

AGGIORNAMENTI NELL'APPROCCIO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO AI TUMORI NEUROENDOCRINI GASTRO-ENTERO-PANCREATICI

18 Maggio 2013

L'evoluzione della terapia medica: dalla
chemioterapia ai nuovi farmaci a target
molecolare

Benedetta URBINI

U.O. Oncologia

NET: ETEROGENEI PER:

Sede

Grading/MIB-1

Increzione endocrina

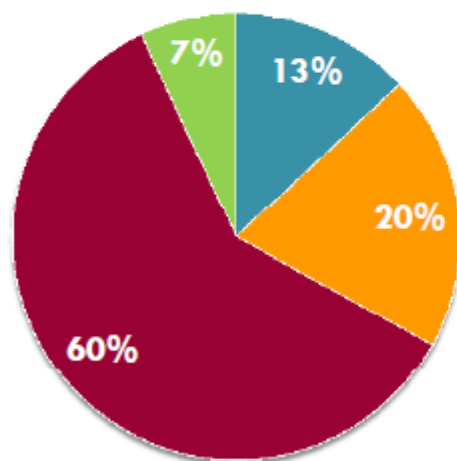
- pNET
- NET gastroenterici
- Ben differenziati (WDNET)
- Scarsamente differenziati (PDNET)
- Secernenti (WDNET)
- Non secernenti

APPROCCI TERAPEUTICI DIVERSI

SOPRAVVIVENZA

pNET: Survival and stage

Stage at diagnosis¹



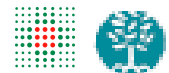
Survival by stage²

Localized	> 10 years
Regional	111 months
Distant	27 months
Unknown	

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) Research Data, Nov 2008 Sub (1973-2006) released April 2009, based on the November 2008 submission. 2. Yao JC et al. J Clin Oncol. 2008 Jun 20;26(18):3063-72.

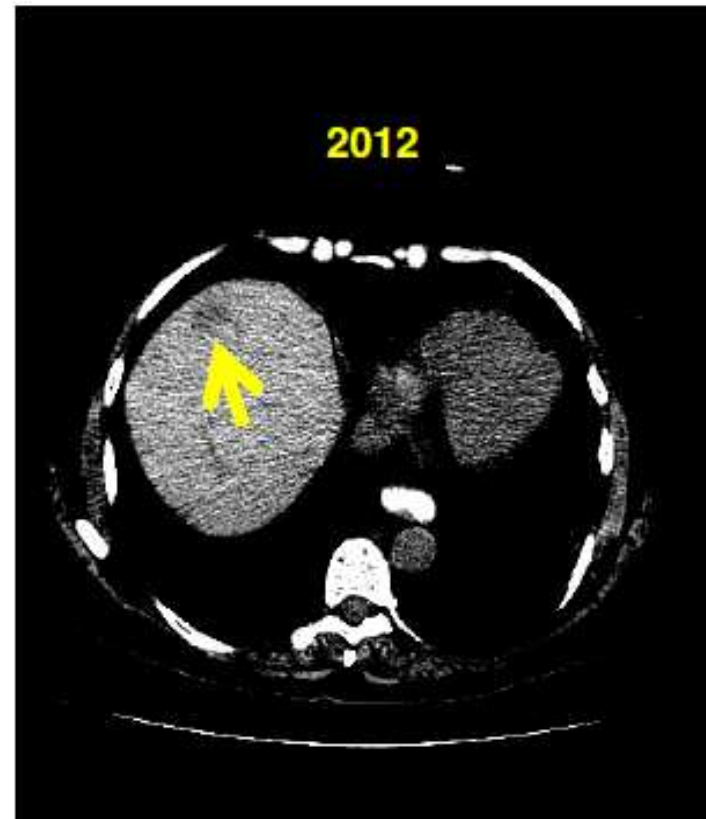
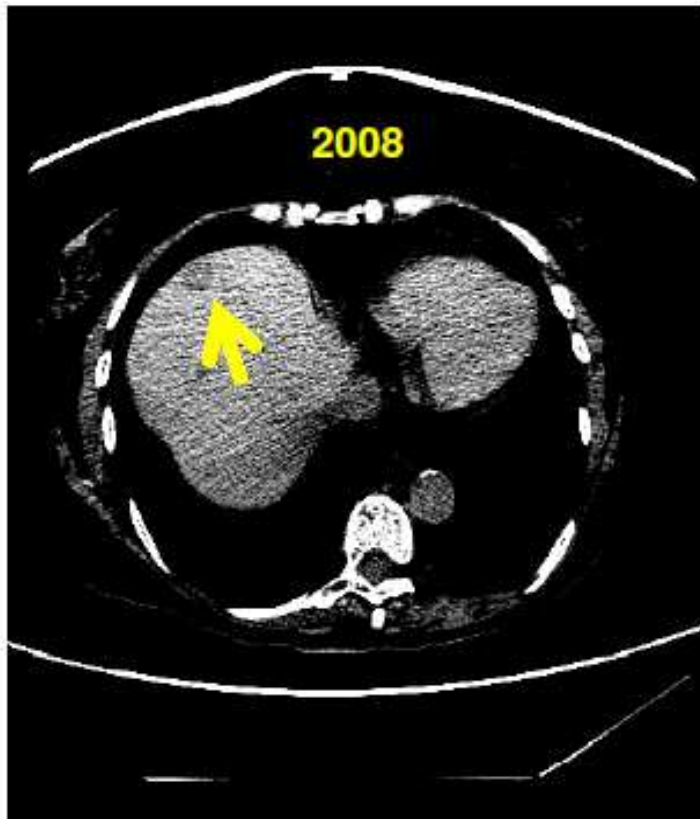
TERAPIA MEDICA dei NET: OPZIONI TERAPEUTICHE

