

Для цитирования: Емельянова Г.С., Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Коломейцева А.А., Кузнецова А.А., Кузьминов А.Е., Феденко А.А. Перспективы использования бевацизумаба при НЭО. Клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 100–104. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-100-104.

For citation: Emelianova G.S., Orel N.F., Gorbunova V.A., Kolomeytseva A.A., Kuzminov A.E., Kuznetsova A.A., Fedenko A.A. Perspectives on use of bevacizumab in patients with neuroendocrine tumors. Case report. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (6): 100–104. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-6-100-104.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЕВАЦИЗУМАБА ПРИ НЭО. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Г.С. Емельянова<sup>1</sup>, Н.Ф. Орел<sup>2,3</sup>, В.А. Горбунова<sup>3</sup>, А.А. Коломейцева<sup>2</sup>,  
А.А. Кузнецова<sup>2</sup>, А.Е. Кузьминов<sup>2</sup>, А.А. Феденко<sup>2</sup>**

ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>1</sup>

127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1. E-mail: docgalina@mail.ru<sup>1</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>2</sup>

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23<sup>2</sup>

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>3</sup>

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1<sup>3</sup>

### Аннотация

Диссеминированные высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО) характеризуются слабой чувствительностью к химиотерапии, и для лечения этих больных в основном применяют биотерапию и таргетные препараты. Стандарты 2-й и последующих линий лечения до настоящего времени не разработаны. Таргетный препарат бевацизумаб из группы VEGFR блокаторов активно изучается при высокодифференцированных НЭО. Для высокодифференцированных НЭО показано, что повышение экспрессии VEGF связано с метастазированием и уменьшением выживаемости без прогрессирования.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, бевацизумаб.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, которые могут встречаться в любом органе. Наиболее часто поражается желудочно-кишечный тракт, на втором месте – бронхопульмональные карциномы. Заболеваемость НЭО ЖКТ и поджелудочной железы составляет 2–3 случая на 100 000 населения в год. За последние 20 лет в мире отмечен рост заболеваемости НЭО всех локализаций. Наиболее эффективным для этой группы больных является хирургическое лечение. Однако достаточно часто на момент установления диагноза выявляется диссеминированный процесс, что связано с различными симптомами, характерными для других заболеваний и затрудняющими своевременную диагностику. Выбор лекарственного лечения зависит от степени дифференцировки опухоли (высокодифференцированные НЭО – G1, G2 и низкодифференцированные – G3), а также от наличия какого-либо гормонального синдрома (карциноидный, АКТГ и др.). При гормонально активных опухолях показаны аналоги соматостатина

(октреотид и ланреотид), которые в определенных дозах также обладают антипролиферативным действием и используются в лечении высокодифференцированных НЭО.

Диссеминированные высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли характеризуются слабой чувствительностью к химиотерапии, и для лечения этих больных в основном применяют биотерапию (продолжительные аналоги соматостатина и  $\alpha$ -интерфероны) и таргетные препараты (эверолимус при всех локализациях, сунитиниб при НЭО поджелудочной железы). Стандарты 2-й и последующих линий лечения до настоящего времени не разработаны. При низкодифференцированных нейроэндокринных опухолях методом выбора является цитотоксическая терапия, которая также используется при НЭО G2 (при Ki67 более 10 %) и при большой опухолевой нагрузке.

Таргетный препарат бевацизумаб из группы VEGFR блокаторов активно изучается при высокодифференцированных НЭО. Для высокодифференцированных НЭО показано, что повышение

экспрессии VEGF связано с метастазированием и уменьшением выживаемости без прогрессирования [1]. В некоторых исследованиях было показано, что использование комбинации с бевацизумабом увеличивает как выживаемость без прогрессирования, так и общую выживаемость, а также позволяет достичь длительной стабилизации процесса с контролем карциноидного синдрома [2–4].

