La gestione clinica integrata dei tumori neuroendocrini: La chemioterapia

Dr. Raffaele Addeo

U.O.C. Oncologia

Frattamaggiore (NA)

Benevento, 5 ottobre 2012

Introduzione

La chemioterapia sistemica, divenuta un caposaldo dei trattamenti oncologicici non chirurgici, rappresenta uno specifico trattamento per I tumori neuroendocrini (NET).
E' necessario effettuare una attenta selezione dei pazienti non solo per ottimizzare le possibilità di risposta terapeutica ma anche evitare tossicità inutili.

Chemioterapia: quando va implementata e come valutarla

In generale i NET non mostrano una elevata sensibilità alla chemioterapia.
Questo da ascrivere a: un basso tasso mitotico, elevata presenza della proteina antiapoptotica Bcl-2 ed anche alla elevata espressione del gene MDR-1

Chemioterapia: quando va implementata e come valutarla

La percentuale di risposte obiettive ottenute con la chemioterapia raramente supera il 30%. Tuttavia, esistono alcuni vantaggi legati alla terapia citostatica in popolazioni selezionate di pazienti come quelli con malattia pancreatica, molto aggressiva, con tassi di risposte superiori al 60%.

Chemioterapia: quando va implementata e come valutarla

Per i pazienti con NET, differentemente da quanto si verifica per altre neoplasie, il controllo della sintomatologia e la riduzione biochimica della secrezione ormonale, non solo il cambiamento delle dimensioni della massa, sono dei parametri importanti di risposta.

I cambiamenti della qualità di vita legati alla salute, in relazione al trattamento, devono essere misurati, nell'ottica di ottimizzare la gestione clinica di questi pazienti.

Chemioterapici con attività nei NET

Type of study	Chemotherapy	*N*	ORR (%)	Median survival (months)	References
Gastrointestinal					
Ph II	Dox	81	21	12	Engstrom *et al.* (1984)
	DTIC	63	16	20	Bukowski *et al.* (1994)
Ph II/III	DTIC (second-line)	70	8.2	11.9	Sun *et al.* (2005)
Ph II	Paclitaxel	24	8	18	Ansell *et al.* (2001)
Ph II	Docetaxel	21	0	24	Kulke *et al.* (2004*b*)
Ph II	Gemcitabine	18	0	11.5	Kulke *et al.* (2004*a*)
Ph II	Topotecan	22	0	22	Ansell *et al.* (2004)
Pancreatic					
Randomised	STZ	42	36	16.5	Moertel *et al.* (1980)
Randomised	Chlorozotocin	33	30	18	Moertel *et al.* (1992)
Ph II	DTIC	42	33	19	Ramanathan *et al.* (2001)
Ph II	Temozolomide	12	8	7	Ekeblad *et al.* (2007)

