

Aktuelle Therapie neuroendokriner Carcinome des gastro-entero-pankreatischen Systems

Marianne Pavel

Universitätsmedizin Berlin, Charité

Campus Virchow Klinikum

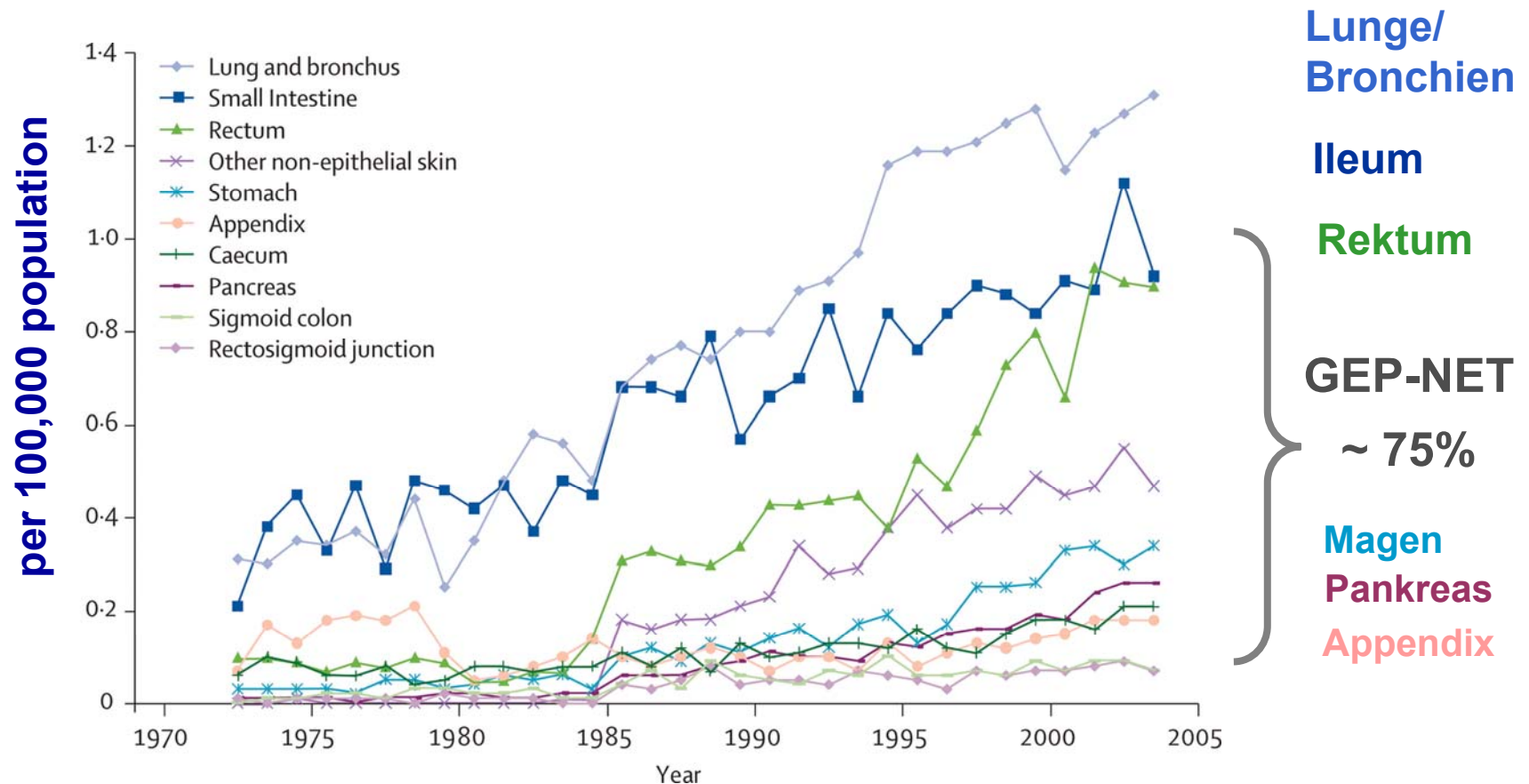
**Tumorkonferenz der Niedergelassenen Onkologen
für Niedergelassene, Berlin, 10. März 2009**

Überblick

- Allgemeines (Epidemiologie, Merkmale von NET)
- Klassifikation
- Aktuelle Therapiekonzepte
- Neue Entwicklungen

Inzidenz Neuroendokriner Tumore

2.5-5.0/100000 Einwohner



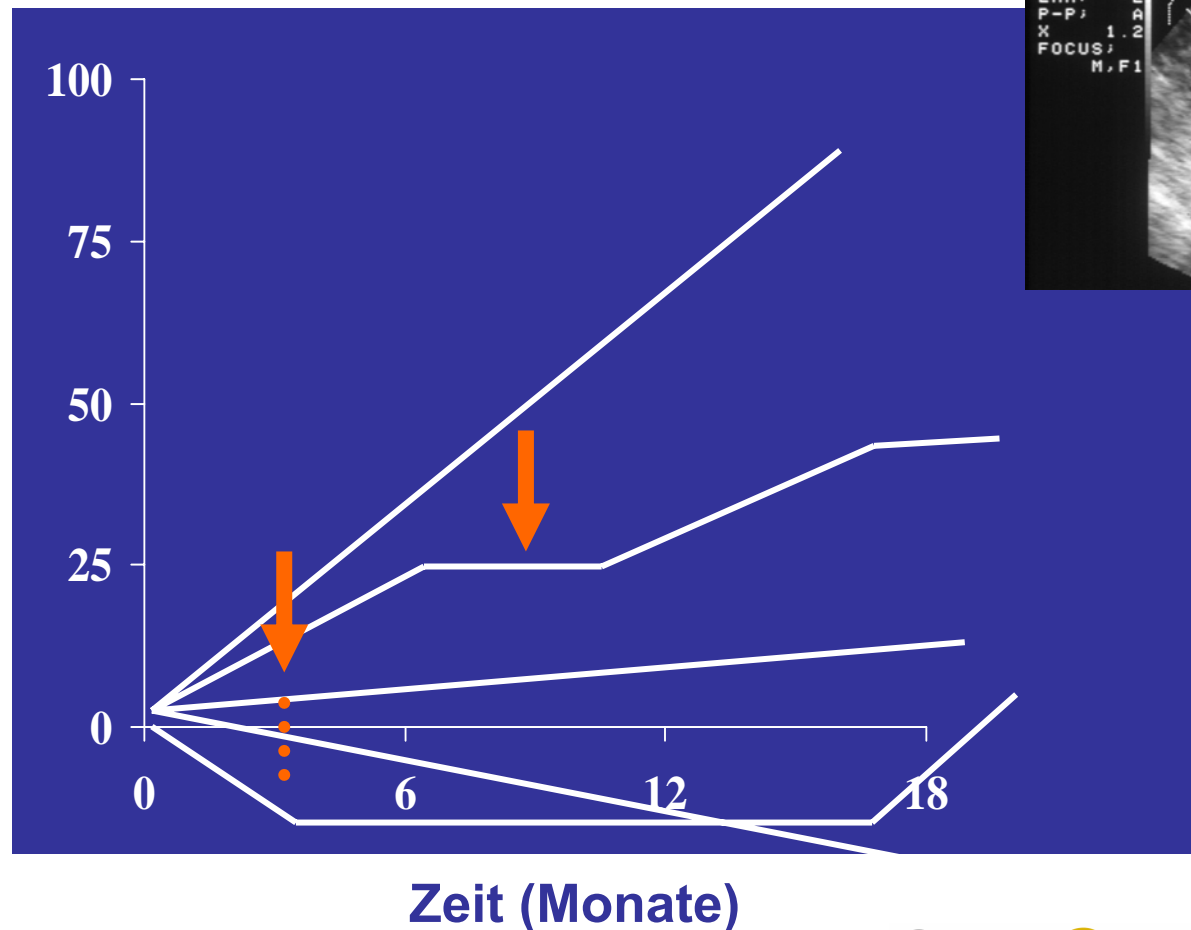
Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), US population 1974-2005

