

· 综 述 ·

## 生长抑素类似物治疗神经内分泌肿瘤进展

邢加彰<sup>1</sup>, 程月鹃<sup>2</sup>, 白春梅<sup>2\*</sup>

(1. 北京协和医学院 八年制临床医学专业, 北京 100730; 2. 中国医学科学院北京协和医院 肿瘤内科, 北京 100730)

**【摘要】**神经内分泌肿瘤具有高度异质性, 多数分化良好的神经内分泌瘤细胞表达生长抑素受体。生长抑素类似物与受体结合的特点不仅应用于神经内分泌瘤的诊断, 也用于肿瘤的治疗, 包括分泌症状控制和抑制肿瘤增殖。目前被批准用于神经内分泌瘤治疗的生长抑素类似物包括奥曲肽和兰瑞肽, 尽管新一代生长抑素类似物帕瑞肽与生长抑素受体具有更强的亲和力, 尚无证据显示其优于第一代生长抑素类似物。本文对生长抑素类似物的作用机制, 临床应用及发展前景等进行综述。

**【关键词】**生长抑素类似物; 神经内分泌瘤; 治疗进展

**【中图分类号】**R979.19; R736

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1672-3384(2019)08-0026-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.007

### Progress of somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumors

XING Jia-zhang<sup>1</sup>, CHENG Yue-juan<sup>2</sup>, BAI Chun-mei<sup>2\*</sup>

(1. Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Department of Medical Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

**【Abstract】**Neuroendocrine tumor (NET) were highly heterogeneous, and most well-differentiated neuroendocrine tumors express somatostatin receptors. Therefore, the characteristics of somatostatin analogues (SSA) binding to receptors were used for diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors. SSA approved for the treatment of NET including octreotide and lanreotide. Although the new generation of pasireotide has higher binding affinity with somatostatin receptors, its efficacy in NET was still controversial. Mechanism, clinical application and future perspectives of SSA were reviewed in this review.

**【Key words】**somatostatin analogues; neuroendocrine tumors; therapy progress

神经内分泌肿瘤是一组具有高度异质性的肿瘤, 起源于胚胎的神经内分泌细胞, 可发生于全身许多器官和组织, 消化系统最为常见。世界卫生组织 2010 版胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识根据肿瘤的组织分化程度和细胞增殖活性进行分级, 将神经内分泌肿瘤划分为分化好的神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumor, NET) G1 级、G2 级和分化差的神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC) G3 级<sup>[1]</sup>。神经内分泌肿瘤患者的预后与疾病分期, 病理分级及肿瘤原发部位等因素有关<sup>[2]</sup>。

过去 40 年中, 神经内分泌肿瘤发病率和患病率逐渐升高<sup>[2]</sup>, 这可能与这一领域的基础和临床研究逐渐深入, 医生对这类疾病的重视程度和认识水平提高, 诊断水平进步有关。近 10 年, 数项Ⅲ期随机对照临床研究的结果证实生长抑素类似物 (somatostatin analogues, SSA)<sup>[3-4]</sup>, 分子靶向药物 (舒尼替尼, 依维莫司)<sup>[5-7]</sup>, 肽受体放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapies, PRRT)<sup>[8]</sup>等治疗方法能够延缓肿瘤进展, 被批准用于晚期 NET 的治疗。

NET 肿瘤细胞表达生长抑素受体 (somatostatin

[收稿日期] 2018-12-07

[作者简介] 邢加彰, 女, 博士在读; 研究方向: 临床医学; E-mail: xingjzpume@qq.com

[通信作者] \*白春梅, 女, 主任医师, 博士生导师; 研究方向: 恶性肿瘤内科治疗; E-mail: baichunmei1964@163.com

receptors, SSTR), 生长抑素与受体结合的特点被用于 NET 原发灶和转移病灶的核素显像, 包括生长抑素受体显像或更为敏感的<sup>68</sup>Ga-DOTA TOC/NOC/TATE PET/CT<sup>[9-10]</sup>。更为重要的是, 生长抑素类似物可以与 SSTR 结合发挥治疗作用。本文将对生长抑素类似物在神经内分泌肿瘤治疗领域的进展进行综述。

