

Tumori Neuroendocrini Gastrointestinali

**Trattamento della malattia avanzata:
Chemioterapia**

**San Vito al Tagliamento
30 Gennaio 2009**

**Angela Buonadonna
Oncologia Medica B
CRO-Aviano**

Trattamento della malattia avanzata

- **Diagnosi precoce dei TNE = approccio curativo tramite chirurgia.**
- **Indolenza della malattia / tumore biochimicamente silente= diagnosi in fase avanzata.**
- **Trattamento medico difficile per eterogeneità istologica, biologica e clinica.**

Trattamento della malattia avanzata

- **Attualmente si utilizzano polichemioterapie e bioterapie basate sugli analoghi della somatostatina e l'interferone-alfa.**
- **In casi selezionati, l'unica sede metastatica il fegato, il trattamento medico può essere limitato al comparto loco-regionale.**

Parametri predittivi di risposta alla terapia sistemica

- **L'identificazione è una questione aperta e dibattuta per la eterogeneità biologica che condiziona anche la storia naturale della malattia e la risposta al trattamento antitumorale.**

**I criteri più suggestivi di risposta al
trattamento medico sono quelli basati sul
grado di malignità e sulla localizzazione del
tumore**

- **Tumore o carcinoma neuroendocrino ben differenziato a basso grado di malignità:**
 - neoplasia particolarmente sensibile alla bioterapia con analoghi della SST o IFN-alfa.
- **Carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato ad alto grado di malignità:**
 - neoplasia sensibile ai trattamenti antitumorali basati su regimi polichemioterapici.
- **Neoplasie endocrine pancreatiche (indipendentemente dal grado istologico):**
 - pur essendo spesso ben differenziati e a basso grado di malignità, risultano particolarmente sensibili alla polichemioterapia.

Valutazione della risposta al trattamento

- La valutazione dell'efficacia del trattamento che dipende da:
 - Modesto indice proliferativo tipico dei TNE ben differenziati,
 - la storia naturale di alcuni TNE che può essere caratterizzata da una velocità di crescita variabile
 - la presenza di un'eventuale sindrome

Non è basata esclusivamente sulla risposta obiettiva, ma su criteri aderenti alla clinica

- Adottare quindi un criterio di valutazione che deve comprendere 3 parametri distinti, indicatori della risposta tumorale, biochimica e soggettiva.

- **Risposta tumorale (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor=RECIST)**

Modificazione dimensionale della lesione parametro

Variazione del numero delle lesioni primitive e /o secondarie

- **Risposta biochimica**

Variazione dei livelli circolanti del marcatore tumorale (CgA,CEA, 5-HIAA)

Variazione dei livelli circolanti dell'ormone ipersecretato (Glucagone, insulina, gastrina, PP, VIP, ecc)

- **Risposta sintomatica**

(Applicabile nei pazienti con sindrome tumore-correlata)

Modificazione delle frequenza di comparsa degli episodi sindromici

Variazione dell'intensità dei sintomi correlati alla sindrome

Scelta del tipo di trattamento

- **Il trattamento medico dovrebbe essere intrapreso quando la malattia presenta localizzazioni a distanza extraepatiche.**
- **Se il fegato è l'unica sede di malattia è anche possibile attivare un trattamento loco-regionale (TACE o Termoablazione con radiofrequenza).**
- **Il trattamento medico scelto in base alle caratteristiche prognostiche del TNE: tumori ben differenziati > bioterapia**
- **Neoplasie scarsamente differenziate > polichemioterapia**

Scelta del tipo di trattamento

Metastasi ben/mod. differenziati

- **Asintomatici: extraepatici o non resecabili: osservazione ogni 3-6 mesi o clinical trials**
- **Sintomatici o in progressione: ormonoterapia**
- **Fegato non resecabile: TACE, RFA, IFN o CT sistemica (clinical trials)**
- **Osso: RT + bifosfonati, CT**
- **Polmone, linfonodi regionali/mesenterici: CT sistemica (clinical trials)**