Neuroendokrine Tumore

Tumor/ Syndrom	Symptom	Sekretionsprodukt	Malignität	
<p>~ 50 %</p> <p>~ 50 %</p>	Nicht funktionell	unspezifisch	Chromogranin A, PP, α/β -HCG, Calcitonin	60-80%
	Karzinoid-Syndrom	Flush, Diarrhoe, Bronchialobstruktion	Serotonin	100%
	Insulinom	Hypoglykämie	Insulin, Proinsulin	5-10%
	Gastrinom/ ZES	Ulzera, Diarrhoe	Gastrin	60-80%
	VIPom	Wässrige Diarrhoe	Vasoaktives intestinales Peptid	40-75%
	Glukagonom	Nekrolytisches migratorisches Erythem, D. Mellitus	Glukagon	50-80%
	Somatostatinom	D. mellitus Steatorrhoe, Cholelithiasis	Somatostatin	50%
	GHRHom CRHom, ACTHom	Akromegalie Cushing-Syndrom	GHRH CRH, ACTH	100% 90-100%

Spontanes Tumorwachstum bei NET

Zunahme
der Tumormasse (%)



nach R. Arnold

Klassifikation von NET des gastro-entero-pankreatischen Systems (WHO 2000/2004)

- | | | |
|---|--|-----------|
| 1 | Hoch differenzierter Neuroendokriner Tumor | Ki67 <2% |
| 2 | Hoch differenziertes Neuroendokrines Carcinom | Ki67 >2% |
| 3 | Niedrig differenziertes Neuroendokrines Carcinom | Ki67 >20% |

Kriterien für Malignität:

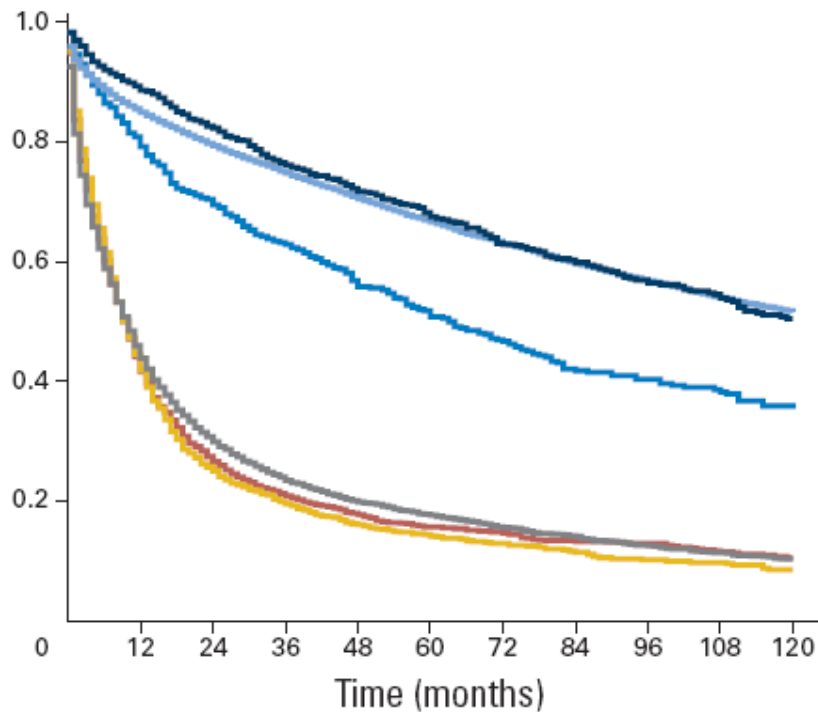
- Vaskuläre Invasion, Lymphangioinvasion, Metastasen

Vorschlag einer Klassifikation nach dem TNM- System

(Rindi et al., Virch Arch 2006/ 2007)

Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 cases in the US

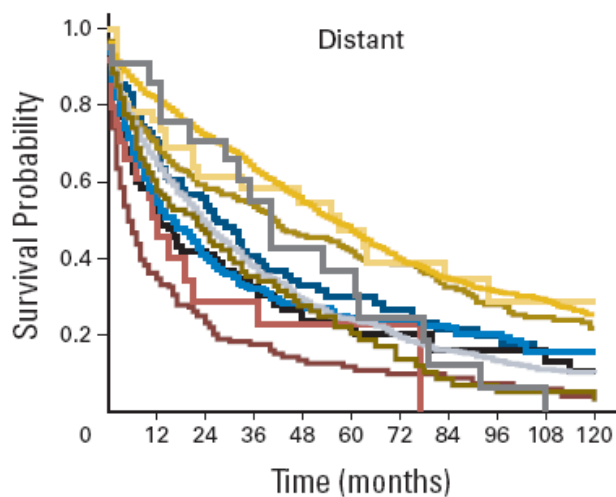
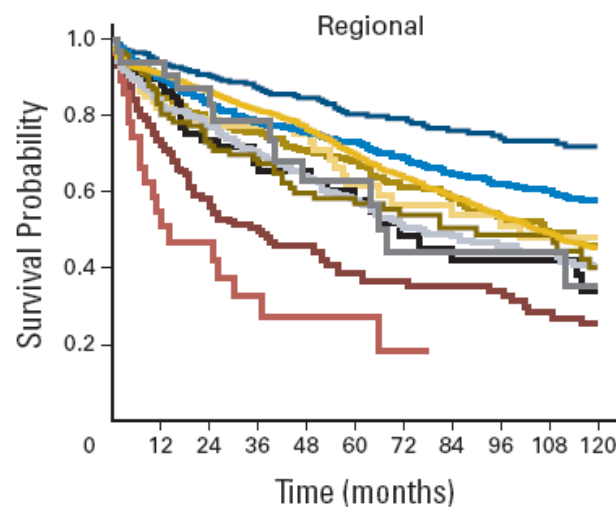
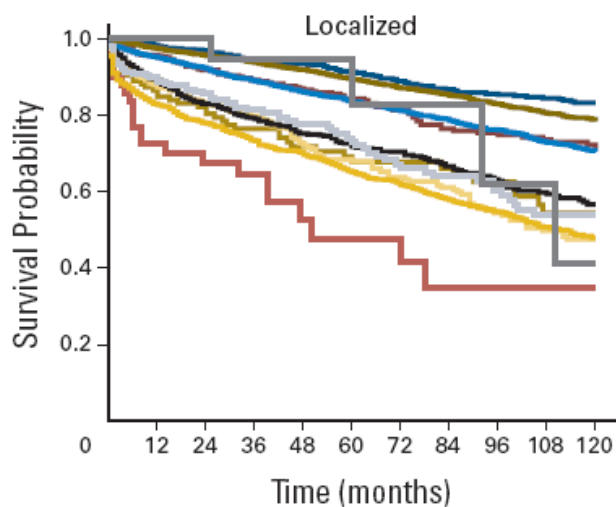
Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), US population 1973-2004



	Median Survival	
	Months	95%CI
— Carcinoid/islet cell: well-differentiated	124	101 to 147
— Carcinoid/islet cell: unspecified grade	129	124 to 134
— Carcinoid/islet cell: moderately differentiated	64	56 to 72
— Neuroendocrine: poorly differentiated	10	9 to 11
— Neuroendocrine: anaplastic	10	9 to 11
— Neuroendocrine: unspecified grade	10	9 to 11

Yao et al, J Clin Oncol 2008

Überleben in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation/ Stadium



		Median Survival (months)		
Color	Site	Localized	Regional	Distant
Blue	Appendix	>360	>360	27
Green	Cecum	135	107	41
Brown	Colon	261	36	5
Yellow	Duodenum	107	101	57
Black	Gastric	154	71	13
Red	Liver	50	14	12
Light Blue	Lung	227	154	16
Grey	Pancreas	136	77	24
Olive	Rectum	290	90	22
Gold	Small bowel	111	105	56
Light Grey	Thymus	110	68	40

nur G1/2

42


88

Therapieoptionen

- Chirurgische Resektion (kurativ, Debulking)
- Lokal-ablative Verfahren (TACE; TAE, RFA, LiTT, SIRT)
- Biotherapie (Somatostatinanaloga, Alpha-Interferon) bzw. symptomatische Therapie (Diazoxid, PPI)
- Systemische Chemotherapie
- Radiorezeptortherapie
- Molekular-zielgerichtete Therapien

Kriterien für die Therapieauswahl

- Lokalisation des Primarius
- Funktionalität
- Somatostatinrezeptorbesatz
- Tumorausdehnung (Tumorload, extrahepatisch)
- Wachstumsverhalten
- Differenzierungsgrad
- Proliferationsindex...



Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumours

**A Consensus Statement on Behalf of
the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS)**

Neuroendocrinology 2006; 84: 155-215

Neuroendocrinology 2008; 87 (1): 8-39

Variabilität in Präsentation und klinischem Verlauf

- I. Intestinale Neuroendokrine Tumore
(Dünndarm)/ Karzinoid-Syndrom

- II. Endokrine Pankreastumore

- III. Schlecht differenzierte neuroendokrine
Carcinome

Karzinoid-Syndrom

Octreotid, Lanreotid (SSA)

	Ansprechen
Symptome	70-90%
Biochemisch	33-75%
Tumor (PR)	~5-10%
(SD)	40-50%
Dosis	2x50-3x500 µg sc./d Octreotid LAR 10,20,30 mg im./4 Wo. Lanreotid Autogel 60,90,120 mg sc.

Kvols et al 1986, Vinik 1986

Maton 1989, Creutzfeldt 1991, Tiensuu-Janson 1993

Arnold 1994, Saltz 1994, Faiss 2003, Arnold 2005

PROMID-Studie

Placebokontrollierte prospektive randomisierte Studie zur antiproliferativen Wirksamkeit von Octreotid bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren des Midgut
- PROMID -

Zentrale Frage:
Verlängern Somatostatin-Analoga das
progressionsfreie Überleben ?

Studienzentrum: Prof. R. Arnold, Marburg
Dr. A. Rinke

Lanreotid

Internationale Studie

Prospektive, **randomisierte, doppelblinde**, stratifiziert-komparative, **placebo-kontrollierte**, multizentrische Parallelgruppenstudie (Phase III) zur Untersuchung der Wirkung von tief subkutan verabreichten Injektionen von **Lanreotid Autogel 120 mg alle 28 Tage** auf das tumorprogressionsfreie Überleben bei Patienten mit **nicht-funktionellem entero-pankreatischem endokrinem Tumor**

Studienzentrum (Deutschland) : Prof. Dr. B. Wiedenmann, Berlin

Interferon-alpha bei NET

Ansprechen

IFN

PEG-IFN

Symptome

40-70%

70%

Biochemisch

ca. 40%

70%

Tumor (PR/SD)

~ 11% (40-50%)

12%

Dosis

3x3

-3x5Mio IE/W

50-100µg/W.

Öberg et al 1983, Moertel et al 1989
Hansen et al 1989, Eriksson & Öberg 1993
Öberg et al 1994, Faiss et al 2003,
Arnold et al 2005

Pavel et al 2006

Karzinoid-Syndrom

(ENETS-Leitlinien 2007 und jenseits davon...)

Somatostatinanaloga
Octreotid, Lanreotid

- ggf. Loperamid
- ggf. Pankreasenzyme
- ggf. Gallensäurebinder
(Cholestyramin)

Dosiserhöhung

+ Interferon-alpha

reiner Leberbefall
SRS negativ

SRS positiv

Radionuklidtherapie

Chemoembolisation
HFTT, Debulking

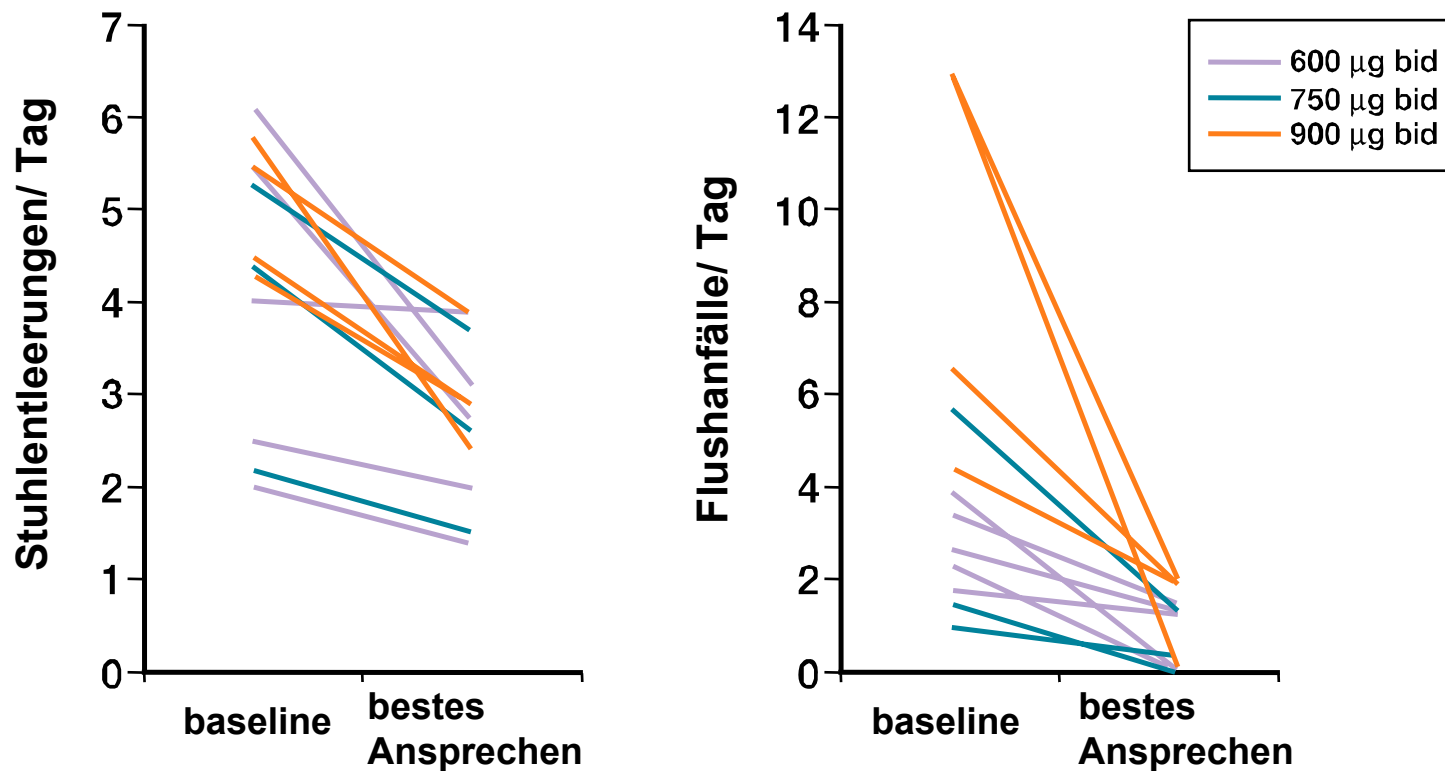
Neue Somatostatinanaloga: Pasireotid

Molekular-zielgerichtete Therapie (z.B. RAD001 + Octreotid → RADIANT-2)

