

Medikamentöse Therapie der Neuroendokrinen Neoplasien

Prof. Dr. Tilo Andus
Stuttgart, 21.02.2017



Medikamentöse Therapie der GIST und NET

➔ Einführung NET

- **Medikamentöse Therapie der NET**

- Therapierelevante Untergruppen
- Palliative Therapie: Differenzierte NET
- Palliative Therapie: Undifferenziert NET / NEC



Was sind NET/NEN? Neuroendokrine Tumore / Neplasien

- **Inzidenz ca. 5/100.000**
- **Ursprung: Neuroendokrine Zellen des embryonalen Intestinaltrakts**
- **Lokalisation**
 - GI-Trakt: 50% Karzinoide
 - Pankreas: ca. 50% endokrin aktiv
 - Lunge ...
- **Bei Diagnose sind ca. 40-50% metastasiert**



Medikamentöse Therapie der GIST und NET

- **Einführung NET**

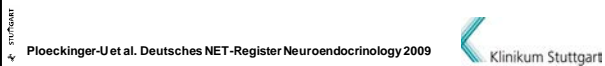
- **Medikamentöse Therapie der NET**

- ➔ - Therapierelevante Untergruppen
- Palliative Therapie: Differenzierte NET
- Palliative Therapie: Undifferenziert NET / NEC



Medikamentöse Therapie der NET Therapierelevante Untergruppen

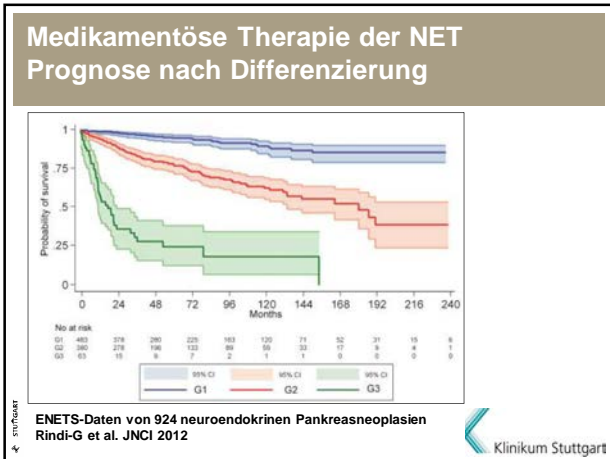
- **Größe / Stadium**
 - < 1cm: nicht funktionell, nicht metastasierend
- **Lokalisation**
 - Pankreas
 - GI-Trakt, Lunge, Thymus
- **Endokrine Aktivität:**
 - Karzinoid 9%, Insulinom 6%, Gastrinom 4%, Glukagonom 1%
- **Differenzierung**



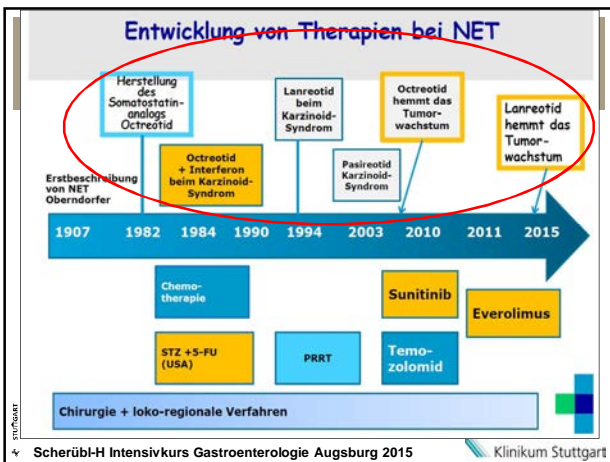
Medikamentöse Therapie der NET Differenzierung

WHO 2010	Grad	KI-67-Index	Mitose	Differenzierung
Neuroendokriner Tumor	G1	< 3%	p < 2	gut
Neuroendokriner Tumor	G2	3-20%	2-20	gut
Neuroendokrines Karzinom	G3	> 20%	> 20	schlecht





