

NEN PRECEPTORSHIP

LA PRATICA CLINICA NELLE NEOPLASIE NEUROENDOCRINE

5/6 Aprile 2018 | IEO, Istituto Europeo di Oncologia - Milano

NEN  **Preceptorship**

 **IEO**
Istituto Europeo di Oncologia





LA TERAPIA MEDICA

Mariangela Torniai
Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica
Università Politecnica delle Marche



- Somatostatin analogs
- Interferon
- Others (PPI, Diazoxide)
- Telotristat

Syndrome control

- Somatostatin analogs
- Targeted agents
- Chemotherapy

Tumor control

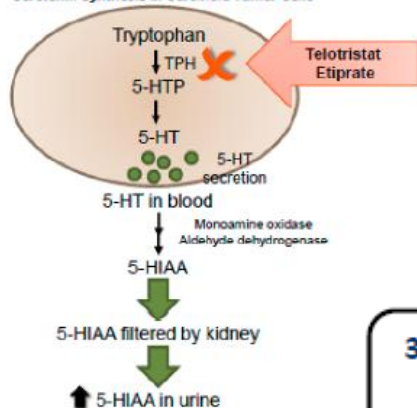
LA TERAPIA MEDICA

Telotristat etiprate

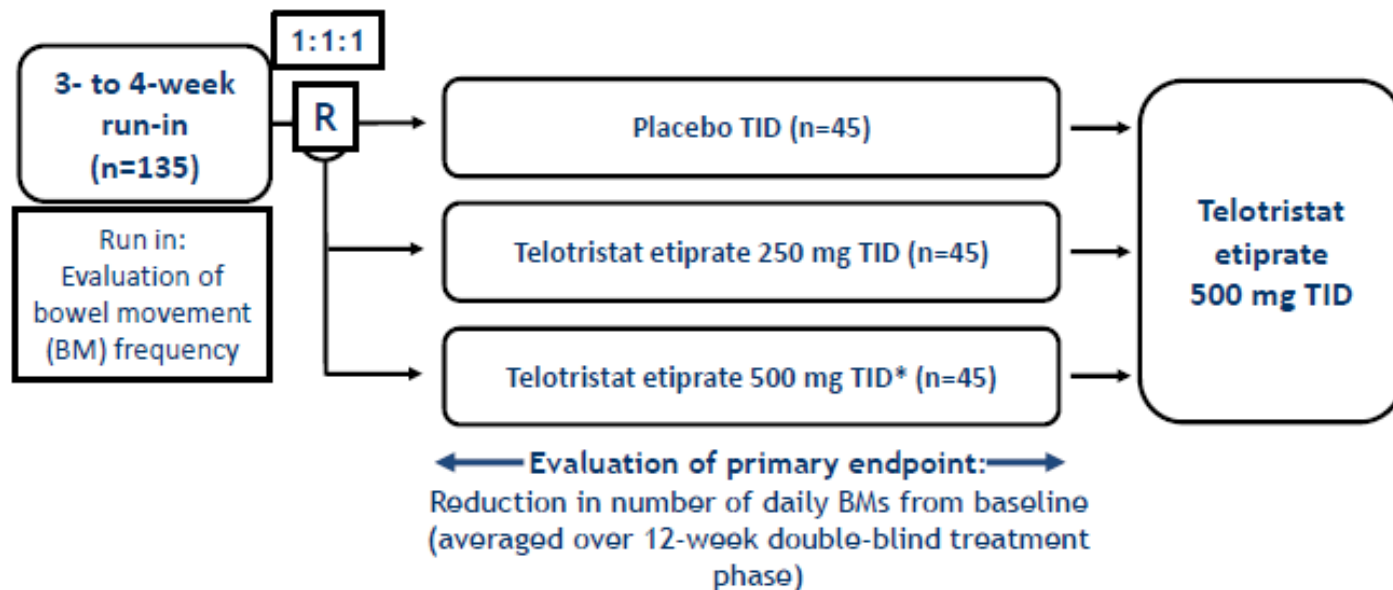
NEN PRECEPTORSHIP
**LA PRATICA CLINICA NELLE
NEOPLASIE NEUROENDOCRINE**

5/6 Aprile 2018 | IEO, Istituto Europeo di Oncologia - Milano

Serotonin Synthesis in Carcinoid Tumor Cells

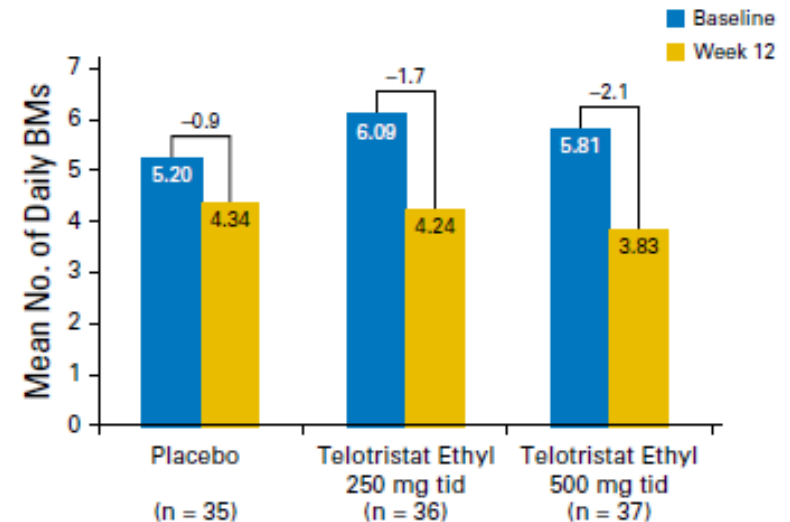
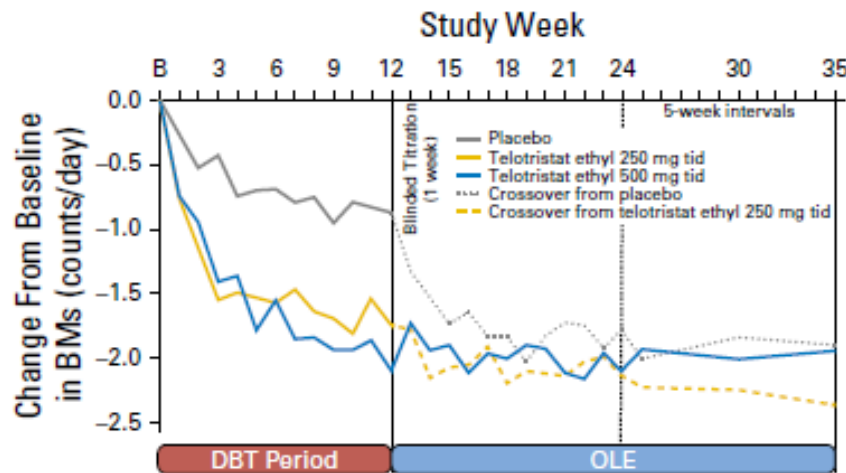


TELESTAR trial



All patients required to be on SSA at enrollment and continue SSA therapy throughout study period

TELESTAR trial



Telotristat ethyl was associated with a significant decrease in BM frequency in patients with carcinoid syndrome receiving somatostatin analogs.