Symptome des Karzinoid-Syndroms unter Pasireotid bei Respondern

44 octreotid-refraktäre Patienten: mind. 4 Stühle oder 2 Flush/d

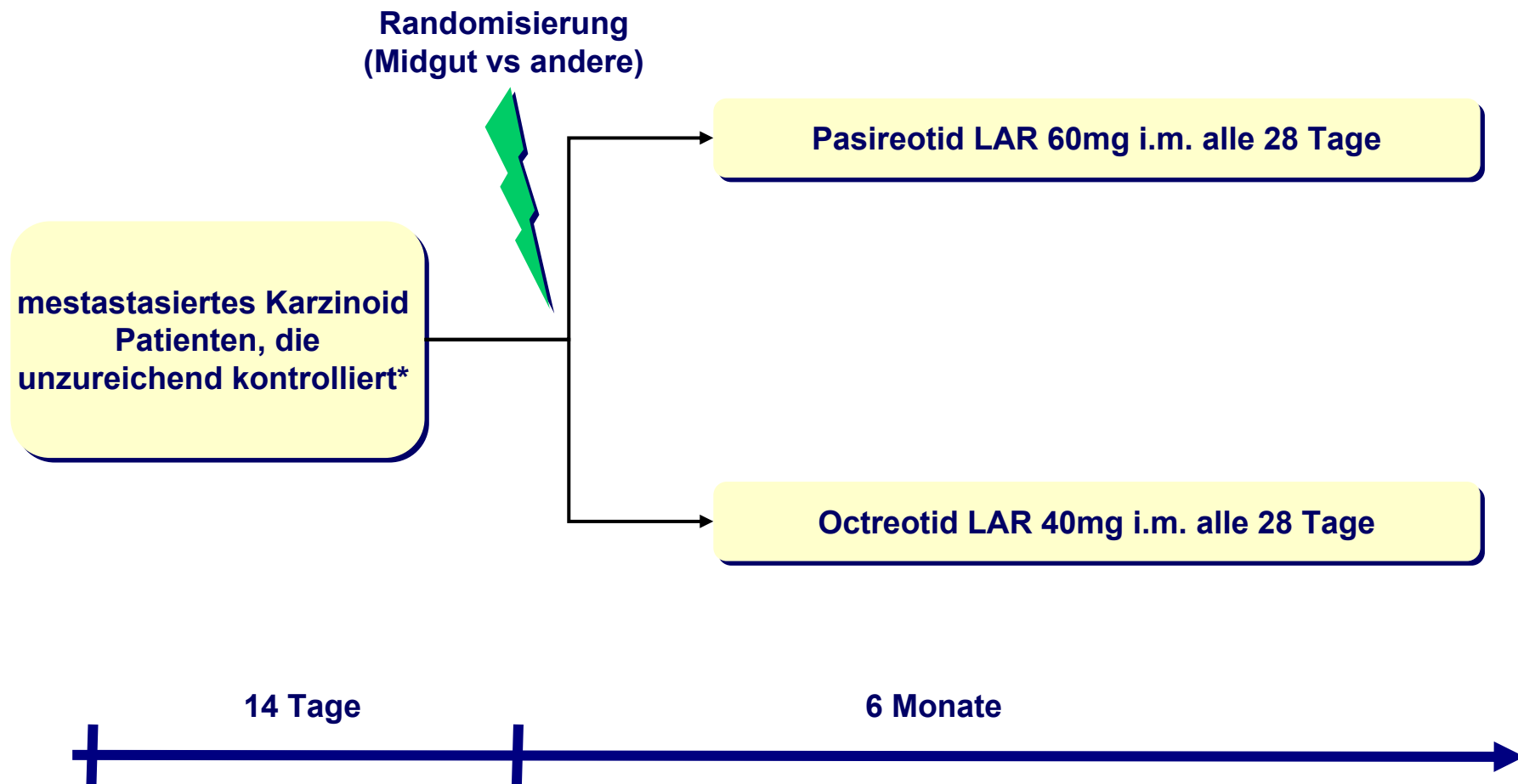
12/44 Patienten (27%): symptomatische Besserung



SOM230 C2303 Studie: Pasireotid bei Karzinoid-Syndrom

Voraussetzung:

≥ 4 Stühle/ Tag und ≥ 2 Flushanfalle über 14 Tage unter der Höchstdosis mit SSA



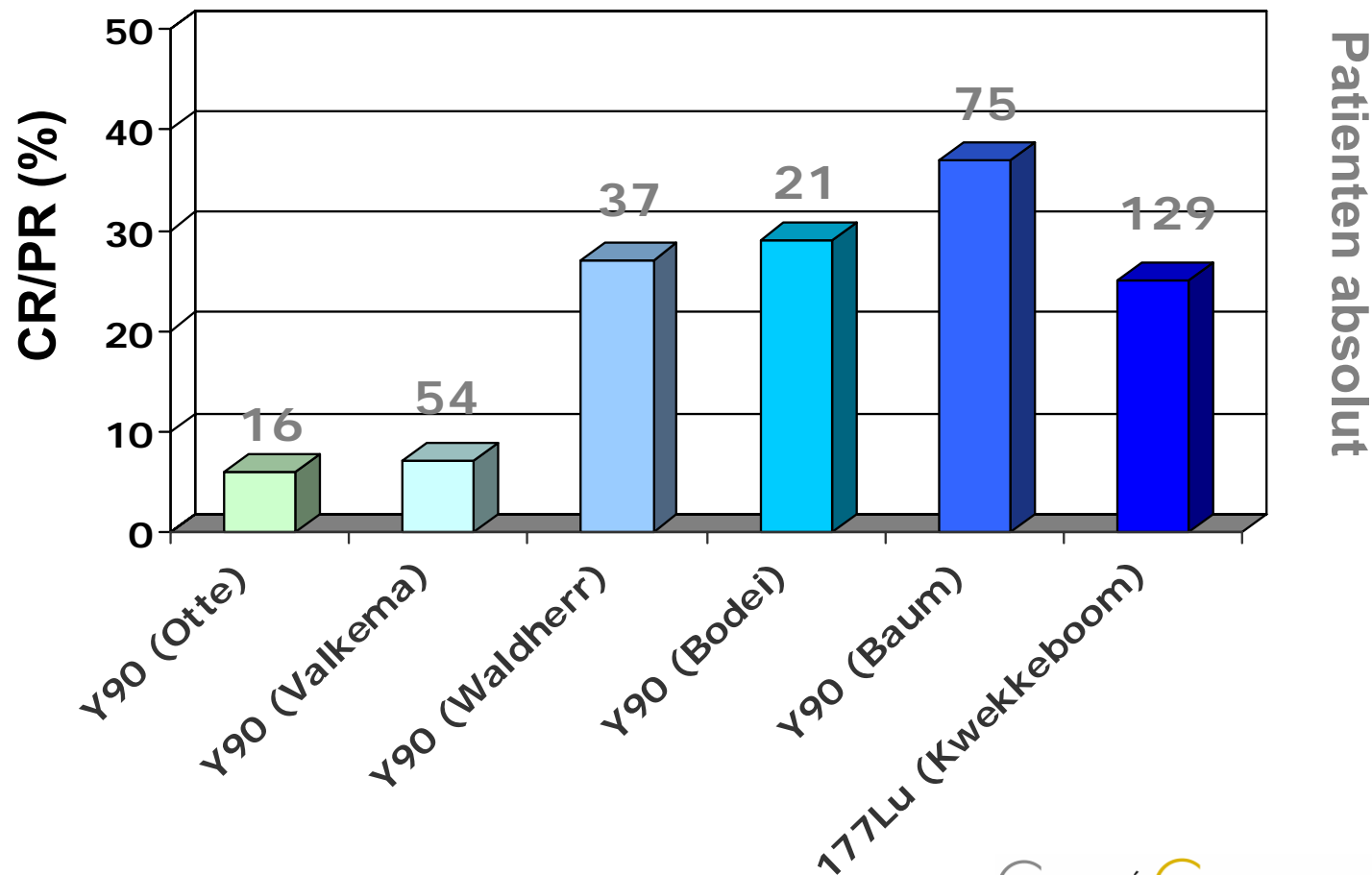
RAD001 (Everolimus) und Depot-Octreotid

Octreotid LAR 30 mg q 28 d und RAD001 5 mg oder 10 mg po./d

Radiologisches Ansprechen	Karzinoid (n=30)	EPT (n=30)	Gesamt (n=60)
PR	5 (17%)	8 (27%)	12 (22%)
SD	24 (80%)	18 (60%)	43 (70%)
PD	1 (3%)	4 (13%)	5 (8%)
PFS (median)	63 Wo.	50 Wo.	60 Wo.