Scelta del tipo di trattamento

Metastasi NET scarsamente differenziati

- **Locoregionali non resecabili: RT+CT, ormonoterapia se sensibili**
- **Metastatici CT, ormonoterapia se sensibili**

Chemioterapia

- **Le terapie citotossiche basate su un singolo agente si sono dimostrate scasamente efficaci nel trattamento dei TNE, avendo dato risposte obiettive nel 20-25% dei casi.**

Monochemioterapia in pz con TNE metastatici

	N° pz	RO%	Durata (mesi)
STZ Streptozotocina	17	41	7
DOXORUBICINA	17	17	7
Clorozotocina	33	30	16

Polichemioterapia in pz con TNE: RO 30-70%

	N° pz	RO%	Durata (mesi)	OS (anni)
STZ+5-FU VS	42	63	17	-
STZ	42	36	17	-
STZ+ADR VS	36	69	18	2.2
STZ+5-FU VS	33	45	14	1.4
CLZ	33	30	17	1.5
STZ+ADR	25	36	22	-
STZ+5FU+ADR vs	10	40	7	-
CLZ+5-FU	44	36	11	-

Polichemioterapia nei TNE indifferenziati

	N° pz	RO%	Durata (mesi)
CDDP+VP16	18	67	19
CDDP+VP16 + G-CSF	11	54	65% ad 1 anno
CDDP+VP16	11	54	-
CDDP+VP16	41	41	-

Buonadonna A., Lo Re G., Canzonieri V., Barzan L., Trovò M. G., Merlo A., Berretta M., Cannizzaro R., Tumolo S., Frustaci S., Cartei G., Carbone A.

Extrapulmonary (E) small cell carcinoma (SCC): a clinico-pathological study with emphasis on chemo-radiotherapy treatment. 2nd National Congress of Medical Oncology, Genova, 2000, ottobre 28-31. Ann Oncol 2000, 11(2):1.

Buonadonna A., Cannizzaro R, Cimitan M., De Appollonia L., Canzonieri V., Veronesi A., Frustaci S., Carbone A.

Clinical characteristic of 98 consecutive patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a monoinstitutional experience .

Ann Oncol 2003, 14(4):38

Chemioterapia + chemioembolizzazione

- **Un recente studio della Mayo clinic riporta un tasso di risposta dell' 80% in 111 pz trattati con CT sistemica (Doxo+DTIC o STZ+5-FU) dopo chemoembolizzazione di metastasi epatiche.**
- **Con solo Chemoembolizzazione: RO= 60%**

New drugs and targets

- **Several proangiogenetic molecules are overexpressed in NET:**
 - vascular endothelial growth factor and its receptors,
 - epithelial growth factor receptors,
 - insulin-like growth factor 1 receptor,
 - mammalian target of rapamycin (mTOR).
- **New drugs that target some of these molecules are under assessment in early clinical trials.**

	Target and mechanism	Type of trial	Partial response (proportion of patients)*	Reference
Bevacizumab	Monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor	Randomised phase II trial	18%	72
Sunitinib	Tyrosine kinase inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors 1-3, platelet-derived growth factor receptor, KIT, RET ligand 1, and FLT 3,	Phase II trial of patients with carcinoid tumours or islet-cell tumours	2% (carcinoid); 15% (islet cell)	73
Sorafenib	Tyrosine kinase inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors 2-3, platelet-derived growth factor receptor, FLT3, BRAF, KIT, and fibroblast growth factor receptor 1	Phase II trial	Ongoing trial	NA
Vatalanib	Tyrosine kinase inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors 1-3, platelet-derived growth factor receptor, and KIT	Phase II trial	Ongoing trial	NA
Temsirolimus	Protein kinase inhibitor of mTOR	Phase II trial of patients with carcinoid tumours or islet-cell tumours	5% (carcinoid); 7% (islet cell)	74
Everolimus	Protein kinase inhibitor of mTOR	Phase II trial of patients with carcinoid tumours or islet-cell tumours	12% (carcinoid); 15% (islet cell)	75

*Defined according to WHO or RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)⁷⁶ criteria. NA=not available.

