

# Возможности применения сунитиниба

## ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. МАРКОВИЧ<sup>1</sup>, А.А. КУЗНЕЦОВА<sup>1</sup>, В.А. ГОРБУНОВА<sup>1</sup>, Н.Ф. ОРЕЛ<sup>2</sup>, А.С. ОДИНЦОВА<sup>1</sup>, Г.С. ЕМЕЛЬЯНОВА<sup>3</sup>, А.Е. КУЗЬМИНОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

### Информация об авторах:

**Маркович Алла Анатольевна** – к.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения амбулаторных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(499) 324-24-24; e-mail: a-markovich@yandex.ru

**Кузнецова Анна Алексеевна** – врач-онколог научно-консультативного отделения амбулаторных методов диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(499) 324-24-24; e-mail: misuenno@gmail.com

**Горбунова Вера Андреевна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии научно-исследовательского института клинической онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(499) 324-24-24; e-mail: veragorbounova@mail.ru

**Орел Надежда Федоровна** – д.м.н., профессор кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(499) 324-24-24; e-mail: orel.nad@yandex.ru

**Однцова Анастасия Сергеевна** – к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии научно-исследовательского института клинической онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; тел.: +7(499) 324-24-24; e-mail: odincova.anastas@mail.ru

**Емельянова Галина Сергеевна** – ассистент кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(499) 324-24-24; e-mail: docgalina@mail.ru

**Кузьминов Александр Евгеньевич** – к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии №1 научно-исследовательского института клинической онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: a-markovich@yandex.ru; тел.: +7(499) 324-24-24; e-mail: alexkouzminov@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

Оценена эффективность лечения и профиль токсичности у 33 пациентов с высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями НЭО (G1, G2), получавших терапию сунитинибом в различных дозовых режимах. У 24 пациентов (72,7%) достигнута стабилизация болезни, у 1 пациента (3%) – частичный эффект. Эффективность лечения не зависела от применяемого дозового режима. Профиль токсичности соответствовал данным международных исследований.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, сунитиниб, профиль безопасности

**Для цитирования:** Маркович А.А., Кузнецова А.А., Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Однцова А.С., Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е. Возможности применения сунитиниба при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. *Медицинский совет*. 2019; 10: 115-119. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-115-119>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Potential for use sunitinib

## IN PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

Alla A. MARKOVICH<sup>1</sup>, Anna A. KUZNETSOVA<sup>1</sup>, Vera A. GORBUNOVA<sup>1</sup>, Nadezhda F. OREL<sup>2</sup>, Anastasiya S. ODINTSOVA<sup>1</sup>, Galina S. EMELIANOVA<sup>3</sup>, Aleksandr E. KUZMINOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, b. 1

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St., b. 1

**Author credentials:**

**Markovich Alla Anatolyevna** – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific Advisory Department of Outpatient Diagnostic and Treatment Methods Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(499) 324-24-24; e-mail: a-markovich@yandex.ru

**Kuznetsova Anna Alekseevna** – oncologist, Senior Researcher, Scientific Advisory Department of Outpatient Diagnostic and Treatment Methods Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(499) 324-24-24; e-mail: misuenno@gmail.com

**Gorbunova Vera Andreevna** – Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Department of Chemotherapy, Clinical Cancer Research

Institute Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(499) 324-24-24; e-mail: veragorbounova@mail.ru

**Orel Nadezhda Federovna** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(499) 324-24-24; e-mail: orel.nad@yandex.ru

**Odintsova Anastasiya Sergeevna** – Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Chemotherapy, Clinical Cancer Research Institute Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian

Federation; tel.: +7(499) 324-24-24; e-mail: odincova.anastas@mail.ru

**Emelyanova Galina Sergeevna** – Dr. of Sci. (Med.), teaching assistant, Chair for Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(499) 324-24-24; e-mail: docgalina@mail.ru

**Kuzminov Aleksandr Evgenyevich** – Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Chemotherapy No. 1, Clinical Cancer Research Institute Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: a-markovich@yandex.ru; tel.: +7(499) 324-24-24; e-mail: alexkouzminov@mail.ru

**ABSTRACT**

The treatment efficacy and toxicity profile was evaluated in 33 patients with highly differentiated neuroendocrine tumors NEO (G1, G2), who received sunitinib therapy in various dose regimens. Stable disease was achieved in 24 patients (72.7%), partial effect in 1 patient (3%). The efficacy of treatment did not depend on the used dose regimen. The toxicity profile was consistent with international study data.