Peptid- Rezeptor-Radionuklid-Therapie mit ^{90}Y - and ^{177}Lu -gekoppelten Somatostatinanaloga

Objektives Tumoransprechen



Radionuklidtherapie– offene Fragen/Risiken

- Wirksamkeit im Vergleich zu etablierten Therapien
- Optimale Therapiedauer und –dosis (Zyklen)
- Langzeitsicherheit (Nephrotoxizität, Myelotoxizität)

**ENETS-Guidelines: bei SRS positiven Tumoren, mit Progredienz,
die auf medikamentöse Tx nicht ansprechen**

Chemotherapie: ENETS Empfehlungen

- Keine Indikation: Mid- und Hindgut-NET

- Indikation:

 - “Foregut NET”

 - G3 Neuroendokrine Carcinome

 - “goblet cell Karzinoide”

5-Fluorouracil und Octreotid LAR bei fortgeschrittenen neuroendokrinen Carcinomen

Phase II-Studie; **29 Patienten**; lokal fortgeschrittene/ metastasierte WD NET
5-FU metronomisch (200 mg/m²/d) + **Octreotid** (20 mg q 4 Wo. im)

Radiologisches Ansprechen:

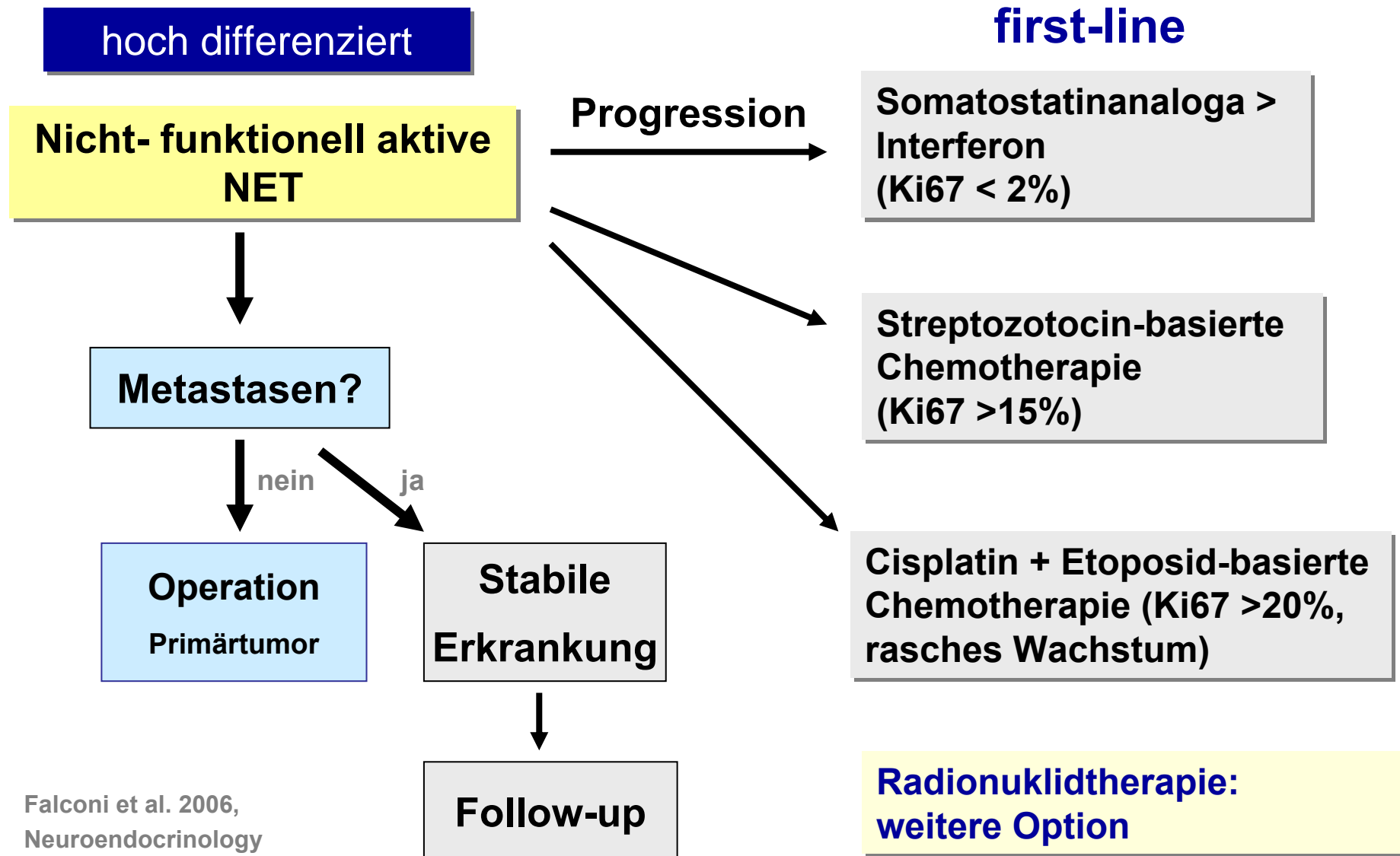
- **Partielle Remission:** 7 / 29 (24.1%)
- **Stabile Erkrankung:** 20/ 29 (69.0%)
- **Progression:** 2 / 29 (6.9%)

- **Sekundäre Resektion:** 3 / 29 (1 x R₀)
- **Zeit bis zur Tumorprogression:** 25 mo (2 mo - 69 mo)

Fazit:

- **Metronomische CTx ist ein vielversprechendes Konzept**, z.B. mit SSA und molekular-zielgerichteten Substanzen

Therapiealgorithmus NET des Pankreas (ENETS-Leitlinien 2006/2007)



Systemische Chemotherapie bei endokrinen Pankreastumoren

Autor	Chemotherapie	Pt. (n)	RR (%)	mOS (mo)
Moertel <i>et al.</i> (1980)	STZ + 5-FU STZ	42	63	26
		42	36	16.5
Moertel <i>et al.</i> (1992)	STZ + DOX STX + 5-FU CLZ	36	69	26.4
		33	45	16.8
		33	30	18
Bukowski <i>et al.</i> (1992)	CLZ + 5-FU	44	36	25
McCollum <i>et al.</i> (2004)	STZ + DOX	16	6	20.2
Cheng & Saltz (1999)	STZ + DOX	16	6*	NA
Kouvaraki <i>et al.</i> (2004)	5-FU + STZ + DOX	84	39	37

* 56% stabil-1/3 sign. Abnahme der Lebergröße; Survival 2+-65+ Mon., median follow-up 10 Mon.

