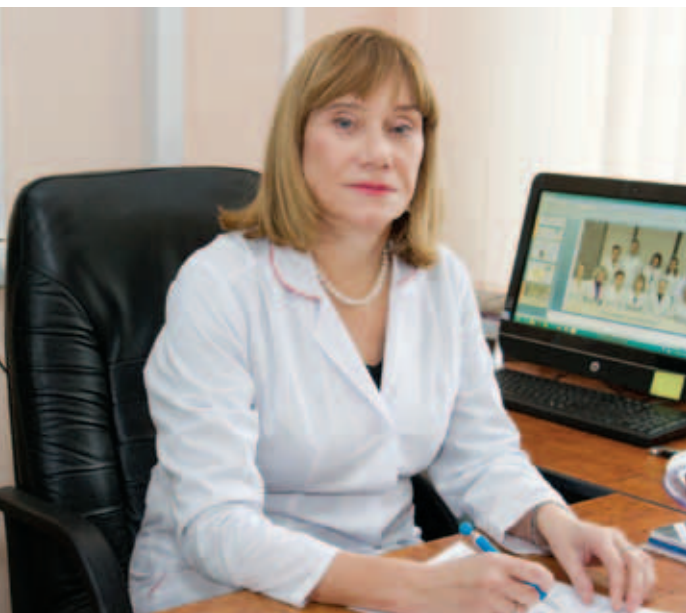




# Антипролиферативная активность аналогов соматостатина при НЭО



*Нейроэндокринные опухоли (НЭО) как гетерогенная группа опухолей требуют дифференциального подхода к выбору лечения и комбинации препаратов. В рамках Первого онкологического форума Юга России (Ялта, 8 сентября 2015 г.) на секции, посвященной современным стандартам лечения НЭО, заведующая отделением химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор Вера Андреевна ГОРБУНОВА представила доклад об антипролиферативной активности аналогов соматостатина при НЭО. Она рассказала о современном алгоритме лечения метастатических НЭО, проанализировала данные исследований эффективности и безопасности монотерапии аналогами соматостатина при высокодифференцированных НЭО.*

Градация подходов к лекарственной терапии нейроэндокринных опухолей (НЭО) зависит от степени их пролиферативной активности. Индекс пролиферации Ki-67 определяется в ходе иммуногистохимического исследования клеток опухоли и для высокодифференцированных опухолей, которые даже при наличии метастазов прогрессируют очень медленно, составляет 1–20%.

Согласно алгоритму лечения метастатических НЭО, после хирургического вмешательства пациентам показана адъювантная био- и химиотерапия. Методом консервативного лечения наиболее высокодифференцированных опухолей (по оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – 1, Ki-67 < 2%) считается биотерапия, предусматривающая применение аналогов соматостатина, интерферонов альфа и их комбинации, а также комбинации аналогов соматостатина и новых таргетных

препаратов – эверолимуса и сунитиниба. Последний показан при НЭО поджелудочной железы (ПЖ). Эверолимус может применяться в лечении опухоли любой локализации. При менее высокодифференцированных или умеренно дифференцированных НЭО (ВОЗ – 1–2, Ki-67 – 2–20%) используют схемы, включающие стрептозотин. Данный препарат не зарегистрирован в России, но имеется средство из той же группы нитрозопроизводных – Араноза, которое применяется в комбинации с другими препаратами при химиотерапии НЭО. Химиотерапия цитостатическими препаратами назначается и в случае низкодифференцированных НЭО (ВОЗ – 3, Ki-67 > 20%). Основная схема – цисплатин + эпопозид или цисплатин + иринотекан, альтернативная – темозоломид + капецитабин + бевацизумаб. Препаратами выбора при биотерапии НЭО после хирургического вмешательства считаются аналоги

соматостатина, представителями которых являются октреотид (Сандостатин® ЛАР) и ланреотид (Соматулин® Аутожель®).

Первоначально Сандостатин применяли для уменьшения клинических симптомов функционирующих НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), например при карциноидном синдроме, коррекции нарушенного электролитного баланса, особенно у пациентов с гормональным синдромом НЭО. Кроме того, его назначали пациентам с метастатическими НЭО ЖКТ с большим объемом опухолевой массы, а также в целях предупреждения карциноидного криза (предоперационное назначение). Терапия Сандостатином позволяла значительно улучшать пятилетнюю выживаемость пациентов с распространенными НЭО ЖКТ: если до применения препарата она составляла 18%, то на фоне его применения возрастала до 67%. Сандостатин характеризуется прямыми и непрямыми антипролифера-



## Первый онкологический форум Юга России

тивными эффектами<sup>1</sup>. В свое время был проведен ряд исследований эффективности препарата у пациентов с прогрессирующими НЭО ЖКТ. Полученные данные подтвердили его противоопухолевую активность. Следует отметить, что клинические исследования антипролиферативной активности аналогов соматостатина имели и слабые стороны: исследования были одноцентровыми и несравнительными, с включением небольшого числа пациентов с НЭО ЖКТ различной локализации, как правило получавших предшествующее лечение.

Более весомые доказательства антипролиферативного эффекта Сандостатина ЛАР получены в исследовании PROMID<sup>2</sup>. В этом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучали влияние Сандостатина ЛАР на контроль опухолевого роста у 85 пациентов с метастатическими высокодифференцированными НЭО средней кишки (тонкая кишка, червеобразный отросток и восходящая ободочная кишка) из 18 медицинских центров Германии. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы. 42 из них составили группу Сандостатина ЛАР 30 мг один раз в 28 дней (внутримышечно), 43 – группу плацебо (внутримышечно). Лечение осуществлялось до прогрессирования, подтвержденного результатами компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии, или до смерти. Данные показали, что по сравнению с плацебо Сандостатин<sup>®</sup> ЛАР более значимо увеличивает медиану времени до прогрессирования: в группе Сандостатина ЛАР она составила 14,3 месяца, в группе плацебо – 6 месяцев (отношение рисков (ОР) 0,34; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,20–0,59;  $p = 0,000072$ ). Функци-

онально активные и неактивные опухоли реагировали на терапию аналогичным образом. Итак, исследование PROMID подтвердило антипролиферативный эффект Сандостатина ЛАР.

Еще один представитель аналогов соматостатина – Соматулин<sup>®</sup> Аутожель<sup>®</sup> (ланреотид). Оценке антипролиферативного влияния ланреотида (Соматулина Аутожель<sup>®</sup>) на НЭО ПЖ и ЖКТ было посвящено международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое базовое исследование фазы III CLARINET<sup>3</sup>. Первичной конечной точкой в исследовании являлось сравнение влияния препарата Соматулин<sup>®</sup> Аутожель<sup>®</sup> в дозе 120 мг с плацебо на показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) при нефункционирующих энтеропанкреатических НЭО в течение 96 недель после первой инъекции.

В исследовании участвовали 204 пациента, которые были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу Соматулина Аутожель<sup>®</sup> 120 мг ( $n = 101$ ) (одна глубокая подкожная инъекция в 28 дней) и группу плацебо (глубокая подкожная инъекция) ( $n = 103$ ).

Критериями включения в базовое исследование фазы III при НЭО ПЖ и ЖКТ стали:

- возраст 18 лет и старше;
- спорадические нефункционирующие НЭО (в том числе гастриномы, хорошо контролируемые с помощью ингибиторов протонной помпы, и НЭО из неизвестных источников);
- метастатические и/или местнораспространенные нерезектабельные НЭО;
- высоко или умеренно дифференцированные НЭО;
- опухоли, поддающиеся оценке согласно критериям RECIST 1.0 (централизованная оценка);

- Ki-67 < 10% или митотический индекс  $\leq 2$  митозов на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа ( $\times 400$ );
- оценка скинтиграфии рецепторов соматостатина по шкале Креннинга  $\geq 2$ -й степени поглощения в течение предшествующих 6 месяцев (от однородного до неоднородного поглощения);
- оценка общего состояния по шкале ECOG/ВОЗ  $\leq 2$  (есть симптомы заболевания, но ближе к норме – более 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе).

Первичной конечной точкой была ВБП. Прогрессирование заболевания оценивали централизованно с помощью RECIST 1.0, анализ ВБП проводили в зависимости от источника опухоли, стадии заболевания и объема опухоли.

Вторичными конечными точками являлись, в частности, ВБП на 48-й и 96-й неделе, время до прогрессирования опухоли, качество жизни, уровни хромогранина А, переносимость и общая выживаемость.

Результаты исследования продемонстрировали достоверное увеличение ВБП в группе Соматулина Аутожель<sup>®</sup> по сравнению с группой плацебо (ОР 0,47; 95% ДИ 0,30–0,73;  $p < 0,001$ ) (рис. 1).

Данные показали, что при оценке на 24-м месяце лечения ВБП в группе Соматулина Аутожель<sup>®</sup> составила 62%, в группе плацебо – 22%. Медиана выживаемости была достигнута только в группе плацебо и составила 18 месяцев (95% ДИ 12,1–24,0).

Статистически достоверная разница более значимого увеличения ВБП на фоне применения Соматулина Аутожель<sup>®</sup> по сравнению с плацебо была получена и в подгруппе пациентов с НЭО средней кишки и ПЖ.

<sup>1</sup> Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. № 12. P. 1733–1742.

<sup>2</sup> Rinke A., Müller H.H., Schade-Brittinger C. et al. 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. Vol. 27. № 28. P. 4656–4663.

<sup>3</sup> Caplin M.E., Pavel M., Cwikla J.B. et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 3. P. 224–233.

Онкология



CLARINET – единственное клиническое исследование НЭО, включавшее широкую выборку НЭО ПЖ и ЖКТ и других локализаций, а также нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли (ГЭП-НЭО) 1–2-й степени (Ki-67 до 10%). Учитывались такие параметры, как происхождение опухоли, степень ее дифференцировки (Grade) и опухолевое поражение печени (ОПП). В частности, на долю НЭО ПЖ пришлось 46%, НЭО средней кишки – 36%, НЭО задней кишки – 7%. Grade 1 (высокая степень дифференцировки опухоли) имела место в 69% случаев, Grade 2 (умеренная степень) – в 30%. У значительной части больных (34%) ОПП превышало 25%. Исход-

ные характеристики были высоко сопоставимы между двумя группами, за исключением пациентов с ОПП > 25%, доля которых в группе Соматулина Аутожель® была выше (34%), чем в группе плацебо (12%). Согласно полученным данным, Соматулин® Аутожель® значительно увеличивает медиану ВВП у пациентов с ГЭП-НЭО, снижает риск прогрессирования заболевания или смерти на 53% по сравнению с плацебо при оценке на 24-м месяце терапии (рис. 2).

Несмотря на то что снижение риска прогрессирования заболевания или смерти было продемонстрировано на 24-м месяце, достоверная разница наблюдалась уже на 12-м месяце лечения (рис. 3).

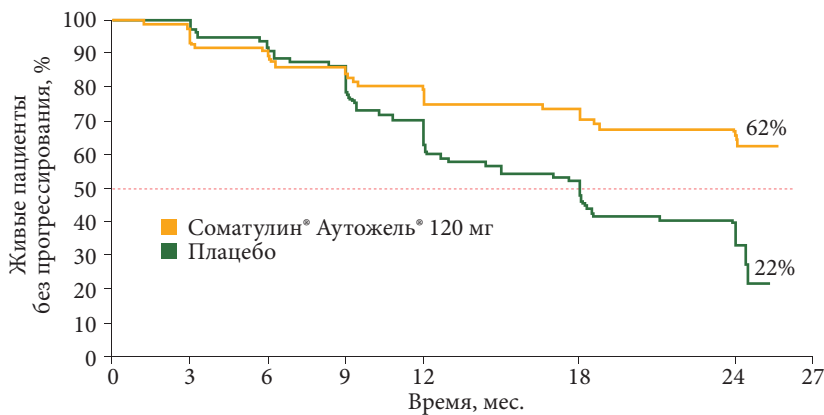
Соматулин® Аутожель® на 12-м месяце терапии вдвое снижал риск прогрессирования опухоли или смерти по сравнению с отсроченной терапией и на 2/3 – на 24-м месяце. Преимущество Соматулина Аутожель® продемонстрировано во всех релевантных подгруппах, за исключением малочисленной подгруппы с опухолью задней кишки.

Результаты исследования CLARINET свидетельствуют о целесообразности применения препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг в целях опухолевого контроля ГЭП-НЭО и ставят под сомнение наблюдательный подход к лечению, поскольку плацебо можно рассматривать как суррогатный вариант отсроченной терапии.

Исследование CLARINET не выявило нарушений качества жизни в группе активной терапии по сравнению с группой плацебо: оценка качества жизни показала отсутствие значимых различий между подгруппами. Это доказывает положительное соотношение профиля «польза/риск» для Соматулина Аутожель® 120 мг и подтверждает место данного препарата в ряду ранней терапии в алгоритме лечения пациентов с ГЭП-НЭО.