Table 4: New treatments for GEP-NET

VOLUME 26 · NUMBER 3 · MARCH 10 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Targeting Vascular Endothelial Growth Factor in Advanced
Carcinoid Tumor: A Random Assignment Phase II Study of
Depot Octreotide With Bevacizumab and Pegylated
Interferon Alfa-2b

*James C. Yao, Alexandria Phan, Paulo M. Hoff, Helen X. Chen, Chusilp Charnsangavej, Sai-Ching J. Yeung,
Kenneth Hess, Chuan Ng, James L. Abbruzzese, and Jaffer A. Ajani*

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	Overall		Bevacizumab		PEG Interferon		<i>p</i>
	No.	%	No.	%	No.	%	
Total No. of patients	44		22		22		
Sex							.545
Female	20	45.5	11	50.0	9	40.9	
Male	24	54.5	11	50.0	13	59.1	
Race/ethnicity							.599
African American	2	4.5	1	4.5	1	4.5	
Hispanic	1	2.3	0	0	1	4.5	
White	41	93.2	21	95.5	20	90.9	
Age, years							
Mean	55.3		55.2		55.4		.951
Standard deviation	12.9		13.5		12.7		
Disease at entry							.446
PD	23	52.3	13	59.1	10	45.5	
SD	18	40.9	7	31.8	11	50.0	
Unknown	3	6.8	2	9.1	1	4.5	
Primary site							.314
Foregut	6	13.6	3	13.6	3	13.6	
Gastric	1	2.3	1	4.5	0	0	
Lung	4	9.1	2	9.1	2	9.1	
Thymus	1	2.3	0	0	1	4.5	
Midgut	24	54.5	13	59.1	11	50.0	
Ileum	11	25.0	7	31.8	4	18.2	
Small intestine	12	27.3	6	27.3	6	27.3	
Caecum	1	2.3	0	0	1	4.5	
Hindgut	4	9.1	0	0	4	18.2	
Rectum	4	9.1	0	0	4	18.2	
Unknown	10	22.7	6	27.3	4	18.2	
Liver metastasis, %*							.663
None	5	11.4	1	4.5	4	18.2	
0-25	20	45.5	10	45.5	10	45.5	
26-50	10	22.7	6	27.3	4	18.2	
51-75	5	11.4	3	13.6	2	9.1	
76-100	4	9.1	2	9.1	2	9.1	

Abbreviations: PD, disease progression; SD, stable disease; PEG, pegylated.

*Percent of liver involved with metastasis.