Regimi polichemioterapici con attività nei NET

Type of study	Regimen	*N*	ORR (%)	Response duration (months)	Median survival (months)	References
Gastrointestinal						
Ph II	STZ+5FU	42	33	–	–	Moertel & Hanley (1979)
Ph II	5FU+cyclophosphamide	47	26	–	–	Moertel & Hanley (1979)
Ph II	STZ+5FU	80	22	8	16	Engstrom *et al.* (1984)
Ph II	STZ+Dox+5FU+ cyclophosphamide	56	31	–	–	Bukowski *et al.* (1987)
Ph II	STZ+5FU+ cyclophosphamide	9	22	–	10.8	Bukowski *et al.* (1987)
Ph II	STZ+5FU	27	16	5.3	24.3	Sun *et al.* (2005)
Ph II	Dox+5FU	25	16	4.5	15.7	Sun *et al.* (2005)
Pancreatic						
Randomised	STZ+5FU	42	63	17	26	Moertel *et al.* (1980)
Ph II	Dox+5FU+cisplatin	15	14		27	Rougier *et al.* (1991)
Ph II	Chlorozotocin+5FU	44	36		11	Bukowski *et al.* (1992)
Randomised	STZ+Dox	36	69	18	26	Moertel *et al.* (1992)
Randomised	STZ+5FU	33	45	14	18	Moertel *et al.* (1992)
Retrospective	STZ+Dox	16	6	18	–	Cheng & Saltz (1999)
Retrospective	STZ+Dox	16	6	3.9	20.2	McCollum *et al.* (2004)
Retrospective	STZ+Dox+5FU	84	39	9.3	–	Kouvaraki *et al.* (2004)
Ph II	STZ+Dox+5FU	11	55	15	21	Rivera & Ajani (1998)
Ph I/II	5FU+dacarbazine+ epirubicin	15	27	10		Bajetta *et al.* (1998)
Ph II	Tem+thalidomide	29 (11)	25 (45)		NR	Kulke *et al.* (2006*a*)
Ph II	Tem+Cap	17	71			Strosberg *et al.* (2008)
Ph II	Cisplatin+etoposide	11	45			Fjallskog *et al.* (2001)
Anaplastic						
Ph II	Cisplatin+etoposide	18	67	8	16	Moertel *et al.* (1991)
Retrospective	Cisplatin+etoposide	41	42	9.2	15	Mitry *et al.* (1999)
Ph II	Cisplatin+etoposide	4	67			Fjallskog *et al.* (2001)
Ph II	Carboplatin+paclitaxel+ etoposide	78	53	–	14.5	Hainsworth *et al.* (2006)

Mono o polichemioterapia

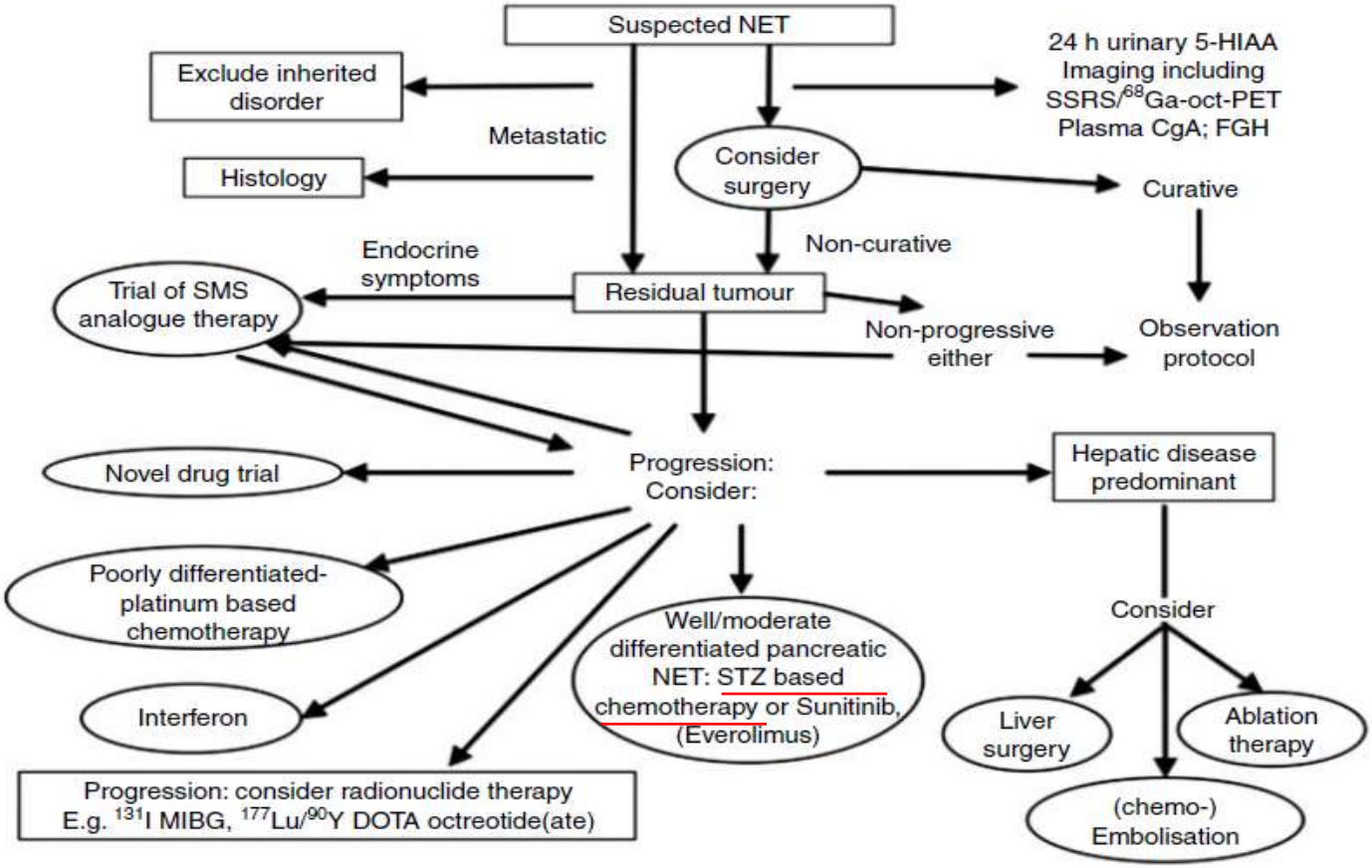
Standard treatment has been largely defined by a series of relatively small randomised trials performed by ECOG in the late twentieth century.