Temozolomid bei fortgeschrittenen neuroendokrinen Carcinomen

- 36 Patienten, retrospektive Analyse
- 100-150 mg/m²/d → 200 mg/m²/d (20 Pat.), 5 Tg. q 4 Wo.
- **Radiologisches Ansprechen:**

	Alle (n=36)	EPT (n=12)	Bronchiale NET (n=13)	Thymus NET (n=7)	Andere (n=4)
CR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PR	5 (14%)	1 (8%)	4 (31%)	0 (0%)	0 (0%)
SD	19 (53%)	8 (67%)	4 (31%)	5 (71%)	2 (50%)
PD	12 (33%)	3 (25%)	5 (38%)	2 (29%)	2 (50%)

Systemische Chemotherapie bei EPT: neue Entwicklungen

Autor	Chemotherapie	Pt. (n)	RR (%)	mOS (mo)
Ramanathan <i>et al.</i> (2001)	DTIC	50	34	19
Ekeblad <i>et al.</i> (2007)	Temozolomid	12	8 67 SD	NA
Kulke <i>et al.</i> (2006)	Temozolomid + Thalidomid	11	45	NA
Kulke <i>et al.</i> (2006) ASCO	Temozolomid + Bevacizumab	18	24	NA
Isacoff <i>et al</i> (2006) ASCO	Temozolomid + Capecitabin	17	6 CR 56 PR	NA
Strosberg <i>et al</i> (2008) ASCO	Temozolomid + Capecitabin 1st line	17	71 PR 29 SD	NA

Capecitabine und Temozolomid

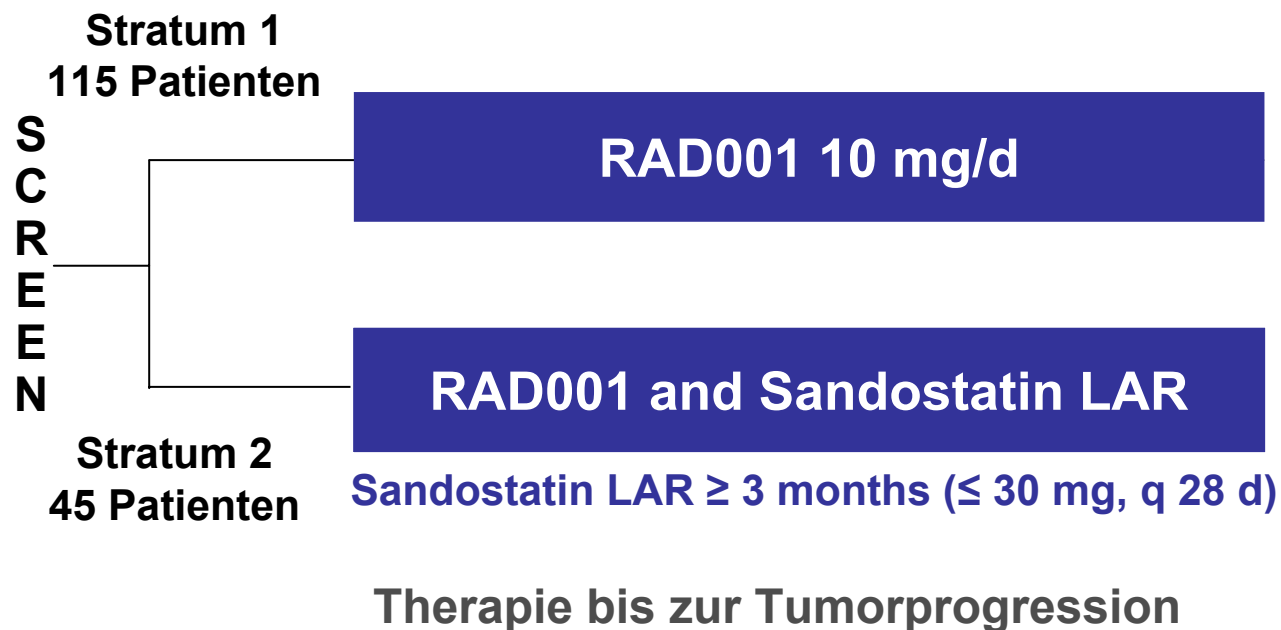
First-line Therapie bei NEC des Pankreas

- **17 Patienten**, 58 J (28-77) mit NEC des Pankreas (10 non-funktionell (59%), 3 Gastrinome (17%), 2 Insulinome (12%), 2 Glukagonome (12%))
- Capecitabine 750 mg/m² 2 x tgl., Tg. 1-14,
- Temozolomid 200 mg/m² tgl. Tg. 10-14
- **Radiologisches Ansprechen (RECIST):**

Partielle Remission:	12 Pt. (71%)
Stable Disease:	5 Pt. (29%)
Progression:	0 Pt. (0%)
- **Medianes Follow-up: 12 Monate**
- **Grad 3/4 Toxizität: 1 Pt. TZ-penie (6%)**

RADIANT-1: RAD001 +/- Octreotid nach CTx bei EPT

- Fortgeschrittene Pankreas-NET mit Tumorprogress (nach RECIST)
- nach Versagen einer Chemotherapie



Primary Endpoint

- RR Stratum 1

Secondary Endpoint

- RR Stratum 2
- Response duration
- Safety
- PFS
- Survival
- PK

- Staging (3 Phasen-CT oder MRT): Baseline und alle 3 Monate
Zentrale radiologische Auswertung (RECIST Kriterien)

RAD 001 nach Versagen einer systemischen Chemotherapie (RADIANT-1)

■ Stratum 1
(RAD001)

■ **115 Patienten**

- PR 7.8 %

- SD 68.7 %

- PD 13.9 %

Medianes

Ansprechen: 10.6 Mon.

■ Stratum 2

(RAD001 + Depot Octreotid)

■ **45 Patienten**

- PR 4.4 %

- SD 77.8 %

- PD 2.2 %

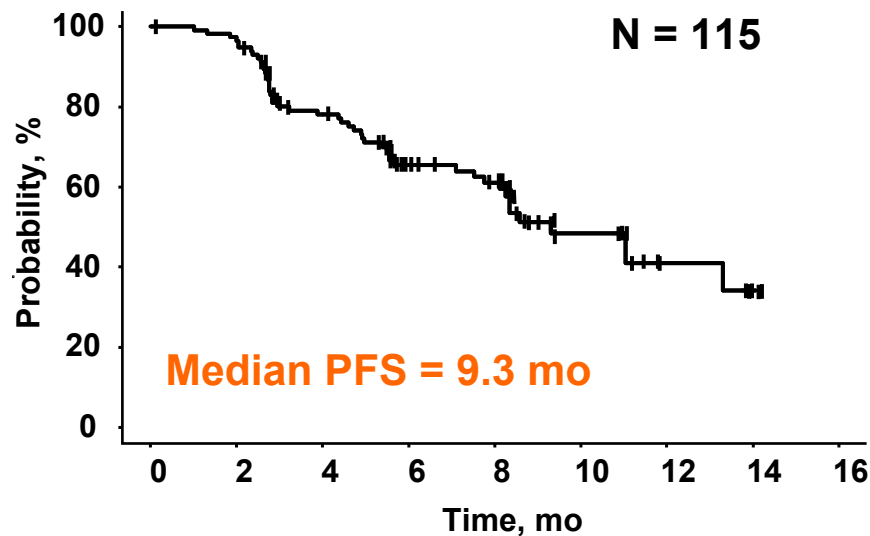
Medianes

Ansprechen: N.A.