Berruty et al. [5] применяли бевацизумаб при НЭО в комбинации с капецитабином (в метрономном режиме) и октреотидом. Частичный эффект достигнут у 17,8 % больных, медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,9 мес, общая выживаемость не достигнута. Отмечена хорошая переносимость. В другом исследовании Mitru et al. [6] изучали эффективность и переносимость бевацизумаба в комбинации с капецитабином у 49 больных высокодифференцированными НЭО ЖКТ (Ki67 <15 %), не получавших до этого химиотерапию. Бевацизумаб вводился в дозе 7,5 мг/кг 1 раз в 3 нед, капецитабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день, в 1–14-й дни, интервал 21 день, в течение 6–24 мес. Медиана ВБП составила 23,4 мес, ЧЭ – 18 %, стабилизация – 70 %, 2-летняя выживаемость без прогрессирования – 85 %. Профиль токсичности был благоприятным, из побочных явлений III–IV ст. отмечены: гипертония (31 %), диарея (14 %) и ладонно-подошвенный синдром (10 %). J. Yao et al. в рандомизированном исследовании изучали эффективность бевацизумаба в сочетании с октреотидом по сравнению с  $\alpha$ -интерфероном в сочетании с октреотидом при НЭО. Частота объективных ответов у больных, получавших бевацизумаб, составила 18 %. При назначении интерферона объективных ответов получено не было, лучшая ВБП в течение 18 нед лечения в группе бевацизумаба составила 95 %, в группе интерферона – 68 % [4].

При постоянном оптимально подобранном лечении 5-летняя выживаемость при НЭО в странах Восточной Европы (без России) составляет 38 %, медиана выживаемости – 3,3 года, в странах Северной Европы 5-летняя выживаемость – 60 %, медиана выживаемости – 9,2 года [7]. В России такие данные отсутствуют.

Приводим пример длительного применения бевацизумаба в сочетании с аналогами соматостатина у больной с диссеминированной НЭО тонкой кишки с длительным анамнезом лекарственного лечения.

### Клинический случай

Пациентка М., 59 лет, с 2004 г. наблюдалась по месту жительства по поводу объемного образования в правой доле печени, которое расценивалось как гемангиома. В январе 2007 г. по данным КТ отмечено значительное увеличение размеров опухоли, в связи с чем направлена для дообследования в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где для уточнения диагноза 05.06.2007 выполнена лапаротомия.

Интраоперационно выявлена опухоль в стенке тонкой кишки по брыжеечному краю, размерами 1,5×3 см, опухолевый узел в брыжейке тонкой кишки, диаметром до 5 см, а также в печени в проекции 5–8–7 сегментов – очаг размером до 15 см, в 3-м сегменте по диафрагмальной поверхности – до 1,5 см. Выполнена операция в объеме резекции подвздошной кишки, удаления очага в брыжейке тонкой кишки, правосторонней гемигепатэктомии, атипичной резекции 3-го сегмента печени. По результатам иммуногистохимического исследования установлен диагноз: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль, Ki67 – 12 % (в метастазах в печени Ki67 – 8 %) (G2) с умеренно позитивным статусом рецепторов соматостатина 2А типа. Больная находилась под динамическим наблюдением в течение 2 лет без признаков прогрессирования заболевания.

В июне 2009 г. стали определяться очаговые образования гиперэхогенной структуры в левой доле печени: в S4 – 0,6 и 0,9 см; в S4–3 – 2,9×2,2 см; в S3 – 1,0 см; в S2 – 0,9 и 0,8 см. Начата химиотерапия по схеме Араноза (Арабинопиранозилметилнитрозомочевина) – 500 мг/м<sup>2</sup> в 1–2-й день + Капецитабин – 2000 мг/м<sup>2</sup> в сутки, в 2–15-й день + аналоги соматостатина – 20 мг, 1 раз в 28 дней. С июля по сентябрь 2009 г. проведено 4 курса I линии полихимиотерапии (ПХТ) с положительной динамикой в рамках стабилизации. В связи с отсутствием препарата с октября 2009 г. пациентка получила 3 курса ПХТ по схеме XELOX (Араноза заменена на Оксалиплатин) со стабилизацией опухолевого процесса. Суммарно было проведено 7 курсов I линии ПХТ, после чего продолжена терапия аналогами соматостатина.

