ ), у пациентов, ранее не получавших химиотерапию, частота ОЭ (шкала

ВОЗ) и медиана ВБП составили  $15\%$  (12/78) и 5,3 мес, а при наличии химиотерапии в анамнезе —  $11\%$  (3/27) и 4,7 мес соответственно. ВБП была лучше при общем состоянии пациента 0–1, чем 2 ( $p = 0,0013$ ) [18].

В ходе исследования J. Sironi и соавт. (2013) 22 пациента с карциноидами бронхов получили темозоломид главным образом в первой линии лечения. Частичный эффект (ЧЭ) был зарегистрирован у  $14\%$  (3/22) пациентов (у всех пациентов диагностирован атипичный карциноид легких), СЗ — у  $50\%$  (11/22) и ПЗ — у  $32\%$  (7/22) пациентов (шкала RECIST). Медиана ВБП составила 5,3 мес. Не выявлено влияния степени злокачественности ( $G_1$  против  $G_2$ ), предшествующего хирургического лечения и химиотерапии на ВБП [17].

Таким образом, в ряде работ была показана тенденция к увеличению частоты ОЭ, если опухоль локализована в ПЖ, отсутствует химиотерапевтическое лечение в анамнезе, имеется хорошее общее состояние по шкале ECOG, невысокий уровень ХГА до начала лечения, индекс пролиферации Ki-67 более  $5\%$  и небольшая распространенность опухолевого процесса [20].

Стандартом первой линии лечения НЭК является режим этопозид + цисплатин/карбоплатин, эффективность которого в среднем составляет  $36\%$ , медиана общей выживаемости (ОВ) — 12 мес. В одной из работ было показано, что при индексе пролиферации Ki-67 более  $55\%$  ответ на платиносодержащую химиотерапию лучше ( $42\%$  против  $15\%$ ), а медиана ОВ на 4 мес короче (10 против 14 мес), чем в группе с Ki-67, равным  $20\text{--}55\%$  [21]. Поэтому пациенты с НЭК и Ki-67 менее  $55\%$ , вероятно, должны получать в первой линии режимы на основе неплатиновых препаратов, например темозоломида.

Таким образом, разработка новых терапевтических подходов и поиск факторов прогноза их эффективности при НЭН является актуальной задачей.

#### Материалы и методы

Исследование выполнено на базе отделения химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Целью исследования** было улучшение результатов противоопухолевой терапии больных с метастатическими НЭН путем применения режимов химиотерапии на основе Аранозы и определение группы пациентов с наилучшим эффектом на терапию.

Пациенты получали один из следующих режимов химиотерапии в зависимости от предшествующего лечения и сопутствующих заболеваний:

1) Араноза 1000 мг в 1–2-й день и 500–1000 мг в 3-й день (500–690 мг/м<sup>2</sup>/сут) внутривенно струйно, суммарно не более 3000 мг на один курс химиотерапии, один раз в 3 нед;

2) Араноза 1000 мг (500–666 мг/м<sup>2</sup>/сут) внутривенно струйно в 1-й и 2-й дни + капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь с разделением суточной дозы на 2 приема с интервалом 12 ч с вечера 1-го дня по утро 15-го дня цикла, 1 раз в 3 нед;

3) Араноза 1000 мг (500–625 мг/м<sup>2</sup>/сут) внутривенно струйно в 1-й и 2-й дни + доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в течение 20 мин на 3-й день, 1 раз в 3 нед;

4) Араноза 1000 мг в 1-й день и 500–800 мг во 2-й день (450 мг/м<sup>2</sup>/сут) внутривенно струйно + темозоломид 100 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь с 3-го по 6-й день на первом цикле и с 3-го по 7-й день при последующих циклах, если нет токсичности III–IV степени после 1-го цикла химиотерапии, 1 раз в 3 нед.