**Keywords:** neuroendocrine tumors, sunitinib, safety profile

**For citing:** Markovich A.A., Kuznetsova A.A., Gorbunova V.A., Orel N.F., Odintsova A.S., Emelyanova G.S., Kuzminov A.E. Potential for use sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 10: 115-119. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-115-119>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**ВВЕДЕНИЕ**

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) ЖКТ и поджелудочной железы характеризуются высокой васкуляризацией, что обусловлено гиперэкспрессией VEGF и тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1), фактора роста стволовых клеток (c-KIT) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Активация VEGF приводит к росту эндотелия, миграции и увеличению проницаемости ранее существовавших сосудов, мобилизации эндотелиальных клеток из костного мозга к участкам неоангиогенеза. Современные методы лечения учитывают особенности ангиогенеза опухолей, что позволяет использовать для лечения диссеминированных высококодифференцированных (G 1, 2) НЭО таргетные препараты [1].

Сунитиниб – пероральный мультитаргетный препарат. Препарат необратимо блокирует киназы, ассоциированные с ростом, пролиферацией и метастазированием, включая KIT, PDGFR- $\alpha$  и - $\beta$ , VEGFR-1–3, рецептор к fms-подобной тирозинкиназе-3 и рецептор, кодируемый протонкогеном RET [2]. Обладает противоопухолевым и антиангиогенным эффектом (в том числе при почечноклеточном раке и гастроинтестинальных стромальных опухолях). В доклинических и клинических исследованиях

сунитиниб показал свою эффективность при панкреатических НЭО.

В 2008 г. Veumont и соавт. представили результаты исследования 2-й фазы, в котором 106 ранее предлеченным пациентам с НЭО ПЖ проводилась терапия Сунитинибом. Объективный эффект в виде частичного ответа был достигнут лишь у 10%, однако у 80% зарегистрирована стабилизация болезни. Медиана времени до прогрессирования (ВДП) – 40 недель, годовая выживаемость – 82,8% [3].

В многонациональном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы, выполненном Raymond [4] и соавт., 171 пациент с метастатическими или неоперабельными высококодифференцированными НЭО ПЖ получали сунитиниб в дозе 37,5 мг внутрь ежедневно или плацебо. В группе сунитиниба выявлено статически значимое увеличение ВБП (11,4 месяца против 5,5), а также общей выживаемости (9 смертей против 21). Исследование было завершено досрочно в связи с большим количеством осложнений и смертей в группе плацебо, низкой ВБП. На основании этого исследования препарат был зарегистрирован для диссеминированных или неоперабельных НЭО ПЖ. Эффективность ингибиторов тирозинкиназ при непанкреатических НЭО не доказана [5].

В дальнейшем Raymond и соавт. [6, 7] провели исследование 4-й фазы (NCT01525550) при прогрессирующих, высокодифференцированных, неоперабельных или диссеминированных НЭО ПЖ. Пациенты также получали сунитиниб в дозе 37,5 мг в день ежедневно. Медиана ВБП, полученная исследователями, составила 13,2 месяца, а частота объективных ответов – 24,5%. Эти результаты подтверждают ранее полученные результаты в исследовании 3 фазы.

