

Ланреотид в лечении больных с диссеминированными высококодифференцированными нейроэндокринными опухолями: опыт применения при неудовлетворительной переносимости октреотида

Г.С.Емельянова^{✉1}, А.Е.Кузьминов², Н.Ф.Орел^{2,3}, А.С.Одинцова², А.А.Маркович², А.А.Кузнецова², В.А.Горбунова²

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1;

²ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23;

³ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Аналоги соматостатина играют ключевую роль в лечении диссеминированных высококодифференцированных нейроэндокринных опухолей (НЭО), как функционирующих, так и нефункционирующих. Воздействуя на рецепторы соматостатина, они ингибируют гормональную активность НЭО и оказывают прямой антипролиферативный эффект, увеличивая медиану времени до прогрессирования. Примерно у 10% больных имеются выраженные побочные эффекты при применении октреотида. Октреотид и ланреотид различаются по структуре и аналогами не являются. Так, при непереносимости одного препарата он может быть заменен на другой.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, октреотид, ланреотид.

[✉]docgalina@mail.ru

Для цитирования: Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е., Орел Н.Ф. Ланреотид в лечении больных с диссеминированными высококодифференцированными нейроэндокринными опухолями: опыт применения при неудовлетворительной переносимости октреотида. Современная Онкология. 2016; 18 (1): 80–83.

Lanreotide for the treatment of patients with disseminated high-grade neuroendocrine tumors: the experience of application in case of unsatisfactory tolerability of octreotide

G.S.Emelyanova^{✉1}, A.E.Kuzminov², N.F.Orel^{2,3}, A.S.Odintsova², A.A.Markovich², A.A.Kuznetsova², V.A.Gorbulova²

¹A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²N.N.Blokhin Russian Cancer of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

Somatostatin analogs plays a key role in the treatment of disseminated well-differentiated functioning and nonfunctioning neuroendocrine tumors (NET). Its inhibit hormonal activity of NET by binding to somatostatin receptors, have antiproliferative effect, increase the median time to progression. Approximately 10% of patients have significant side-effects when used octreotide. Octreotide and lanreotide differ in structure. Intolerance to one drug, it may be assigned to another.

Key words: neuroendocrine tumors, octreotide, lanreotide.

[✉]docgalina@mail.ru

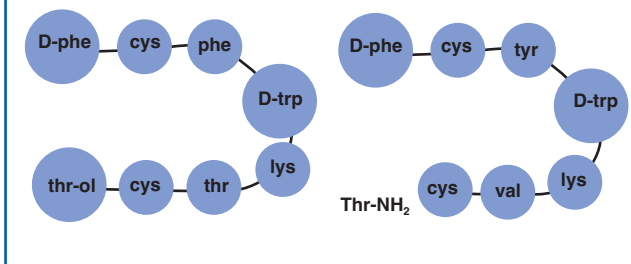
For citation: Emelyanova G.S., Kuzminov A.E., Orel N.F. et al. Lanreotide for the treatment of patients with disseminated high-grade neuroendocrine tumors: the experience of Lanreotide application in case of unsatisfactory tolerability of octreotide. Journal of Modern Oncology. 2016; 18 (1): 80–83.

Место аналогов соматостатина в лечении нейроэндокринных опухолей

В 1972 г. был открыт гипоталамический циклический тетрадекапептид, способный подавлять секрецию гормона роста (ГР) и получивший название «соматостатин». Как показали последующие исследования, соматостатин является важнейшим регулятором эндокринных функций, подавляет базальную и стимулированную секрецию ГР, ингибирует секрецию глюкагона, инсулина, гастрина, секретина, холецистокинина, вазоактивного кишечного пептида. Соматостатин в организме человека

существует в двух формах: SRIF-14, состоящий из 14 аминокислот, и SRIF-28, состоящий из 28 аминокислот (somatostatin release-inhibiting factor). Он связывается с рецепторами соматостатина в органах-мишенях. Всего выделено 5 подтипов соматостатиновых рецепторов (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 и SSTR5) [1, 2]. Биологические эффекты аналогов соматостатина связаны с их сродством к определенному типу рецепторов. В лечении больных с нейроэндокринными опухолями (НЭО) аналоги природного соматостатина занимают особое место. Исследования показали, что клетки НЭО экспрессируют на своей

Рис. 1. Сравнение структуры октреотида и ланреотида.