- Somatostatin analogs
- Interferon
- Others (PPI, Diazoxide)
- Telotristat

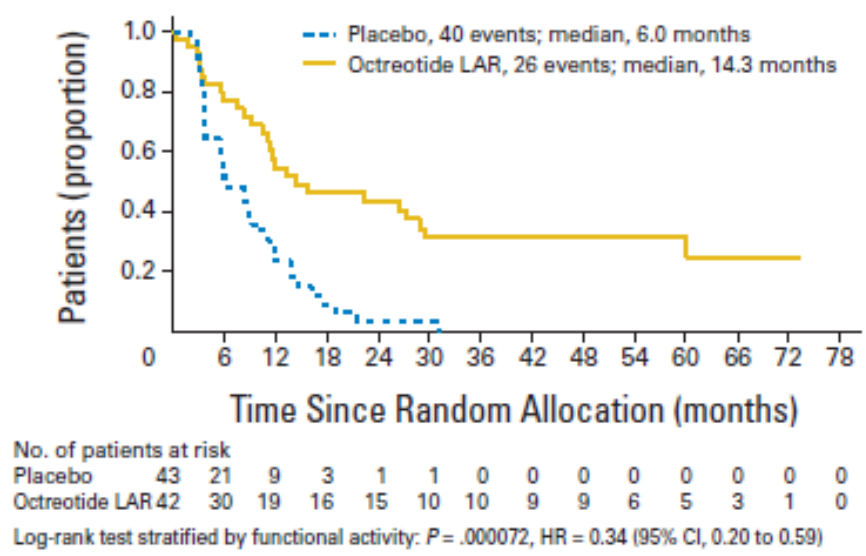
Syndrome control

- Somatostatin analogs
- Targeted agents
- Chemotherapy

Tumor control

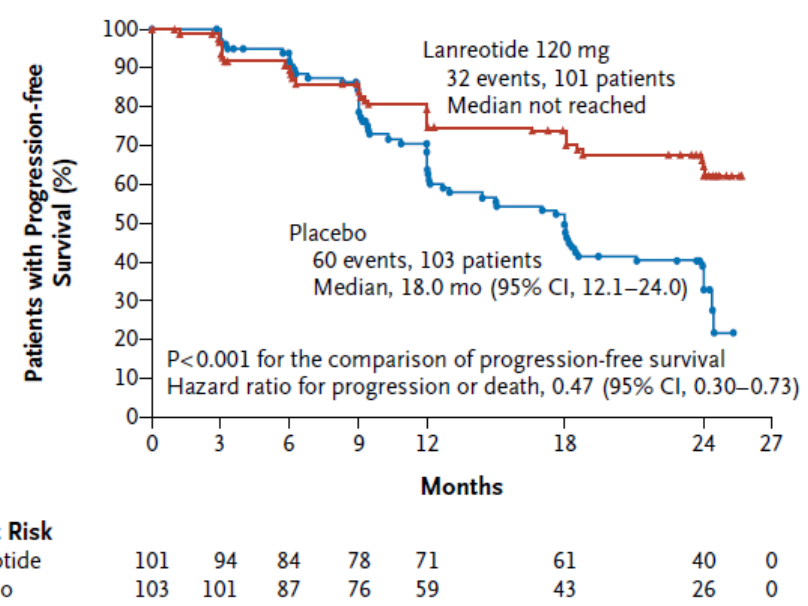
PROMID trial

86 midgut NETs
Octreotide vs placebo



CLARINET trial

204 entero-pancreatic NETs
Lanreotide vs placebo



Somatostatin analogs improves TTP/PFS in «low grade» GEP-NETs

Nella pratica clinica l'uso degli SSA nei GEP NEC non è indicato; il loro ruolo in tale contesto rimane oggetto di studio.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Pazienti con GEP NEN funzionanti devono essere trattati con octreotide o lanreotide (1,3).	Positiva forte
A	Pazienti con NEN enteropancreatiche non funzionanti, non rapidamente progressive, con basso Ki67 ed esprimenti i recettori della somatostatina dovrebbero essere trattati con octreotide o lanreotide (14,15).	Positiva debole
D	Pazienti con GEP NEN senza evidenza di malattia dopo trattamento chirurgico e non chirurgico, non dovrebbero essere trattati con SSA (1).	Negativa debole
D	Pazienti con GEP NEN radicalmente resecata non devono essere trattati con SSA a scopo adiuvante (1).	Negativa forte



- Somatostatin analogs
- Interferon
- Others (PPI, Diazoxide)
- Telotristat

Syndrome control

- Somatostatin analogs
- Targeted agents
- Chemotherapy

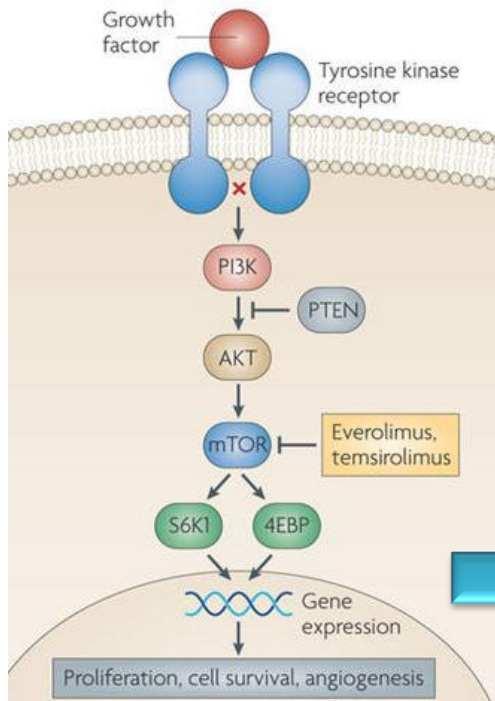
Tumor control

LA TERAPIA MEDICA

Targeted agents - Everolimus

NEN PRECEPTORSHIP
**LA PRATICA CLINICA NELLE
NEOPLASIE NEUROENDOCRINE**

5/6 Aprile 2018 | IEO, Istituto Europeo di Oncologia - Milano



**Patients with
advanced P-NETs
n=410**

- Progressive disease
- Previous chemotherapy permitted

R
a
n
d
o
m
i
z
e

Enrollment
completed

Everolimus 10 mg/d +
best supportive care

Placebo +
best supportive care

Treatment
continued
until tumor
progression

Multi-phasic CT or MRI performed at baseline and every 3 months

RADIANT IV trial

**Patients with well-
differentiated (G1/G2),
advanced, progressive,
nonfunctional NET of lung
or GI origin (N=302)**

- Absence of active or any history of carcinoid syndrome
- Pathologically confirmed advanced disease
- Radiologic disease progression in ≤ 6 months

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

2:1

Everolimus 10 mg/day
N=205

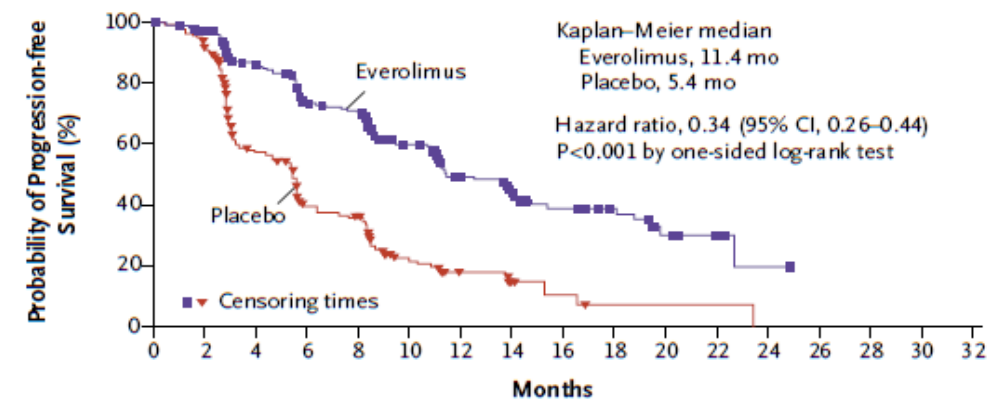
Placebo
N=97

Treated until PD,
intolerable AE, or
consent withdrawal

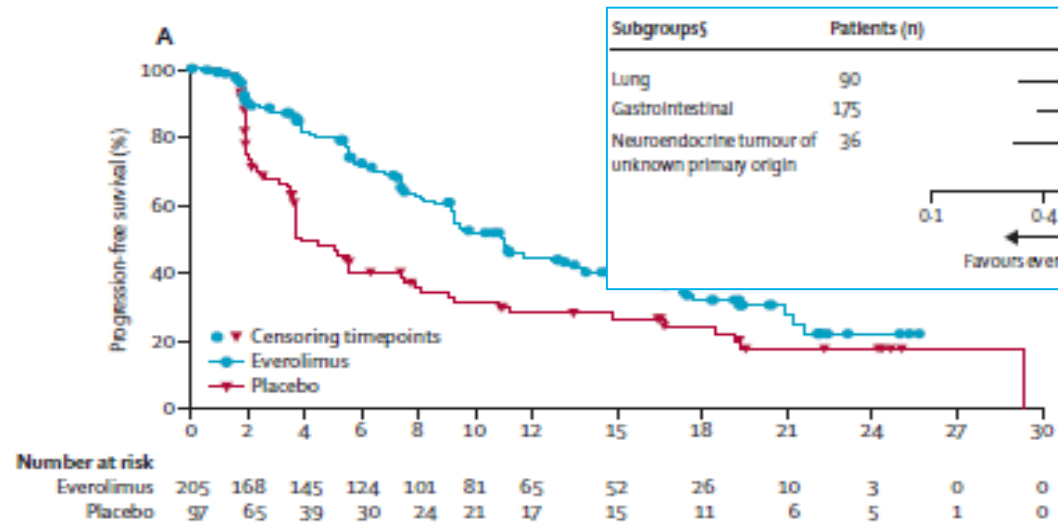
LA TERAPIA MEDICA

Targeted agents - Everolimus

B Progression-free Survival, Adjudicated Central Review



EVE significantly improves PFS in patients with **advanced progressive Pan-NETs** (11.4 mo vs 5.4 mo)



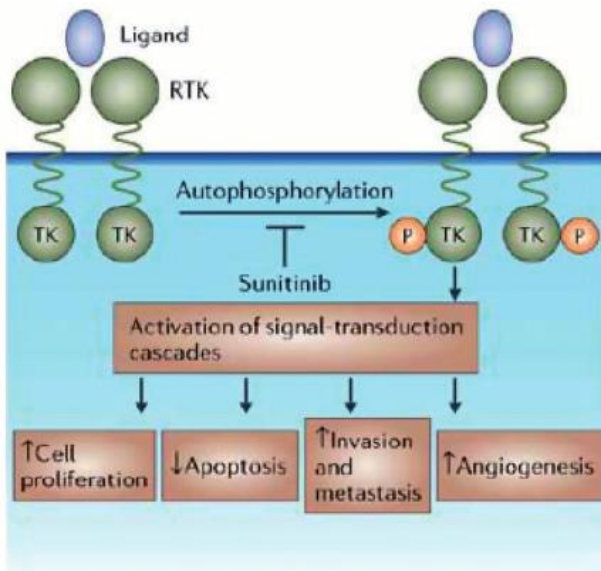
EVE improves PFS in **advanced functional NETs** of the lung or gastrointestinal tract (11.0 mo vs 3.9 mo)

Yao J et al. NEJM 2011
 Yao J et al. Lancet 2015

LA TERAPIA MEDICA

Targeted agents - Sunitinib

SUN-1111 trial



- Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind trial
- Trial stopped after early unplanned analysis showed efficacy and safety benefit

**Patients with
advanced pNET,
N = 171/340
patients enrolled**

**R
A
N
D
O
M
I
Z
E**

1:1

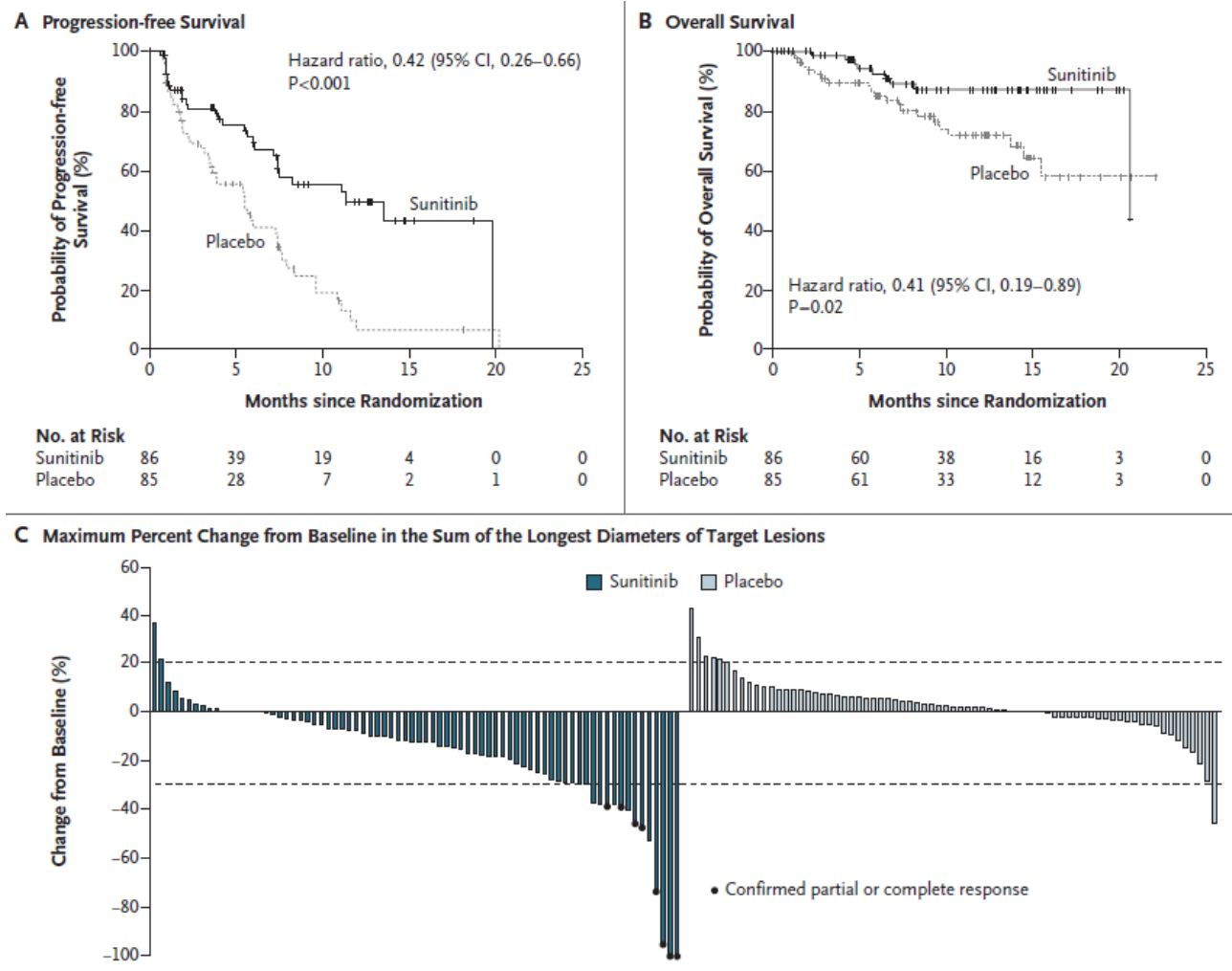
**Sunitinib 37.5 mg/day orally
Continuous daily dosing*
n = 86**

**Placebo*
n = 85**

*With best supportive care
Somatostatin analogues were permitted

LA TERAPIA MEDICA

Targeted agents - Sunitinib



SUN significantly improves PFS in patients with **advanced progressive Pan-NETs** (11.4 mo vs 5.5 mo)

ORR in SUN arm 9.3% (2 CR and 6 PR of 86 pts)



PHASE 4 TRIAL

LA TERAPIA MEDICA

Targeted agents

NEN PRECEPTORSHIP

LA PRATICA CLINICA NELLE NEOPLASIE NEUROENDOCRINE

5/6 Aprile 2018 | IEO, Istituto Europeo di Oncologia - Milano

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nelle GEP-NET ben/moderatamente differenziate, avanzate, in progressione, la terapia con Everolimus dovrebbe essere considerata (1, 3).	Positiva forte

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti affetti da carcinoide polmonare avanzato, non funzionante ed in progressione, la terapia con everolimus*	Positiva forte

Well differentiated NENs			Positiva debole
Neuroendocrine tumour (NET) G1	Ki67index*	Mitotic index	
Neuroendocrine tumour (NET) G2	<3 %	<2/10 HPF	
Neuroendocrine tumour (NET) G3	3-20 %	2-20/10 HPF	
Poorly differentiated NENs			Forza della raccomandazione Positiva forte
Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3	>20 %	>20/10 HPF	
Small cell type Large cell type			
Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)			

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Un trattamento con Everolimus o Sunitinib potrebbe essere preso in considerazione nei pazienti affetti da NET pancreatico ben differenziato con Ki-67 tra 21 e 55% (NET G3 sec. WHO 2017) (6-8, 11).	Positiva debole



- Somatostatin analogs
- Interferon
- Others (PPI, Diazoxide)
- Telotristat

Syndrome control

- Somatostatin analogs
- Targeted agents
- Chemotherapy

Tumor control

LA TERAPIA MEDICA

Chemiotherapy – NECs 1° line

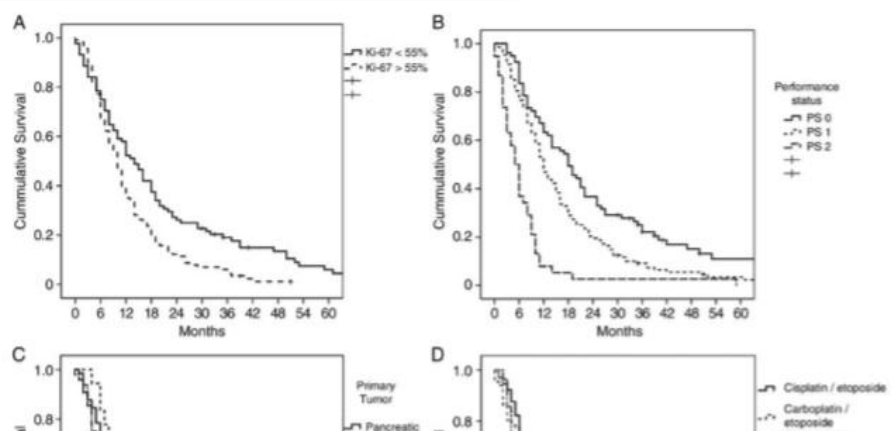
Well differentiated NENs	Ki67index* 	Mitotic index
Neuroendocrine tumour (NET) G1	<3 %	<2/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G2	3-20 %	2-20/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G3	>20 %	>20/10 HPF
Poorly differentiated NENs		
Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3	>20 %	>20/10 HPF
Small cell type		
Large cell type		
Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)		

Authors	Regimen	N	RR	PFS	OS
Moertel et al.	CDDP + VP16	18	67	8	19
Mitry et al.	CDDP + VP16	41	42	9	15
Fjallskog et al.	CDDP + VP16	9	47	9	-
Lu ZH et al.	CDDP + CPT-11	16	51	5,5	10,6

LA TERAPIA MEDICA

Chemiotherapy – NECs 1° line

	All patients	
	Valid cases	N (%)
Total number	305	
Treatment period	305	
2000–2004		85 (28%)
2005–2009		220 (82%)
Age ^a	305	60 (24–89)
PS (WHO)	292	
0		83 (28%)
1		133 (46%)
2		49 (17%)
3–4		27 (9%)
Sex (male)		154 (51%)
Primary tumor		
Esophageal		
Gastric		
Pancreatic		
Colonic		
Rectal		
CUP ^d		
Other GI		



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Pazienti con GEP NEC avanzati e Ki67 > 55% devono essere trattati in prima linea con regimi chemioterapici contenenti cisplatino (3) o carboplatino (8) combinato con etoposide.	Positiva forte
D	In pazienti con GEP NEC avanzati l'irinotecan potrebbe essere considerato in alternativa all'etoposide in combinazione con cisplatino (9).	Positiva debole
D	Pazienti con GEP NEC avanzati e Ki67 <= 55% potrebbero essere trattati in prima linea con regimi chemioterapici alternativi a quelli contenenti platino (10, 11).	Positiva debole

primary tumor and (D)

LA TERAPIA MEDICA

Chemiotherapy – NECs 2° line

NEN PRECEPTORSHIP
**LA PRATICA CLINICA NELLE
 NEOPLASIE NEUROENDOCRINE**

5/6 Aprile 2018 | IEO, Istituto Europeo di Oncologia - Milano

Authors	Regimen	N	RR	PFS	OS
Hentic et al.	FOLFIRI	19	31	4	18
Welin et al.	Temozolomide +/- capecitabine +/- bevacizumab	25	33	6	22

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	In pazienti con GEP NEC avanzati in progressione dopo chemioterapia contenente platino potrebbero essere considerati regimi contenenti irinotecan o temozolomide (12, 13).	Positiva debole

Table 1. Alkylating agents in advanced well-differentiated NETs

Regimen	type	n of patients	Res rat
Prospective phase II/III trials			
Chlorozotocin	Pancreatic NET	33	30
Streptozocin + 5-fluorouracil	Pancreatic NET	33	45
Streptozocin + doxorubicin	Pancreatic NET	36	69
Streptozocin + cyclophosphamide	Carcinoid	47	26
Streptozocin + 5-fluorouracil	Carcinoid	42	33
Streptozocin + 5-fluorouracil	Carcinoid	80	22
Doxorubicin	Carcinoid	81	21
Streptozocin + 5-fluorouracil	Carcinoid	88	16
Doxorubicin + 5-fluorouracil	Carcinoid	81	21
Dacarbazine	Carcinoid	56	16
Dacarbazine	Pancreatic NET	50	34
Temozolomide + thalidomide	Carcinoid	14	7
	Pancreatic NET	11	45
Temozolomide + bevacizumab	Carcinoid	12	0
	Pancreatic NET	17	24
Retrospective studies			
Streptozocin + doxorubicin	Pancreatic NET	16	6
Streptozocin + doxorubicin	Pancreatic NET	16	6
Streptozocin + 5-fluorouracil + doxorubicin	Pancreatic NET	84	39
Temozolomide + capecitabine	Pancreatic NET	17	59
Temozolomide	Carcinoid	24	17
	Pancreatic NET	12	8
Temozolomide + capecitabine	Pancreatic NET	17	71
Temozolomide-based therapy	Carcinoid	44	2
	Pancreatic NET	53	34

Abbreviations: NET, neuroendocrine tumor; NR, not reported; OS, overall survival. * La TMZ è prescrivibile secondo la L. 648/96.

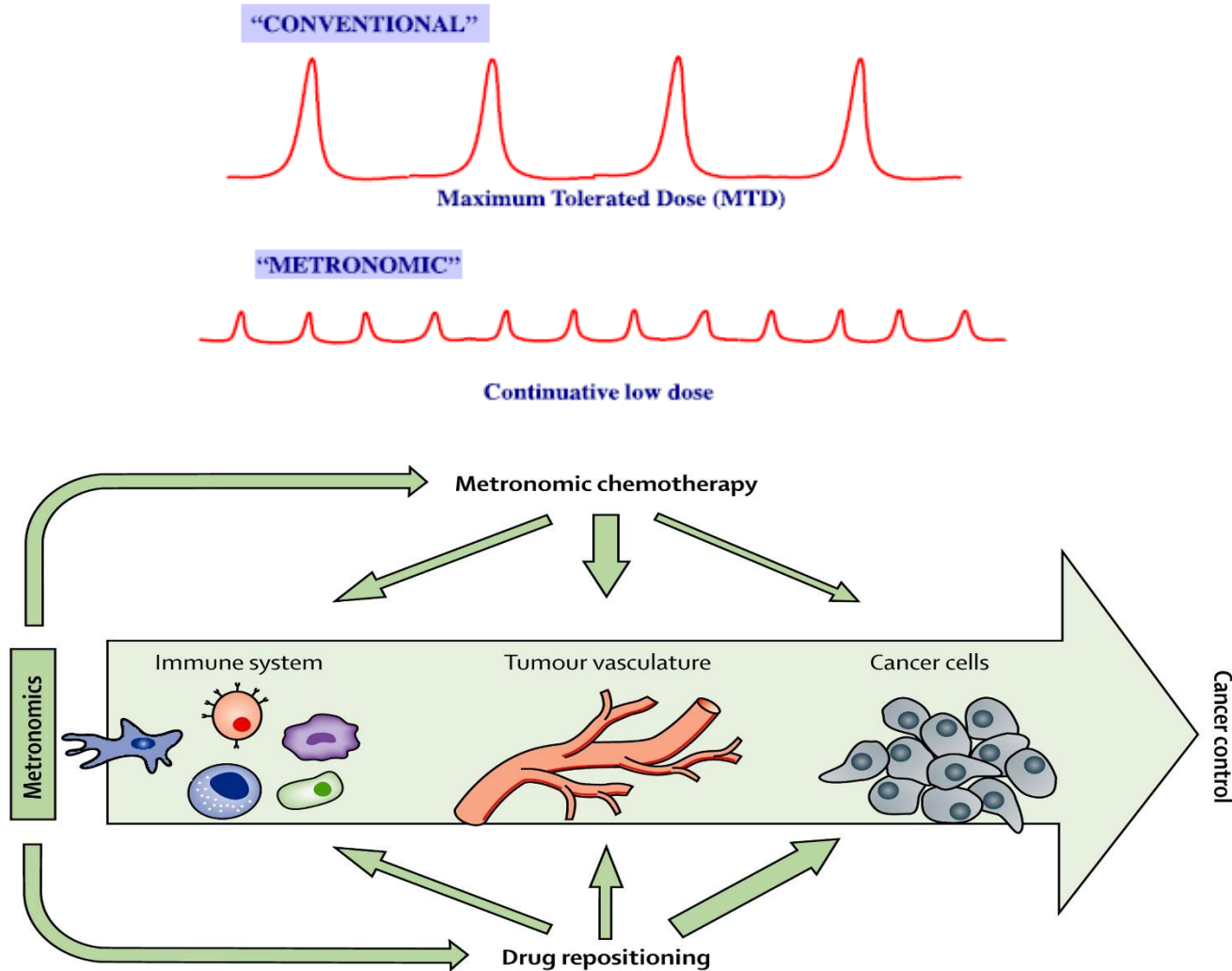
Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nelle pNEN G1-G2, avanzate, in progressione, una chemioterapia contenente TMZ* o DTIC potrebbe essere considerata (11).	Positiva debole
D	Nelle pNEN G1-G2, avanzate, in progressione, una chemioterapia con derivati del platino e fluoropirimidine potrebbe essere considerata (12).	Positiva debole
Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, alchilanti o oxaliplatino potrebbero essere considerati in pazienti con NEN del piccolo intestino G1-G2 localmente avanzate o metastatiche in progressione (6).	Positiva debole
NR	Cheng and Saltz (1999) [65]	
Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nelle pNEN a basso indice di proliferazione, avanzate, a decorso clinico indolente, un regime metronomico di chemioterapia (fluoropirimidine o temozolomide) potrebbe essere considerato (15, 17).	Positiva debole

LA TERAPIA MEDICA

Chemiotherapy - NETs

NEN PRECEPTORSHIP
**LA PRATICA CLINICA NELLE
NEOPLASIE NEUROENDOCRINE**

5/6 Aprile 2018 | IEO, Istituto Europeo di Oncologia - Milano



Reference	Type of study/case report	No. of patients	Tumor type	Therapy
Mueller et al.	Retrospective	75	WD NETs	DTIC
De Divitiis et al.	Case report	1	PD Pan-NECs	TMZ
Koumarianou et al.	Phase II	15	WMD NETs	TMZ, BEV, OCT
Gillion et al.	Case report	2	Malignant paraganglioma	CTX
Bongiovanni et al.	Retrospective	10	WMD GEP-NETs	CAP
Squadroni et al.	Retrospective	23	WMD NECs	CAP
Berruti et al.	Phase II	45	WMD NETs	CAP, BEV, OCT 2
Brizzi et al.				

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nelle pNEN a basso indice di proliferazione, avanzate, a decorso clinico indolente, un regime metronomico di chemioterapia (fluoropirimidine o temozolomide) potrebbe essere considerato (15, 17).	Positiva debole

NEN PRECEPTORSHIP

LA PRATICA CLINICA NELLE NEOPLASIE NEUROENDOCRINE

5/6 Aprile 2018 | IEO, Istituto Europeo di Oncologia - Milano

NEN  Preceptorship

 IEO
Istituto Europeo di Oncologia

