

# Studie CLARINET – průkaz antiproliferativního účinku lanreotidu

Bencsiková B.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

## Úvod

Gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory (GEP-NEN) jsou poměrně vzácné nádory s rostoucí incidencí. Představují heterogenní skupinu nádorů lokalizovaných v žaludku, pankreatu, tenkém a tlustém střevě. **Funkční GEP-NEN** produkují různé peptidy a biogenní aminy odpovědné za vznik typických klinických symptomů zahrnujících nejčastěji průjem a flushing, označovaných jako karcinoidový syndrom. **Nefunkční GEP-NEN** nevytváří tyto hormonálně aktivní produkty, zůstávají proto dlouhou dobu klinicky němé, diagnóza je často stanovena pozdě, až po manifestaci symptomů jako váhový úbytek nebo bolesti břicha zapříčiněné nádorovou masou [1–3].

Somatostatinová analoga (SSA), oktreotid a lanreotid, umožňují dobrou kontrolu symptomů u pacientů s neuroendokrinními nádory (NEN). Klinické studie potvrzují rovněž vliv SSA na stabilizaci nádorového růstu.

Klinická studie PROMID prokázala v minulosti jako jediná vliv oktreotidu LAR na signifikantní prodloužení času do progresu ve srovnání s placebem u smíšené populace pacientů s funkčními i nefunkčními gastroentero-neuroendokrinními nádory [4]. Ve studii PROMID bylo randomizováno pouze 85 pacientů s dobře diferencovanými nádory ( $Ki67 \leq 2\%$ ), midgut nebo neznámého prima, 3/4 pacientů mělo méně než 10 % rozsahu postižení jater a přibližně 40 % pacientů mělo funkční nádory.

Antiproliferativní efekt lanreotidu u pacientů s nefunkčními GEP-NEN prokázala klinická studie fáze III CLARINET [5,6]. První výsledky byly prezentovány na kongresu ECCO/ESMO 2013 dne 28. 9. 2013 v Amsterdamu.

NET [5,6]. První výsledky byly prezentovány na kongresu ECCO/ESMO 2013 dne 28. 9. 2013 v Amsterdamu.

## Studie CLARINET

Studie CLARINET (Controlled study of Lanreotide Antiproliferative Response in patients with gastroenteropancreatic NeuroEndocrine Tumors) – randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná prospektivní studie – hodnotila antiproliferativní efekt SSA u mnohem homogennější skupiny pacientů, na rozdíl od studie PROMID. Srovnávala efekt lanreotidu na přežití bez známek progresu (progression-free survival – PFS) u pacientů s nefunkčními GEP-NEN.

Tato 96 týdnů trvající mezinárodní studie vznikla ve spolupráci s UK & Ireland Neuroendocrine Tumour Society (UKI NETS) a European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). Do studie bylo zahrnuto celkem 265 pacientů ze 44 center 14 zemí světa, včetně jednoho centra v ČR. Hodnotitelných 204 pacientů s dobře a středně diferencovanými nefunkčními GEP-NEN a proliferativním indexem  $Ki67$  pod 10 % bylo randomizováno do dvou skupin pacientů léčených lanreotidem (Somatuline Autogel) 120 mg každé čtyři týdny ( $n = 101$ ) a placebem ( $n = 103$ ). Primární lokalizace nádorů v době zařazení do studie byla následující – pankreas (45 %), midgut (36 %), hindgut (7 %) a neznámé origo (13 %). Před zařazením do studie mělo stabilizaci nádoru 96 % pacientů, 81 % pacientů bylo bez předcházející léčby. U 22 % pacientů byla hodnota  $Ki67$  3–10 % (WHO grade 2), u 33 % pacientů byl rozsah postižení jater větší než 25 %.

Tato aktualita byla podpořena firmou Ipsen Pharma.  
This actuality was supported by Ipsen Pharma.



MUDr. Beatrix Bencsiková

Klinika komplexní onkologické péče  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: bencsikova@mou.cz

## Primární cíl

Primárním cílem studie bylo přežití bez známek progresu (PFS). Sekundárními cíly studie bylo zjistit podíl pacientů s progresí onemocnění a bezpečnost léčby. Další sledované parametry byly čas do progresu (time to progression – TTP), celkové přežití (overall survival – OS), kvalita života, dynamika hladiny chromograninu A a farmakokinetika.

## Výsledky

Po dvou letech léčby bylo bez známek progresu (či úmrtí) 62 % pacientů léčených lanreotidem vs 22 % pacientů léčených placebem. Dva roky léčby lanreotidem signifikantně prodloužilo PFS (medián PFS nebyl dosažen u lanreotidu ve srovnání s placebem, HR 0,47; 95% CI 0,30–0,73;  $p = 0,0002$ ).

## Bezpečnostní profil

Bezpečnostní profil studie byl konzistentní s profilem známých nežádoucích účinků lanreotidu. Výskyt nežádoucích účinků v souvislosti s léčbou byl u 50 % pacientů léčených lanreotidem vs 28 % ve skupině pacientů léčených placebem; z toho 3 % a 1 % byly zá-

Tab. 1. Studie CLARINET. Výsledky PFS u podskupin pacientů [6].

Podskupina	Medián PFS somatulin vs placebo	Statistické výsledky
midgut NEN (n = 73)	> 24 měs. vs 21,1 měsíců	p = 0,0091 HR 0,35
pankreatické NEN (n = 91)	> 24 měs. vs 12,1 měsíců	p = 0,0637 HR 0,58
WHO G1 (n = 141)	> 24 měs. vs 18,3 měsíců	p = 0,0016 HR 0,43
WHO G2 (n = 61)	> 24 měs. vs 12,1 měsíců	p = 0,0235 HR 0,45
rozsah postižení jater ≤ 25 % (n = 133)	> 24 měs. vs 21,1 měsíců	p = 0,0002 HR 0,34
rozsah postižení jater > 25 % (n = 67)	24,1 měs. vs 9,4 měsíců	p = 0,0170 HR 0,45

važné. Nejčastější toxicita (lanreotid vs placebo) byla průjem (26 % vs 9 %), bolesti břicha (14 % vs 2 %), cholecystolitiáza (10 % vs 3 %).

### Analýza podskupin

Vliv lanreotidu na PFS je prokazatelný u všech definovaných podskupin pacientů. Statisticky signifikantní výsledek byl dosažen u pacientů s midgut nádory, G1 a G2 nádory (proliferační index Ki67 < 10 %), ve skupině pacientů se středním (≤ 25 %) i rozsáhlejším (> 25 %) postižením jater. Klinicky relevantní byl výsledek ve skupině pacientů s pankreatickým NEN léčených lanreotidem. Analýza této podskupiny však neprokázala statisticky významné prodloužení PFS ve srovnání s placebem (tab. 1).

### Závěr

Výsledky studie fáze III CLARINET, prezentované na letošním ECCO/ESMO kongresu v Amsterdamu, potvrzují antiproliferativní účinek lanreotidu v léčbě gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů. Lanreotid statisticky signifikantně prodlužuje dobu do progresu u pacientů s nefunkčními GEP-NEN (p = 0,002). Po dvou letech léčby lanreotidem se snížila doba do progresu nebo úmrtí o 53 %. Antiproliferativní účinek lanreotidu prokazatelný prodloužením PFS je statisticky signifikantní u midgut nádorů, klinicky relevantní u pankreatických NEN a je nezávislý na gradu nádoru a rozsahu jaterního postižení. Léčba lanreotidem je bezpečná, dobře tolerovaná a představuje novou léčebnou možnost pro široké spektrum pacientů s GEP-NEN.

### Literatura

1. Vitek P, Strenková J, Sedláčková E et al. Registr neuroendokrinních nádorů (NET) v ČR po třech letech sběru dat. *Klin Onkol* 2013; 26(4): 271–280.
2. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumor Society classification: An analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(4): 909–918.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for NETS in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 3063–3072.
4. Rinke A, Müller HH, 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; 27(28): 4656–4663.
5. Caplin M, Ruzsniowski P, Pavel M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Lanreotide Antiproliferative Response in patients with gastroenteropancreatic NeuroEndocrine Tumors (CLARINET). *Eur J Cancer* 2013; 49 (Suppl 3): LBA3.
6. Ipsen.com [homepage on the Internet]. Available from: <http://www.ipsen.com/wp-content/uploads/2013/09/PR-Results-Clarinet-ESMO.pdf>.