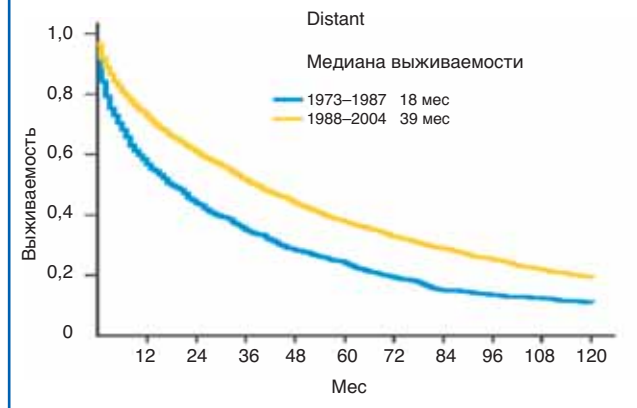
поверхности рецепторы к соматостатину 1–5-го типов (SSTR 1–5) [3].

Торможение секреции связано с SSTR 2 и 5-го типов. Сродством к этому типу рецепторов обладают все синтетические аналоги соматостатина, применяемые в настоящее время. Рецепторы соматостатина представлены и в первичных опухолях, и в их метастазах [4].

В связи с тем, что природный соматостатин имеет короткий период полураспада (3 мин), в клинической практике он не используется [5].

В конце 1980-х годов были созданы аналоги соматостатина: октреотид и ланреотид, обладавшие, в отличие от природного соматостатина, значительной резистентностью к ферментативному расщеплению, а следовательно, более выраженным и продолжительным терапевтическим действием – около 2 ч. Позже были созданы пролонгированные формы этих препаратов, которые вводились в 7–28 дней. Кроме удобства применения, депо-форма имеет преимущества за счет поддержания непрерывной концентрации препарата в организме, что увеличивает симптоматический и противоопухолевый эффекты.

Рис. 2. Выживаемость пациентов с НЭО в периоды 1973–1987 и 1988–2004 гг.



Первым препаратом, который применялся у больных с НЭО, стал октреотид с периодом полувыведения 2 ч. С 1987 г. этот препарат показал обнадеживающие результаты у пациентов с карциноидным синдромом, облегчая клинические проявления болезни и снижая уровень 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в моче [6].

Чуть позже появился еще один аналог соматостатина – ланреотид, который обладал сходными свойствами [7]. Октреотид и ланреотид сравнимы по связыванию с рецепторами sst2 и sst5, низкое сродство с sst3, нет сродства с sst1 и sst4 [8].

Однако октреотид и ланреотид различаются по структуре и аналогами не являются. Так, при непереносимости одного препарата он может быть заменен на другой [9]; рис. 1.

В середине 2000-х годов некоторые исследователи отметили увеличение медианы 5-летней выживаемости

больных с распространенными формами НЭО [10, 11]. На основании анализа 35 825 случаев НЭО желудочно-кишечного тракта, найденных в регистрах базы данных SEER (США), видно, что выживаемость пациентов достоверно улучшилась в период 1988–2004 гг., когда аналоги соматостатина были введены в практику, по сравнению с 1973–1987 гг. до их внедрения. Это позволило предположить наличие у данных препаратов противоопухолевого действия (рис. 2).

Дальнейшие исследования показали, что аналоги соматостатина могут оказывать прямой и опосредованный антипролиферативный эффект за счет следующих механизмов: подавление клеточного цикла, индукция апоптоза, ингибирование ангиогенеза, ингибирование ростовых факторов и трофических гормонов, модуляция иммунного ответа.

Для подтверждения выдвинутой гипотезы проводились многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (PROMID, CLARINET – Controlled Study of Lanreotide Antiproliferative Response in patients with GEP-NET), продемонстрировавшие достоверное увеличение медианы времени до прогрессирования у больных с высококодифференцированными НЭО, получавших лечение аналогами соматостатина пролонгированного действия.