The first ECOG study combined STZ and 5FU for the first time. Compared with STZ alone, STZ plus 5FU improved RR from 36 to 63%, with superior duration of response and survival (Moertel et al. 1980).

STZ-based combinations incorporating either 5FU or doxorubicin consistently generate RRs of between 40 and 60% in patients with advanced pancreatic NETs translating to a median survival of over 2 years (Moertel et al. 1992, Gonzalez et al. 2003)

ECOG went on to compare the two regimens, STZ plus doxorubicin (STZ/Dox) and STZ plus 5FU (STZ/5FU).STZ/Dox was associated with a significantly higher RR (69 vs 45%), median time to progression (20 vs 6.9 months) and overall survival (2.2 vs 1.4 years; Moertel et al. 1992)

Algoritmo per il trattamento dei pazienti con NET



I NET sono tutti uguali per la chemioterapia?



Cancer Control

April 2011, Vol 18, No. 2

A Review of Systemic and Liver-Directed Therapies for Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Gastroenteropancreatic Tract

Jonathan R. Strosberg, MD, Asima Cheema, MD, and Larry K. Kvols, MD

The sensitivity of NETs to cytotoxic chemotherapy appears to correlate with primary tumor location and tumor grade.

REVIEW

Endocrine-Related Cancer (2007) **14** 221–232

Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors

Eduardo Vilar, Ramón Salazar[1], Jose Pérez-García, Javier Cortes, Kjell Öberg[2] and Josep Tabernero

Neuroendocrine tumors (NETs) of the digestive tract are a heterogeneous group of rare malignancies.
Three major subgroups can be defined: pancreatic endocrine tumors, carcinoid tumors, and poorly differentiated gastroenteropancreatic NETs.

VOLUME 29 · NUMBER 7 · MARCH 1 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

SPECIAL ARTICLE

Future Directions in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Consensus Report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting

Matthew H. Kulke, Lillian L. Siu, Joel E. Tepper, George Fisher, Deborah Jaffe, Daniel G. Haller, Lee M. Ellis, Jacqueline K. Benedetti, Emily K. Bergsland, Timothy J. Hobday, Eric Van Cutsem, James Pingpank, Kjell Oberg, Steven J. Cohen, Mitchell C. Posner, and James C. Yao

Classification of neuroendocrine tumors
Carcinoid tumors and pancreatic NETs should be examined separately in clinical trials.
Stratification of carcinoid tumors by primary site should be consideredin larger, randomized studies.

A formal assessment of grade or differentiation should be required for clinical trial enrollment; well-differentiated and poorly differentiated NETs should be studied separately.