- Nelle forme localizzate la terapia è chirurgica e assicura la guarigione nella maggior parte dei casi
- Nelle forme M+ la scelta terapeutica dipende da:
 - ❖ Sintomatologia (taglia neoplastica)
 - ❖ Sede
 - ❖ Grading
 - ❖ Indice proliferativo
 - ❖ Stadio



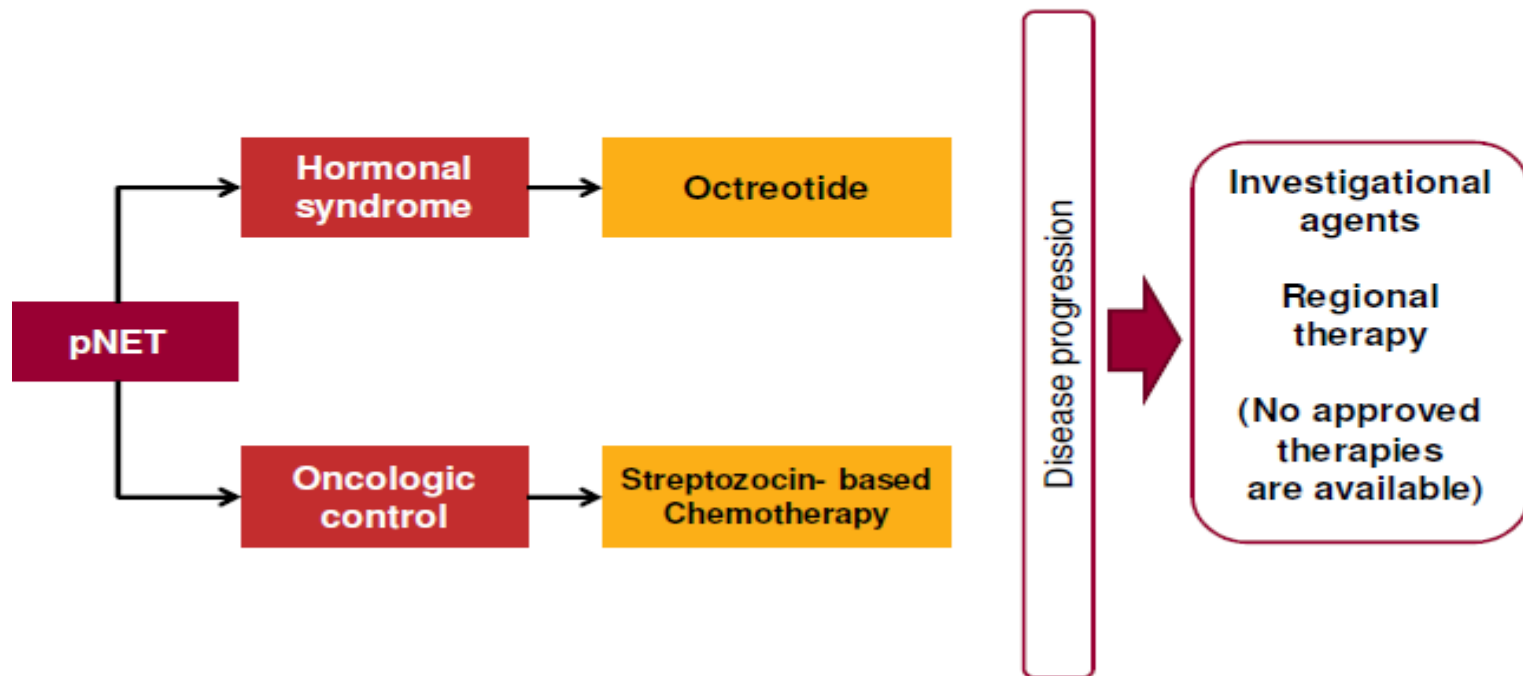
Non tutti i casi necessitano di terapia.....

