Con il patrocinio di:

Università degli Studi di Ferrara

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

Il Percorso del paziente con neoplasia neuroendocrina nella provincia di Ferrara

Sabato 12 Ottobre 2019

Aula Magna Nuovo Arcispedale S. Anna
Cona, Ferrara

IL RUOLO DELL'ONCOLOGO

Benedetta Urbini

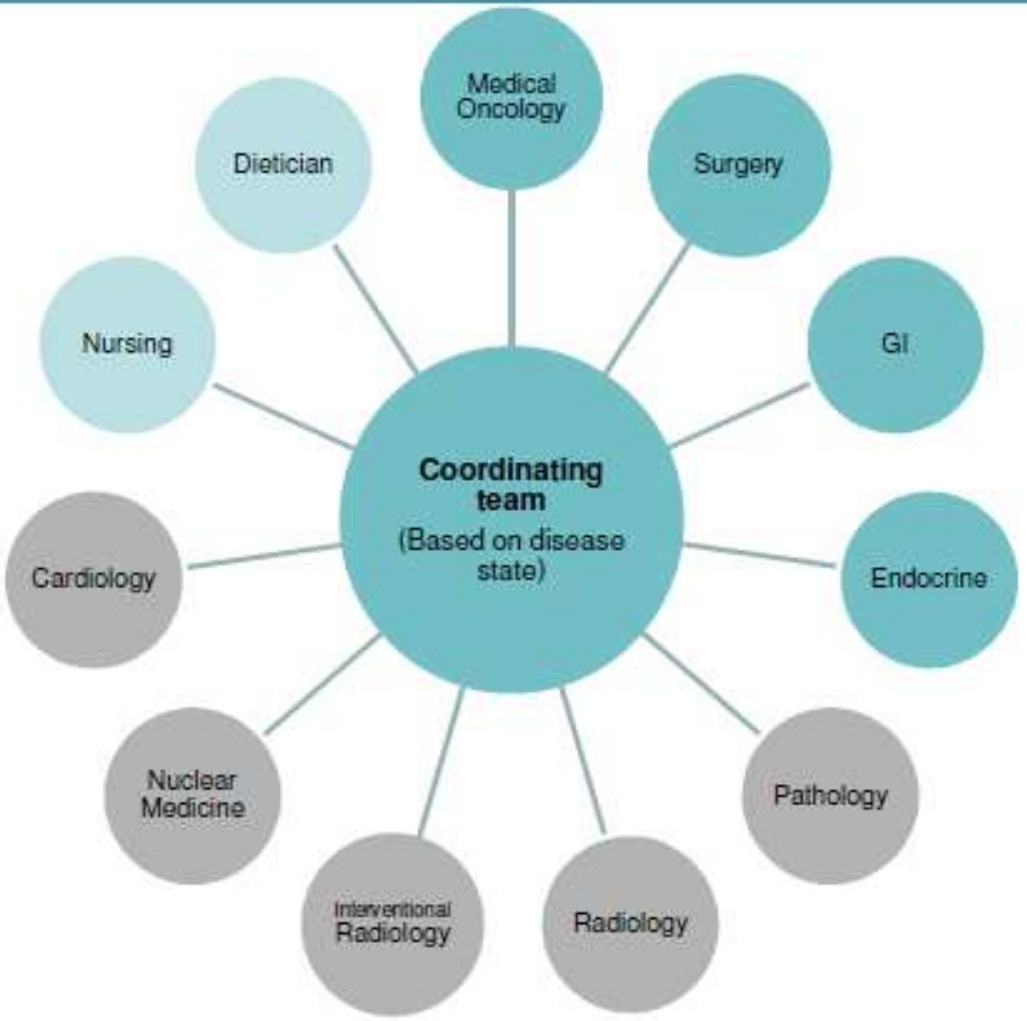
UO Oncologia AOUFE

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

Università degli Studi di Ferrara

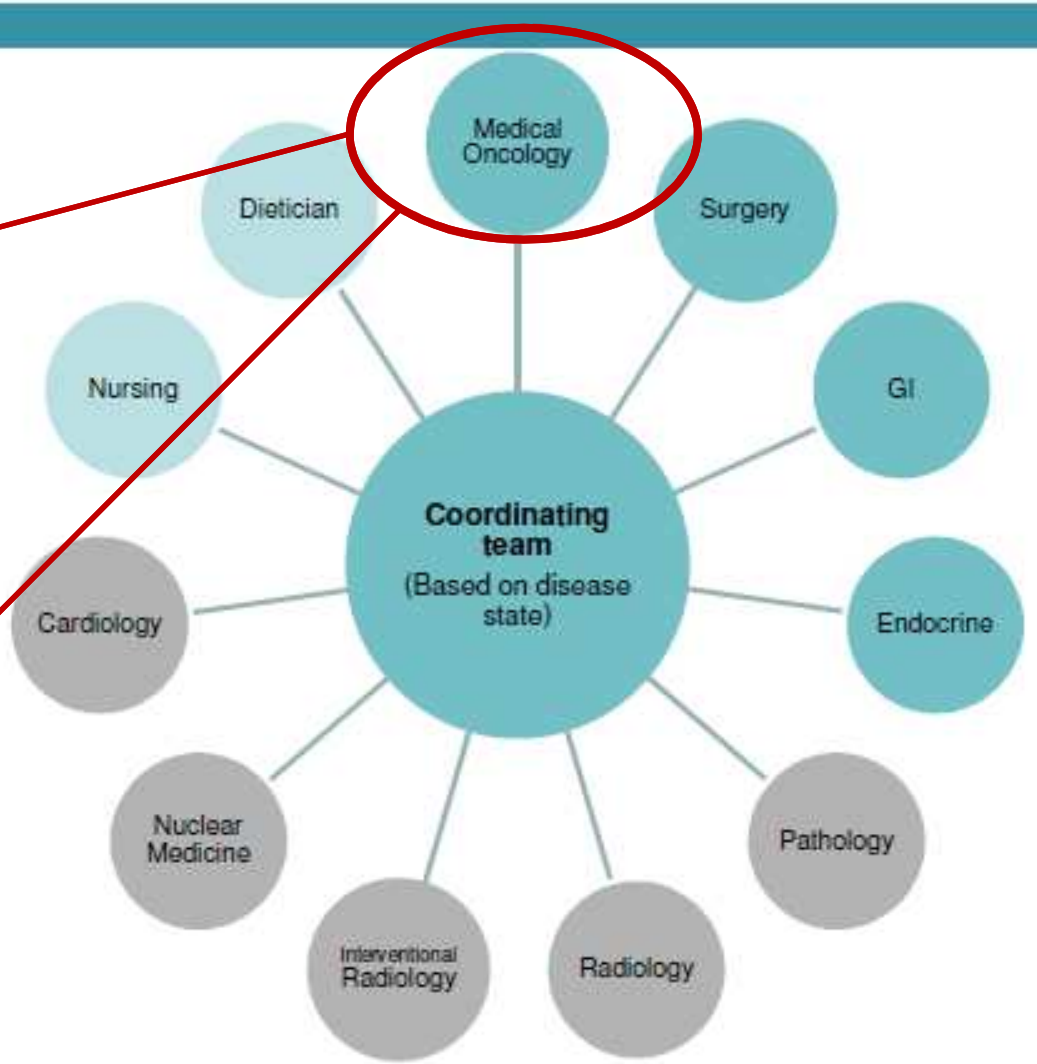
Multi-disciplinary approach

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



Multi-disciplinary approach

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



Classificazione WHO 2010

Tabella 1: Classificazione OMS 2010

Diagnosi	Grado	Indice Mitotico	Ki67%	Differenziazione
1.Tumore neuroendocrino (NET)	1	<2/10HPF	≤ 2%	Ben differenziato
2.Tumore neuroendocrino (NET)	2	2-20/10HPF	3-20%	Ben differenziato
3.Carcinoma neuroendocrino (NEC)	3	>20/10HPF	>20%	Poco differenziato
4.Carcinoma misto adeno** – neuroendocrino (MANEC)	-	-	-	Poco differenziato*
5.Lesioni iperplastiche e pre-neoplastiche	-	-	-	-

Quale chemioterapia nei NEC?