## 1 天然生长抑素与生长抑素类似物

生长抑素是一种神经肽, 最初从下丘脑分离提取, 被认为具有抑制垂体生长激素释放的作用<sup>[11]</sup>。后来研究发现生长抑素在整个中枢系统及很多外周组织中都有产生, 通过 5 个亚型的受体 SSTR 家族作用于不同靶点而产生广泛的生理作用, 调节脑内神经传导和垂体前叶、胰腺和胃肠道内分泌细胞的激素分泌。生长抑素的编码基因位于染色体 3q28, 有 2 个外显子, 形成的生长抑素原前体酶解成为具有生物活性的生长抑素, 最常见的天然生长抑素是 14 肽和 28 肽生长抑素<sup>[12]</sup>。

生长抑素周围组织的作用靶点分别为 SSTR1、SSTR2A、SSTR2B、SSTR3、SSTR4 和 SSTR5, 分别由位于 14、17、22、20 和 16 号染色体的 5 个基因编码, 其中 SSTR2A 和 SSTR2B 是由同一基因编码的 2 种异型体。所有 SSTR 都属于 G 蛋白偶联受体超家族, 主要通过抑制腺苷酸环化酶起作用, 腺苷酸环化酶与生长抑素和 SSA 的抗分泌作用有关<sup>[12]</sup>。

生长抑素及其类似物还可以通过直接或间接的机制抗细胞增殖, 与 SSTR 结合后可以激活促有丝分裂的丝氨酸-苏氨酸丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路<sup>[13]</sup>, 从而导致关键细胞抑制剂 p21 和 p27 的上调, 这些抑制剂使细胞周期停留在 G1 期到 S 期的转化阶段<sup>[14]</sup>。此外, SSTR 活化导致细胞周期蛋白 E (cyclin E) 和激酶 Cdk2 的过度磷酸化, 控制 G1 期至 S 期转变并调节 Zac1, 诱导细胞凋亡和细胞周期停滞<sup>[15]</sup>。与单独表达 SSTR2 的细胞相比, SSA 对同时表达 SSTR2 和 SSTR5 的细胞的抗增殖作用更强<sup>[16]</sup>。此外, 增殖血管中 SSTR2 免疫组织化学染色阳性提示生长抑素可能通过抑制血管生成间接影响细胞增殖<sup>[17]</sup>。也有研究结果显示, 生长抑素通过 SSTR3 调节内皮和神经元一氧化氮合成酶 (endothelial nitric oxide synthetase, eNOS; neuronal nitric oxide

synthase, nNOS) 来调节 NO 的生成<sup>[18]</sup>, 可能对抑制肿瘤血管生成有重要作用。

天然生长抑素半衰期短 (<3 min), 需要静脉注射, 输注结束后可能出现反跳性激素过多分泌, 使其临床应用受到限制<sup>[19]</sup>。因此, 目前临床使用的是具有较长半衰期的合成 SSA, 包括第一代 SSA 奥曲肽和兰瑞肽, 主要作用于 SSTR2 及 SSTR5, 其长效制剂每月肌肉 (长效奥曲肽) 或皮下注射 (兰瑞肽凝胶) 1 次。第二代 SSA 帕瑞肽, 对不同受体亚型 (SSTR1, 2, 3, 5) 具有更广泛的亲和力, 与奥曲肽和兰瑞肽相比, 帕瑞肽对 SSTR1 的亲和力高 20~30 倍, 对 SSTR3 的亲和力高 5 倍, 对 SSTR5 的亲和力高 40~100 倍<sup>[20]</sup>, 对 SSTR5 的亲和力甚至比天然生长抑素高 2 倍。

## 2 第一代 SSA 治疗 NET

目前 SSA 主要用来治疗 NET, 包括控制症状和肿瘤增殖。因为与低分化的 NEC 相比, 分化良好的 NET SSTRs 表达更高, 尽管不同肿瘤中 SSTR 密度和亚型存在相当大的差异, 但 SSTR2 是最常表达的亚型, 其次是 SSTR5。在胃肠胰腺 NET 中, SSTR2 和 SSTR5 的表达大约为 90% 和 80%<sup>[21]</sup>, 其中, 胰岛素瘤较为特殊, 只有 50%~70% 的胰岛素瘤表达 SSTR2。