WDNET M+



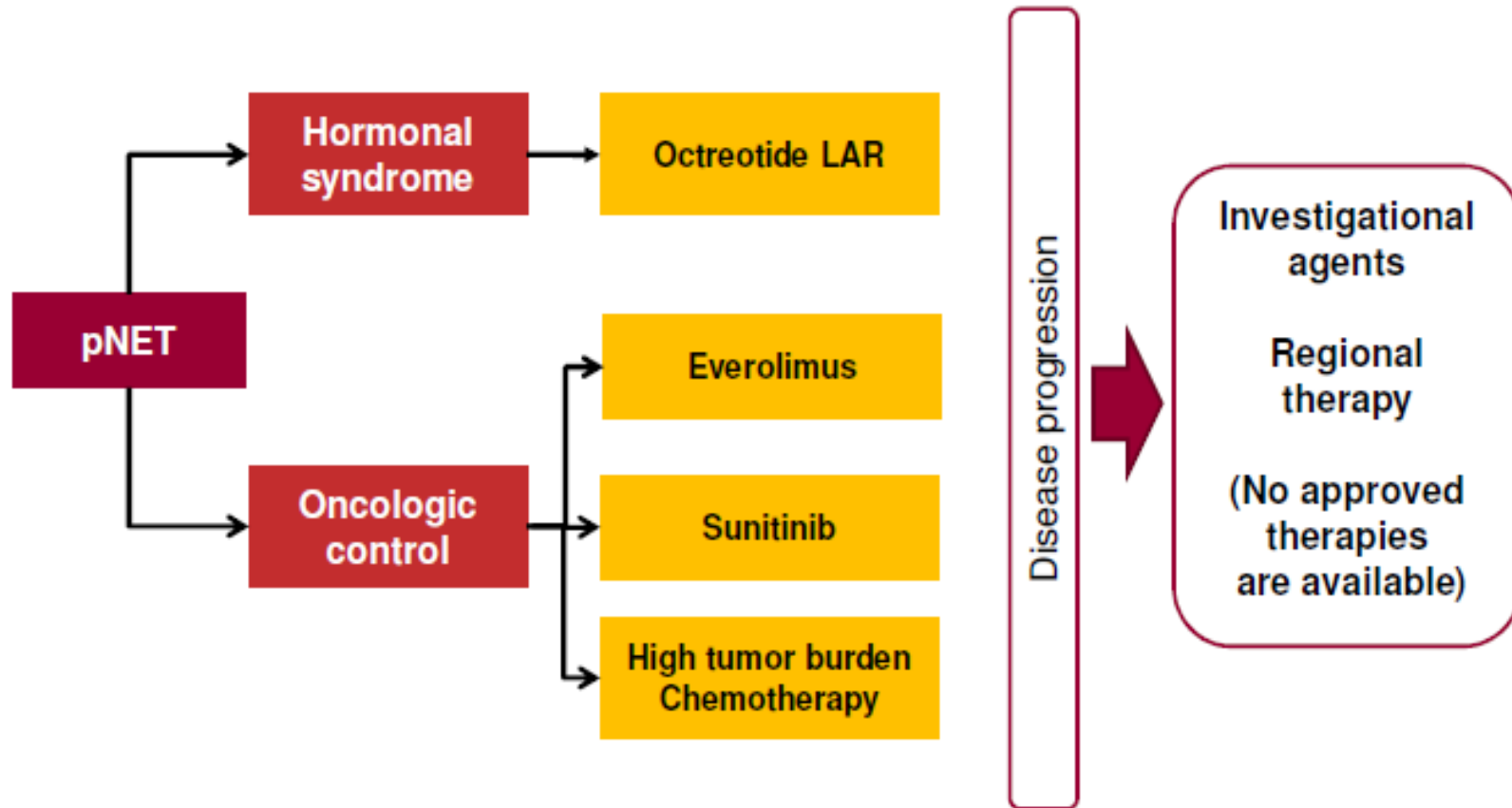
OPZIONI TERAPEUTICHE nei NET M+

Limited options for advanced pancreatic NETs prior to May 2011



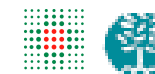
Approved Therapy – Pancreatic NET

(after May 2011)