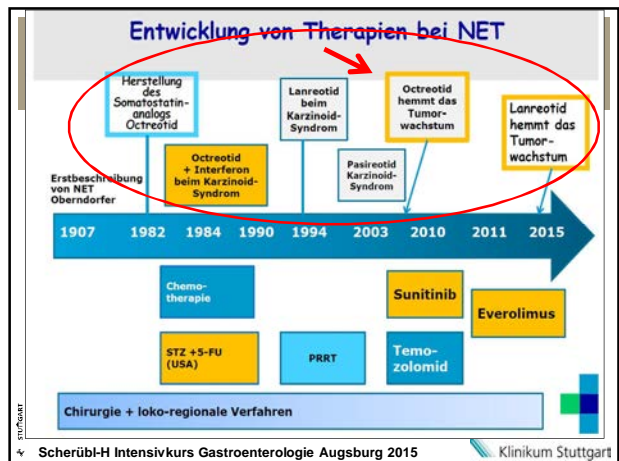
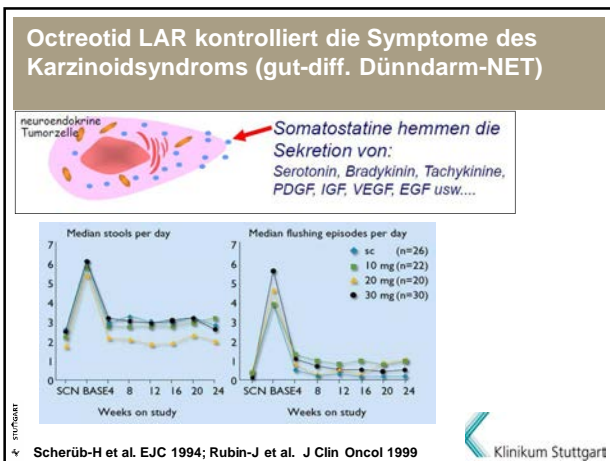
- ### Medikamentöse Therapie der GIST und NET
- Einführung NET
 - Medikamentöse Therapie der NET
 - Therapierelevante Untergruppen
 - ➔ - Palliative Therapie: Differenzierte NET
 - Palliative Therapie: Undifferenziert NET / NEC



Struktur und Eigenschaften von Somatostatinen

	SS	Octreotid	- LAR	Lanreotid Autogel
HWZ (min)	2	81		
Dosierung		tid s.c. 8 h	i.m. 28 d	tief s.c. 28 d
Rezeptoren	1-5		2 (5)	2 (5)

Scherübl-H Intensivkurs Gastroenterologie Augsburg 2015



Placebo-kontrollierte, doppelblinde, prospektive randomisierte Studie zur antiproliferativen Wirksamkeit von Octreotid-LAR bei Patienten mit metastasierten, gut-diff., neuroendokrinen Dünndarmtumoren (PROMID)

Octreotid LAR verlängert die Zeit bis zum Progress signifikant

Log-rank $P = .00072$; HR = 0.34 (95% CI: 0.20, 0.59)

NW:
Studienabbruch: 5 Pat. unter O-LAR
Fatigue: 8 vs 2
Gallensteine: 6
Diarrhöe
Flatulenz

Rinke et al., J Clin Oncol 2009; Caplin M. et al. ENETS 2015

Placebo-kontrollierte, doppelblinde, prospektive randomisierte Studie zur antiproliferativen Wirksamkeit von Octreotid-LAR bei Patienten mit metastasierten, gut-diff., neuroendokrinen Dünndarmtumoren (PROMID) – **Langzeit-Überleben**

Gesamtüberleben gleich gut (2nd-line Therapie...)

$p = 0.511$ HR = 0.83 (95% CI: 0.47-1.46)

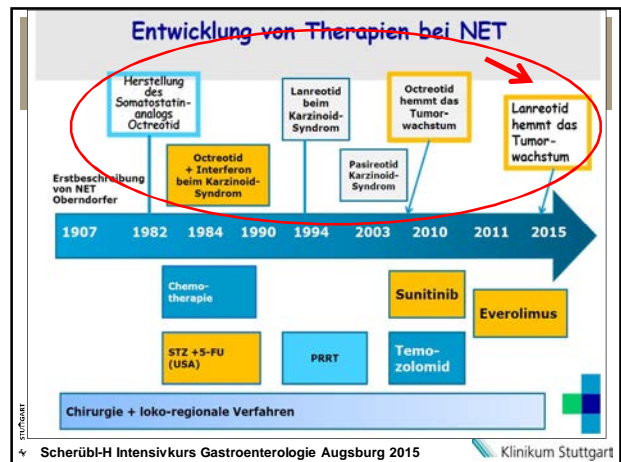
Rinke et al. Neuroendocrinology 2017

Placebo-kontrollierte, doppelblinde, prospektive randomisierte Studie zur antiproliferativen Wirksamkeit von Octreotid-LAR bei Patienten mit metastasierten, gut-diff., neuroendokrinen Dünndarmtumoren (PROMID) – **Langzeit-Überleben**

Risikofaktor: Leberbefall >10%

Vorteil für Octreotid bei low-risk Pat.