Для оценки эффективности лечения использовались следующие параметры:

- частота ОЭ (процент больных с полными и частичными регрессиями от общего числа больных в данной группе) и контроль роста опухоли (КРО), (процент больных с полными, частичными регрессиями и СЗ длительностью более 6 мес от общего числа больных в данной группе по данным двух контрольных обследований), которые оценивались по шкале RECIST, версия 1.0;
- объективный биохимический эффект — доля пациентов с исходно повышенным уровнем ХГА, у которых при 2 последующих измерениях и более отмечены нормализация или снижение его уровня на 50 % и более;
- симптоматический эффект — доля пациентов с функционально активными опухолями, у которых в процессе лечения отмечалось субъективное исчезновение или уменьшение выраженности симптомов заболевания (частоты приливов, стула, интенсивности болевого синдрома и др.);
- ВБП — период времени от начала лечения до первого выявления прогрессирования заболевания или летального исхода по любой причине, или последнего контакта.

Для статистической обработки данных применяли пакет программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США) и «АСТА» (ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). Для сравнения несвязанных групп по качественным признакам использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность или двухсторонний точный критерий Фишера в случае малых выборок при таблицах сопряжения 2 × 2 с учетом поправки Бонферрони при множественных сравнениях. Во всех случаях применяли 95 % ДИ и двухсторонний  $p$ . На первом этапе проведен однофакторный анализ для определения влияния факторов на выживаемость. Далее использовался регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса

для выявления признаков, значимо влияющих на выживаемость. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана–Майера и сравнивалась по логарифмическому ранговому тесту. Данные представлены в виде медианы и 95 % ДИ. Многофакторный анализ заключался в построении решающих правил по методу Байеса с применением различных наборов факторов.

### Результаты и обсуждение

В исследование было включено 122 больных с метастатическими НЭН. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Исследуемые группы пациентов были однородны по возрасту, полу, статусу ECOG, индексу массы тела, статусу MGMT, локализации первичной опухоли, локализации метастазов, индексу пролиферации Ki-67, степени дифференцировки опухоли, функциональной активности, исходному уровню ХГА и сопутствующей терапии аналогами соматостатина. В группе «Араноза + капецитабин» статистически значимо чаще, чем в группе «Араноза + доксорубицин», лечение проводилось в качестве первой линии ( $p = 0,003$ ). Эффективность лечения на основе Аранозы представлена в табл. 3.

Таким образом, между группами лечения не было отличий по частоте ОЭ, КРО, симптоматического и биохимического эффектов, медиане ВБП. Достижение симптоматического и биохимического эффектов было возможно у пациентов, не получавших аналоги соматостатина на фоне химиотерапии, а также у тех, кто получал аналоги соматостатина с 1-го курса химиотерапии и имел определенные симптомы заболевания или рост ХГА на фоне их введения до начала химиотерапии.

Анализ прогностических факторов эффективности лечения больных с НЭН проведен с объединением исследуемых 4 групп с учетом сравнимой эффективности всех режимов химиотерапии.

При сравнении группы пациентов с ОЭ с группой без него выявлено, что частота ОЭ была значимо больше:

- при панкреатических НЭН: 41,1 % (23/56) против 11,1 % (6/54) при непанкреатических НЭН ( $p = 0,0008$ , отношение шансов (ОШ) 5,6; 95 % ДИ 2,0–15,2);
- метастазах в печени: 33,3 % (23/69) против 10,9 % (5/46) при экстрапеченочных метастазах с вовлечением печени или без такового ( $p = 0,01$ , ОШ 4,1; 95 % ДИ 1,4–11,8);
- наличии менее 3 метастатических зон: 32,9 % (28/85) против 5,4 % (2/37) при 3 и более зонах метастазирования ( $p = 0,001$ , ОШ 8,6; 95 % ДИ 1,9–38,3);
- отсутствии экспрессии MGMT: 45,8 % (22/48) против 3,7 % (1/27) при наличии экспрессии MGMT ( $p = 0,0001$ , ОШ 22,0; 95 % ДИ 2,8–175,5);



Таблица 2. Общая характеристика пациентов в исследовании (n = 122)