В 2010 и 2011 гг. препарат был зарегистрирован в Европе и США, а в 2013 г. – и в РФ для терапии неоперабельных НЭО ПЖ в режиме 37,5 мг внутрь ежедневно [9]. Ранее препарат был также зарегистрирован для лечения пациентов со светлоклеточным раком почки [8] и GIST в дозе 50 мг/сут внутрь – 4 недели, 2 недели – перерыв.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании проанализирована группа из 33 пациентов, получавших сунитиниб. Среднее время наблюдения за больными составило  $24,5 \pm 15,2$  месяцев (от 2 до 62,5 месяцев, медиана 23,5 месяца). Большинство пациентов были женщины – 23 (69,7%) больных. Средний возраст составил 55 лет, с диапазоном от 23 до 70 лет. У всех пациентов диагноз был подтвержден морфологически. У большинства пациентов первичный очаг локализовался в поджелудочной железе (31 пациент (94%)), у 1 (3%) пациентки была НЭО почки, еще у 1 (3%) больного – первичный очаг не был выявлен, однако по данным ИГХ первичный очаг локализовался в панкреатодуоденальной зоне.

При оценке общего состояния по шкале ВОЗ перед началом терапии большинство пациентов имели ECOG-статус 0 и 1, соответственно, у 16 (48,5%) и 14 (42,4%) пациентов. У 3 (9,1%) пациентов на момент начала терапии ECOG-статус был 2.

По морфологической и иммуногистохимическим характеристикам 94% пациентов имели опухоли G2, G1 был у 1 (3%) пациента, G3 – у 1 (3%) больного. У 1 пациента *ki67* составил 35% (G3), однако, учитывая пограничное значение *ki67*, клиническую картину (длительность лечения более 2 лет – 26 мес.) и локализацию опухоли в поджелудочной железе, была назначена терапия сунитинибом. У 24 (72,7%) пациентов были функционирующие НЭО с клиническими и/или лабораторными проявлениями карциноидного синдрома. Клинические симптомы были у 2 (6,1%) пациентов, повышение биохимических маркеров – у 13 (39,4%), сочетание клинических симптомов и повышения маркеров отмечено у 9 (27,3%) пациентов.

Предшествующая терапия включала оперативное и лекарственное лечение: 16 (48,5%) пациентам ранее было выполнено хирургическое вмешательство, 26 пациентам (78,8%) проводилась химиотерапия,  $\alpha$ -интерфероны получали 10 (30,3%) больных, аналоги соматостатина – 22 (24,4%). 11 (33,3%) пациентов ранее получали таргетную терапию эверолимусом, 1 пациентка – бевацизумабом. Лекарственную терапию ранее не получали лишь 7 пациентов.

Большинство пациентов до начала лечения сунитинибом получали аналоги соматостатина – 23 (69,7%): в дозе 2–30 мг 1 раз в 28 дней – 16 больных, в дозе более 40 мг – 7 (21,2%). Не получали терапию аналогами соматостатина ни на одном из этапов лечения 7 (21,2%) пациентов.

В нашем исследовании сунитиниб в качестве 1-й линии лечения получали 5 пациентов, 2-й – 14, 3-й – 6, 4-й и последующих – 8 пациентов.

Поскольку в плане обеспечения пациентов онкологическими препаратами более доступной формой сунитиниба являлась лекарственная форма по 50 мг в капсуле, зачастую больным по месту жительства препарат выделялся именно в такой лекарственной форме, и в этих случаях режим лечения соответствовал режиму, применяемому при лечении рака почки, – по 50 мг внутрь ежедневно 4 недели, 2 недели – перерыв.

11 из 33 пациентов получали лечение в стандартной дозе по 37,5 мг. В связи с появлением нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии сунитинибом у 5 больных произведена редукция дозы до 25 мг внутрь ежедневно.

17 пациентов в связи с отсутствием дозировки 12,5 мг в аптеке получали лечение по схеме – 50 мг внутрь ежедневно в течение 4 недель, 2 недели – перерыв. После появления нежелательных явлений 11 пациентам доза препарата была редуцирована: 4 – до стандартной дозы 37,5 мг, 9 – до 25 мг ежедневно длительно.