Rinke et al. Neuroendocrinology 2017



Lanreotid-Autogel bei gut-differenzierten, metastasierten, enteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren – CLARINET-Studie

Lanreotid verlängert die Zeit bis zum Progress signifikant

$P < 0.001$ for the comparison of progression-free survival
Hazard ratio for progression or death, 0.47 (95% CI, 0.30-0.73)

No. at Risk

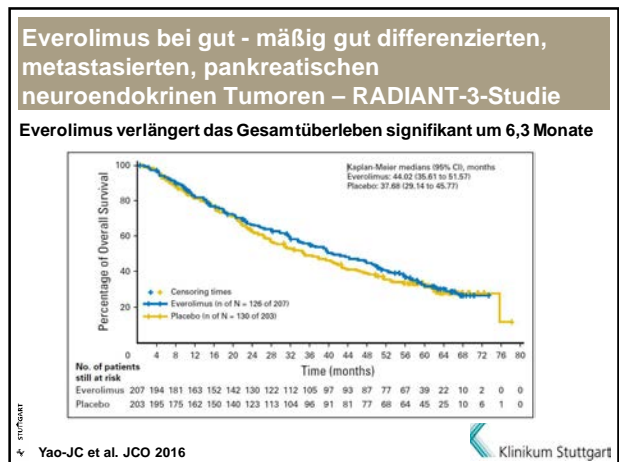
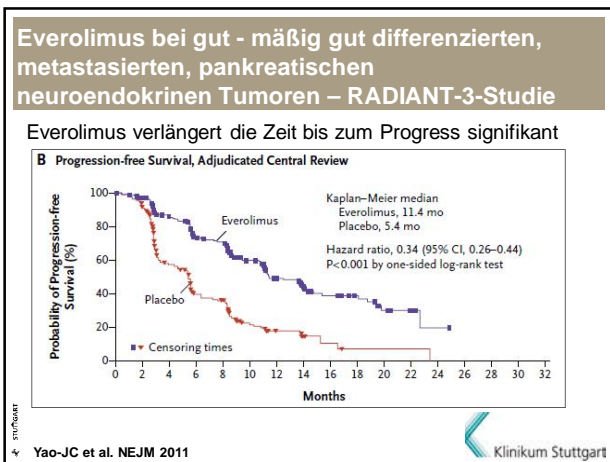
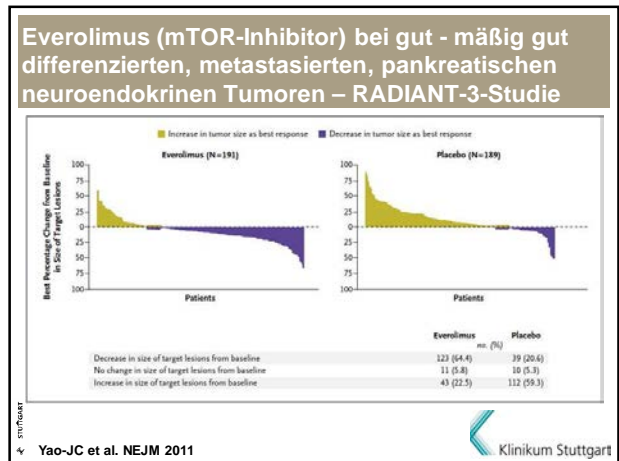
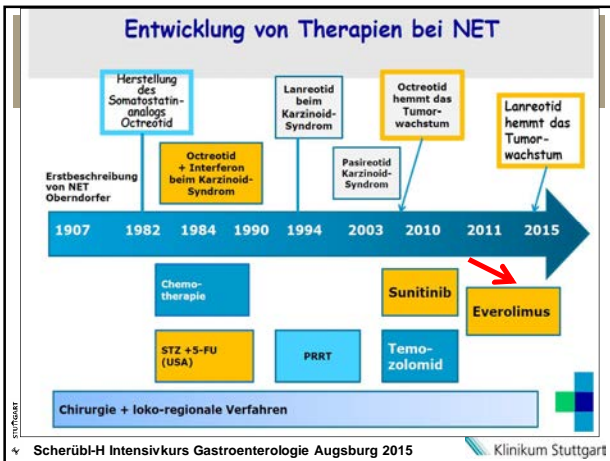
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Lanreotide	101	94	84	78	71	61	40	0		
Placebo	103	101	87	76	59	43	26	0		

Caplin-ME et al. NEJM 2014

Lanreotid-Autogel bei gut-differenzierten, metastasierten, enteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren – Nebenwirkungen

Withdrawal from study because of any adverse event	3 (3)	3 (3)
Withdrawal because of adverse event related to study treatment	1 (1)	0
Study treatment-related adverse events in $\geq 5\%$ of patients		
Diarrhea	26 (26)	9 (9)
Abdominal pain	14 (14)	2 (2)
Cholelithiasis	10 (10)	3 (3)
Flatulence	8 (8)	5 (5)
Injection-site pain	7 (7)	3 (3)
Nausea	7 (7)	2 (2)
Vomiting	7 (7)	0
Headache	5 (5)	2 (2)
Lethargy	5 (5)	1 (1)
Hyperglycemia	5 (5)	0
Decreased level of pancreatic enzymes	5 (5)	0

Caplin-ME et al. NEJM 2014



Everolimus bei gut - mäßig gut differenzierten, metastasierten, pankreatischen neuroendokrinen Tumoren – RADIANT-3-Studie

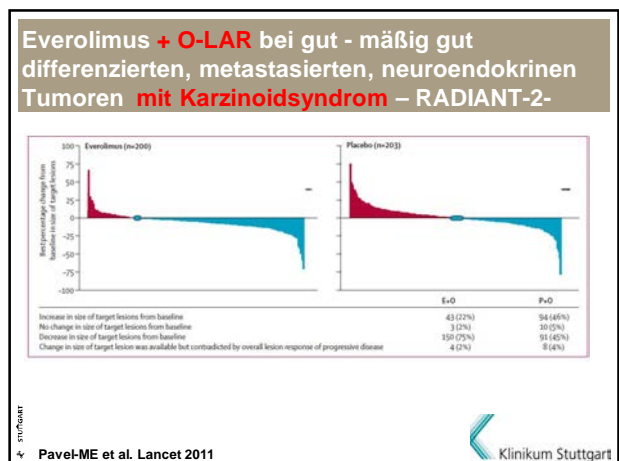
Table 3. Drug-Related Adverse Events Occurring in at Least 10% of Patients.

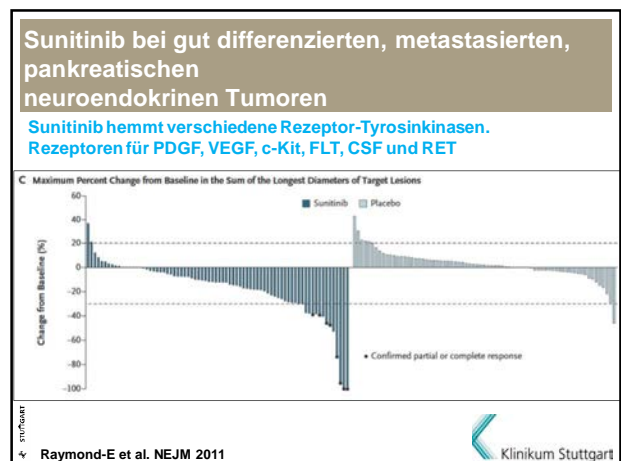
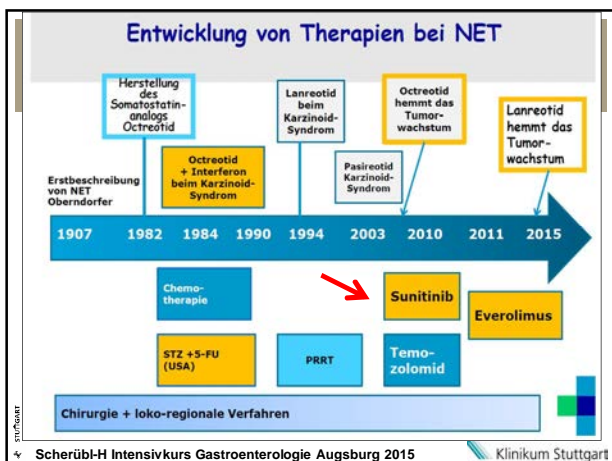
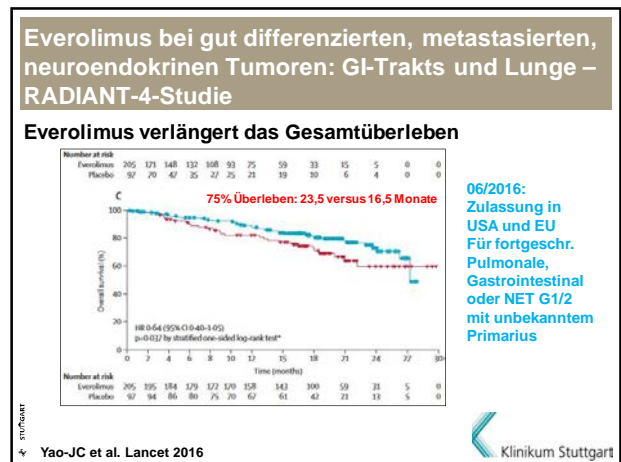
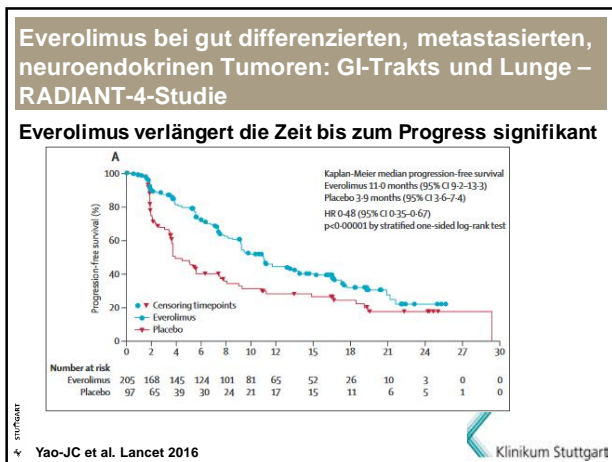
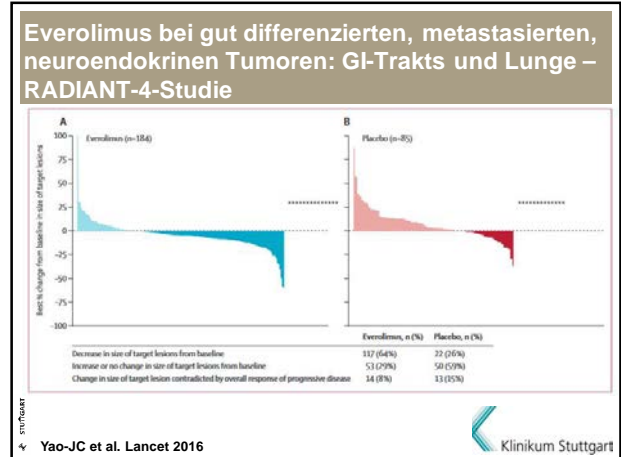
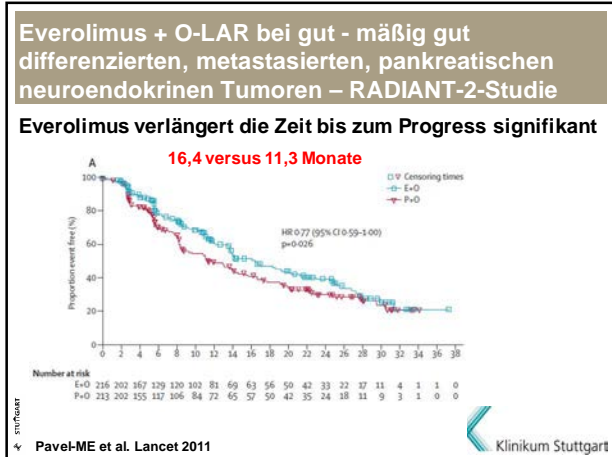
Adverse Event	Everolimus (N=204)		Placebo (N=203)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
Stomatitis*	131 (64)	14 (7)	34 (17)	0
Rash	99 (49)	1 (<1)	21 (10)	0
Diarrhea	69 (34)	7 (3)	20 (10)	0
Fatigue	64 (31)	5 (2)	29 (14)	1 (<1)
Infections†	46 (23)	5 (2)	12 (6)	1 (<1)
Nausea	41 (20)	5 (2)	37 (18)	0
Peripheral edema	41 (20)	1 (<1)	7 (3)	0
Decreased appetite	40 (20)	0	14 (7)	2 (1)
Headache	39 (19)	0	13 (6)	0
Dysgeusia	35 (17)	0	8 (4)	0
Anemia	35 (17)	12 (6)	4 (2)	0
Epistaxis	35 (17)	0	0	0
Pneumonitis‡	35 (17)	5 (2)	0	0
Weight loss	32 (16)	0	9 (4)	0
Vomiting	31 (15)	0	13 (6)	0
Pruritus	30 (15)	0	18 (9)	0
Hypertension	27 (13)	13 (6)	9 (4)	4 (2)
Thrombocytopenia	27 (13)	8 (4)	1 (<1)	0
Asthenia	26 (13)	2 (1)	17 (8)	2 (1)
Nail disorder	24 (12)	1 (<1)	2 (1)	0
Cough	23 (11)	0	4 (2)	0
Pyrexia	22 (11)	0	0	0
Dry skin	21 (10)	0	9 (4)	0

* Includes oral mucositis.
 † Includes upper respiratory tract infections.
 ‡ Includes interstitial lung disease.

NW nicht unerheblich

Yao-JC et al. NEJM 2011 | Klinikum Stuttgart





Sunitinib bei gut differenzierten, metastasierten, pankreatischen neuroendokrinen Tumoren

Sunitinib verlängert die Zeit bis zum Progress signifikant

A Progression-free Survival

Hazard ratio, 0.42 (95% CI, 0.26-0.66)
P=0.001

11,4 versus 5,1 Monate

B Overall Survival

Hazard ratio, 0.41 (95% CI, 0.19-0.83)
P=0.02

No. at Risk
Sunitinib: 85, 39, 19, 4, 0, 0
Placebo: 85, 28, 7, 2, 1, 0

Raymond-E et al. NEJM 2011

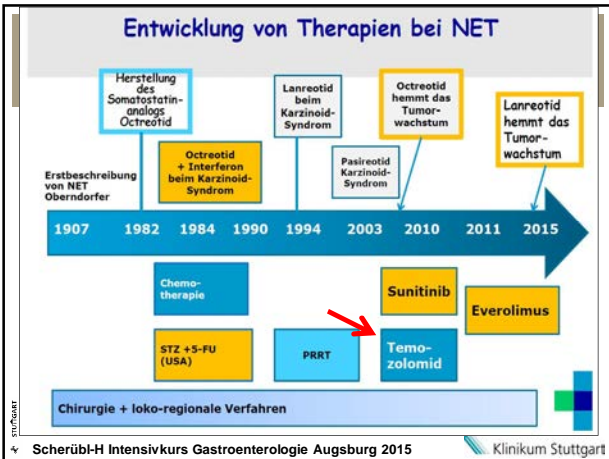
Sunitinib bei gut differenzierten, metastasierten, pankreatischen neuroendokrinen Tumoren

NW nicht unerheblich

Table 3. Common Adverse Events in the Safety Population.*

Event	Sunitinib (N=82)		Placebo (N=82)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
Diarrhea	49 (59)	4 (5)	24 (29)	3 (4)
Nausea	37 (45)	1 (1)	24 (29)	1 (1)
Acidemia	28 (34)	4 (5)	27 (33)	3 (4)
Vomiting	28 (34)	0	25 (30)	2 (2)
Fatigue	27 (33)	4 (5)	22 (27)	1 (1)
Hair color changes	24 (29)	1 (1)	1 (1)	0
Neutropenia	24 (29)	14 (17)	3 (4)	1 (1)
Abdominal pain	23 (28)	4 (5)	28 (34)	8 (10)
Hypertension	22 (27)	8 (10)	4 (5)	1 (1)
Palm-plantar erythema/dysesthesia	19 (23)	14 (17)	3 (4)	2 (2)
Anorexia	18 (22)	16 (19)	2 (2)	16 (20)
Stomatitis	18 (22)	15 (18)	1 (1)	2 (2)
Dysgeusia	17 (20)	17 (20)	0	4 (5)
Erythema	17 (20)	14 (17)	1 (1)	4 (5)
Headache	15 (18)	15 (18)	0	11 (13)
Insomnia	15 (18)	15 (18)	0	10 (12)
Rash	15 (18)	15 (18)	0	4 (5)
Thrombocytopenia	14 (17)	11 (13)	4 (5)	4 (5)
Mucocutaneous inflammation	13 (16)	12 (14)	1 (1)	6 (7)
Weight loss	13 (16)	12 (14)	1 (1)	9 (11)
Constipation	12 (14)	12 (14)	0	16 (20)
Back pain	10 (12)	10 (12)	0	14 (17)

Raymond-E et al. NEJM 2011



Temozolomid (alkylierendes Zytostatikum) + Capecitabine bei gut differenzierten, metastasierten, pankreatischen neuroendokrinen Tumoren