Параметр	Общий показатель (n = 122)	Араноза (n = 36)	Араноза + капецитабин (n = 30)	Араноза + темозоломид (n = 25)	Араноза + доксорубин (n = 31)
Медиана возраста (мин.—макс.), лет	55 (19–76)	55 (33–76)	57 (26–71)	56 (19–70)	48 (23–76)
<b>Пол, n ( % )</b>					
Муж.	45 (36,9)	16 (44,4)	8 (26,7)	9 (36)	12 (38,7)
Жен.	77 (63,1)	20 (55,6)	22 (73,3)	16 (64)	19 (61,3)
<b>Общее состояние по шкале ECOG, n ( % )</b>					
0–1	114 (93,4)	31 (86,1)	27 (90)	25 (100)	31 (100)
2	8 (6,6)	5 (13,9)	3 (10)	0	0
<b>Локализация первичного очага, n ( % )</b>					
Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы	56 (45,9)	16 (44,4)	13 (43,3)	11 (44)	16 (51,6)
Непанкреатические нейроэндокринные новообразования	54 (44,3)	16 (44,4)	12 (40)	13 (52)	13 (41,9)
Метастазы нейроэндокринных новообразований в печени без выявленного первичного очага	12 (9,8)	4 (11,1)	5 (16,7)	1 (4)	2 (6,5)
<b>Количество зон метастазирования, n ( % )</b>					
1–2	85 (69,7)	28 (77,8)	22 (73,3)	16 (64)	19 (61,3)
3 и более	37 (39,3)	8 (22,2)	8 (26,7)	9 (36)	12 (38,7)
<b>Распределение метастазов по зонам метастазирования, n ( % )</b>					
Печень	69 (56,6)	24 (66,7)	17 (56,7)	14 (56)	14 (45,2)
Экстрапеченочные метастазы с вовлечением печени или без него	33 (27)	8 (22,2)	9 (30)	8 (32)	8 (25,8)
Экстрапеченочные метастазы с вовлечением печени	13 (10,7)	3 (8,3)	0	3 (12)	7 (22,6)
Метастазы в лимфатических узлах	7 (5,7)	1 (2,8)	4 (13,3)	0	2 (6,5)
<b>Функциональная активность, n ( % )</b>					
Функционально активные нейроэндокринные новообразования	39 (34,5)	16 (48,5)	6 (25)	6 (24)	11 (35,5)
Функционально неактивные нейроэндокринные новообразования	74 (65,5)	17 (51,5)	18 (75)	19 (76)	20 (64,5)
<b>Предшествующее лечение, n ( % )</b>					
Хирургическое лечение	68 (55,7)	18 (50)	15 (50)	18 (72)	17 (54,8)
Химиотерапия	62 (50,8)	19 (52,8)	9 (30)	12 (48)	22 (71)
Иммунотерапия	27 (22,1)	12 (33,3)	7 (23,3)	6 (24)	2 (6,5)
Химеоэмболизация печеночной артерии	6 (4,9)	3 (8,3)	0	1 (4)	2 (6,5)
Таргетная терапия	12 (9,9)	2 (5,6)	2 (6,7)	4 (16)	4 (13)
Терапия аналогами соматостатина	55 (45,1)	18 (50)	9 (30)	13 (52)	15 (48,4)
<b>Уровень ХГА на момент начала лечения, n ( % )</b>					
Повышен	83 (76,1)	28 (80)	18 (78,3)	18 (72)	19 (73,1)
Норма	26 (23,9)	7 (20)	5 (21,7)	7 (28)	7 (26,9)
<b>Терапия пролонгированными аналогами соматостатина, n ( % )</b>					
С первого курса лечения	67 (54,9)	20 (55,6)	14 (46,7)	12 (48)	21 (67,7)
С последующих курсов лечения	10 (8,2)	3 (8,3)	3 (10,0)	2 (8)	2 (6,5)
Отсутствие терапии	45 (36,9)	13 (36,1)	13 (43,3)	11 (44)	8 (25,8)
<b>Индекс пролиферации Ki-67, n ( % )</b>					
Менее 3 %	7 (5,7)	3 (8,3)	3 (10)	0	1 (3,2)
3–20 %	87 (71,3)	25 (69,4)	18 (60)	20 (80)	24 (77,4)
Более 20 %	19 (15,6)	3 (8,3)	6 (20)	4 (16)	6 (19,4)
<b>Индекс пролиферации Ki-67, %</b>					
Медиана	10	7	12	11	15
<b>Степень дифференцировки опухоли, n ( % )</b>					
Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли	95 (77,9)	29 (80,6)	21 (70)	20 (80)	25 (80,6)
Нейроэндокринные карциномы	18 (14,8)	2 (5,6)	6 (20)	4 (16)	6 (19,4)
<b>Статус O<sup>6</sup>-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), n ( % )</b>					
Отсутствие экспрессии MGMT	48 (64)	12 (33,3)	15 (83,3)	10 (52,6)	11 (57,9)
Экспрессия MGMT	27 (36)	7 (19,4)	3 (16,7)	9 (47,4)	8 (42,1)

Таблица 3. Эффективность химиотерапии на основе Аранозы

Параметр	Режим химиотерапии				p
	Араноза (n = 36)	Араноза + капецитабин (n = 30)	Араноза + темозоломид (n = 25)	Араноза + доксорубицин (n = 31)	
Объективный эффект	33 % (12/36)	20 % (6/30)	28 % (7/25)	16 % (5/31)	0,365
СЗ сроком более 6 мес	47 % (17/36)	47 % (14/30)	36 % (9/25)	45 % (14/31)	0,333
Объективный эффект + СЗ длительностью 6 мес и более	81 % (29/36)	67 % (20/30)	64 % (16/25)	61 % (19/31)	0,242
Медиана ВБП, мес (ДИ)	15,3 (7,3–33,9)	15,8 (7,2–25,5)	17,9 (3,2–27,1)	17,9 (3,2–27,1)	0,791
Симптоматический эффект (n = 39)	100 % (16/16)	83 % (5/6)	83 % (5/6)	73 % (8/11)	0,957
Биохимический эффект (n = 83)	39 % (11/28)	44 % (8/18)	44 % (8/18)	53 % (10/19)	0,880

- достижении объективного биохимического эффекта: 54,1 % (20/37) против 6,1 % (2/33) при достижении биохимической стабилизации или прогрессирования ( $p = 0,00002$ ; ОШ 18,2; 95 % ДИ 3,8–87,6);
- проведении более 6 курсов химиотерапии на основе Аранозы: 43,9 % (25/57) против 7,7 % (5/65) при проведении менее 6 курсов лечения ( $p = 0,00001$ , ОШ 9,4; 95 % ДИ 3,3–26,8).

Другие факторы (пол, возраст, статус ECOG, индекс пролиферации Ki-67, степень дифференцировки опухоли, функциональная активность опухоли, одновременное использование с химиотерапией аналогов соматостатина, дозовая интенсивность Аранозы, исходный уровень ХГА в плазме крови, режим лечения и линия терапии) не оказали значимого влияния на частоту ОЭ.

КРО оказался статистически значимо выше:

- при метастазах в печени: 78,3 % (54/69) против 56,5 % (26/46) при экстрапеченочных метастазах с вовлечением печени или без такового ( $p = 0,01$ , ОШ 2,8; 95 % ДИ 1,2–6,3);
- наличии менее 3 метастатических зон: 78,8 % (67/85) против 54,1 % (29/37) при 3 и более зонах метастазирования ( $p = 0,005$ , ОШ 3,2; 95 % ДИ 1,4–7,3);
- проведении более 6 курсов химиотерапии на основе Аранозы: 93 % (53/57) против 52,3 % (34/65) при проведении менее 6 курсов лечения ( $p < 0,05$ , ОШ 12,1; 95 % ДИ 3,9–37,3);
- отсутствии редукции дозы Аранозы: 78,8 % (67/85) против 54,1 % (20/37) при наличии редукции дозы ( $p = 0,005$ , ОШ 3,2; 95 % ДИ 1,4–7,3);
- при ВД НЭО: 73,7 % (70/95) против 44,4 % (8/18) при НЭК ( $p = 0,03$ , ОШ 3,5; 95 % ДИ 1,2–9,9);

- отсутствии темозоломида в анамнезе (учитывались пациенты из групп Аранозы, Араноза + капецитабин и Араноза + доксорубицин, получившие химиотерапию на основе Аранозы не в первой линии): 72,7 % (32/44) против 25 % (2/8) у пациентов, ранее получавших темозоломид ( $p = 0,02$ , ОШ 8,0; 95 % ДИ 1,4–45,2).

Не выявлено влияния таких факторов, как пол, возраст, статус ECOG, индекс пролиферации Ki-67, функциональная активность опухоли, локализация первичной опухоли, одновременное использование аналогов соматостатина и химиотерапии, исходный уровень ХГА в плазме крови, биохимический эффект на лечение, режим лечения и линия терапии на КРО.

Далее было изучено влияние ряда клиничко-морфологических факторов на ВБП в объединенной группе пациентов. Эффективность химиотерапии за счет увеличения медианы ВБП значимо улучшали:

- КРО (20,5 мес против 2,9 мес;  $p < 0,05$ , ОР 2,7; 95 % ДИ 1,2–6,4);
- индекс пролиферации Ki-67  $\leq 20$  % (16,2 мес против 8,1 мес;  $p = 0,03$ , ОР 2,1; 95 % ДИ 1,2–3,7);
- ВД НЭО (17,3 мес против 3,6 мес;  $p = 0,01$ , ОР 2,3; 95 % ДИ 1,3–4,1);
- более 6 курсов химиотерапии на основе Аранозы (21,2 мес против 6,9 мес;  $p = 0,00002$ , ОР 2,5; 95 % ДИ 1,7–4,2);
- объективный биохимический эффект (26,6 мес против 8,9 мес;  $p = 0,0003$ , ОР 2,9; 95 % ДИ 1,7–5,2);
- менее 3 метастатических зон (18,6 мес против 7,3 мес;  $p = 0,01$ ; ОР 1,9; 95 % ДИ 1,2–3).

Не выявлено влияния таких факторов, как пол, возраст, статус по шкале ECOG, локализация первичной опухоли, локализация метастазов, функциональная активность опухоли, дозовая интенсивность

Аранозы, использование аналогов соматостатина во время химиотерапии, на ВБП.

На следующем этапе изучения влияния признаков на ВБП проведен многофакторный анализ. В него были включены факторы, показавшие статистически значимое влияние на ВБП во время однофакторного анализа. Прогноз течения болезни специалист оценивает до назначения терапии, поэтому в многофакторный анализ были включены следующие признаки: уровень Ki-67, линия лечения, количество зон метастазирования и статус экспрессии MGMT (табл. 4). Независимое прогностическое влияние на ВБП оказали количество зон метастазирования и статус MGMT.

**Таблица 4.** Результаты многофакторного анализа признаков, влияющих на ВБП у больных с метастатическими НЭН

Признак	p	Отношение рисков	95,0 % ДИ для отношения рисков	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Количество зон метастазирования	0,04	1,6	1,0	2,7
Статус MGMT	0,002	2,6	1,4	4,7
Ki-67 (20 %)	0,06	1,8	0,9	3,4
Линия	0,2	1,4	0,9	2,2

Для выявления значимых факторов, влияющих на ВБП больных с НЭН, проведен многофакторный анализ, который состоял в построении 2 решающих правил по данным о 119 больных с учетом 20 факторов. Из анализа были исключены 20 больных из-за отсутствия данных по ряду факторов. За основу мы выбрали однолетнюю ВБП с учетом среднего показателя ВБП. На первом этапе с учетом коэффициентов информативности было отобрано 9 наиболее важных факторов, которые значимо влияли на ВБП. Для каждой градации фактора были рассчитаны коэффициенты веса, позволяющие определить индивидуальный прогноз для больного (табл. 5).

Для определения индивидуального прогноза ВБП больного суммируются коэффициенты веса каждого признака с учетом знака. При отрицательной сумме коэффициентов вероятность благоприятного прогноза (пережить 1 год без прогрессирования заболевания) составляет 88,9 % (95 % ДИ 47,0–99,9), при положительной сумме коэффициентов вероятность неблагоприятного прогноза составляет 64,7 % (95 % ДИ 35,2–87,8).

В нашем исследовании группа пациентов с НЭК была небольшой ( $n = 18$ ). У 12 из 18 пациентов индекс пролиферации Ki-67 был менее 55 %, а у 6 – более 55 %. В 1-й подгруппе (Ki-67 = 20–55 %) ОЭ составил 25 % (3/12), КРО (ОЭ + СЗ по шкале RECIST) – 83,3 % (10/12), КРО (ОЭ + СЗ длительностью более 6 мес) – 58,3 % (7/12), медиана ВБП – 8,1 мес (95 % ДИ 3,1–18,7). Во 2-й подгруппе (Ki-67 более 55 %) ОЭ зарегистрировано не было, СЗ (по шкале RECIST) составила 33 % (2/6), СЗ длительностью более 6 мес – 0 %, ПЗ – 67 % (4/6), медиана ВБП – 1,9 мес (95 % ДИ 1,4–2,9) (табл. 6).

**Таблица 5.** Коэффициенты веса для расчета индивидуального прогноза выживаемости без прогрессирования

№	Фактор	Градация	Коэффициент веса
1	Количество зон метастазирования	1–2	–47
		3 и более	125
2	Количество курсов химиотерапии, курс	≤ 6	67
		> 6	–60
3	Индекс пролиферации Ki-67, %	≤ 10	–48
		> 10	54
4	Биохимический ответ	Полный эффект + частичный эффект	–74
		Стабилизация заболевания + прогрессирование заболевания	49
5	Локализация метастазов	Печеночные метастазы	–41
		Экстрапеченочные метастазы с вовлечением печени или без него	67
6	Дифференцировка опухоли	Высокая	–16
		Низкая	82
7	Линия лечения	Первая	–29
		Последующие	29
8	Возраст, лет	< 55	27
		> 56	–30
9	Локализация первичной опухоли	Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы	5
		Непанкреатические нейроэндокринные новообразования	–5

Таким образом, между группами пациентов с индексом пролиферации Ki-67, равным 20–55 %,

Таблица 6. Эффективность лечения пациентов с НЭК в соответствии с индексом Ki-67

Показатель	Индекс пролиферации Ki-67				p	Отношение рисков (95 % ДИ)
	20–55 % (n = 12)		Более 55 % (n = 6)			
	1-я линия	Последующие линии	1-я линия	Последующие линии		
Частичный эффект	—	3	—	—	0,5	—
Контроль роста опухоли	1	6	—	—	0,04	2,2 (1,2–4,2)
Медиана выживаемости без прогрессирования (95 % ДИ), мес	8,1 (3,1–18,7)		1,9 (1,4–2,9)		0,03	4,5 (1,1–17,4)

и с Ki-67, составляющим более 55 %, различия в частоте ОЭ были статистически не значимы ( $p = 0,5$ ), в то время как КРО (ОЭ + СЗ длительностью более 6 мес) и медиана ВВП были значимо больше в 1-й группе: 58 против 0 % ( $p = 0,04$ , ОР 2,2; 95 % ДИ 1,2–4,2) и 8,1 мес против 1,9 мес ( $p = 0,03$ , ОР 4,5; 95 % ДИ 1,1–17,4) соответственно. Поэтому режимы на основе Аранозы могут быть рекомендованы пациентам с НЭК с индексом пролиферации Ki-67 от 20 до 55 % в первой и последующих линиях лечения. В группе пациентов с Ki-67 более 55 % режимы с Аранозой были неэффективными. Однако следует учитывать, что в работе группа пациентов с НЭК была небольшой.