NW: Diarrhoe, Stomatitis, Hautausschlag, Müdigkeit, Nausea, Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen, Asthenie, Abdominalschmerzen, periphere Ödeme

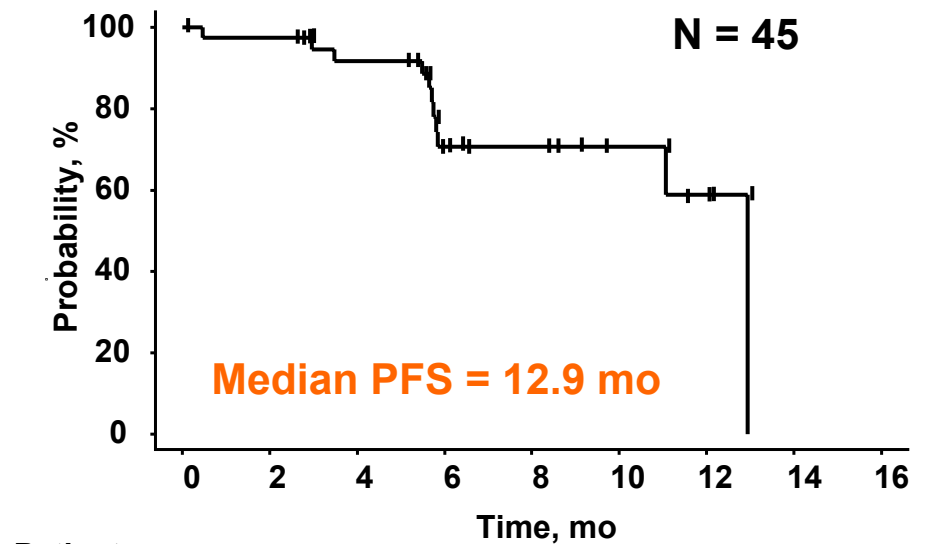
Progressionsfreies Überleben

RAD001



Patients at risk 115 111 79 47 41 16 6 1 0

RAD001 + Sandostatin LAR



Patients at risk 45 39 32 18 15 7 3 0 0

RADIANT-3

**Randomisierte, doppel-blinde,
Phase III Studie mit RAD001 10mg/d
plus best supportive care
versus Placebo plus best supportive care bei
fortgeschrittenen pankreatischen NET (2324)**

Studienzentrum (Deutschland) : Prof. Dr. B. Wiedenmann, Berlin

Sunitinib bei Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Carcinomen

	Carcinoid Tumors* (n= 41)	Islet cell Tumors (n=66)
Partial Response	1 (2.4%)	11 (16.7%)
Stable Disease	34 (83%)	45 (68%)
Progressive Disease	1 (2.4%)	5 (7.6%)
TTP (median)	10 Mon.	7.7 Mon.
Survival, 1 y	83.4%	81.1%

Octreotide at Baseline

53.7%

27.3%

Previous systemic therapy

43.9%

60.6%

SUTENT-Studie

**Prospektive, randomisierte, doppelblinde
Phase III Studie
mit Sunitinib versus Placebo bei Patienten mit
progredienten, metastasierten,
gut differenzierten Pankreas NET
(A618111)**

Studienleitung (Deutschland) : Prof. Dr. T. Seufferlein, Ulm

Prof. Dr. B. Wiedenmann, Berlin

Wenig differenzierte NEC: Cisplatin + Etoposid

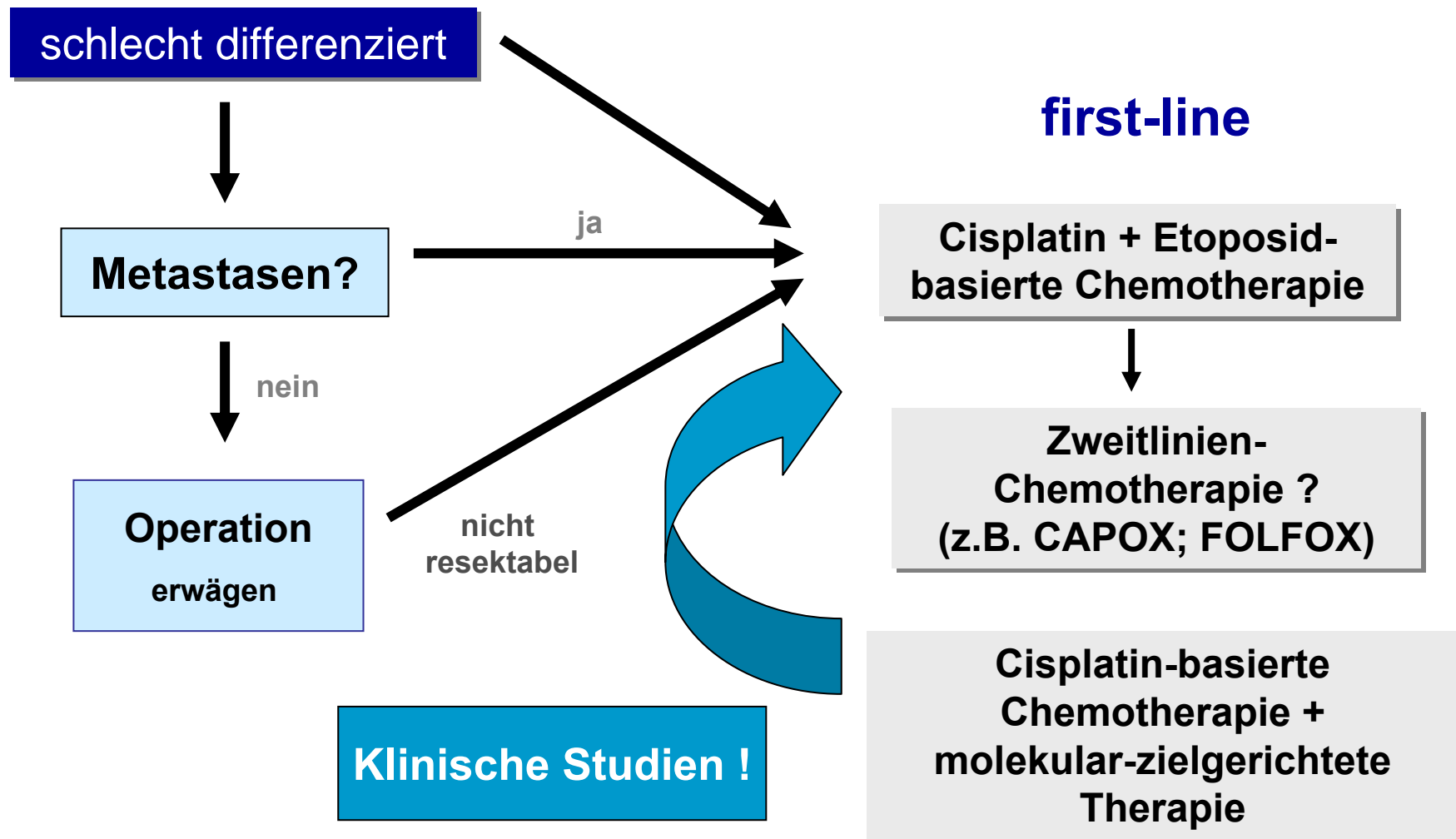
Autor/ Jahr	Pat.	Objektives Ansprechen (%)	Überleben
Moertel, 1991*	18	67° CR 17%, PR 50%, SD 33% (8 Mon.)	19 Monate
Seitz, 1995	11	54	1-Jahr: 65%
Mitry, 1999	41	42 CR 10%, PR 31,5 % (9.2 Mon.) SD 34,1%	15 Monate