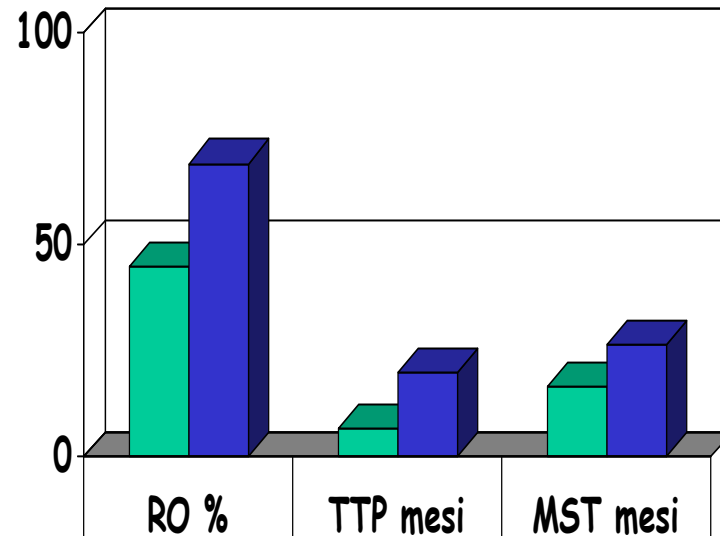
CHEMIOTERAPIA nei NET GEP M+

Autore	anno	Tipo trial	N° pts	Farmaci	% RO	OS mediana mesi
Moertl	1992	Random	36	Strepto + doxo	69	26.4
Moertl	1992	Random	33	Strepto + 5FU	45	16.8
Kouvaraki	2004	Retrospectt.	84	Doxo+Strepto+ 5FU	39	37
Sun	2005	Random	249	Doxo + 5FU vs Strepto + 5FU	16	24.3 vs 15.7
Ramanathan	2001	Random	50	Dacarbazina	34	19.3
Kulke	2006	Random	11	Temozolomide + Talidomide	45	NR



STREPTOZOTOCINA

Totale:
105
pazienti



5-FU+STZ	45	6,9	16,8
DOX+STZ	69	20	26,4

$p=0.05$ $p=0.001$ $p=0.004$

- NON valutazione risposta secondo RECIST
- Variabilità di risultati e ORR negli studi successivi
- Tossicità (QoL nei pazienti asintomatici)
- Difficoltà di approvvigionamento

(Moertel C.G. et al. NEJM 1992;326(8):519-23)

Necessità di esplorare altri farmaci con miglior profilo di tollerabilità

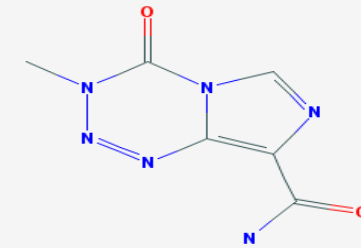
CHEMIOTERAPIA nei NET GEP M+

Autore	anno	Tipo trial	N° pts	Farmaci	% RO	OS mediana mesi
Sun	2005	Random	249	Doxo + 5FU vs Strepto + 5FU	16	24.3 vs 15.7
Ramanathan	2001	Random	50	Dacarbazina	34	19.3
Kulke	2006	Random	11	Temozolomide + Talidomide	45	NR

- ORR 30-45%
- Nessun vantaggio in termini di OS
- Negli ultimi anni attenzione verso TEMOZOLOMIDE per il profilo di tolleranza



TEMOZOLOMIDE

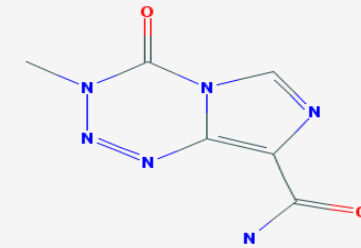


Farmacocinetica:

- Alchilante correlato a Dacarbazina
- P.o. con assorbimento del 100% e ottima biodisponibilità
- C_{max} 30-90 min ed emivita 1.2-1.8 ore
- Escrezione epatica e biliare
- La clearance è indipendente da età, funzione epatica e renale
- Dopo penetrazione nel plasma si distribuisce in 2 compartimenti (tessuti ad equilibrio rapido e lento)
- La penetrazione nel tessuto tumorale dipende dalla concentrazione plasmatica (passaggio della BEE per diffusione passiva)
- A stomaco pieno il picco di C_p cala del 33% (somministrazione a digiuno)



TEMOZOLOMIDE

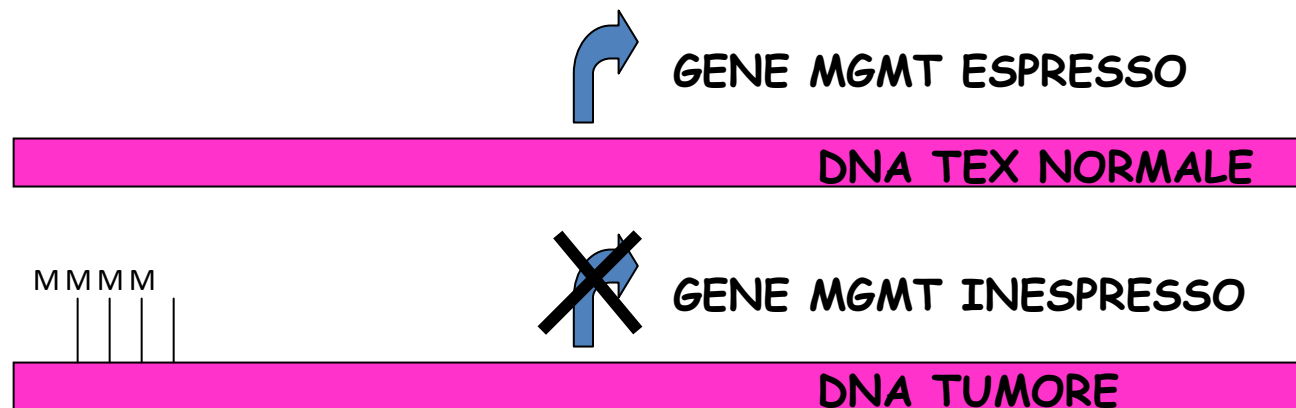


Farmacodinamica:

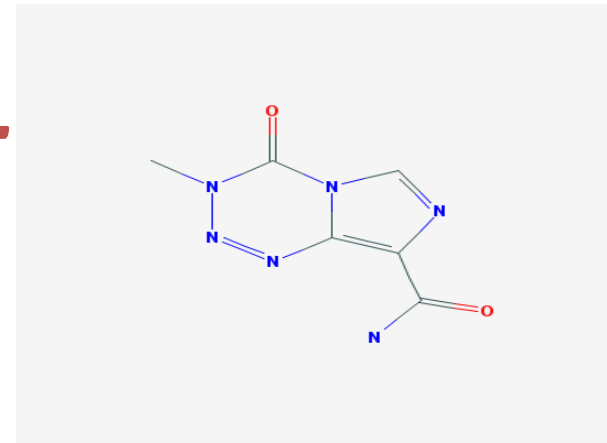
- Idrolizza spontaneamente a MTIC (metabolita attivo)
- MTIC determina metilazione di O6 Guanina (principale sito di alchilazione del DNA), N7 Guanina e O3 Adenina
- Resistenza a TMZ legata a iperespressione di alcuni enzimi DNA repair (MGMT)
- La metilazione del promoter del gene MGMT determina inattivazione dell'enzima che si traduce in alterazioni dei sistemi di DNA repair

RUOLO MGMT

- MGMT (AGAT) è un'enzima di riparazione del DNA che rimuove i gruppi alchilici in posizione O6 della guanina (target degli alchilanti);
- E' associato a resistenza agli alchilanti (TMZ);
- La METILAZIONE del promoter del gene lo inattiva:



TEMOZOLOMIDE



Tossicità:

TOSSICITA' EMATOLOGICA

- Piastrinopenia non cumulativa è la tox dose limitante
- Linfocitopenia T CD4 (infezioni opportunistiche) principalmente nelle schedule a somministrazione protratta (profilassi con sulfametoxazolo-trimetoprim)

TOSSICITA' NON EMATOLOGICA

- Nausea e vomito a rapida insorgenza schedula dipendente
- Rash cutaneo
- Aumento transitorio transaminasi (particolarmente in associazione ad antiepilettici)
- Cefalea e astenia



Phase II Study of Temozolomide and Thalidomide in Patients With Metastatic Neuroendocrine Tumors

Matthew H. Kulke, Keith Stuart, Peter C. Enzinger, David P. Ryan, Jeffrey W. Clark, Alona Muzikansky, Michele Vincitore, Ann Michelini, and Charles S. Fuchs

- Studio fase II multicentrico, 29 pz WDNET M+ (pNET, carcinoidi, feocromocitoma)
- TMZ 150 mg/mq/die 1wON 1wOFF + Thalidomide dosi da 50 a 400 mg/die continuativo
- ORR 40% (25% radiologica), ORR per pNET 45%
- 69% linfopenia Gr.III-IV

First-Line Chemotherapy With Capecitabine and Temozolomide in Patients With Metastatic Pancreatic Endocrine Carcinomas

Jonathan R. Strosberg, MD¹; Robert L. Fine, MD²; Junsung Choi, MD¹; Aejaz Nasir, MD³; Domenico Coppola, MD³; Dung-Tsa Chen, PhD⁴; James Helm, MD¹; and Larry Kvols, MD¹

- Studio monocentrico retrospettivo, 30 pz pNET bene o moderatamente differenziati M+ naive
- Sinergismo in vitro: meccanismo incerto (pre-esposizione a Capecitabina potrebbe ridurre MGMT)
- Capecitabina 750 mg/mq bid gg 1-14 + TMZ 200 mg/mq/die gg 10-14 q28.
- ORR 70%, PFS mediano 18 mesi
- 4/30 pz AEs Gr.III-IV

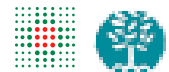


Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience.

Fine RL, Gulati AP, Krantz BA, Moss RA, Schreiber S, Tsushima DA, Mowatt KB, Dinnen RD, Mao Y, Stevens PD, Schrope B, Allendorf J, Lee JA, Sherman WH, Chabot JA.

Division of Medical Oncology, Experimental Therapeutics Program, The Pancreas Center at Columbia, New York Presbyterian-Columbia University Medical Center, New York, NY 10032, USA. rlf20@columbia.edu

- Studio monocentrico retrospettivo, 18 pz (pNET /carcinoidi) M+epatiche pretrattati (SSA, CT, tp locoregionali)
- Capecitabina 600 mg/mq bid gg 1-14 + TMZ 150-200 mg/mq/die gg 10-14 q28.
- ORR 61%, PFS mediano 14 mesi
- 11% piastrinopenia gr.III-IV

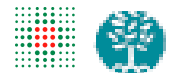


Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors.

Chan JA, Stuart K, Earle CC, Clark JW, Bhargava P, Miksad R, Blaszkowsky L, Enzinger PC, Meyerhardt JA, Zheng H, Fuchs CS, Kulke MH.

Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA 02215, USA. jang@partners.org

- **Studio prospettico, 34 pz (pNET /carcinoidi) localmente avanzato/ M+**
- **TMZ 150 mg/mq/die gg 1-7 e 15-21 + bevacizumab 5 mg/kg gg1 e 15 q28.**
- **ORR 33% pNET , PFS mediano 11 mesi (14.3 mesi pNET)**
- **18% piastrinopenia gr.III-IV, 53% linfopenia gr.III-IV**



TERAPIA METRONOMICA

LETTER TO THE EDITOR

Endocrine-Related Cancer (2012) 19 L1–L4

Combination treatment with metronomic temozolomide, bevacizumab and long-acting octreotide for malignant neuroendocrine tumours

BMC Cancer



Research article

Open Access

Continuous 5-fluorouracil infusion plus long acting octreotide in advanced well-differentiated neuroendocrine carcinomas. A phase II trial of the Piemonte Oncology Network

Maria P Brizzi¹, Alfredo Berruti¹, Anna Ferrero¹, Enrica Milanese³,
Marco Volante², Federico Castiglione⁴, Nadia Birocco³, Sebastiano Bombaci⁵,
Davide Perroni⁶, Benedetta Ferretti⁷, Oscar Alabiso⁸, Libero Ciuffreda³,
Oscar Bertetto³, Mauro Papotti² and Luigi Dogliotti*¹



CHEMIOTERAPIA PDNET

Autore	anno	n° pz		%RO	%RC	%Rem Sint.	TTP (mesi)	MST (mesi)
Moertel	1991	18	CDDP+VP16	67	17	0	11	19
Saltz	1993	41	CBDCA	5	0	0		
Andreyev	1995	24	5FU ic + IFN	42	0	0		
Bajetta	1998	30	5FU+DTIC +EPI	30	7	50	10,0	
Olivier	1998	18	5FU+DTIC +LV	28	6	83		
Mitry	1999	41	CDDP+VP16	41	10	0	8,9	15
Fjallskog	2001	33	CDDP+VP16	55	0	61	9,0	38

Schemi con
Platino o 5-FU

RO med: 41%
RC med: 6%



Clinical Effect of Temozolomide-Based Chemotherapy in Poorly Differentiated Endocrine Carcinoma After Progression on First-Line Chemotherapy

Staffan Welin, MD, PhD¹; Halfdan Sorbye, MD, PhD²; Sigrunn Sebjornsen, MD²; Stian Knappskog, PhD^{2,3}; Christian Busch, MD⁴; and Kjell Öberg, MD, PhD¹

- 29 pz PDNET M+ in II linea
- TMZ +/- capecitabina
- ORR 33% (25% radiologica), PFS mediano 6 mesi (12 mesi per PR/CR)
- 1/17 pts valutabili MGMT metilato
- Fattori predittivi di risposta: SRS +, CgA, MIB-1 <60%



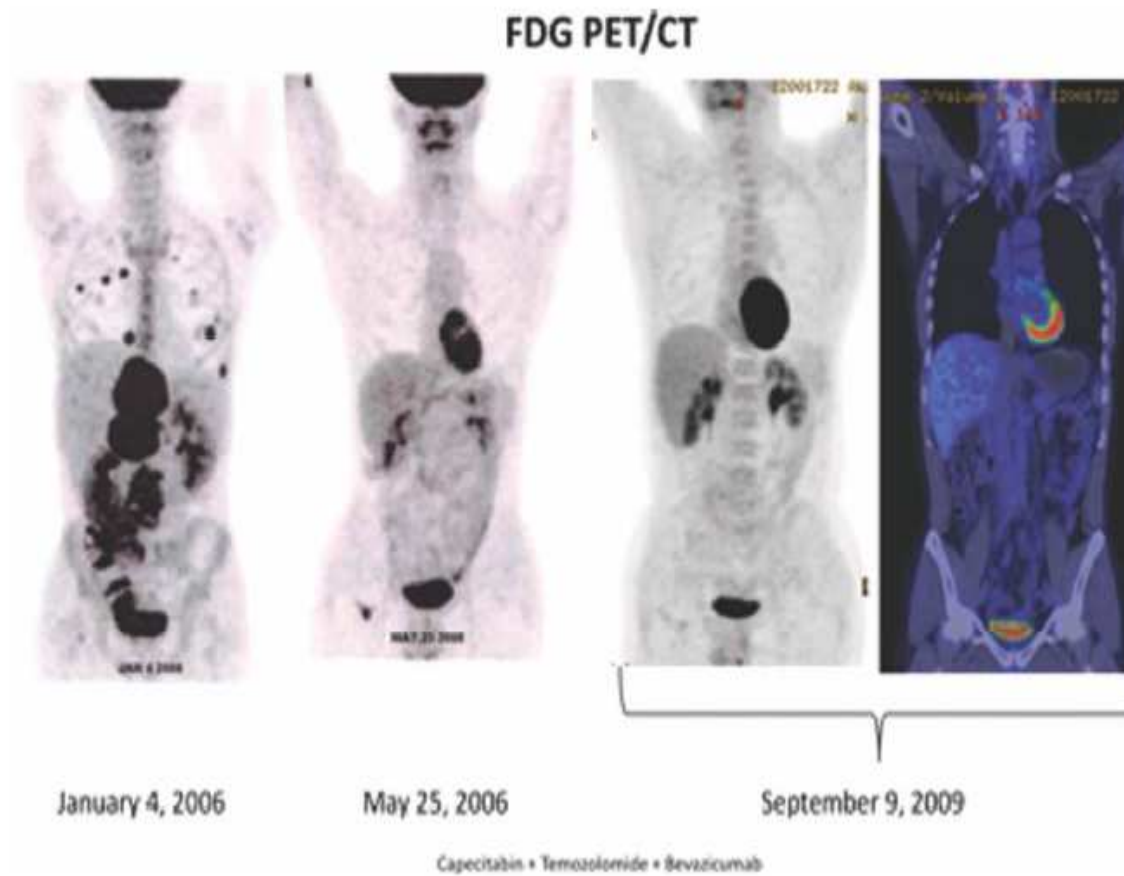


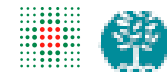
Figure 1. Patient treated with temozolomide, capecitabine, and bevacizumab had a complete response. FDG PET before treatment and after 3 years.