Autore	anno	pz		%RO	%RC	%Rem Sint.	TTP (mesi)	OS (mesi)
Moertel	1991	18	CDDP+VP16	67	17	0	11	19
Mitry	1999	41	CDDP+VP16	41	10	0	8,9	15
Fjallskog	2001	33	CDDP+VP16	55	0	61	9,0	38
Iwasa	2010	21	CDDP+VP16	14	0	-	1,8	5,8

- CDDP/VP16: casistiche datate, numeri piccoli, schedule diverse
- Caratteristiche clinico-patologiche GEP-NEC diverse da SCL
- Tra i GEP-NEC eterogeneità di prognosi per sede
- Necessità di biomarcatori per personalizzare i trattamenti

original article

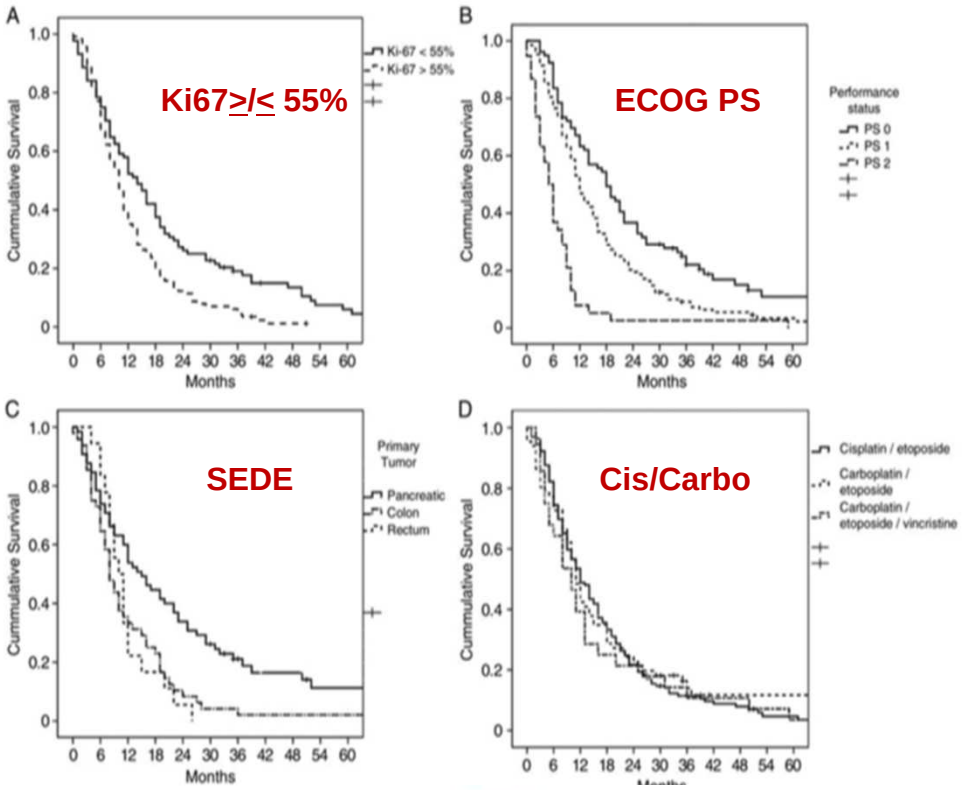
Annals of Oncology 00: 1–9, 2012
doi:10.1093/annonc/mds276

Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study

H. Sorbye[1*], S. Welin[2,†], S. W. Langer[3,†], L. W. Vestermark[4], N. Holt[5], P. Osterlund[6], S. Dueland[7], E. Hofsli[8], M. G. Guren[9], K. Ohrling[10], E. Birkemeyer[11], E. Thiis-Evensen[12], M. Biagini[13], H. Gronbaek[5], L. M. Soveri[6], I. H. Olsen[14], B. Federspiel[15], J. Assmus[16], E. T. Janson[2,‡] & U. Knigge[14,‡]

	%RR	mOS
Ki67≤55%	15	14
Ki67≥55%	42	10

GEP-NEC con ki67<55%:
Regimi chemioterapici alternativi a quelli contenenti platino



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

Università degli Studi di Ferrara

The Clinicopathologic Heterogeneity of Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Morphological Differentiation and Proliferation Identify Different Prognostic Categories

Massimo Milione[a] Patrick Maisonneuve[c] Francesca Spada[d] Alessio Pellegrinelli[a]
Paola Spaggiari[f] Luca Albarello[g] Eleonora Pisa[e] Massimo Barberis[e]
Alessandro Vanoli[h] Roberto Buzzoni[b] Sara Pusceddu[b] Laura Concas[b]
Fausto Sessa[i] Enrico Solcia[h] Carlo Capella[i] Nicola Fazio[d] Stefano La Rosa[j]

Table 3. Comparison of overall survival of patients with pancreatic NET grade 2 (G2), gastric NET G2, type A, type B, and type C NECs

	12-month	24-month	36-month	72-month
Pancreatic NET G2[a]	90.7	86.7	82.5	72.8
Gastric NET G2[b]	92.3	71.2	71.2	71.2
Type A NEC	100	96.8	67.7	36.9
Type B NEC	83.7	42.9	14.3	4.1
Type C NEC	35.9	11.5	6.1	3.8

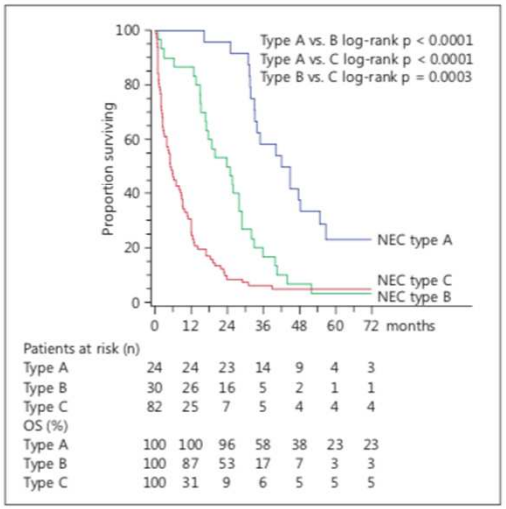


Fig. 3. OS of 136 patients with NEC according to subtype.

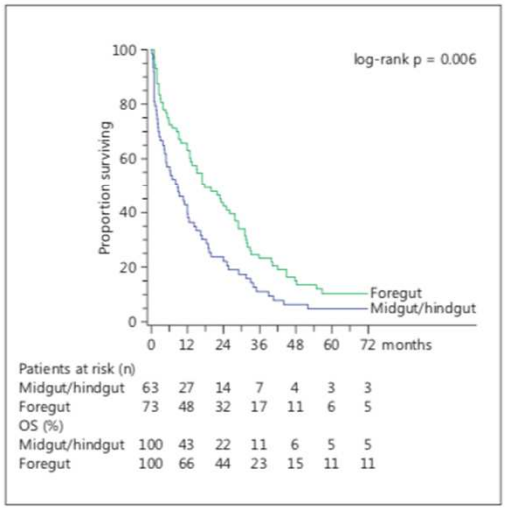


Fig. 4. OS of 136 patients with NEC according to tumor site.

Type A NEC	**Well differentiated**	**Ki 67 20-55%**
Type B NEC	**Poorly differentiated**	**Ki 67 20-55%**
Type C NEC	**Poorly differentiated**	**Ki 67 >55%**

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

Università degli Studi di Ferrara

Classificazione WHO 2017

Tabella 1. Classificazioni OMS delle neoplasie neuroendocrine GEP.

	Tubo digerente	OMS 2010		Pancreas	OMS 2017	
		MI	Ki-67		MI	Ki-67
A morfologia ben differenziata	NET G1	<2/10HPF	≤2%	NET G1	<2/10HPF	<3%
	NET G2	2-20/10HPF	3-20%	NET G2	2-20/10HPF	3-20%
				NET G3	>20/10HPF	>20%
A morfologia scarsamente differenziata	NEC	>20/10HPF	>20%	NEC	>20/10HPF	>20%
Neoplasie miste	MANEC	//	//	MiNEN	//	//

- No linee guida nei NET G3: ***discussione multidisciplinare***
- **FOLFOX/capecitabina-temozolomide** sono i regimi più utilizzati

Chemioterapia nei NET G1-G2: *discussione multidisciplinare*

- Malattia non operabile, Ki67<10%, SSTR2+++, tumor burden non elevato sintomatico per effetto massa
- Malattia potenzialmente resecabile, Ki67<10%, SSTR2+++, tumor burden non elevato sintomatico per effetto massa

- Malattia non operabile o potenzialmente resecabile, Ki6710%-20%, SSTR2+, elevato tumor burden per effetto massa e/o sintomatico
- Malattia potenzialmente resecabile, Ki67<10%, SSTR2+++, tumor burden non elevato sintomatico per effetto massa

Chemioterapia nei NET G1-G2

	anno	Regime CT	pz	RR
Kouvaraki	2004	5FU-ADM-STZ	84	39%
Walter	2010	5FU-DTIC-EPI	39	44%
Strosberg	2011	CAP-TMZ	30	70% 92% vivi 2 aa mPFS 18 mesi
Bajetta	2007	CAP-OX	27	30% PR 48% SD
Spada	2016	CAP-OX/FOLFOX-GEMOX	78	26% PR 50% SD mPFS 8 mesi mOS 32 mesi

- **CAP-TMZ** o **CAP-OX/FOLFOX** schemi più utilizzati
- NET G1-G2 a basso indice proliferativo, avanzate, a decorso indolente **CHEMIOTERAPIA METRONOMICA** è un'alternativa (Capecitabina o Temozolomide)

Chemioterapia nei NET toracici

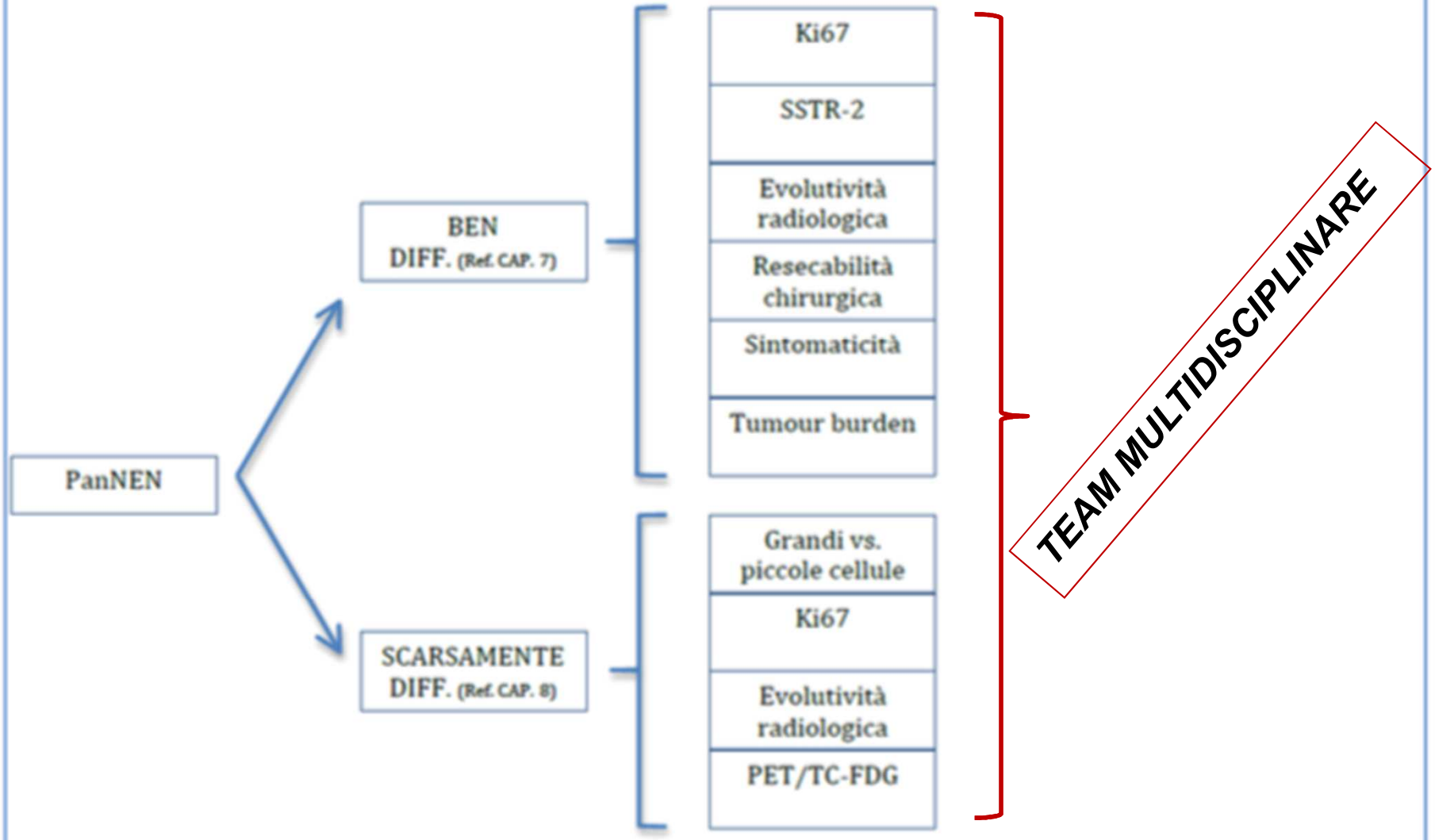
• Nessun ruolo per la ***CT adiuvante*** nelle forme ben differenziate, CT e CA, (eventualmente valutare CA pN2 in sede multidisciplinare)

• ***TMZ o CAPOX*** schemi di riferimento nelle forme ben differenziate localmente avanzate o metastatiche

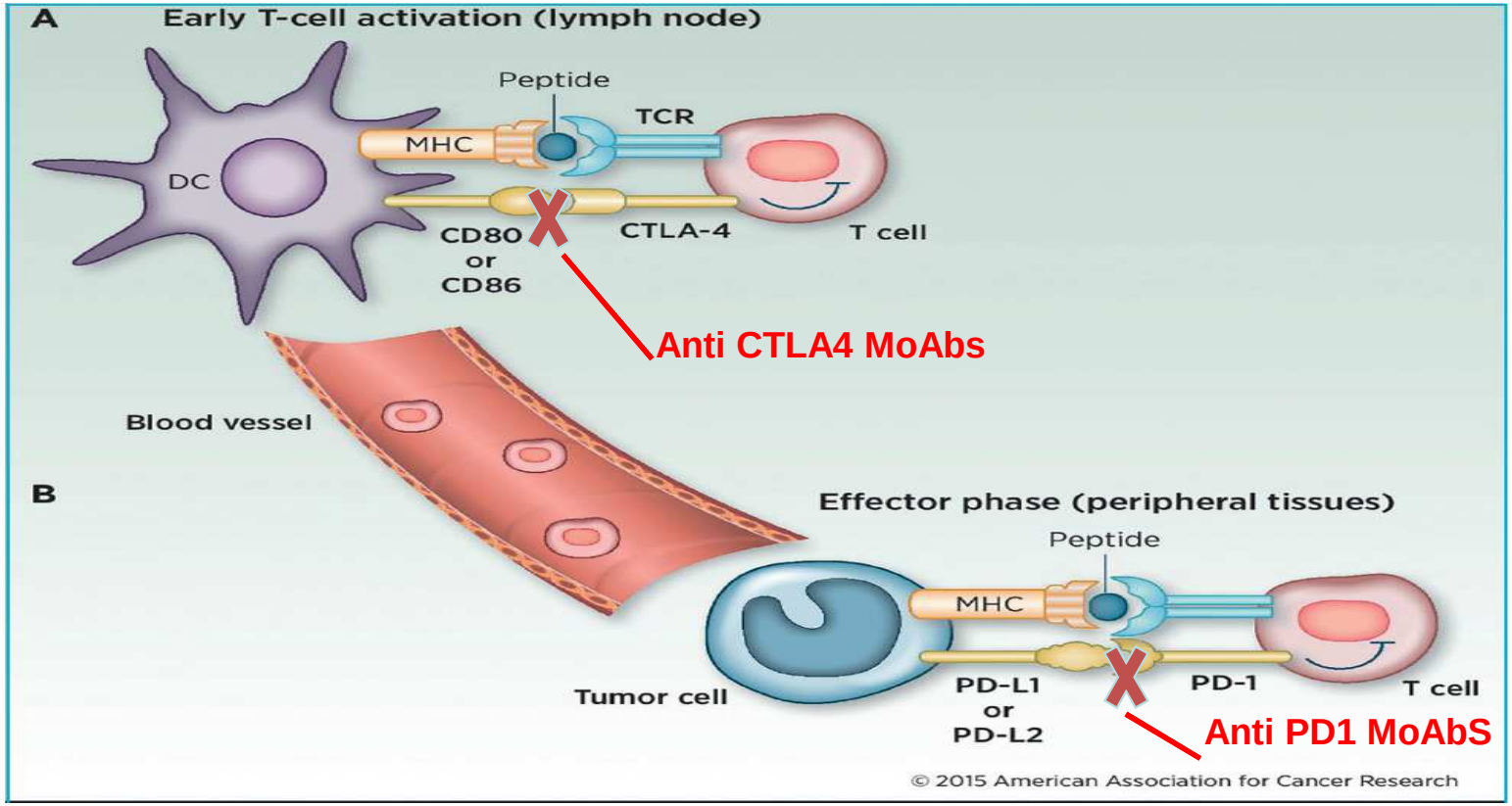
•***Studio ATLANT***, studio italiano, prospettico, di fase II in corso: efficacia e sicurezza dell'associazione TMZ + Lanreotide 120 mg nei NET toracici bene/moderatamente differenziati inoperabili

•Nelle forme scarsamente differenziate (LCNEC e SCLC) il trattamento standard è ***Platino/VP16***

3. CRITERI DI SCELTA DELLA TERAPIA SISTEMICA NELLE Pan-NEN AVANZATE



Immunoterapia in Oncologia



Immune Checkpoints Inhibitors

Checkpoint blockade drug classes and FDA-approved indications:

		Disease sites approved										
Drug class	Name	Melanoma	NSCLC	RCC	HL	Urothelial	HNSCC	Merkel	MSI-H CRC	Gastric	HCC	MSI-H
CTLA4 blockade	Ipilimumab	x										
	Tremelimumab											
PD1 blockade	Nivolumab	x	x	x	x	x	x		x		x	
	Pembrolizumab	x	x		x	x	x		x	x		x
PDL1 blockade	Atezolizumab		x			x						
	Durvalumab		x			x						
	Avelumab					x		x				

*CTLA4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; FDA = US Food and Drug Administration; HCC = hepatocellular carcinoma; HL = Hodgkin lymphoma; HNSCC = head and neck squamous cell carcinoma; MSI-H = microsatellite instability-high cancer, unresectable or metastatic; MSI-H CRC = microsatellite instability-high colorectal cancer NSCLC = non-small cell lung cancer; PD1 = programmed death 1; PDL1 = programmed death 1 ligand; RCC = renal cell carcinoma.

Immunoterapia nel Carcinoma a cellule di Merkel: *RAZIONALE*

- Correlazione con stati di immunodepressione
- Polyomavirus nel 80% dei casi (Feng 2008)
- Elevato carico mutazionale
- Ruolo prognostico di infiltrato intratumorale di Ly CD8+ e di TILs CD3+

Avelumab nel Carcinoma a cellule di Merkel

Avelumab: clinical considerations in metastatic Merkel cell carcinoma
A fully human IgG1 monoclonal antibody directed against PD-L1
Administered by intravenous infusion once every 2 weeks
Provides early and durable responses in a proportion of patients
Displays clinical activity irrespective of tumour PD-L1 and Merkel cell polyomavirus status
Has an acceptable tolerability profile; is associated with a risk of immune-related adverse events

Avelumab nel Carcinoma a cellule di Merkel:

- JAVELIN Merkel 200 Study, in aperto, prospettico, fase II a 1 braccio, in 2 parti: PARTE A (pazienti M+ in PD alla CT) e PARTE B (risultati ad interim di una coorte di pazienti chemio naive
- PARTE A: RR 33%, risposta precoce (plateau di PFS a 11 mesi), durata risposta ≥12 mesi nel 74% dei pz
- PARTE B: RR 60%

Table 1 Efficacy of avelumab in the JAVELIN Merkel 200 study

Part A – As second- (or later-) line treatment (*n* = 88) [26][a]	
Objective response rate – % (95% CI)[b]	33.0 (23.3–43.8)
Best overall response	
Complete response – *n* (%)	10 (11.4)
Partial response – *n* (%)	19 (21.6)
Part B – As first-line treatment (*n* = 29) [24][c]	
Objective response rate – % (95% CI)[b]	62.1 (42.3–79.3)
Best overall response	
Complete response – *n* (%)	4 (13.8)
Partial response – *n* (%)	14 (48.3)

[a] Analysis conducted 12 months after the first treatment of the last patient enrolled

[b] Complete response or partial response

[c] Interim analysis; data presented are for patients with ≥ 3 months of follow-up

Table 2 Objective response rates of patients in Part A of the JAVELIN Merkel 200 study (12-month analysis) in post-hoc subgroup analyses [26]

Key subgroups	*n*[a]	ORR[b] [% (95% CI)]
Disease burden[c]		
≤ median	39	41.0 (25.6–57.9)
> median	38	26.3 (13.4–43.1)
Prior lines of therapy		
One	52	40.4 (27.0–54.9)
Two or more	36	22.2 (10.1–39.2)
Tumour PD-L1 status		
Positive	58	36.2 (24.0–49.9)
Negative	16	18.8 (4.0–45.6)
MCPyV status		
Positive	46	28.3 (16.0–43.5)
Negative	31	35.5 (19.2–54.6)

MCPyV Merkel cell polyomavirus; *ORR* objective response rate; *PD-L1* programmed cell death ligand 1

[a] 88 patients in total; not all were evaluable for some subgroups

[b] Percentage of patients with a complete or partial response

[c] Sum of target lesion diameters at baseline


KEEP
CALM
AND
GRAZIE PER
L'ATTENZIONE