Considerazioni a supporto della chemioterapia nel trattamento dei PET

- Streptozocina colpisce selettivamente le cellule delle isole pancreatiche (Murray-Lyonet al. 1968), attraverso un sistema di trasporto intracelulare che è presente sulle cellule b-pacreatiche e riconosce la parte glucosata della molecola (Kawada et al. 1987).

- Ki-67, più elevato nei PET che nei carcinoidi (Canavese et al.2001), può rendere questi tumori dei candidati per una terapia più precoce, nel programma terapeutico

-La maggior parte dei PET ben differenziati, sono non funzionanti, questi hanno un Ki-67 più elevato dei tumori funzionanti (Clarke et al. 1997).

-I dati ottenuti da studi di fase II e III mostrano che questi tumori rispondono a diversi agenti chemioterapici, e che I regimi di combinazione sono meglio della monochemioterapia

(Moertel et al. 1980, 1992).

Studi di chemioterapia nei PET

Author	Chemotherapy	Pts (*n*)	RR (%)	mOS (mo)
Moertel *et al.* (1980)	STZ + 5-FU	42	63	26
	STZ	42	36	16.5
Moertel *et al.* (1992)	STZ + DOX	36	69	26.4
	STX + 5-FU	33	45	16.8
	CLZ	33	30	18
Ramanathan *et al.* (2001)	DTIC	50	34	19
Ansell *et al.* (2001)	Paclitaxel	10	10	13
Kulke *et al.* (2004*b*)	Gemcitabine	7	0	11.5
Bukowski *et al.* (1992)	CLZ + 5-FU	44	36	25
McCollum *et al.* (2004)	STZ + DOX	16	6	20.2
Cheng & Saltz (1999)	STZ + DOX	16	6	NR
Kouvaraki *et al.* (2004)	5-FU + STZ + DOX	84	39	37
Bajetta *et al.* (2002)	5-FU + DTIC + epirubicin	28	28.5	NA
Kulke *et al.* (2006*a*)	Temozolomide + thalidomide	11	45	NA
Kulke *et al.* (2006*b*)	Temozolomide + bevacizumab	18	24	NA

PET, pancreatic endocrine tumor; Pts, patients; RR, response rate; mOS, median overall survival; Ref, reference; NA, not assessed; NR, not reached.

Carcinoidi

I Carcinoidi sono più frequenti dei NET, tuttavia la loro incidenza è ancora sconosciuta, poichè è spesso sottostimata.

La terapia con un singolo agente chemioterapico non è considerata come un'opzione terapeutica.

Nonostante questo dato, sono stati effettuati diversi studi clinici per indagare il ruolo della terapia di combinazione

Tuttavia nessuno dei regimi sperimentati ha dimostrato di avere una efficacia sufficiente da essere considerato un trattamento di prima linea nella gestione della malattia sistemica con un carcinoide avanzato.

Studi di chemioterapia nei carcinoidi

Author	Chemotherapy	Pts (*n*)	RR (%)	mOS (mo)
Engstrom *et al.* (1984)	5-FU+STZ	86	22	16
	DOX	86	21	12
Moertel & Hanley (1979)	5-FU	19	26	
Moertel *et al.* (1986)	CDDP	15	7	NA
Moertel & Hanley (1979)	5-FU+STZ	118	33	ND
	CICLOP+STZ		26	
Oberg *et al.* (1987)	STZ	7	3.2	7.5
	STZ+5-FU	24	6.4	18
Bukowski *et al.* (1994)	DTIC	63	16	20
Bukowski *et al.* (1987)	5-FU+STZ+CICLOP+DOX	56	31	ND
	5-FU+STZ+CICLOP	9	22	
Kulke *et al.* (2006*a*)	Temozolomide+thalidomide	14	7	NA
Kulke *et al.* (2004*b*)	Gemcitabine	9	0	ND
Kulke *et al.* (2004*a*)	Docetaxel	21	0	24
Ansell *et al.* (2001)	Paclitaxel	14	7	ND
Bajetta *et al.* (1998)	5-FU+DTIC+epirubicin	6	17	NA
Ollivier *et al.* (1998)	5-FU+leucovorin+DTIC	9	11	NA
Sun *et al.* (2005)	5-FU+STZ	249	16	24.3
	5-FU+DOX		15.9	15.7

CT, carcinoid tumor; Pts, patients; RR, response rate; mOS, median overall survival; Ref, reference; NA, not assessed; ND, not determined.