5 пациентов получали исходно редуцированную дозу по 25 мг внутрь ежедневно длительно: 3 доза была снижена в связи с отсутствием препарата в аптеке, 2 – в связи с наличием сопутствующей патологии.

Из 33 пациентов 11 (33,3%) получали сунитиниб в дозе 37,5 мг ежедневно внутрь; 17 (51,5%) – в дозе 50 мг и 5 (15,2%) больных получили лечение в исходно редуцированной дозе – 25 мг ежедневно внутрь. Редукция дозы в процессе лечения была произведена у 18 (54,5%) больных (табл.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

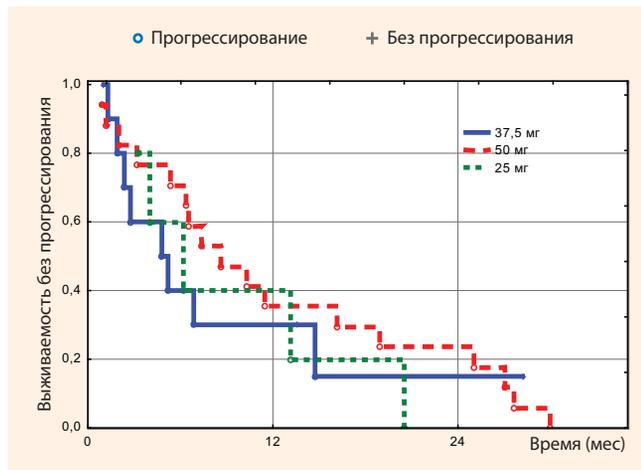
Медиана длительности лечения составила 8,8 месяцев. Эффект лечения был оценен у всех пациентов. Объективный эффект достигнут только у 1 пациента –

● **Таблица.** Характеристика групп в зависимости от дозы препарата

● **Table.** Characteristics of the groups depending on the drug dosage

| Доза                                | Сунитиниб (N = 33) |
|-------------------------------------|--------------------|
| Стандартная доза 37,5 мг            | 11 (33,3%)         |
| 50 мг                               | 17 (51,5%)         |
| Исходная редукция 25 мг             | 5 (15,2%)          |
| Редукция в процессе лечения (всего) | 16 (48,5%)         |
| Редукция до 25 мг                   | 14                 |
| Редукция до 37,5 мг                 | 4                  |

- **Рисунок 1.** Длительность выживаемости без прогрессирувания на фоне терапии Сунитинибом в зависимости от дозы
- **Figure 1.** Progression-free survival during sunitinib therapy depending on the drug dosage



был зарегистрирован частичный эффект, который длился 24,5 месяца. У 24 (72,7%) больных была достигнута стабилизация. Длительная стабилизация болезни (более 12 месяцев) была у 9 (37,5%) больных. Прогрессирование болезни зарегистрировано у 8 (24,2%) пациентов. Биохимический эффект зафиксирован у 5 (15,2%) пациентов.

Медиана ОВ составила – 27,9 месяцев, медиана ВБП – 10,8 месяцев. Годичная выживаемость составила 78,8%. Эффективность лечения не зависела от применяемого дозового режима (рис. 1).

Основные НЯ, наблюдаемые на фоне терапии сунитинибом, – артериальная гипертензия, гематологическая токсичность, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), стоматит.

Нежелательные явления в период лечения отмечены у 25 (75%) пациентов. Гематологическая токсичность зарегистрирована у 7 (21,2%) больных. Токсичность 1–2-й степени была у 4 (12,1%) больных, 3–4-й степени – у 3 (9,1%). Наиболее частой гематологической токсичностью 1–2-й ст. были тромбоцитопения и нейтропения 1–2-й ст.

У 2 пациентов зарегистрирована нейтропения 3-й ст., у 1 – тромбоцитопения 4-й ст., у 1 – лейкопения 3-й ст.