Октреотид

Октреотид – октапептид, синтетический аналог соматостатина. Он стал первым синтетическим аналогом соматостатина, применяемым в клинической практике с 1987 г. для купирования клинических проявлений карциноидного синдрома.

Позднее была создана депо-форма октреотида. Заключением лекарственного вещества в специальные микросферы, состоящие из полимера DL молочной и гликолевой кислот, обуславливает особенности его фармакокинетики. Подвергаясь биодegradации в тканях, микросферы медленно высвобождают активный компонент, длительно поддерживая постоянную концентрацию, благодаря чему количество инъекций сокращается с 3 в день до 1 в месяц. Сами микросферы полностью метаболизируются до мономеров молочной и гликолевой кислот. В настоящее время для лечения больных применяются пролонгированные формы октреотида.

В 2009 г. было проведено плацебо-контролируемое двойное слепое исследование III фазы (PROMID), в котором участвовали больные с высококодифференцированными НЭО из производных средней кишки (тонкая кишка, аппендикс, слепая и восходящая отдел ободочной кишки). Проверилась гипотеза о том, что Октреотид ЛАР удлиняет время до прогрессирования опухоли и продолжительность жизни. Больные, ранее не получавшие лечения, случайным образом распределили на группы плацебо и Октреотида ЛАР в дозе 30 мг внутримышечно; инъекции повторяли ежемесячно до наступления прогрессирования опухоли или смерти пациента. Основным оцениваемым показателем эффективности было время до прогрессирования, дополнителными показателями служили продолжительность жизни и противоопухолевый ответ. В исследовании участвовали 85 пациентов, 42 больных в группе с Октреотидом ЛАР и 43 – в группе плацебо. Медиана времени до прогрессирования в группах Октреотида ЛАР и плацебо составила 15,6 и 5,9 мес соответственно (отношение рисков 0,34; 95% доверительный интервал 0,20–0,59; $p=0,000072$). Через 6 мес лечения стабилизация заболевания отмечена у 66,7% пациентов из группы Октреотида ЛАР и у 37,2% – из группы плацебо. Функционально активные и неактивные опухоли реагировали на терапию сходным образом. Был сделан вывод о том, что октреотид статистически значимо увеличивает время до прогрессирования по сравнению с плацебо у больных с функционально активными и неактивными метастатическими НЭО средней кишки [12].

Ланреотид

Ланреотид – это циклический октапептид, содержащий внутри кольца D-триптофан, стабилизирующий молекулу,

а также N-концевой D-аланин, повышающий избирательность действия препарата. Он стал вторым синтетическим аналогом соматостатина, который был введен в клиническую практику. Впервые он стал доступен в Европе в 1988 г. (lanreotide SC). Пролонгированная форма с длительностью действия 7–14 дней на основе микрочастиц для внутримышечного введения (lanreotide SR, 30 мг) была одобрена для лечения больных с НЭО с карциноидным синдромом в 1995 г.

В 2001 г. создана депо-форма ланреотида – Соматулин® Аутожель® для подкожного введения. Молекулы ланреотида в этом препарате находятся в высокой концентрации в воде, образуя компактные цилиндрические структуры (так называемые нанотрубки), что обеспечивает быстрое начало и стабильное высвобождение препарата. Он выпускается в виде готового раствора в предварительно заполненном шприце, что облегчает выполнение инъекций.

Первым показанием к применению ланреотида при НЭО было купирование симптомов карциноидного синдрома. В исследовании 2004 г. [13] ланреотид для подкожного введения применялся у 71 больного с проявлениями карциноидного синдрома в течение 6 мес. Оценивался симптоматический эффект – снижение частоты приливов и диареи, а также снижение биохимических маркеров НЭО: хромогранина А в крови и 5-ГИУК в моче. Было продемонстрировано 50% снижение частоты приливов у 65% больных, диареи – у 18% больных. Медиана уровня 5-ГИУК и хромогранина А снизилась на 24 и 38% соответственно.