Strosberg-JR et al. Cancer 2011

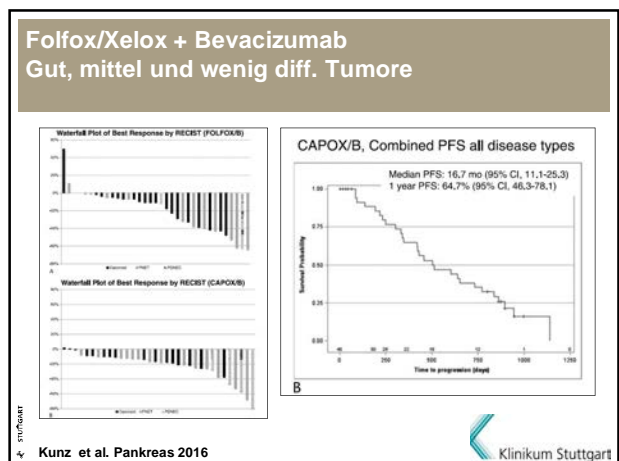
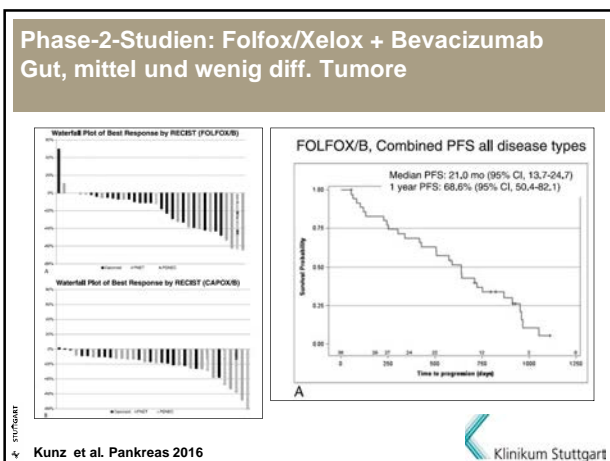
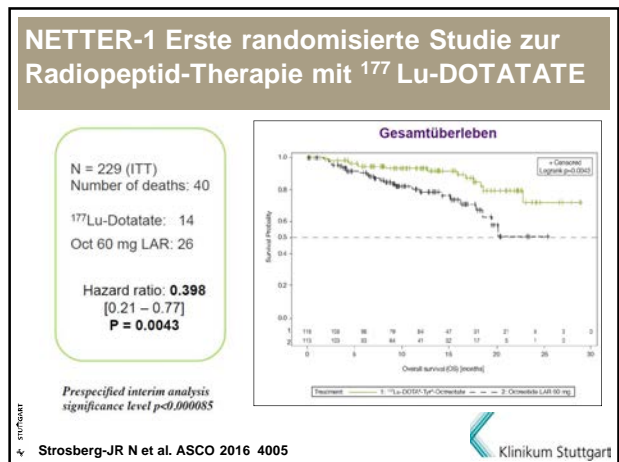
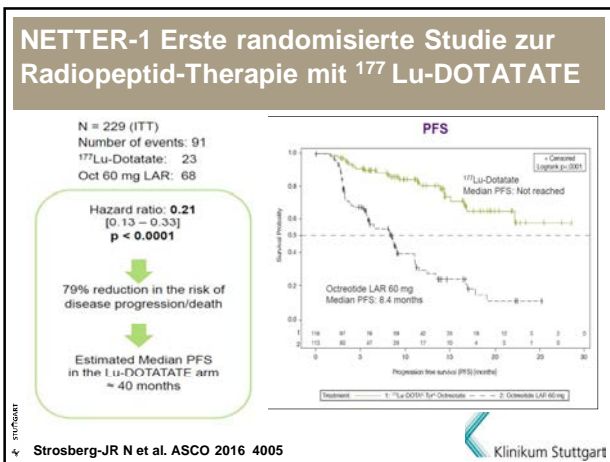
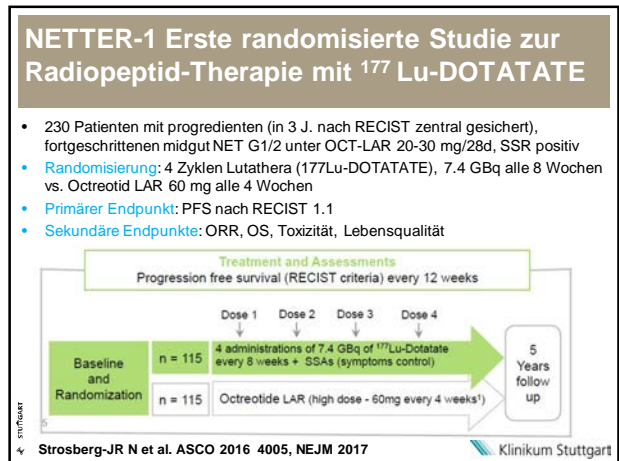
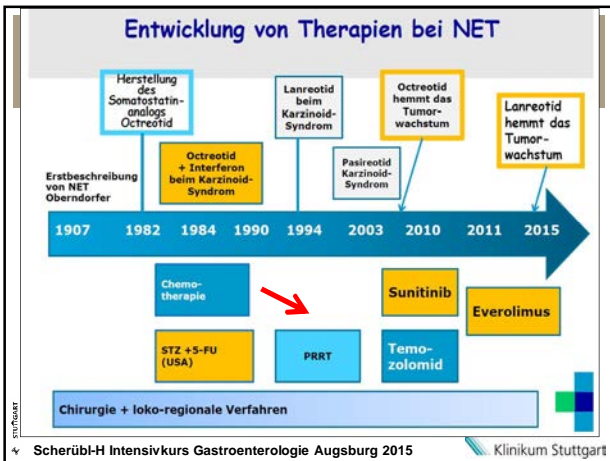
Temozolomid + Capecitabine bei gut differenzierten, metastasierten, pankreatischen neuroendokrinen Tumoren

Strosberg-JR et al. Cancer 2011

Temozolomid + Capecitabine bei gut differenzierten, metastasierten, Midgut neuroendokrinen Tumoren