В апреле 2010 г. отмечено прогрессирование заболевания, по поводу чего пациентка получила 1 курс ПХТ по схеме Иринотекан + Темозоломид и 3 курса монокимиотерапии темозоломидом (в связи с токсичностью Иринотекан в дальнейшем не использовался), осложнившиеся тромбоцитопенией IV ст. После восстановления показателей крови с октября 2010 г., в течение 9 мес получала  $\alpha$ -интерферон – 3 млн Ед 3 раза в нед, на фоне лечения аналогами соматостатина. Терапия интерфероном была завершена в июле 2011 г. в связи с неудовлетворительной переносимостью (астения III ст.). Проводилась терапия аналогами соматостатина по 30 мг 1 раз в 28 дней. В июле 2012 г. прогрессирование болезни – рост метастазов в печени (ВБП – 27 мес). С июля 2012 г. принимала эверолимус по 10 мг в день на фоне терапии аналогами соматостатина в дозе 30 мг. На 3-й нед приема развился стоматит II ст., лечение приостанавливалось на 1 нед. В дальнейшем продолжала прием эверолимуса по 10 мг через день. На фоне приема препарата в мае 2013 г. развился острый цистит, потребовавший госпитализации и приема антибиотиков. Прием эверолимуса был

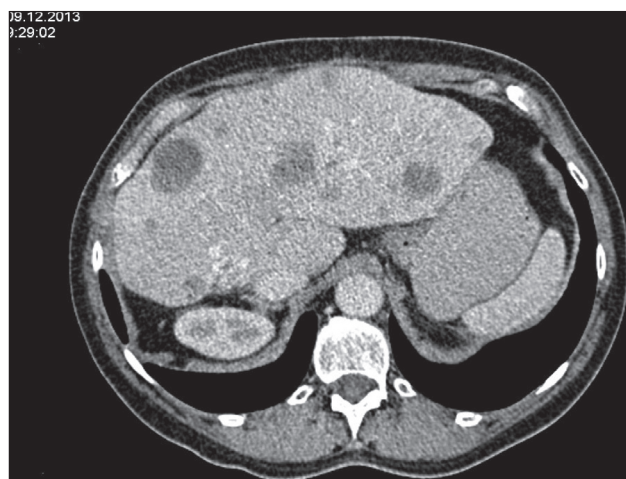


Рис. 1. КТ органов брюшной полости, декабрь 2013 г.

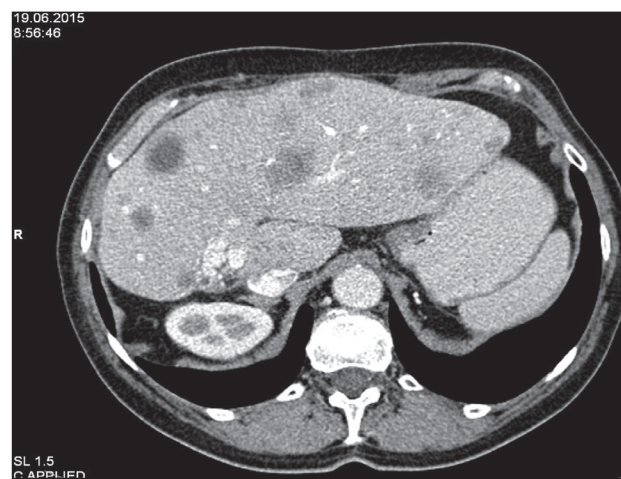


Рис. 2. КТ органов брюшной полости, июнь 2015 г.

приостановлен на 3 нед. Максимальный достигнутый эффект – стабилизация (ВБП – 17 мес).

В декабре 2013 г. по данным КТ органов брюшной полости зарегистрировано прогрессирование заболевания (рис. 1): множественные метастазы в обеих долях печени увеличились в размерах, так, наиболее крупные очаги: в S4 – с 2,8 см до 3,3 см в диаметре, на границе S2 и S4 – с 2,4 см до 3,0 см в диаметре, по передней поверхности S3 – с 1,7 см до 2,0 см. Другие множественные метастазы в печени также увеличились в размерах.

Отмечен рост уровня хромогранина А в крови до 84,2 Ед/л (ранее – 48,3 Ед/л, при норме до 18 Ед/л). Назначена IV линия лечения – темозоломид в метронном режиме по 100 мг ежедневно + бевацизумаб 7,5 мг/кг каждые 3 нед. Лечение переносила с явлениями тошноты I–II ст. После 5 мес лечения по данным УЗИ – положительная динамика в рамках стабилизации, в анализах крови – снижение уровня хромогранина А до 76,8 Ед/л. При обследовании в июне 2015 г. – признаков прогрессирования опухолевого процесса не выявлено (рис. 2).

Стабилизация сохранялась в течение 22 мес до октября 2015 г., когда по данным КТ отмечен

рост очагов в печени. Назначена реиндукция I линии: Араноза – 500 мг/м<sup>2</sup>, в 1–3-й день, внутривенно струйно; продолжены Бевацизумаб 7,5 мг/кг каждые 3 нед и аналоги соматостатина 40 мг 1 раз в 28 дней. Первый курс осложнился развитием тромбоцитопении IV ст., очередной курс ПХТ был отложен на 4 нед. Последующие 2–6-й курсы ПХТ проведены с редукцией дозы Аранозы на 25 % – до 375 мг/м<sup>2</sup>. Лечение переносила с гематологической токсичностью I ст. (тромбоцитопения – I ст., анемия – I ст.). При контрольном обследовании после 3-го и 6-го курсов ПХТ – стабилизация опухолевого процесса. С мая 2016 г. по настоящее время проводится поддерживающая терапия бевацизумабом 7,5 мг/кг и аналогами соматостатина в дозе 40 мг 1 раз в 28 дней (ВБП – 18 мес).

### Заключение

Бевацизумаб в настоящее время не входит в рекомендации по лечению НЭО. Необходимость выбора оптимальных комбинаций, которые могут использоваться при всех локализациях высокодифференцированных НЭО, делает актуальным проведение дальнейших клинических исследований по изучению бевацизумаба в лечении этих больных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang J., Jia Z., Li Q., Wang L., Rashid A., Zhu Z., Evans D.B., Vauthey J.N., Xie K., Yao J.C. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2007 Apr 15; 109 (8): 14708–86.
2. Koumariou A., Kaltsas G. Bevacizumab Plus Temozolomide: A Novel Treatment Option for Advanced Neuroendocrine Tumors? *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1; 31 (7): 975–6. doi: 10.1200/JCO.2012.45.7523.
3. Chan J.A., Stuart K., Earle C.C., Clark J.W., Bhargava P., Miksad R., Blaszkowsky L., Enzinger P.C., Meyerhardt J.A., Zheng H., Fuchs C.S., Kulke M.H. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20; 30 (24): 2963–8. doi: 10.1200/JCO.2011.40.3147.
4. Yao J.C., Phan A., Hoff P.M., Chen H.X., Charnsangavej C., Yeung S.C., Hess K., Ng C., Abbruzzese J.L., Ajani J.A. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated

interferon alpha-2b. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10; 26 (8): 1316–23. doi: 10.1200/JCO.2007.13.6374.

5. Berruti A., Fazio N., Ferrero A., Brizzi M.P., Volante M., Nobili E., Tozzi L., Bodei L., Torta M., D'Avolio A., Priola A.M., Birosco N., Amoroso V., Biasco G., Papotti M., Dogliotti L. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the xelbevoct study. *BMC Cancer*. 2014 Mar 14; 14: 184. doi: 10.1186/1471-2407-14-184.

6. Mitry E., Walter T., Baudin E., Kurtz J.E., Ruszniewski P., Dominguez-Tinajero S., Bengrine-Lefevre L., Cadiot G., Dromain C., Farace F., Rougier P., Ducreux M. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) – a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer*. 2014 Dec; 50 (18): 3107–15. doi: 10.1016/j.ejca.2014.10.001.

7. Abstracts of the 13<sup>th</sup> Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease. 2016 March 9–11; Barcelona, Spain.

Поступила 25.07.17  
Принята в печать 7.09.17



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Емельянова Галина Сергеевна**, ассистент кафедры онкологии ФПДО, ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: docgalina@mail.ru. SPIN-код: 7407-1472.

**Орел Надежда Фёдоровна**, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9394-7931.

**Горбунова Вера Андреевна**, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). AuthorID: 140308.

**Коломейцева Алина Андреевна**, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1893-8316.

**Кузнецова Анна Алексеевна**, аспирант отделения химиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

**Кузьминов Александр Евгеньевич**, научный сотрудник отделения клинических биотехнологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия).

**Феденко Александр Александрович**, заведующий отделением химиотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 9487-7668.