Have we improved outcome?

	N	Median overall survival
RADIANT-3 (phase 3)¹		
Everolimus	207	>36 months
Placebo	203	36.6 months
Sunitinib phase 3²		
Sunitinib	86	30.5 months
Placebo	85	24.4 months
Streptozocin-based chemo³		
Streptozocin fluorouracil	33	16.8 months*
Streptozocin doxorubicin	36	26.4 months**

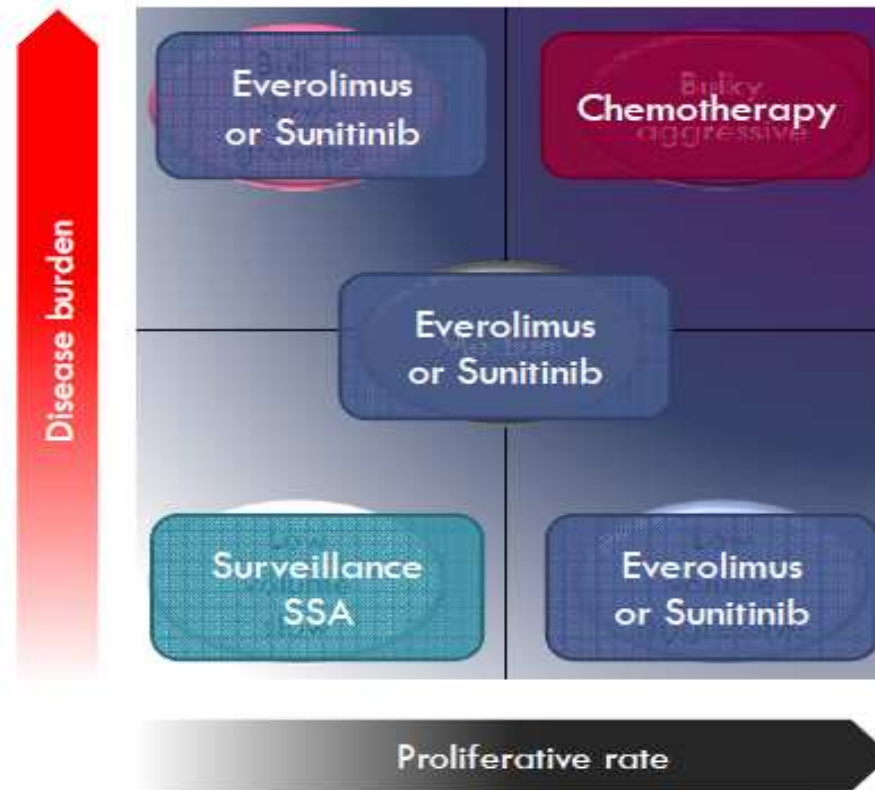
*Reported as 1.4 years. **Reported as 2.2 years.

1. Yao JC, et al. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):514-23. Final survival analysis pending.
2. Raymond E, et al. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):501-13. Final survival analysis pending.
3. Moertel CG, et al. N Engl J Med. 1992 Feb 20;326(8):519-23.



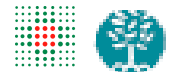
Quale terapia??

Initial therapy of pNET



CONCLUSIONI

- La CT resta un'opzione terapeutica fondamentale nei pNET M+ (streptozotocina)
- Mancanza di adeguati studi prospettici per TMZ (miglior profilo di tossicità)
- Ruolo terapie metronomiche
- Buon controllo di malattia (ORR) ma scarso impatto su OS
- Studi di confronto CT vs target therapies non fattibile
- OS non è endpoint adeguato nei WDNET (storia naturale, rarità della malattia, crossover)
- PFS endpoint surrogato di OS nei WDNET?
- Stabilire l'obiettivo del trattamento sul singolo caso



Multi-disciplinary approach

- ❑ Medical therapy
- ❑ Surgery
- ❑ Ablation
- ❑ Embolization
- ❑ **Clinical trials**