- 65 Patienten mit Grad 1-2 NET, davon 71% pankreatisch
- Ansprechen**
 - Complete response: 3%
 - Partial response: 45%
 - Stable disease: 42%
- Überleben**
 - Mittlere Zeit bis zur Progression: 16,1 Monate
 - Gesamtüberleben: 38,3 Monate
 - Kein Unterschied zwischen intestinal und pankreatisch
- NW:**
 - Thrombozytopenie 11%, Neutropenie 8%

Crespo-G et al. Future Oncol 2016



Behandlungsalgorithmus der aktuellen ENETS-Leitlinie – Intestinale Tumore

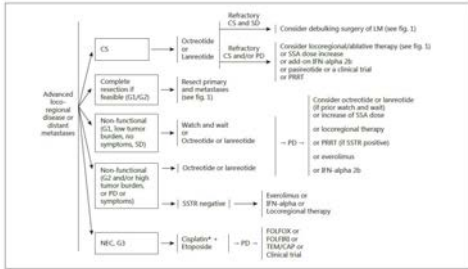
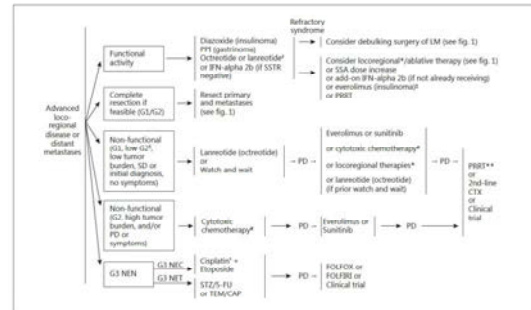


Fig. 3. Therapeutic algorithm for the management of intestinal (midgut) NEN with advanced locoregional disease and/or distant metastases. CS = Carcinoid syndrome; LM = liver metastasis; PD = progressive disease; SD = stable disease; TEM/CAP = temozolomide/capecitabine. * Cisplatin may be replaced by carboplatin.

Pavel-M et al. Neuroendocrinology 2016

Behandlungsalgorithmus der aktuellen ENETS-Leitlinie – Pankreatische Tumore



Pavel-M et al. Neuroendocrinology 2016

Medikamentöse Therapie der GIST und NET

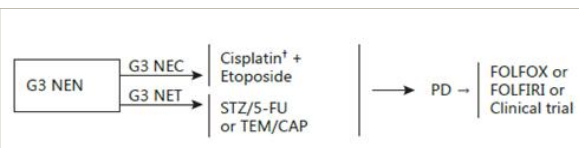
- Einführung NET
- Medikamentöse Therapie der NET
 - Therapierrelevante Untergruppen
 - Palliative Therapie: Differenzierte NET
 - ➔ - Palliative Therapie: Undifferenziert NET / NEC

Einteilung neuroendokriner Neoplasien WHO Klassifikation (2010)

- 1. Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor NET G1/G2
 - G1 niedriggradig maligne Ki 67 < 2 %
 - G2 mittelgradig maligne Ki 67 3-20 %
- 2. Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom
 - NET G3 ? noch differenzierte Morphologie Ki 67 20-55 %
 - Besserer Prognose,
 - Sprechen schlecht auf Platin an (0 vs 60%)
 - NEC G3 hochgradig maligne Ki 67 20-100 %
 - klein oder großzelliger Typ

Nizuno-N et al. ASCO 2016 e15652

Medikamentöse Therapie von gut-mäßig gut differenzierten pankreatischen neuroendokrinen Tumoren



Pavel-M et al. Neuroendocrinology 2016

Medikamentöse Therapie von mäßig schlecht differenzierten pankreatischen neuroendokrinen Tumoren: G3 Everolimus

- Retrospektive Analyse von 15 Pat. Mit G3-NET mit Ki67 30-55%

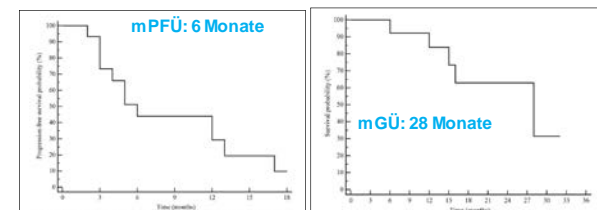


FIGURE 1. Progression-free survival in 15 pNEC G3 patients treated with everolimus. FIGURE 2. Overall survival in 15 pNEC G3 patients treated with everolimus. Panzuto-F et al. Pancreas 2017

Zusammenfassung

• Medikamentöse Therapie der NET

- **Untergruppen:** Lokalisation und Differenzierung
- **Palliative Therapie der NET:** Mehrerer Linien
 - Octreotid/Lanreotid, Everolimus, Sunitinib, Radiopeptid-Th.
 - Temozolomid, Streptocotozin, Everolimus
 - Cis-Platin/Etoposid