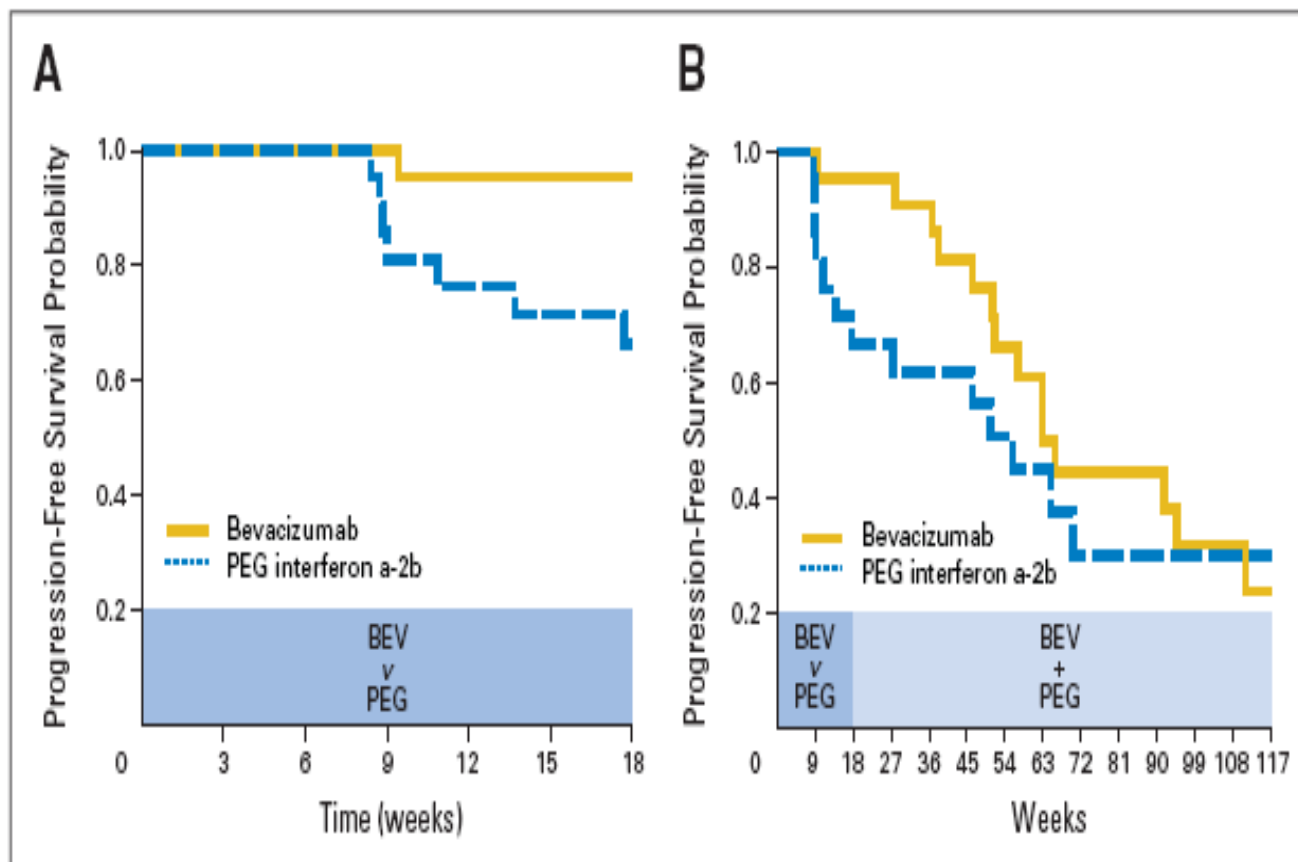


Fig 3. Progression-free survival (PFS) estimates using the Kaplan-Meier method. (A) Stage I, PFS rate at week 18 was 95% among patients assigned to the bevacizumab (BEV) arm and 68% among patients treated with pegylated (PEG) interferon ($P = .02$). (B) The overall median PFS duration calculated from date of study entry for all 44 patients is 63 weeks (95% CI, 51 to 75 weeks). The median PFS duration by initial treatment assignment were 66 weeks (95% CI, 54 to 77 weeks) for BEV and 56 weeks (95% CI, 34 to 78) for PEG interferon ($P = .34$).

Esperienze in corso

- **Everolimus (oral inhibitor of mTOR) in mts pancreatic NET pz refractory to CT: 160 pz antitumor activity (RR=12.1%), well tolerated**

(Yao MDACC ASCO GI 2009)

Esperienze in corso

- **Atriprimod (novel proapoptotic and antiangiogenetic drug) in pts with advanced low-to intermediate grade NET.**

Well tolerated. Significant antitumor activity with increase in PFS

(Sung ASCO 2008)

Esperienze in corso

- **Temozolomide in combination with capecitabine: synergistic for apoptosis: appears to be highly active and well tolerated**

(Strosberg ASCO 2008)

Conclusion

- **NET are unusual and rare neoplasm.**
- **Disappointingly, survival of patients has not changed appreciably over the past 3 decades.**
- **Improved cell lines and models are needed to define their derivation, biology, behaviour and growth potential.**
- **Many different types of physicians manage NET (endocrinologists, gastroenterologists, oncologists, radiotherapists, interventional radiologists, and surgeons).**

Conclusion

- **Strategies depending on tumor type, spread, general health of the patient and predominant symptoms,.**
- **Comparison between treatments is difficult because of heterogeneous patients and few randomized trials.**
- **The development of centres of excellence and NET clinical teams to coordinate multicentric studies and develop molecularly targeted therapeutics are needed to advance treatment and survival for patients with NET.**