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить**

## PERSPECTIVES ON USE OF BEVACIZUMAB IN PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS. CASE REPORT

**G.S. Emelianova<sup>1</sup>, N.F. Orel<sup>2,3</sup>, V.A. Gorbunova<sup>2</sup>, A.A. Kolomeytseva<sup>2</sup>,  
A.A. Kuznetsova<sup>2</sup>, A.E. Kuzminov<sup>2</sup>, A.A. Fedenko<sup>2</sup>**

Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia<sup>1</sup>  
20, p. 1, Delegatskaya St., 127473-Moscow, Russia. E-mail: docgalina@mail.ru<sup>1</sup>  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia<sup>2</sup>  
23, Kashirskoskoe highway, 115478-Moscow, Russia<sup>2</sup>  
Russian Medical Academy of Continued Professional Education, Moscow, Russia<sup>3</sup>  
2/1, Barricadnaya, 125993-Moscow, Russia<sup>3</sup>

### Abstract

Advanced well differentiated neuroendocrine tumors (NET) have poor sensitivity to chemotherapy. Biotherapy and targeted therapy are the main treatment options for these patients. Approaches to the 2nd and subsequent lines of treatment have not been developed to date. VEGFR blocker bevacizumab is actively studied in well differentiated NET. For well differentiated NET, it has been shown that an increase in VEGF expression is associated with metastasis and decrease in progression-free survival.

**Key words:** neuroendocrine tumors, bevacizumab.

### REFERENCES

1. Zhang J., Jia Z., Li Q., Wang L., Rashid A., Zhu Z., Evans D.B., Vauthey J.N., Xie K., Yao J.C. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2007 Apr 15; 109 (8): 14708–86.
2. Koumarianou A., Kaltsas G. Bevacizumab Plus Temozolomide: A Novel Treatment Option for Advanced Neuroendocrine Tumors? *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1; 31 (7): 975–6. doi: 10.1200/JCO.2012.45.7523.
3. Chan J.A., Stuart K., Earle C.C., Clark J.W., Bhargava P., Miksad R., Blaszkowsky L., Enzinger P.C., Meyerhardt J.A., Zheng H., Fuchs C.S., Kulke M.H. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20; 30 (24): 2963–8. doi: 10.1200/JCO.2011.40.3147.
4. Yao J.C., Phan A., Hoff P.M., Chen H.X., Charnsangavej C., Yung S.C., Hess K., Ng C., Abbruzzese J.L., Ajani J.A. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10; 26 (8): 1316–23. doi: 10.1200/JCO.2007.13.6374.
5. Berruti A., Fazio N., Ferrero A., Brizzi M.P., Volante M., Nobili E., Tozzi L., Bodei L., Torta M., D'Avolio A., Priola A.M., Birocco N., Amoroso V., Biasco G., Papotti M., Dogliotti L. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the xelbevoct study. *BMC Cancer*. 2014 Mar 14; 14: 184. doi: 10.1186/1471-2407-14-184.
6. Mitry E., Walter T., Baudin E., Kurtz J.E., Ruszniewski P., Dominguez-Tinajero S., Bengrine-Lefevre L., Cadiot G., Dromain C., Farace F., Rougier P., Ducreux M. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) – a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer*. 2014 Dec; 50 (18): 3107–15. doi: 10.1016/j.ejca.2014.10.001.
7. Abstracts of the 13<sup>th</sup> Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease. 2016 March 9–11; Barcelona, Spain.

Received 25.07.17  
Accepted 7.09.17

ABOUT THE AUTHORS

**Galina S. Emelyanova**, Lecturer, Department of Oncology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). E-mail: docgalina@mail.ru. SPIN-code: 7407-1472.

**Nadezhda F. Orel**, MD, Leading Researcher, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Cancer Center, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia). SPIN-code: 9304-7931.

**Vera A. Gorbunova**, MD, Leading Researcher, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Cancer Center (Moscow, Russia). AuthorID: 1403082.

**Alina A. Kolomeitseva**, MD, Leading Researcher, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Cancer Center (Moscow, Russia). SPIN-code: 1893-8316.

**Anna A. Kuznetsova**, MD, postgraduate, Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Cancer Center (Moscow, Russia).

**Andrey E. Kuzminov**, Researcher, Department of Clinical Biotechnologies, N.N. Blokhin National Medical Cancer Center (Moscow, Russia).

**Alexandr A. Fedenko**, MD, Head of Chemotherapy Department, N.N. Blokhin National Medical Cancer Center (Moscow, Russia). SPIN-code: 9487-7668.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**