* Etoposid 130 mg/m² Tag 1-3; Cisplatin 45 mg/m², Tag 2-3

° Objektives Ansprechen bei gut diff. NET (14 EPT, 13 Karzinoid): 7 %

First-line nach ENET guideline bei Ki-67 > 20%

Schlecht differenzierte NEC

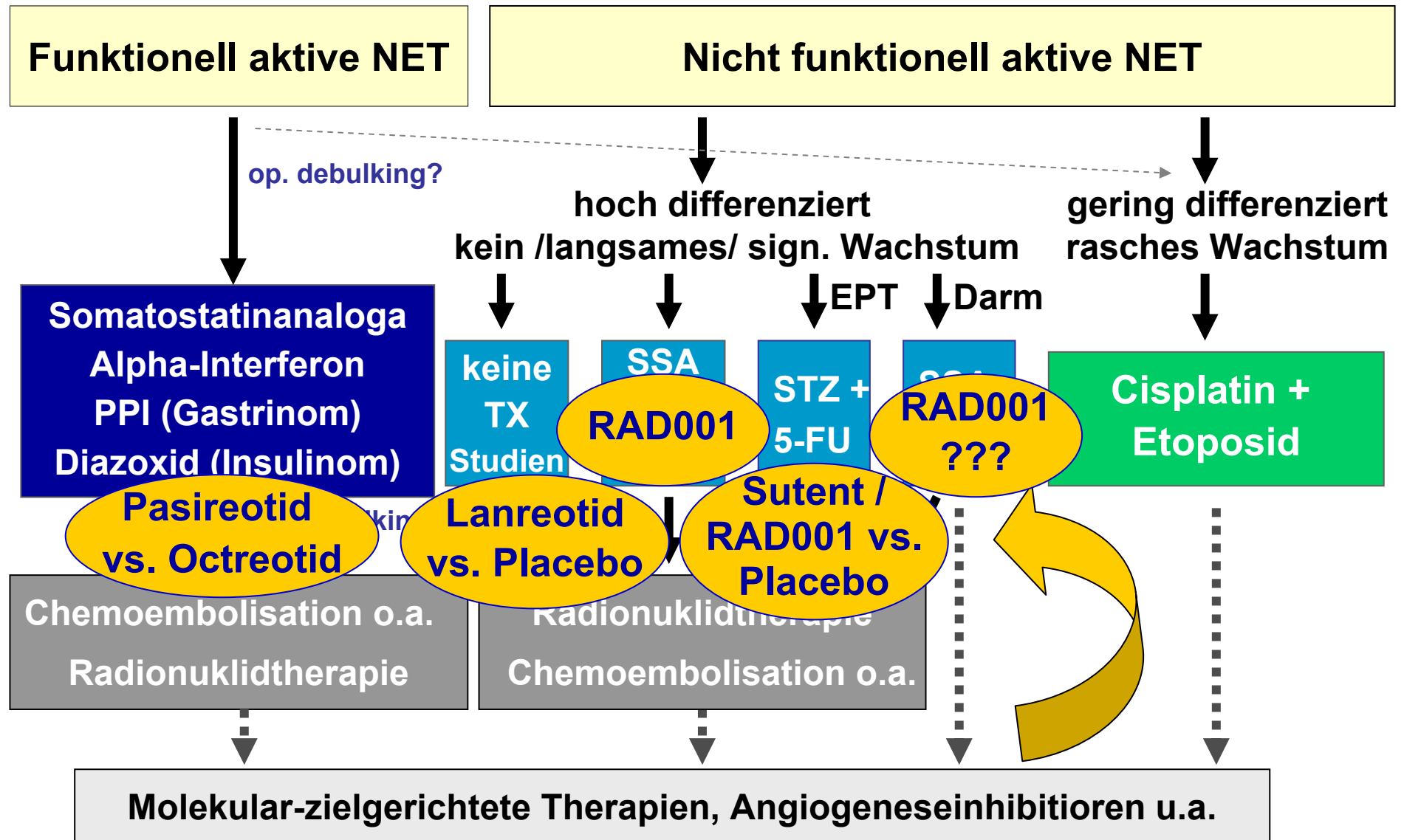


Neue Chemotherapie-Regime bei NEC: FOLFOX/ XELOX

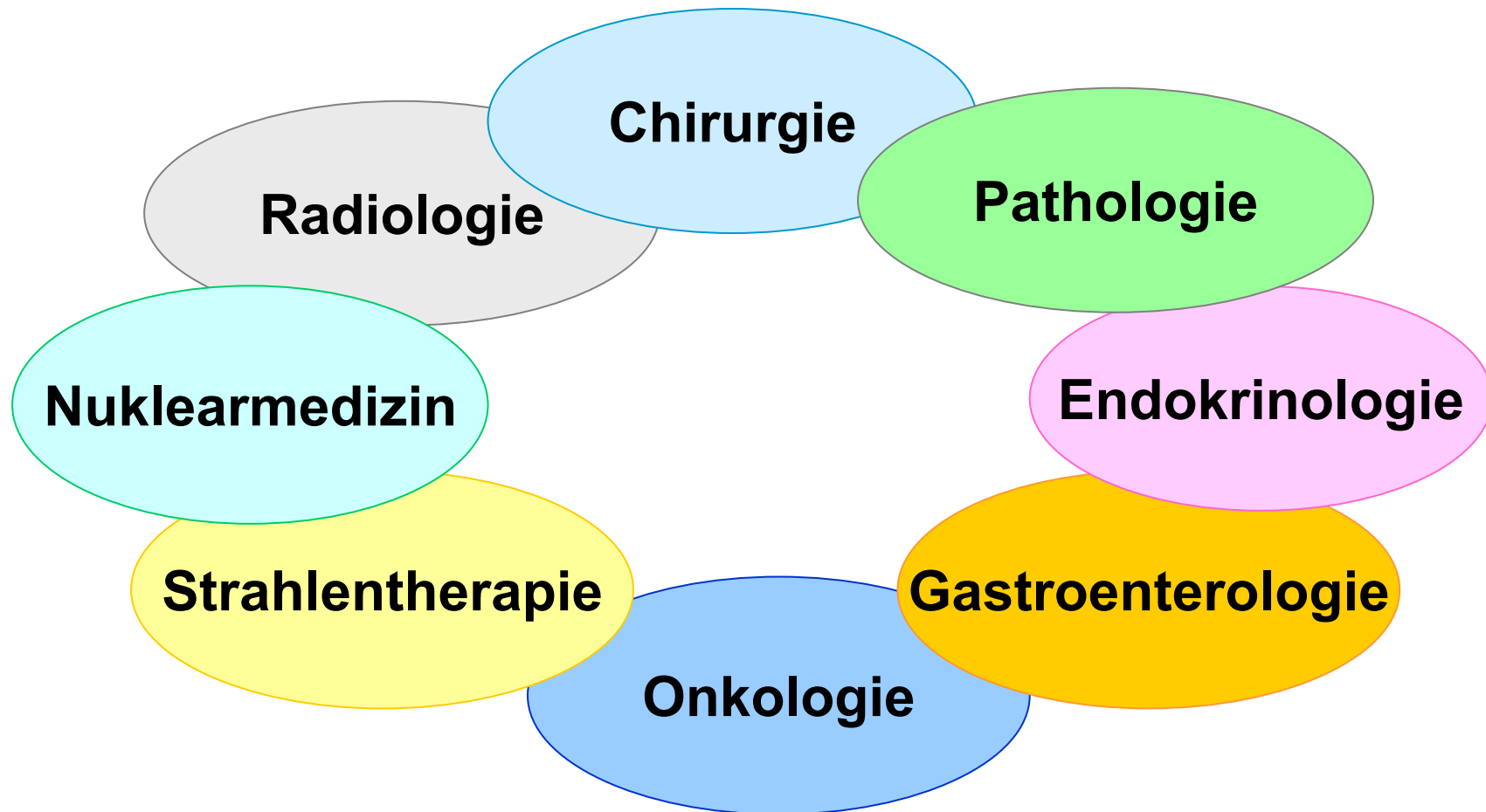
Autor	Chemotherapie	Pt. (n)	PR (%)	SD (%)	TTP (mo)
Bajetta et al. Cancer Chemother Pharmacol 2007	XELOX 130 mg Oxaliplatin iv + 2000 mg/m ² /d Capecitabine	27 (WD)	30	48	20
		5 Bronchial 11 EPT 7 Intestinal 4 Andere	3/5 (60%) 3/11 (27%)	1/5 (20%) 5/11(45%) 7/7 (100%)	
		13 (PD)	23	7	4
Venook et al. ASCO 2008 Abstract 15545	FOLFOX-6 + Bevacizumab +/- Octreotid	12:	25	75	
		6 EPT	2/6 (33)	4/6 (67)	
		5 CT	1/5 (20)	4/5 (80)	
		1 PD		1/1 (100)	

WD= hoch differenziert; PD: schlecht differenziert,
EPT= endokriner Pankreastumor, CT= „carcinoid tumor“

Therapiestrategien bei nicht kurativ-resektablen NEC



Patienten mit neuroendokrinen Tumoren: Interdisziplinäre Betreuung



**Individuelle Therapieoptimierung
Verbesserung von Lebensqualität und Prognose**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit