



Областной  
онкологический  
диспансер  
(г. Иркутск)

# Ланреотид в терапии нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта

Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Е.В. Снетков, Т.Н. Юкальчук,  
А.В. Шевчук, М.В. Демченкова, А.В. Шелехов

Адрес для переписки: Денис Юрьевич Юкальчук, dyuyu558@mail.ru

*Ланреотид (Соматулин Аутожелъ), используемый в терапии диссеминированных высоко- и умеренно дифференцированных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, хорошо переносится пациентами и способствует значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с другими вариантами терапии на любом этапе лечения. Ланреотид считается препаратом выбора лекарственной терапии нейроэндокринных опухолей при наличии и в отсутствие клинических проявлений.*

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, биотерапия, аналоги соматостатина, ланреотид, соматулин

## Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой разнородную группу злокачественных новообразований, которые развиваются из нейроэндокринных клеток, выполняющих регуляторную функцию и расположенных диффузно по всему организму [1]. НЭО относительно редки (заболеваемость колеблется от 2,5 до 5 случаев на 100 000 населения в год) и составляют около 0,5% всех злокачественных новообразований.

Чаще НЭО появляются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и дыхательной системе [2].

В настоящее время в установлении нейроэндокринного происхождения опухоли ведущую роль играют иммуногистохимическая характеристика (хромогранин А, синаптофизин) и выявление в клетках специфических продуктов секреции [3].

Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS) введена

дополнительная система определения степени злокачественности НЭО ЖКТ и поджелудочной железы (Grade – G1, G2, G3), основанная на оценке пролиферативной активности опухолевых клеток (количества митозов и индекса Ki-67). Алгоритм выбора лечения зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2010 г. и рекомендации ENETS 2016 г. При НЭО используются оперативное лечение, лекарственная терапия, лучевая терапия, радиочастотная абляция и химиоэмболизация [1]. Процент использования лекарственной терапии с каждым годом растет в связи с регистрацией новых препаратов и показаний к их применению [3].

Лекарственная терапия высокодифференцированных НЭО (G1, Ki-67 ≤ 2%) включает в себя биотерапию, предусматривающую использование аналогов соматостатина (октреотид и ланреотид), интерферонов альфа и их комбинации, а также таргетных препаратов (эверолимуса при любой локализации



и сунитиниба при НЭО поджелудочной железы). В лечении НЭО с умеренным потенциалом злокачественности (G2, Ki-67 3–20%) кроме биотерапии и таргетных препаратов применяются схемы со стрептозоцином (в России заменяется препаратом Араноза). Высокоэффективны также схемы химиотерапии на основе оксалиплатина (режимы XELOX и FOLFOX). Химиотерапия признана основным видом лечения при низкодифференцированных НЭО (G3, Ki-67 > 20%). Основные схемы – «цисплатин + этопозид» или «цисплатин + иринотекан», альтернативные – «темозоломид + капецитабин + бевацизумаб» или «оксалиплатин + капецитабин» [1, 4].

Препаратами выбора при биотерапии НЭО считаются ланреотид (Соматулин® Аутожель®) и октреотид (Сандостатин ЛАР) [5]. Первоначально аналоги сандостатина применяли для купирования нейроэндокринного синдрома, который наблюдается у 19,9% пациентов с НЭО в России [2].

В международном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом базовом исследовании фазы III CLARINET доказан антипролиферативный эффект ланреотида в отношении НЭО ЖКТ и поджелудочной железы. Статистически достоверная разница более значимого увеличения выживаемости без прогрессирования на фоне применения ланреотида по сравнению с плацебо продемонстрирована у пациентов с высокодифференцированной НЭО ЖКТ и поджелудочной железы. Исследование CLARINET не выявило нарушений качества жизни в группе активной терапии. Полученные результаты послужили основанием для применения ланреотида в целях опухолевого контроля НЭО [4, 6, 7].

### Клинический случай

Женщина, 49 лет. Заболела остро, в ноябре 2011 г. с клиническими симптомами острого аппенди-

цита доставлена бригадой скорой помощи в стационар по месту жительства. В день поступления ей выполнена аппендэктомия. При осмотре в брюшной полости обнаружен серозный выпот, катаральный отросток, в восходящем отделе ободочной кишки пальпируется опухоль до 5 см. Гистологически – аппендицит, опухолевого роста не выявлено. В послеоперационном периоде по поводу гипертермии выполнено дренирование острого жидкостного скопления в месте операции. По данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости установлены множественные метастазы в печени округлой формы от 5 до 22 мм. Проведена трепан-биопсия печени. Гистологически – НЭО ЖКТ (G2, Ki-67 10%). Гастроскопия и колоноскопия – онкопатология не выявлена. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости подтвердили множественное метастатическое поражение печени, а также опухоль восходящего отдела ободочной кишки. Нейронспецифическая енолаза – 8,93 нг/мл. Состояние пациента удовлетворительное, нейроэндокринного синдрома нет. Диагноз: НЭО G2 восходящего отдела ободочной кишки, метастазы в печени, стадия IV.

С 12 января по 18 июня 2012 г. проведено восемь курсов химиотерапии по схеме EP (цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в первый день + этопозид 120 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно в первый–третий день каждые три недели).

Лечение пациентка перенесла относительно удовлетворительно, наблюдалась гематологическая и эметогенная токсичность 2-й степени.

При контрольной МРТ брюшной полости от 3 июля 2012 г. при оценке опухоли по критериям RECIST констатирована стабилизация процесса. С 13 июля 2012 г. больную перевели на поддерживающую биотерапию – интерферон альфа 3 млн МЕ три раза

в неделю подкожно с контрольным обследованием каждые три месяца.

При проведении очередной МРТ брюшной полости 14 января 2013 г. констатировано прогрессирование заболевания (увеличение размеров метастатических очагов в печени). Общее состояние не страдало, ECOG 0.

С февраля 2013 г. назначена таргетная терапия препаратом эверолимус 10 мг/сут ежедневно. На фоне лечения состояние ухудшилось, появились жалобы на общую слабость, одышку при физической нагрузке, отечность левой ноги до уровня тазобедренного сустава, приливы и диарею три-четыре раза в день. ECOG 2.

При выполнении контрольной КТ 11 сентября 2013 г. зафиксировано прогрессирование заболевания (появление новых очагов в печени и легких и увеличение размеров ранее диагностированных метастазов).

С 10 октября 2013 г. пациентке была начата биотерапия препаратом ланреотид (Соматулин® Аутожель®) в монорежиме в дозе 120 мг внутримышечно один раз в 28 дней с оценкой эффекта каждые шесть месяцев. После первых двух введений препарата отмечались клинически выраженная положительная динамика, купирование всех симптомов, установленных на момент начала терапии. Жалоб нет, ECOG 0.

Через шесть месяцев при оценке опухоли по критериям RECIST результаты контрольной КТ грудной клетки и брюшной полости показали стабилизацию процесса (см. рисунок).

Оценка состояния в марте 2016 г.: жалоб нет, пациентка продолжает работать, ведет активный образ жизни. Гематологической и негематологической токсичности на протяжении всего периода лечения не зафиксировано. Стабилизация процесса сохраняется. Планируется продолжить биотерапию ланреотидом до прогрессирования с оценкой эффекта

ОНКОЛОГИЯ

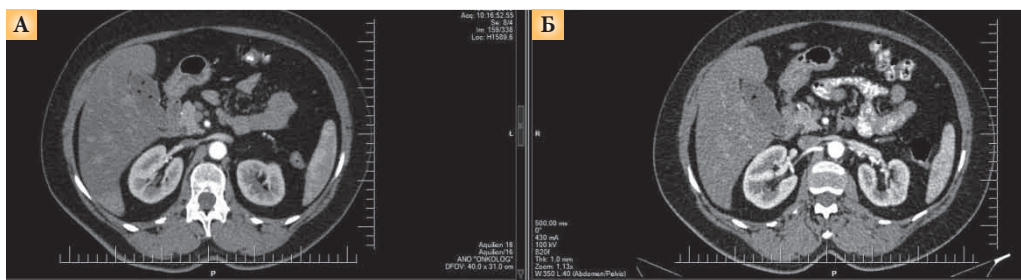


Рисунок. Результаты КТ: достижение контроля над опухолью на фоне терапии ланреотидом (А – 2014 г., Б – 2016 г.)

(мультиспиральная КТ грудной клетки и брюшной полости) каждые шесть месяцев.

## Обсуждение

Рассмотренный клинический случай иллюстрирует потенциальный благоприятный эффект в отношении результатов лечения НЭО ЖКТ при назначении ланреотида (Соматулин® Аутожель®) с целью контроля опухоли. Следует также отметить, что ланреотид продемонстрировал эффективность в четвертой линии лекарственной терапии НЭО в период прогрессирования заболевания на фоне таргетной терапии. Это позволяет использовать аналоги соматостатина не только в первой линии терапии высоко- и умеренно дифференцированных НЭО, но и на любом этапе лечения данной категории больных.

Пациентка продолжает получать ланреотид, стабилизация процесса сохраняется. Согласно результатам исследований, данная терапия способствует увеличению медианы общей выживаемости, значительному увеличению времени до прогрессирования, сохранению качества жизни и социального статуса больных [5, 6, 8].

Учитывая системное воздействие НЭО на организм, при выборе и проведении терапии необходимо обращать особое внимание на лечение симптомов заболевания. Одной из основных целей терапии любой диссеминированной опухоли является увеличение продолжительности качественной жизни. Безусловный приоритет в лечении диссеминированных НЭО

остается за лекарственной терапией. С введением в клиническую практику аналогов соматостатина началась новая эра в лечении пациентов. В рандомизированных исследованиях показано, что биотерапия способствует увеличению выживаемости больных и улучшению качества их жизни, поскольку позволяет контролировать симптомы заболевания практически у всех пациентов [6, 9].

Достаточно высокая клиническая эффективность ланреотида и октреотида по сравнению с химиотерапией объясняется двояким механизмом действия. С одной стороны, блокируется активность веществ, продуцируемых опухолью, что позволяет контролировать симптомы заболевания. С другой – аналоги соматостатина оказывают антипролиферативный эффект, влияя как на саму опухоль (снижение пролиферации, индукция апоптоза), так и на ее окружение (ингибирование ангиогенеза и циркулирующих факторов роста, иммуномодулирующее действие).

Опубликованные в 2009 г. результаты крупного рандомизированного исследования фазы III (PROMID) подтвердили эффективность аналогов соматостатина у больных высокодифференцированными метастатическими НЭО ЖКТ. 73% из них имели метастазы в печени. Применение октреотида снизило риск прогрессирования на 66%, среднее время до прогрессирования увеличилось с 6,0 до 14,3 месяца. Антипролиферативный эффект октреотида не зави-

сел от функционального статуса опухоли и был одинаков для секретирующих и несекретирующих опухолей.

Наилучшие результаты были получены, когда метастатическое поражение печени не превышало 10% ее объема, а первичный очаг был удален. При нерезектабельных метастазах, наличии множественных внепеченочных очагов заболевания методом выбора признана консервативная терапия. Наиболее безопасным и патогенетически оправданным вариантом консервативной терапии высокодифференцированных НЭО является использование аналогов соматостатина [3, 5, 6, 9, 10].

В 2013 г. были впервые представлены результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования фазы III CLARINET. Это крупнейшее на сегодняшний день многоцентровое исследование, в котором оценивали эффект ланреотида у пациентов с НЭО ЖКТ с Ki-67 менее 10%. В 96-недельном исследовании участвовали 204 пациента с метастатическими НЭО ЖКТ или поджелудочной железы. Как показали результаты, у больных, получавших плацебо, средняя выживаемость без прогрессии составила 18,0 месяца. У 33,0% пациентов рост опухоли присутствовал или они умерли в течение 96 недель. В то же время средняя выживаемость без прогрессирования у пациентов, принимавших Соматулин®, не была достигнута. У 65% пациентов рост опухоли отсутствовал и они не умерли в течение 96 недель ( $p < 0,001$ ). Это свидетельствовало о 53%-ном снижении риска развития заболевания или смерти, основанном на отношении пределов функций риска 0,47 (95%-ный доверительный интервал 0,30–0,73). Такие статистически и клинически значимые антипролиферативные эффекты Соматулина наблюдались у широкой популяции пациентов с метастатическими НЭО ЖКТ или поджелудочной железы и степенью злокачественности G1 или

# Сдерживая прогрессию



**Соматулин® Аутожелъ®**  
Ланреотид

Препарат первой линии  
противоопухолевой терапии  
ГЭП-НЭО<sup>1</sup>: ощутите различие



**ПЕРВЫЙ  
И ЕДИНСТВЕННЫЙ  
АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА,  
одобренный для лечения  
нефункционирующих  
опухолей поджелудочной железы<sup>2</sup>**

Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с пп.4 ст 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат, направляйте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская 19, тел: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01, [pharmacovigilance.russia@ipсен.com](mailto:pharmacovigilance.russia@ipсен.com). В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (916) 999-30-28 (для приёма сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения).

<sup>1</sup>Caplin M, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. New Engl J Med 2014;371(3):224-33/  
Каплин М. и соавторы. Ланреотид в лечении метастатических энтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей.  
Нью Инглэнд джорнэл оф медисинс. 2014;371(3):224-33

<sup>2</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата Соматулин® Аутожелъ®



G2 (классификация ВОЗ) независимо от величины опухоли печени (менее или более 25%). Результаты измерения качества жизни не отличались между группами Соматулина и плацебо. Полученные данные о безопасности соответствуют известному профилю безопасности Соматулина [4, 6, 7]. Следующим этапом в развитии лекарственного лечения НЭО скорее всего станет использование комбинаций современных схем с таргетной терапией, а также регистрация новых препаратов. В настоящее время проводятся клинические испытания аналога соматостатина нового поколения – пасиреотида. Препарат

характеризуется более широким спектром действия (sst1, sst2, sst3, sst5), что повышает эффективность терапии и позволяет в ряде случаев преодолевать рефрактерность к аналогам соматостатина первого поколения. Клинические исследования фазы II показали, что пасиреотид позволяет контролировать симптомы карциноидного синдрома, такие как диарея и приливы, у 27% больных с НЭО тонкой кишки, резистентных к стандартным дозам аналогов соматостатина первого поколения [10]. Немаловажен и вопрос о переносимости лекарственного лечения.

Отсутствие гематологической и негематологической токсичности в рассмотренном клиническом случае позволило сохранить качество жизни и социальный статус пациентки на протяжении всего периода лечения [6, 7].

### Заключение

Ланреотид (Соматулин® Аутожелъ®) хорошо переносится пациентами и приводит к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Ланреотид – препарат выбора лекарственной терапии НЭО с наличием клинических проявлений и при их отсутствии [4, 6, 10]. ☺

### Литература

1. Клинические рекомендации по лечению нейроэндокринных опухолей. Ассоциация онкологов России. М., 2014.
2. Gorbunova V., Pshevlotsky E., Panova N. et al. Neuroendocrine tumors in Russia: NET Observational Registry Data. ENETS, 2016.
3. Орлова Р.В., Новик А.В. Современные подходы лекарственного лечения генерализованных форм нейроэндокринных опухолей. Симптоматическая терапия синдромов при нейроэндокринных неоплазиях // Практическая онкология. 2005. Т. 6. № 4. С. 240–246.
4. Антипролиферативная активность аналогов соматостатина при НЭО // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 38. Онкология, гематология и радиология. № 3. С. 14–17.
5. Caplin M.E., Pavel M., Ćwikła J.B. et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 3. P. 224–233.
6. Caplin M.E., Ruzzniewski 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.
7. Хомяков В.М. Применение ланреотида (Соматулина Аутожелъ) у больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2014. Т. 2. № 5. С. 71–78.
8. Susini C., Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. № 12. P. 1733–1742.
9. 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.
10. Хомяков В.М., Вашикмадзе Л.А. Современные подходы к лечению метастазов нейроэндокринных опухолей в печени // Фарматека. 2011. № 17. С. 37–43.

### Lanreotide in Therapy of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors

D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, Ye.V. Snetkov, T.N. Yukalchuk, A.V. Shevchuk, M.V. Demchenkova, A.V. Shelekhov

District Oncologic Dispensary (Irkutsk)

Contact person: Denis Yuryevich Yukalchuk, dyuyu558@mail.ru

*Lanreotide (Somatuline Autogel) used in therapy of disseminated highly and moderately differentiated gastrointestinal neuroendocrine tumors is well tolerated by patients, and contributes to significantly prolonged progression-free and total survival compared to other therapeutic protocols at any stage of treatment. Lanreotide is considered as a drug of choice in medical therapy of neuroendocrine tumors with/without clinical manifestations.*

**Key words:** neuroendocrine tumors, biotherapy, somatostatin analogues, Lanreotide, Somatuline