### Заключение

Таким образом, эффективность комбинаций с Аранозой («Араноза + капецитабин», «Араноза + темозоломид» и «Араноза + доксорубин») не отличается от эффективности Аранозы в монорежиме. Результаты нашего исследования по изучению предиктивных и прогностических факторов в большей степени согласуются с данными литературы. В дальнейшем необходимо продолжить их изучение на большей выборке пациентов с ограничением критериев включения, с учетом большой гетерогенности группы НЭН, чтобы определить подгруппу больных, которые могут получить максимальную пользу от проводимого лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Falconi M., Bartsch D., Eriksson B. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95:120–34. DOI: 10.1159/000335587.
- Alsina M., Marcos-Gragera R., Capdevila J. et al. Neuroendocrine tumors: A population-based study of incidence and survival in Girona province 1994–2004. *Cancer Epidemiology* 2011;35:49–54. DOI: 10.1016/j.canep.2011.05.011. PMID: 21840785.
- Lawrence B., Gustafsson B., Chan J. et al. The Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011;40:1–18. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.12.005. PMID: 21349409.
- Kloppel G., Perren A., Heitz P. et al. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004;1014:13–27. PMID: 15153416.
- Travis W., Brambilla E., Burke A., Marx A. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol* 2015 Sep; 10(9):1240–2. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000663. PMID: 26291007.
- Cheng P., Saltz L. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* 1999;86:944–8. PMID 10491519.
- Ekeblad S., Sundin A., Janson E. et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986–91. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2053. PMID: 17505000.
- Fjallskog M., Janson E., Falkmer U. et al. Treatment with combined streptozotocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology* 2008;88:53–8. DOI: 10.1159/000117575.
- Gonzalez M., Biswas S., Clifton L. et al. Treatment of neuroendocrine tumours with infusional 5-fluorouracil, folinic acid and streptozocin. *Br J Cancer* 2003;89:455–6. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601167. PMID: 12888810.
- Kouvaraki M., Ajani J., Hoff P. et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004;22(23):4762–71. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.024. PMID: 15570077.
- McCollum A., Kulke M., Ryan D. et al. Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. *Am J Clin Oncol* 2004;27(5):485–488. PMID: 15596916.
- Ramanathan R., Cnaan A., Hahn R. et al. Phase II trial of dacarbazine



- (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol* 2001;12:1139–43. PMID: 11583197.
13. Saif M., Kaley K., Brennan M. et al. A retrospective study of capecitabine/temozolomide (CAPTEM) regimen in the treatment of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) after failing previous therapy. *JOP* 2013;14(5):498–501. PMID: 24018594.
14. Sarker D., Williams M., Hochhauser D. et al. 5-Fluorouracil, cisplatin and streptozocin (FCiSt): an effective new regimen for advanced pancreatic neuroendocrine tumours. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*. 2004; Abstr. 100.
15. Strosberg J., Fine R., Choi J. et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117:268–75. DOI: 10.1002/cncr.25425. PMID: 20824724.
16. Turner N., Strauss S., Sarker D. et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2010;102:1106–12. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605618. PMID: 20234360.
17. Crona J., Fanola I., Lindholm D. et al. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology* 2013;98(2):151–5. DOI: 10.1159/000354760. PMID: 23969949.
18. Sun W., Lipsitz S., Catalano P. et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005;23:4897–904. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.616. PMID: 16051944.
19. Chan J., Stuart K., Earle C. et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2963–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.3147. PMID: 22778320.
20. Sorbye H., Welin S., Langer S. et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24:152–60. DOI: 10.1093/annonc/mds276.
21. Fjallskog M., Granberg D. et al. Treatment with Cisplatin and Etoposide in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Cancer* 2001;92:1101–7. PMID: 11571721.