### 2.1 症状控制

功能性 NET 由于分泌胺 (如 5-羟色胺) 和肽 (如胃泌素, 胰高血糖素, 胰岛素, 血管活性肠肽, 甲状旁腺激素相关肽等) 而产生相应症状, 如类癌综合症的潮红和腹泻症状, 胰高血糖素瘤患者胰高血糖素分泌过多出现坏死性游走性红斑、糖尿病等。约 40%~60% 功能性 NET 的患者可以通过 SSA 治疗有效控制症状。通常 SSA 对早期胰岛素瘤患者低血糖症状治疗效果较差, 但是转移性胰岛素瘤通常表达 SSTR2<sup>[22]</sup>, 因此可以使用 SSA 治疗<sup>[23]</sup>。然而, 需要警惕 SSA 对反调节激素 (胰高血糖素、生长激素和胰岛素样生长因子-1) 也有抑制作用, 可能部分地抵消其对胰岛素分泌和低血糖的有利作用<sup>[24]</sup>。

### 2.2 抗肿瘤增殖

根治性手术切除是治愈 NET 的唯一治疗方法, 对于局部晚期或转移性疾病患者, 无法通过手术治愈疾病时, 需要药物治疗延缓肿瘤进展, 延长患者

生存。虽然 SSA 自几十年前就已广泛用于控制功能性神经内分泌肿瘤症状,但其抗肿瘤增殖的作用一直缺少充分证据,直至 2 项前瞻性多中心随机对照Ⅲ期临床研究 PROMID 和 CLARINET 结果的公布,证实了 SSA 具有抗肿瘤增殖活性,可有效延缓功能和无功能 NET 的疾病进展。

2009 年发表的 PROMID 研究评估了长效奥曲肽对照安慰剂治疗转移性中肠 NET 的疗效。85 例患者随机接受长效奥曲肽 (42 例) 每 4 周 30 mg 肌注或安慰剂 (43 例) 治疗。与安慰剂相比,长效奥曲肽组患者疾病进展时间 (time to progression, TTP) 显著改善 (14.3 个月 *vs.* 6 个月),而且亚组分析显示功能性 NET 与无功能 NET 的患者治疗后均有生存获益<sup>[3]</sup>。PROMID 研究是第一项证实 SSA 抗肿瘤增殖作用的随机对照临床研究,是 NET 药物治疗史上的里程碑,其研究结果改变了 NET 治疗指南,但数据仅限于中肠 NET 患者。此后的 CLARINET 研究扩大了研究范围,纳入 204 例 Ki67 < 10%,且随机前 3~6 个月内根据实体瘤疗效评估标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.0 版<sup>[25]</sup> 定义为疾病稳定的转移性无功能肠胰 NET 患者,对比长效兰瑞肽与安慰剂治疗的疗效,主要研究终点为无进展生存期 (progression free survival, PFS)。研究结果表明,长效兰瑞肽显著延长患者的无进展生存期 (未达到 *vs.* 18.0 个月,  $P < 0.001$ )<sup>[4]</sup>。PROMID 和 CLARINET 研究结果显示,虽然 SSA 治疗有效率低,用药后很少出现肿瘤体积明显缩小的现象,但能够长时间稳定肿瘤,使疾病进展显著延迟。

第一代 SSA 长期使用具有良好的耐受性,最常见的不良反应包括腹部不适,腹胀和脂肪泻,通常是轻微的,并在几周后消失<sup>[26]</sup>。需要重视的不良反应是胆汁淤积,其导致胆囊结石发生的风险高达 60%。良好的药物安全性对于长期存活的 NET 患者尤为重要,某些需要长时间 (可达数年) 持续治疗的患者治疗后仍能保持良好的生活质量。

### 3 改善第一代 SSA 疗效的研究探索

如前所述,SSA 治疗 NET 有效率低,不超过 5%。PROMID 和 CLARINET 研究经过长期随访,SSA 组和安慰剂组患者的总生存期 (overall survival, OS) 仍无显著差异<sup>[27-28]</sup>。此外,无论用于症状