Trattamento chemioterapico per i NET anaplastici

Cisplatino ed Etoposide, rappresenta un regime ampiamente utilizzato nei pazienti con NET altamente indifferenziato. In due differenti studi su complessivi 50 pazienti sono stati ottenuti dei tassi di risposte superiori al 50%

Oggi per la notevole tossicità, si preferisce sostituirlo con il carboplatino

Sponsor/trial lead trial phase	Trial design	Target population	Primary end point
Novartis, Bayer Dana-Farber/Harvard Cancer Center Ph I NCT00942682	Sorafenib plus RAD001	Advanced low- or intermediate-grade unresectable carcinoid or pancreatic NET	Safety maximum tolerated dose (MTD)
Novartis Dana-Farber/Harvard Cancer Center Ph I NCT00804336	Pasireotide (somatostatin analogue with affinity for somatostatin receptor 1,2,3,5) plus RAD001	Unresectable or metastatic low- or intermediate-grade NET	Safety MTD
NCI UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center Ph I/II NCT00227617	Fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX) plus bevacizumab	Advanced NETs, carcinoid, pancreatic islet cell, poorly differentiated NETs of any primary site	Safety RR
Dana-Faber Cancer Institute Ph I/II NCT00576680	RAD001 plus temozolomide	Advanced pancreatic NETs	Safety RR
Stanford Cancer Center Ph II NCT00398320	Capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab	Metastatic/unresectable NETs	TTP
Hoffman-LaRoche Ph II NCT00448136	Streptozotocin/5FU plus bevacizumab (duodeno-pancreatic) Capecitabine plus bevacizumab (GI)	Well-differentiated GI or duodeno-pancreatic NETs	Safety RR
MD Anderson Cancer Center, Texas Ph II NCT00454363	Pazopanib	Low- or intermediate-grade advanced carcinoid or pancreatic islet cell carcinoma	RR
Cambridge, UK Randomised Ph II NCT00602082	Cap-strep versus Cap-cist	NETs of foregut, unknown primary, progressing disease	RR
Stanley S Scott Cancer Center, New Orleans Ph II NCT00590343	PTK787/ZK222584 (vatalanib)	Metastatic NETs with biochemical evidence of disease	Biochemical RR and symptom relief
Toronto Western Hospital Ph I/II NCT00605566	Sorafenib plus cyclophosphamide	Advanced progressive NETs	Toxicity Pharmaco-dynamic end points
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Ph II NCT00610129	MK-0646 humanised monoclonal antibody to IGF1R	Metastatic well-differentiated NETs	
Holden Comprehensive Cancer Center, Iowa Ph II NCT00627198	PTK787/ZK222584 (vatalanib) plus Sandostatin LAR	Progressing NETs with biochemical evidence of disease	RR and biochemical RR
ImClone LLC Ph II NCT00781911	Cixutumumab (IMC-A12, targeting IGF1R) plus depot octreotide	Well- or moderately differentiated metastatic NET	6-month PFS
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center Ph II NCT00843531	RAD001 plus erlotinib	Well- to moderately-differentiated NET: low- or intermediate-grade, islet cell carcinoma, pancreatic NET, carcinoid, atypical carcinoid, paraganglioma, pheochromocytoma	Safety RR
Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia Ph II NCT00869050	Temozolomide plus capecitabine	Progressive metastatic NET	RR Safety
Genentech Stanford Cancer Center Ph II NCT00947167	Pertuzumab (HER2 inhibiting monoclonal antibody) as monotherapy plus erlotinib	Unresectable or metastatic well-differentiated NET	RR
Novartis Ph III	Sandostatin LAR +/−RAD001	Carcinoids	PFS
Novartis Ph II	5FU+strep+Sandostatin LAR versus 5FU+strep+Pasireotide LAR	Non-functional pancreatic	RR, TTP
Beaufour Ipsen International Ph III NCT00353496	Lanreotide versus placebo	Locally advanced or metastatic well- or moderately differentiated GEP NETs with no hormone-related symptoms	PFS

Conclusioni

La chemioterapia sistemica, è stata largamente utilizzata per il trattamento dei NET del sistema digestivo, negli ultimi 30 anni. Tuttavia ad oggi è ancora cartente una chiara definizione delle sue indicazioni.

I tumori endocrini del Pancreas, sono chiaramente più responsivi rispetto ai CT.

STZ, DOX, 5-FU, DTIC e la temozolamide rappresentano I farmaci più attivi.

La polichemioterapia determina dei tassi di risposta superiori ed una sopravvivenza più lunga

Le combinazioni con STZ, 5-FU e DOXO rappresentano lo standar di cura nei NET

L'associazione CDDP e VP-16 rappresenta ancora la prima scelta nei tumori maggiormente indifferenziati

Nei CT la chemioterapia non rappresenta una scelta d'elezione

Conclusioni

I risultati ottenuti con le attuali opzioni terapeutiche indicano la necessità
un approccio Investigativo e Terapeutico ottimale che includa:

- **Diversi trattamenti sequenziali con strategie loco-regionali aggressive e trattamenti sistemici**
- **Una migliore selezione basata su fattori molecolari, patologici e clinici predittivi validati**
- **Lo sviluppo di nuove terapie bersaglio, e la combinazione di queste con gli agenti citotossici tradizionali**

Queste strategie dovrebbero determinare un continuo miglioramento nella sopravvivenza di questi pazienti.

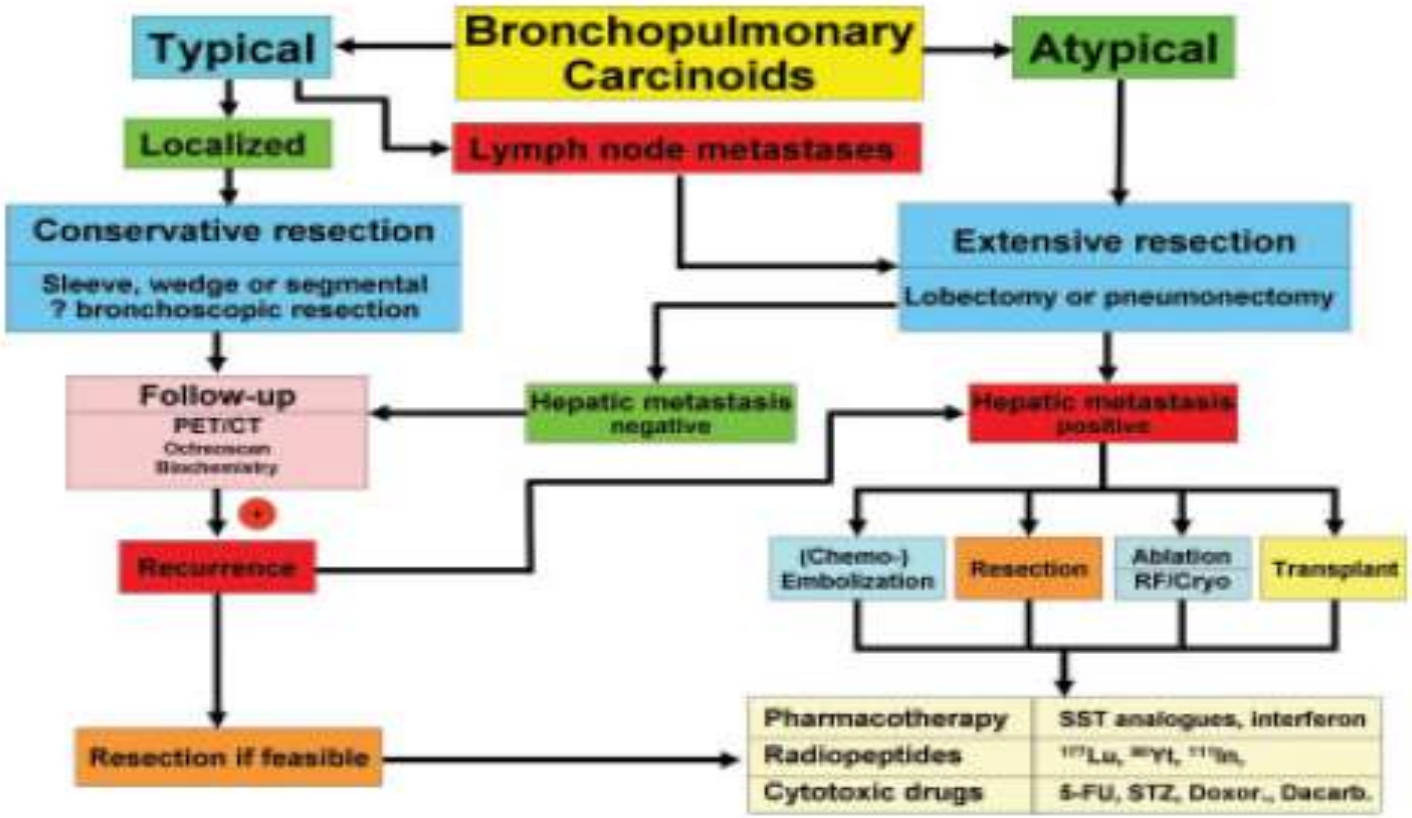
Bronchopulmonary Neuroendocrine Tumors

Classificazione

Essi comprendono 4 sottotipi:

- typical carcinoid tumor (TC),
- atypical carcinoid tumor (AC),
- large-cell neuroendocrinecarcinoma (LCNEC),
- small-cell lung carcinoma (SCLC), che ha delle caratteristiche biologiche molto diverse

Algoritmo di trattamento



Carcinoidi

L’utilizzo di diversi chemioterapici (doxorubicina, 5-fluoruracile, cisplatino, etoposide, streptozotocina, carboplatino) nel trattamento dei carcinoidi broncopolmonari ha determinato dei risultati molto risicati, la maggior parte di durata breve.

Ad oggi manca un farmaco di prima scelta da suggerire per i casi non resecabili

Carcinoidi

I regimi di combinazione sono basati solitamente sull'utilizzo del Cisplatino o della Streptozotocina.

Tuttavia i bassi tassi di risposte ottenuti dalla chemioterapia, uniti ai frequenti effetti collaterali severi (nefrotossicità e leucopenia), fanno sì che l'indicazione ad utilizzare i trattamenti chemioterapici attualmente disponibili, siano molto limitate a singoli casi.

LCNEC

Oggi disponiamo di pochi dati sulla chemioterapia per il trattamento dei large-cell neuroendocrinecarcinoma.

Nei pochi studi disponibili, su piccoli numeri, si sono ottenuti risultati con bassi tassi di risposta.

La chemioterapia tuttavia sembra prolungare la sopravvivenza nella malattia con stadio inferiore

SCLC

Il trattamento standard negli stadi non avanzati include la radioterapia toracica precoce in combinazione con cisplatino ed etoposide.

Sebbene il trattamento citostatico standard determini anche negli stadi avanzati tassi di risposte molto elevati, tuttavia quasi tutti i pazienti sviluppano successivamente una progressione di malattia.

Occorre sottolineare come i regimi chemioterapici contenenti il Cisplatino e l'etoposide ottengano delle sopravvivenze a lungo termine del 20-25% negli stadi precoci.

Grazie per l’attenzione