Основными негематологическими нежелательными явлениями при применении сунитиниба были артериальная гипертензия, кожная токсичность, астения, нарушение функции печени и стоматит (рис. 2).

Артериальная гипертензия была единственным нежелательным явлением 3–4-й степени: у 4 пациентов – 3-й степени, у 4 – 4-й степени (рис. 3).

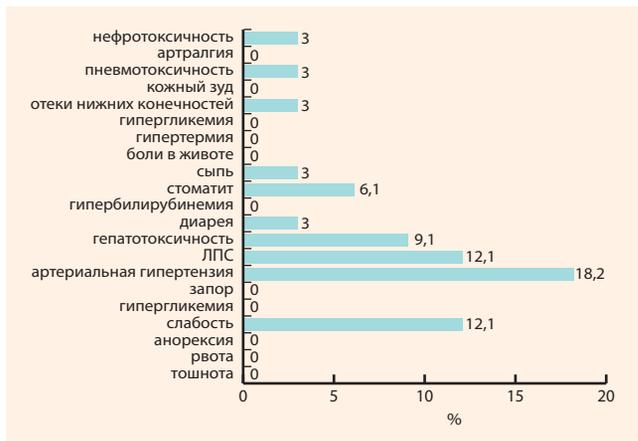
## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

НЭО поджелудочной железы являются гетерогенной группой опухолей. Тактика лечения зависит от морфологической картины, клинического течения заболевания,

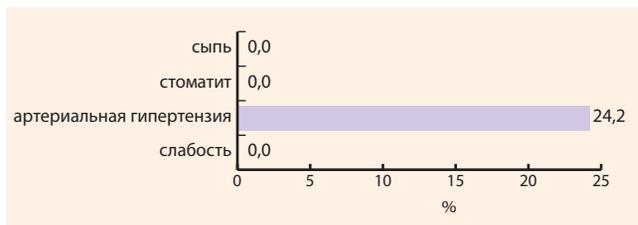
ранее проведенного лечения. В лекарственной терапии диссеминированных НЭО ПЖ используется биотерапия, цитостатическая терапия, а также таргетная терапия – сунитиниб.

В данном исследовании оценена эффективность и токсичность сунитиниба в различных дозовых режимах на российской популяции при диссеминированных НЭО ПЖ G1-2. При анализе полученных данных отмечаются более низкие значения медианы ВДП и ОВ в сравнении с данными регистрационных исследований, что, вероятней всего, обусловлено большей долей пациентов, получавших терапию сунитинибом в 3-й и последующих линиях лечения. Несмотря на это, у пациентов отмечается длительная стабилизация болезни. Эффективность препарата в режиме, применяемом у больных с почечноклеточным раком, аналогична эффективности препарата в дозе 37,5 мг постоянно. Однако токсичность сунитиниба в режиме 50 мг/сут в течение 4 недель с 2-недельным перерывом несколько больше, чем при использовании стандартного для НЭО ПЖ режима по 37,5 мг постоянно – у 64,7% пациентов отмечены НЯ, приведшие к редукции дозы препарата, против 45,5%. Можно предположить, что в группе пациентов, получавших терапию в режиме 50 мг/сут 4/2 недели, частота НЯ обусловлена большей долей длительно предлеченных пациентов (в том числе получавших таргетную терапию). Целесообразно проведение дополнительного анализа на большей группе пациентов, принимавших сунитиниб в 1–2-й линии лечения, для получения объективных данных. Профиль полученной токсичности соответствовал мировым данным:

- **Рисунок 2.** Негематологическая токсичность 1–2-й степени
- **Figure 2.** Non-hematological toxicity grade 1–2



- **Рисунок 3.** Негематологическая токсичность 3–4-й степени
- **Figure 3.** Non-hematological toxicity grade 3–4



наиболее частыми НЯ были артериальная гипертензия (18,2%), гематологическая токсичность (21,2%), кожная токсичность (9,1%).

В аспекте преимущественного использования сунитиниба в 1-й и 2-й линии лечения для пациентов появились новые перспективы в 2018 г., когда в рамках программы импортозамещения и повышения доступности онкологических препаратов был начат выпуск российского препарата Сунитиниб-натив (ООО «Натива», Россия). Прове-

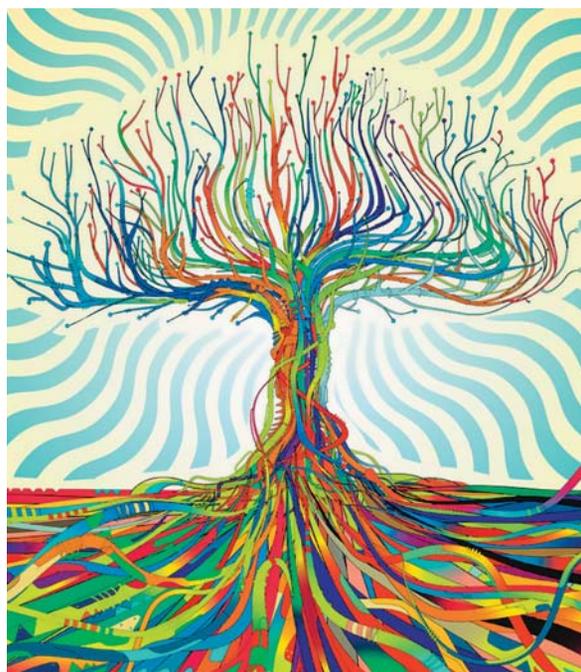
денный анализ предельных отпускных цен Государственного реестра на препараты с МНН сунитиниб подтвердил экономическое преимущество препарата Сунитиниб-натив перед оригинальным препаратом. Учитывая длительность приема таргетной терапии во времени (некоторые пациенты получают препарат более 2,5 лет), использование отечественного препарата Сунитиниб-натив может рассматриваться как экономически предпочтительный вариант терапии.



Поступила/Received 16.05.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sharma J., Duque M., Saif M.W. Emerging therapies and latest development in the treatment of unresectable pancreatic neuroendocrine tumors: an update for clinicians. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2013;6(6):474–490.
- Fjallskog M.L., Lejonklou M.H., Oberg K.E., Eriksson B.K., Janson E.T. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors. *Clin. Cancer Res.* 2003;9(4):1469–1473.
- Kulke M.H., Lenz H.J., Meropol N.J. et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(20):3403–3410.
- 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):501–513.
- Faivre S., Niccoli P., Castellano D. et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a Phase III randomized study. *Ann. Oncol.* 2016;28(2):339–343.
- Raymond E., Kulke M.H., Qin S. et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology.* 2018;107(3):237–245.
- Rinzivillo M., Fazio N., Pusceddu S. et al. Sunitinib in patients with pre-treated pancreatic neuroendocrine tumors: a real-world study. *Pancreatol.* 2018;18(2):198–203.
- Valle J.W., Faivre S., Hubner R.A., Grande E., Raymond E. Practical management of sunitinib toxicities in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Treat. Rev.* 2014;40(10):1230–1238.
- Valle J.W., Borbath I., Rosbrook B., Fernandez K., Raymond E. Sunitinib in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: update of safety data. *Future Oncology.* 2019;15(11):1219–1230.



Больше линий – длиннее жизнь!



### СОРАФЕНИБ-НАТИВ

Сорafenиб

- Метастатический почечно-клеточный рак
- Печеночно-клеточный рак
- Местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду



### СУНИТИНИБ-НАТИВ

Сунитиниб

- Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак
- Гастроинтестинальные стромальные опухоли
- Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

Реклама

Информация для работников здравоохранения. Полная информация о препаратах находится в инструкции по применению. Отпускается по рецепту.

ООО «Натива», Россия, 143402, Московская область, Красногорский р-н, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13, Тел: (495) 608-33-80, (495) 644-37-67. E-mail: info@nativa.pro www.nativa.pro