控制或抗肿瘤增殖,即使起初有效,一段时间后也会产生耐药,出现症状复发或肿瘤进展。耐药的原因尚不明确,可能与 SSTR 的下调,或出现缺乏 SSTR 表达的肿瘤克隆有关。增加 SSA 剂量或与其他药物联合治疗是可能克服耐药或改善疗效的方法。

#### 3.1 高剂量的 SSA

常规剂量的长效奥曲肽和兰瑞肽不能保证 NET 肿瘤上 SSTR 的饱和<sup>[29]</sup>。有研究显示高于正常剂量的短效奥曲肽 ( $>3000 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 可以增强其抗增殖作用,特别是对于那些标准剂量药物治疗有效后进展的患者<sup>[30]</sup>,但目前尚不明确能够获得最大抗肿瘤活性的 SSA 剂量。正在进行的Ⅱ期研究 CLARINET FORTE 纳入常规剂量 (每 4 周 120 mg) 长效兰瑞肽治疗至少 24 周后疾病进展的晚期胰腺及中肠 NET 患者,观察每 2 周给予长效兰瑞肽 120 mg 的疗效和安全性。

#### 3.2 与其他药物联合治疗晚期 NET

分子靶向药物依维莫司 (mTOR 抑制剂) 和舒尼替尼 (多靶点血管生成抑制剂) 治疗晚期 NET 的Ⅲ期随机对照临床研究结果表明,这 2 种药物与安慰剂对比都可以改善晚期胰腺和 (或) 非胰腺 NET 患者的 PFS<sup>[5-7]</sup>。但与 SSA 相似,这些分子靶向药物的有效率都不高,不超过 10%,因此陆续有临床研究探索 SSA 与靶向药物联合是否可以进一步提高这些药物的疗效。

mTOR 通路抑制导致上游 p-AKT 的增加,SSA 可能通过减少 IGF-1 抑制 PI3K/AKT 途径,与 mTOR 抑制剂具有协同活性。随机对照Ⅲ期研究 RADIANT-2 对比了单药依维莫司与依维莫司联合长效奥曲肽治疗合并类癌综合征的晚期 NET 患者的疗效<sup>[31]</sup>,主要研究终点为 PFS。研究结果显示,2 组患者的 PFS 无显著差异,只有亚组分析结果显示肺和结直肠 NET 患者联合治疗组的 PFS 更长,肿瘤缩小发生率更高。Cives 等<sup>[32]</sup> 的体外研究也未发现奥曲肽联合依维莫司后抗增殖和抗分泌功效的改善。

中肠神经内分泌肿瘤细胞表达程序性死亡配体 1 (PD-L1)<sup>[33]</sup>,PD-L1 的表达与 PFS 和 OS 的降低相关<sup>[34]</sup>,正在进行的Ⅰ/Ⅱ期研究 PLANET 评估了人源化抗 PD-1 单克隆抗体 pembrolizumab 与长效兰瑞肽联合治疗晚期胃肠胰 NET 的疗效;还有Ⅱ期或Ⅲ期研究评估 SSA 联合化疗药物替莫唑胺,联合抗

VEGFR-2 单抗雷莫芦单抗或酪氨酸激酶抑制剂阿西替尼等方案的疗效。

#### 4 新一代 SSA 帕瑞肽

如前所述,在用奥曲肽或兰瑞肽治疗 9~12 个月,约 1/3 的 NET 患者会出现耐药,症状复发或肿瘤进展。奥曲肽与兰瑞肽是 SSTR2 强效激动剂,可激活 C 端至少 6 个残基(2 个丝氨酸,4 个苏氨酸)快速磷酸化,而使 SSTR2 快速内化,而帕瑞肽只激活 2 个丝氨酸残基磷酸化诱发 SSTR2 部分内化,减少了 SSTR2 脱敏受体封闭发生,可能不太容易发生快速耐药<sup>[35-36]</sup>。

一项随机双盲多中心 III 期临床研究纳入了常规治疗类癌综合征症状控制不佳的转移性 NET 患者,评估帕瑞肽每 4 周 60 mg 肌注是否优于高剂量长效奥曲肽(每 4 周 40 mg)用于类癌综合征症状控制,主要研究终点为症状控制。由于中期分析结果显示,帕瑞肽未显著优于高剂量长效奥曲肽,因此研究提前终止。但事后分析结果显示,帕瑞肽组患者的中位无进展生存期为 11.8 个月,显著优于高剂量奥曲肽组患者的 6.8 个月( $HR = 0.46$ ,  $P = 0.045$ ),由于无进展生存期并非该项研究的主要研究终点,需要进一步临床研究证实帕瑞肽是否比奥曲肽控制 NET 肿瘤增殖更有效。长效帕瑞肽的安全性(每 28 天 60 mg)与传统的 SSA 非常相似,但高血糖,疲劳和恶心的发生率更高<sup>[37]</sup>。

与长效奥曲肽类似,长效帕瑞肽也与依维莫司联合以增强抗肿瘤增殖作用。II 期研究 COOPER-ATE-2 对比了长效帕瑞肽(每 28 天 60 mg)联合依维莫司( $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )与单药依维莫司治疗晚期进展胰腺 NET 的疗效,尽管联合用药组的有效率明显提高( $20.3\% \text{ vs. } 6.2\%$ ),但 2 组患者的 PFS 无显著差异( $16.8 \text{ 个月 vs. } 16.6 \text{ 个月}$ )<sup>[38]</sup>。另一项随机对照 II 期研究 LUNA 对比了长效帕瑞肽联合依维莫司或依维莫司或长效帕瑞肽单药治疗晚期肺或胸腺 NET 的疗效。初步结果显示,联合用药组患者的 9 个月无进展生存率更高(联合组 58.5%,帕瑞肽组 39%,依维莫司组 33.3%)<sup>[39]</sup>。

#### 5 放射性核素治疗中的 SSA

PRRT 利用 SSA 与 SSTR 的特异结合性,将发射  $\beta$  射线的放射性核素  $^{177}\text{Lu}$  或  $^{90}\text{Y}$  与 SSA 通过螯合

剂结合,形成放射肽,可以有效地治疗表达 SSTR 的肿瘤,PRRT 已在美国和欧洲多个国家用于治疗不能手术切除或转移性 NET<sup>[40]</sup>。

NETTER-1 是第一项 PRRT 治疗晚期 NET 的随机对照 III 期临床研究,229 例生长抑素受体显像阳性,常规剂量长效奥曲肽(每月 30 mg)治疗后进展的晚期中肠 NET 患者 1:1 随机分组接受  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate 和长效奥曲肽每月 60 mg 肌注,主要研究终点是无进展生存期<sup>[8]</sup>。结果显示,PRRT 治疗组无进展生存期显著延长(未达到 *vs.* 8.4 个月,  $HR = 0.21$ ,  $P < 0.001$ ),而且客观反应率显著高于高剂量长效奥曲肽( $18\% \text{ vs. } 3\%$ ,  $P < 0.001$ )。这项研究的结果为 PRRT 治疗晚期中肠 NET 的疗效和安全性提供了令人信服的证据,也促使美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准 PRRT 用于晚期 NET 的治疗。

目前临床使用的 PRRT 为核素标记的 SSTR 拮抗剂,有临床前研究表明放射性核素标记的 SSTR 拮抗剂可以识别受体上更多的结合位点,显示出比激动剂更好的药代动力学和肿瘤摄取<sup>[41-43]</sup>,这可以被用来做为 PRRT 新的武器。一项早期研究结果显示,在晚期 NET 患者中, SSTR2 拮抗剂  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-JR11 与激动剂  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate 相比具有良好的药代动力学和生物分布特征,导致更高的肿瘤剂量(3.5 倍)和更高的肿瘤-肾脏剂量比( $>2$  倍)<sup>[44]</sup>。可能会成为更为高效低毒的 PRRT 治疗新方法。

综上,SSA 是神经内分泌肿瘤治疗中症状控制和肿瘤控制的重要药物,长期使用具有良好安全性。新一代 SSA 帕瑞肽被批准用于治疗库欣病和肢端肥大症<sup>[45-46]</sup>,但其在神经内分泌肿瘤中的治疗作用仍需进一步研究。PRRT 在治疗晚期中肠 NET 的临床研究中疗效优于高剂量生长抑素类似物,具有良好安全性, SSTR2 拮抗剂  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-JR11 可能会成为更为高效低毒的 PRRT 治疗新方法。

#### 【参考文献】

- [1] Bosman F, Carneiro F, Hruban R H, et al. WHO classification of tumours of the digestive system[M]. Geneva: International Agency for Research on Cancer, 2010.
- [2] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States[J]. JAMA Oncology, 2017, 3(10): 1335-1342.

- [3] 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]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28):4656-4663.
- [4] Caplin M E, Pavel M, Ćwikla J B, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3):224-233.
- [5] Raymond E, Dahan L, Raoul J L, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6):501-513.
- [6] Yao J C, Shah M H, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6):514-523.
- [7] Yao J C, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2016, 387(10022):968-977.
- [8] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(2):125-135.
- [9] Öberg K. Gallium-68 somatostatin receptor PET/CT: is it time to replace <sup>111</sup>Indium DTPA octreotide for patients with neuroendocrine tumors [J]. *Endocrine*, 2012, 42(1):3-4.
- [10] Treglia G, Castaldi P, Rindi G, et al. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis [J]. *Endocrine*, 2012, 42(1):80-87.
- [11] Guillemin R. Peptides in the brain: the new endocrinology of the neuron [J]. *Science*, 1978, 202(4366):390-402.
- [12] Reisine T, Bell G I. Molecular biology of somatostatin receptors [J]. *Endocr Rev*, 1995, 16(4):427-442.
- [13] Seger R, Krebs E G. The MAPK signaling cascade [J]. *FASEB J*, 1995, 9(9):726-735.
- [14] Giustina A, Mazziotti G, Maffezzoni F, et al. Investigational drugs targeting somatostatin receptors for treatment of acromegaly and neuroendocrine tumors [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23(12):1619-1635.
- [15] Rocheville M, Lange D C, Kumar U, et al. Subtypes of the somatostatin receptor assemble as functional homo- and heterodimers [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(11):7862-7869.
- [16] Grant M, Alturahi H, Jaquet P, et al. Cell growth inhibition and functioning of human somatostatin receptor type 2 are modulated by receptor heterodimerization [J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(10):2278-2292.
- [17] Adams R L, Adams I P, Lindow S W, et al. Somatostatin receptors 2 and 5 are preferentially expressed in proliferating endothelium [J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(8):1493-1498.
- [18] Morini M, Villa V, Arena S, et al. Somatostatin inhibits tumor angiogenesis and growth via somatostatin receptor-3-mediated regulation of endothelial nitric oxide synthase and mitogen-activated protein kinase activities [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(4):1574-1584.
- [19] Lamberts S W, van der Lely A J, de Herder W W, et al. Octreotide [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(15):246-254.
- [20] Bruns C, Lewis I, Briner U, et al. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad, somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile [J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146(5):707-716.
- [21] Wulbrand U, Wied M, Zofel P, et al. Growth factor receptor expression in human gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours [J]. *Eur J Clin Invest*, 1998, 28(12):1038-1049.
- [22] Wild D, Christ E, Caplin M E, et al. Glucagon-like peptide-1 versus somatostatin receptor targeting reveals 2 distinct forms of malignant insulinomas [J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(7):1412-1417.
- [23] Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P, et al. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-ss2A and anti-ss5 antibodies [J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152(5):757-767.
- [24] Scarpignato C. The place of octreotide in the medical management of the dumping syndrome [J]. *Digestion*, 1996, 57(1):114-118.
- [25] Therasse P, Arbuck S G, Eisenhauer E A, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3):205-216.
- [26] Caplin M E, Pavel M, Ćwikla J B, et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(3):191-199.
- [27] Rinke A, Wittenberg M, 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 (PROMID): results of long-term survival [J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 104(1):26-32.
- [28] Woltering E A, Mamikunian P M, Zietz S, et al. Effect of octreotide LAR dose and weight on octreotide blood levels in patients with neuroendocrine tumors [J]. *Pancreas*, 2005, 31(4):392-400.
- [29] Welin S V, Janson E T, Sundin A, et al. High-dose treatment with a long-acting somatostatin analogue in patients with advanced midgut carcinoid tumours [J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 151(1):107-112.
- [30] Pavel M E, Hainsworth J D, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2011, 378(9808):2005-2012.

- [31] Mohamed A, Romano D, Saveanu A, et al. Anti-proliferative and anti-secretory effects of everolimus on human pancreatic neuroendocrine tumors primary cultures; is there any benefit from combination with somatostatin analogs [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (25): 41044-41063.
- [32] Cives M, Strosberg J, Coppola D. PD1 and PDL1 expression in midgut neuroendocrine tumors [J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103:36-37.
- [33] Kim S T, Ha S Y, Lee S, et al. The impact of PD-L1 expression in patients with metastatic GEP-NET [J]. *J Cancer*, 2016, 7 (5): 484-489.
- [34] Kao Y J, Ghosh M, Schonbrunn A. Ligand-dependent mechanisms of sst2A receptor trafficking; role of site-specific phosphorylation and receptor activation in the actions of biased somatostatin agonists [J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25 (6): 1040-1054.
- [35] Nagel F, Doll C, Pöhl F, et al. Structural determinants of agonist-selective signaling at the sst (2A) somatostatin receptor [J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25 (5): 859-866.
- [36] Wolin E M, Jarzab B, Eriksson B, et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 5075-5086.
- [37] Kulke M H, Ruszniewski P, Van Cutsem E, et al. A randomized, open-label, phase 2 study of everolimus in combination with pasireotide LAR or everolimus alone in advanced, well-differentiated, progressive pancreatic neuroendocrine tumors; COOPER-ATE-2 trial [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (6): 1309-1315.
- [38] Ferolla P, Brizzi M P, Meyer T, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (12): 1652-1664.
- [39] Bodei L, Kwekkeboom D J, Kidd M, et al. Radiolabeled somatostatin analogue therapy of gastroenteropancreatic cancer [J]. *Semin Nucl Med*, 2016, 46 (3): 225-238.
- [40] Dalm S U, Nonnekens J, Doeswijk G N, et al. Comparison of the therapeutic response to treatment with a <sup>177</sup>Lu-labeled somatostatin receptor agonist and antagonist in preclinical models [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57 (2): 260-265.
- [41] Nicolas G P, Mansi R, McDougall L, et al. Biodistribution, pharmacokinetics and dosimetry of <sup>177</sup>Lu-, <sup>90</sup>Y- and <sup>111</sup>In-labeled somatostatin receptor antagonist OPS201 in comparison to the agonist <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE; the mass effect [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58 (9): 1435-1441.
- [42] Beykan S, Dam J S, Eberlein U, et al. <sup>177</sup>Lu-OPS201 targeting somatostatin receptors; in vivo biodistribution and dosimetry in a pig model [J]. *EJNMMI Res*, 2016, 6 (1): 50.
- [43] Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy; a pilot study [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55 (8): 1248-1252.
- [44] Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (10): 914-924.
- [45] Gadelha M R, Bronstein M D, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2 (11): 875-884.

(本文编辑:杨昕)

## (上接第12页)

- [19] Felson D T, Smolen J S, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63 (3): 573-586.
- [20] Martins F M, da Silva J A, Santos M J, et al. DAS28, CDAI and SDAI cut-offs do not translate the same information; results from the Rheumatic Diseases Portuguese Register Reuma [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54 (2): 286-291.
- [21] Felson D T, Anderson J J, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38 (6): 727-735.
- [22] Felson D T, Anderson J J, Lange M L, et al. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent [J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41 (9): 1564-1570.
- [23] Fransen J, van Riel P L. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23 (5 Suppl 39): S93-S99.
- [24] Singh J A. Tapering Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis with low disease activity or remission; reality or dream [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78 (2): 153-154.
- [25] 田新平, 曾小峰. 依托指南, 规范类风湿关节炎的诊治, 贯彻达标治疗 [J]. *中华内科杂志*, 2018, 57 (4): 240-241.

(本文编辑:杨昕)