Оценке эффективности пролонгированного ланреотида для подкожного введения посвящено многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы CLARINET. В исследовании включены 204 пациента с высококодифференцированными (G1/G2, Ki67 менее 10%) диссеминированными нефункционирующими НЭО энтеропанкреатической системы. Больные не получали лекарственное лечение по поводу НЭО как минимум в течение 6 мес до включения в исследование. Все больные были рандомизированы в группу ланреотида (Соматулин® Аутожель® 120 мг; $n=101$) или плацебо ($n=103$). Оценивалась медиана выживаемости без прогрессирования, а также профиль безопасности. По локализации первичного очага 45% больных имели НЭО поджелудочной железы, 36% – средней кишки, 7% – ободочной и прямой кишки, 13% – без выявленного первичного очага. 81% больных ранее не получали противоопухолевого лечения. 33% имели поражение печени более 25%.

Спустя 2 года от начала исследования медиана выживаемости без прогрессирования в основной группе не была достигнута, в группе плацебо – составила 18 мес (отношение рисков 0,47, $p<0,001$). В группе ланреотида без прогрессирования оставались 65,1% больных, в группе плацебо – 33%. Переносимость препарата была хорошей, профиль токсичности в группе ланреотида и в группе плацебо был схожим. Наиболее распространенным побочным эффектом была диарея (26% – в группе ланреотида и 9% – в группе плацебо) [14].

Исследование CLARINET было продолжено (CLARINET OLE), где в группе больных, получавших ланреотид, медиана времени до прогрессирования составила 32,8 мес. Больным с прогрессированием болезни в группе плацебо был назначен ланреотид. Медиана времени до прогрессирования в этой группе составила 14 мес [15].

Таким образом, исследование CLARINET подтвердило достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования у больных с высококодифференцированными НЭО энтеропанкреатической локализации при использовании ланреотида.

Наш опыт применения ланреотида (Соматулин® Аутожель® 120 мг) у больных с выраженными побочными действиями на октреотид

Всего под нашим наблюдением в этой группе находятся 5 больных.

Больной Б., 57 лет, НЭО тонкой кишки, G2 (KI-67=10%), метастазы в брыжейку тонкой кишки, печень, канцероматоз брюшины. Карциноидный синдром.

Получал октреотид пролонгированного действия в дозе 30 мг в течение 8 мес. На фоне введения препарата у больного отмечены учащение жидкого стула, метеоризм, боли в животе.

По данным компьютерной томографии у больного развился колит: имеются утолщение и отечность стенок толстой кишки на всем протяжении. Больному был отменен октреотид и назначен ланреотид 120 мг. Самочувствие больного улучшилось, прекратились боли в животе, кратность жидкого стула сократилась. Получает ланреотид в течение 4 мес, сохраняется симптоматический эффект на фоне стабилизации заболевания.

Больная К., 28 лет, НЭО поджелудочной железы, метастазы в печени, забрюшинных лимфоузлах, АКГТ-эктопированный синдром (KI-67=5%).

Получала пролонгированный октреотид 30–60 мг в течение 18 мес. На этом фоне в течение первых 5 дней после инъекции беспокоили выраженная тошнота, рвота до 4–6 раз в сутки. Октреотид был заменен на ланреотид 120 мг, введения которого больная переносит без побочных эффектов. В течение 1,5 года попеременно получала октреотид и ланреотид в зависимости от наличия препарата. Стабилизация на этом фоне сохраняется 18 мес.

Больная А., 57 лет, НЭО тонкой кишки, метастазы в печени. Состояние после резекции тонкой кишки, гемигепатэктомии справа и удаления метастаза из левой доли печени. KI-67=1%. Карциноидный синдром: диарея 3–4 раза в сутки. Получала пролонгированный октреотид в дозе 30 мг в течение года. На этом фоне отмечались выраженный метеоризм, боли в животе. С января

2015 г. ей назначен ланреотид 120 мг. Самочувствие улучшилось, отметила уменьшение абдоминальных болей. Продолжает получать ланреотид без побочных эффектов в течение 11 мес. Сохраняется клинический эффект на фоне стабилизации заболевания.