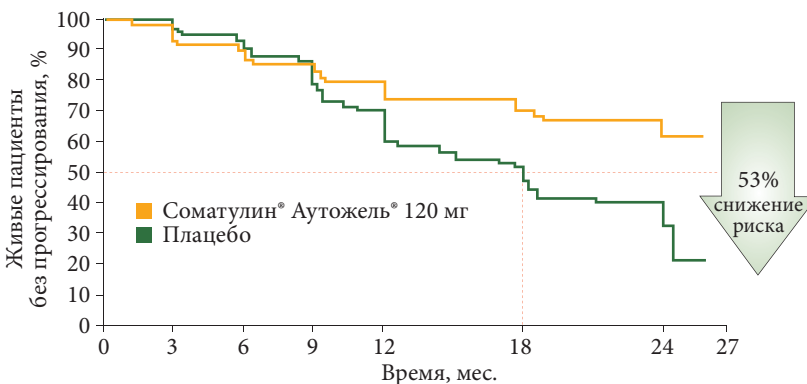
Препарат Соматулин® Аутожель® продемонстрировал хорошую переносимость у участников исследования, аналогичную плацебо: в группе активной терапии любые нежелательные явления фиксировались в 89% случаев, в группе плацебо – в 93%. Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими на фоне приема препарата, были диарея (26%), абдоминальные боли (14%) и холелитиаз (10%). При этом любые серьезные нежелательные явления в группе Соматулина Аутожель® зафиксированы в 25%, в группе плацебо – в 31% случаев.

Если сравнить исходные характеристики исследований PROMID и CLARINET, более масштабным и доказательным выглядит исследование CLARINET. Например, в международном исследовании CLARINET участвовали 204 пациента из медицинских центров 14 стран, в национальном исследовании PROMID – 85 пациентов из медицин-



Соматулин® Аутожель® 120 мг: 32 события/101 пациент. Медиана ВВП не достигнута к 24 месяцам. Плацебо: 60 явлений/103 пациента. Медиана ВВП 18 месяцев (95% ДИ 12,1–24,0). ОР 0,47 (95% ДИ 0,30–0,73),  $p < 0,001$ .

Рис. 1. CLARINET: достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования при применении Соматулина Аутожель® по сравнению с плацебо



Соматулин® Аутожель®: 65% пациентов живы и без прогрессирования на 24-м месяце. Плацебо: 33% пациентов живы и без прогрессирования на 24-м месяце.

Рис. 2. Соматулин® Аутожель® 120 мг снижает риск прогрессирования заболевания или смерти на 53% по сравнению с плацебо

Онкология



## Первый онкологический форум Юга России

ских центров Германии. Исследование CLARINET выгодно отличалось от исследования PROMID главными конечными точками, статусом функционирующей опухоли. Так, в исследовании CLARINET включали пациентов только с нефункционирующими опухолями, что позволяло оценить именно противоопухолевый эффект аналога соматостатина, но не противогормональный.

Исследование CLARINET отличается от исследования PROMID широкой выборкой НЭО ПЖ и ЖКТ, а также других локализаций, учетом степени дифференцировки опухоли и ОПП, включением более трети пациентов с опухолями высокой пролиферативной активности, для которых прежде всего важен антипролиферативный эффект аналога соматостатина.

Базовое исследование CLARINET фазы III получило продолжение в открытом продленном исследовании CLARINET (OLE). Пациенты из базового исследования могли войти в одногрупповую продленную фазу. В исследовании OLE участвовали 41 пациент из группы Соматулина Аутожель® и 47 – из группы плацебо. Все участники получали терапию Соматулином Аутожель® 120 мг (одна глубокая подкожная инъекция в 28 дней) до выхода из исследования или его прекращения (ожидаемая максимальная длительность – 5 лет). Цель открытого продленного исследования – изучить долгосрочную безопасность и дополнительно оценить эффективность лечения пациентов с нефункционирующими ГЭП-НЭО.

В ходе исследования OLE продолжительное применение препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг обеспечило долгосрочные преимущества в рамках ВВП (рис. 4)<sup>4</sup>. Медиа ВВП составила 32,8 месяца. Тем самым исследование OLE расширило доказательные данные исследования CLARINET без каких-либо новых рисков в отношении безопасности.

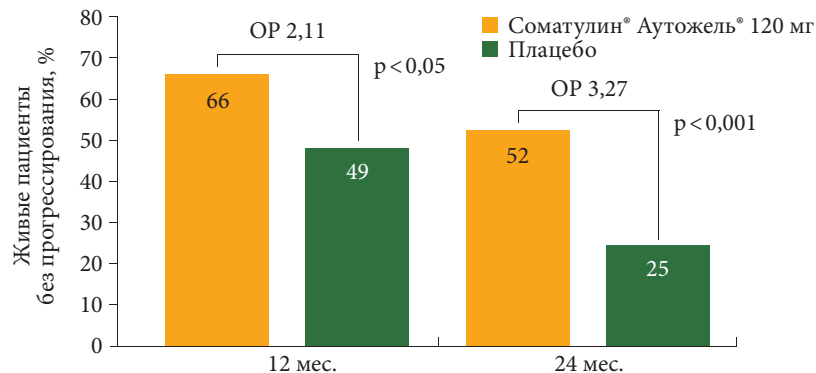
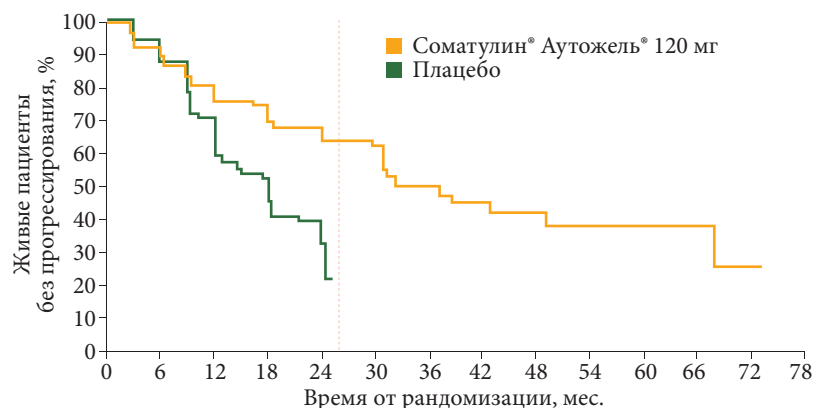


Рис. 3. Снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 24-м месяце, достоверная разница – на 12-м месяце



41 пациент со стабильным заболеванием на фоне получения ланреотида в основном исследовании был переведен в OLE. Медиа ВВП для Соматулина Аутожель® 120 мг была достигнута на 33-м (32,8) месяце. 47 пациентов из группы плацебо были переведены в OLE и начали получать ланреотид. Медиа до следующего эпизода прогрессирования составила 14 месяцев.

Рис. 4. Продолжительное применение препарата Соматулин® Аутожель® 120 мг обеспечило долгосрочные преимущества в рамках ВВП

Исследование CLARINET OLE подтвердило известный профиль безопасности препарата Соматулин® Аутожель®. Любые серьезные нежелательные явления в группе продолживших терапию препаратом (LAN-LAN) имели место в 22% случаев, в группе начавших терапию Соматулином Аутожель® (PBO-LAN) – в 21%. Связанные с терапией нежелательные явления более чем у 5% пациентов, такие как диарея, в группе LAN-LAN отмечались в 5% случаев, в группе PBO-LAN – в 21%.

Таким образом, препарат Соматулин® Аутожель® 120 мг в исследовании НЭО ПЖ и ЖКТ демонстрирует:

✓ 53%-ное снижение риска прогрессирования заболевания и смерти;

- ✓ достоверное увеличение медианы ВВП в сравнении с отсроченной терапией;
- ✓ положительное влияние на медиану ВВП независимо от источника опухоли, степени опухолевого процесса и опухолевой нагрузки печени;
- ✓ стойкое положительное влияние на ВВП при длительной терапии;
- ✓ контроль опухолевого процесса уже к 12-му месяцу без нарушения качества жизни.

Кроме того, ежемесячные глубокие подкожные инъекции готового к использованию препарата в уникальной лекарственной форме обеспечивают доставку полной дозы. ☺

<sup>4</sup> Caplin M.E., Ruzniewski P.B., Pavel M.E. et al. Progression-free survival (PFS) with lanreotide autogel/depot (LAN) in enteropancreatic NETs patients: The CLARINET extension study // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. Suppl. 5S. Abstr. 4107.

Онкология