Больной Т., 61 год, НЭО слепой кишки, метастазы в печени, G2 (KI-67=4%). Карциноидный синдром: диарея 3 раза в сутки, приливы 3–4 раза в сутки. После инъекции пролонгированного октреотида 30 мг внутримышечно отмечалось усиление диареи с 3 до 6–7 раз в сутки. Отмечаются также учащение приливов и усиление слабости. Получил 5 введений, после чего октреотид заменен на ланреотид 120 мг. На этом фоне количество эпизодов жидкого стула сократилось до 3 раз в сутки, самочувствие улучшилось. Сохраняется стабилизация в течение 6 мес.

Больная Н., 66 лет, НЭО поджелудочной железы (KI-67=14%), метастазы в печени. Карциноидный синдром: диарея 5 раз в сутки, приливы 4–5 раз в сутки. Получала октреотид пролонгированного действия 20–30 мг в течение года с клиническим эффектом в виде уменьшения числа приливов и диареи, однако на фоне внутримышечных введений возникли двусторонние абсцессы в мягких тканях ягодичных областей. Больная находилась на лечении в отделении гнойной хирургии. С января 2015 г. была начата терапия ланреотидом 120 мг подкожно. Клинический эффект на фоне стабилизации болезни сохранялся в течение 12 мес.

Выводы

Наряду с тем, что ланреотид является альтернативой выбору терапии 1-й линии у больных с высокодифференцированными НЭО, он может применяться в случае плохой переносимости больными октреотида.

Литература/References

1. Patel YC, Murthy KK, Escher EE et al. Mechanism of action of somatostatin: an overview of receptor function and studies of the molecular characterization and purification of somatostatin receptor proteins. *Metabolism* 1990; 39 (9 Suppl. 2): 63–9.
2. Lablou H, Guillemet J, Hortala M et al. Molecular signaling of somatostatin receptors. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014: 121–31.
3. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol* 2005; 89: 151–60.
4. Bajetta E, Carnagi C, Ferrari L et al. The role of somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Digest* 1996; 57 (Suppl. 1): 72–7.
5. Battersbill PE, Clissold SP. Octreotide: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in conditions associated with excessive peptide secretion. *Drugs* 1989; 38: 658–702.
6. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986; 315 (11): 663–6.
7. Lightman S. Somatoline autogel: An extended release lanreotide formulation. *Hosp* 2002; 315: 246–54.
8. Oberg K, Kvols LK, Caplin M et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15 (6): 966–73.
9. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L et al. Long-acting depot lanreotide in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors. *Am J Clin Oncol* 2000; 23 (4): 412–5.
10. Katsas GA, Stefanidou Z, Papadogias D, Grossman AB. Treatment of advanced neuroendocrine tumors with the radiolabelled somatostatin analogue octreotide. *Hormones (Athens)*. 2002; 1 (3): 149–56.
11. Grozinsky-Glasberg S, Shimov I, Korbonits M, Grossman AB. Somatostatin analogues in control of the control of neuroendocrine tumors: efficacy and mechanisms. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15 (3): 701–20.
12. Rinke A, Muller H, Schade-Brittinger C et al. R Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656–63.
13. Ruzsiewicz P, Isb-Sbalom S, Wymenga M et al. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (4): 244–51.
14. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB et al. N Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *CLARINET Investigators. Engl J Med* 2014; 371 (3): 224–33.
15. 12th Annual Conferens for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease 11–13 March 2015, Barcelona, Spain, ENETS abstractbook.

Сведения об авторах

Емельянова Галина Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии ФДПО ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: docgalina@mail.ru
 Кузьминов Александр Евгеньевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина
 Орел Надежда Федоровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина, проф. каф. онкологии ГБОУ ДПО РМАПО
 Одицова Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, врач отд-ния химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина
 Маркович Алла Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния амбулаторных методов диагностики и лечения ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина
 Кузнецова Анна Алексеевна – аспирант отд-ния химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина
 Горбунова Вера Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием химиотерапии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина