

# Chemioterapia w guzach neuroendokrynnych

Andrzej Deptała

Klinika Onkologii i Hematologii  
Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie

Zakład Profilaktyki Onkologicznej  
Warszawski Uniwersytet Medyczny



---

CHEMIOTERAPIA JEST UZNANĄ I  
SKUTECZNĄ METODĄ LECZENIA NET,  
ALE KWALIFIKUJĄC PACJENTÓW  
NALEŻY WIEDZIEĆ, KTÓRZY CHORZY  
MOGĄ ODNIEŚĆ KORZYŚCI Z  
ZASTOSOWANIA CHEMIOTERAPII

# Wyniki chemioterapii w GEP NET *midgut*

Średnia z RR: 19,6%; mediana OS 24,3 miesiące (*Sun et al. 2005*)

AUTHOR	CHEMOTHERAPY	PATIENTS (n)	RESPONSE RATE (%)
Moertel, Hanley (1979) <sup>88</sup>	5-FU + STZ	118	33
	CYCLOP + STZ		26
Engstrom <i>et al.</i> (1984) <sup>52</sup>	STZ + 5-FU	86	22
	Doxorubicin	86	21
Oberg <i>et al.</i> (1987) <sup>57</sup>	STZ	7	3.2
	STZ + 5-FU	24	6.4
Bukowski <i>et al.</i> (1987) <sup>89</sup>	5-FU + STZ + CYCLOP + doxorubicin	56	31
	5-FU + STZ + CYCLOP	9	22
Sun <i>et al.</i> (2005) <sup>58</sup>	STZ + 5-FU	88	16
	Doxorubicin + 5-FU	88	15.9
		<b>Median OS:</b>	
		<b>24.3 months</b>	
		<b>15.7 months</b>	
		<b>(p = 0,02)</b>	

CYCLOP, cyclophosphamide; 5-FU, fluorouracil; STZ, streptozotocin.

# Wyniki chemioterapii w GEP NET wywodzących się z trzustki (*foregut*)

Średnia z RR: 34%, średnia z RD: 14 miesięcy; średnia z OS: 24 miesiące

STUDY	CHEMOTHERAPY	PATIENTS (n)	RESPONSE RATE (%)	RESPONSE DURATION (months)	MEDIAN SURVIVAL (months)
Moertel <i>et al.</i> (1980) <sup>84</sup>	STZ + 5-FU	42	63	17	26
	STZ	42	36	17	17
Moertel <i>et al.</i> (1992) <sup>36</sup>	STZ + DOX	36	69	18	26
	STX + 5-FU	33	45	14	17
	CLZ	33	30	14	18
Eriksson <i>et al.</i> (1990) <sup>37</sup>	DOX + STZ	25	36	22	—
Bukowski <i>et al.</i> (1992) <sup>85</sup>	CLZ + 5-FU	44	36	—	25
Rivera <i>et al.</i> (1998) <sup>38</sup>	STZ + 5-FU + DOX	12	55	15	21
Bajetta <i>et al.</i> (1998) <sup>86</sup>	5-FU + EPI + DTIC	15	27	10	—
McCollum <i>et al.</i> (2004) <sup>41</sup>	STZ + DOX	16	6	—	20
Cheng, Saltz (1999) <sup>40</sup>	STZ + DOX	16	6	18	NA
Ramanathan <i>et al.</i> (2001) <sup>46</sup>	Dacarbazine	50	34	—	19
Kouvaraki <i>et al.</i> (2004) <sup>42</sup>	5-FU + STZ + DOX	84	39	9	37
Delaunoy <i>et al.</i> (2004) <sup>39</sup>	STZ + DOX	45	36	20	24
Kulke <i>et al.</i> (2006) <sup>50</sup>	Temozolomide + Thalidomide	11	45	—	—
			8	—	—
Ekeblad <i>et al.</i> (2007) <sup>48</sup>	Temozolomide	12	8	—	—
			Stability: 67	—	—
Bajetta <i>et al.</i> (2007) <sup>44</sup>	Oxaliplatin + Capecitabine	11	27	20	—
			Stability: 45	—	—
Fjällskog <i>et al.</i> (2008) <sup>43</sup>	STZ + DOX liposomal	30	40	9	52
Cassier <i>et al.</i> (2009) <sup>45</sup>	Gemcitabine + Oxaliplatin	5	40	—	—
Turner <i>et al.</i> (2010) <sup>82</sup>	STZ + 5-FU + CDDP	47	38	9	32
Strosberg <i>et al.</i> (2011) <sup>51</sup>	Temozolamide + Capecitabine	30	70	18	—

---

TEMOZOLOMID (TMZ)  
i  
KAPECYTABINA (CAP)

# Kapecytabina + temozolomid w GEP-pNET – badanie Strosberga i wsp.

- Analiza retrospektywna
- 30 chorych na przerzutowe NETs pierwotnie wywodzące się z trzustki, którzy wcześniej nie otrzymali systemowej chemioterapii
- Schemat chemioterapii:
  - ✓ Kapecytabina 750 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie, w dniach 1-14
  - ✓ Temozolomid 200 mg/m<sup>2</sup> jeden raz dziennie, w dniach 10-14
  - ✓ Cykle co 28 dni
- RR radiologicznie = 70% (PR)  
Dodatkowo 27% SD
- RR biochemicznie (CgA) = 91%  
(u10 spośród 11 z ↑CgA)

<b>Tumor type</b>		
Nonfunctional	22	73
Gastrinoma	2	6
Insulinoma	2	6
VIPoma	2	6
Glucagonoma	1	3
Gastrinoma/glucagonoma	1	3
<b>Tumor grade</b>		
Low	16	53
Intermediate	9	30
Unspecified	5	17
<b>Baseline progression</b>		
Yes	20	66
New diagnosis	10	33
<b>Prior Treatment</b>		
Octreotide	16	50
TAE/TACE <sup>a</sup>	4	13
Resection of primary tumor	5	17
Hepatic cytoreduction	7	23
Interval diagnosis to treatment, mo, median [range]	12 [1-101]	
<b>Presenting sign/symptom</b>		
Abdominal pain	15	50
Diarrhea	3	10
Weight loss	2	7
GI bleed	1	3
Hypoglycemia	1	3
Peptic ulceration	1	3
Incidental radiographic finding	7	23

# Kapecytabina + temozolomid w GEP-pNET – badanie Strosberga i wsp.

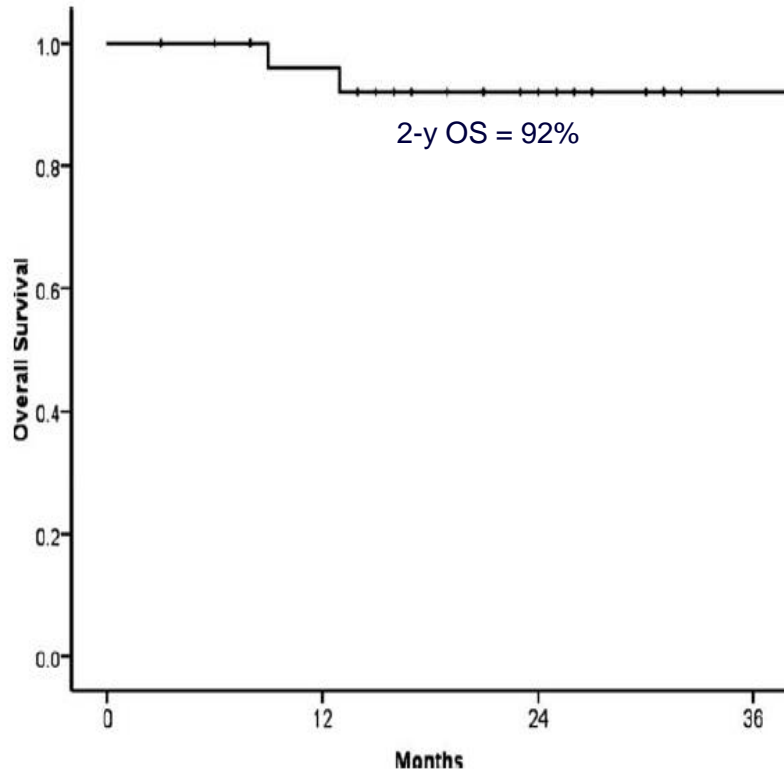


Figure 3. Overall survival from onset of treatment.

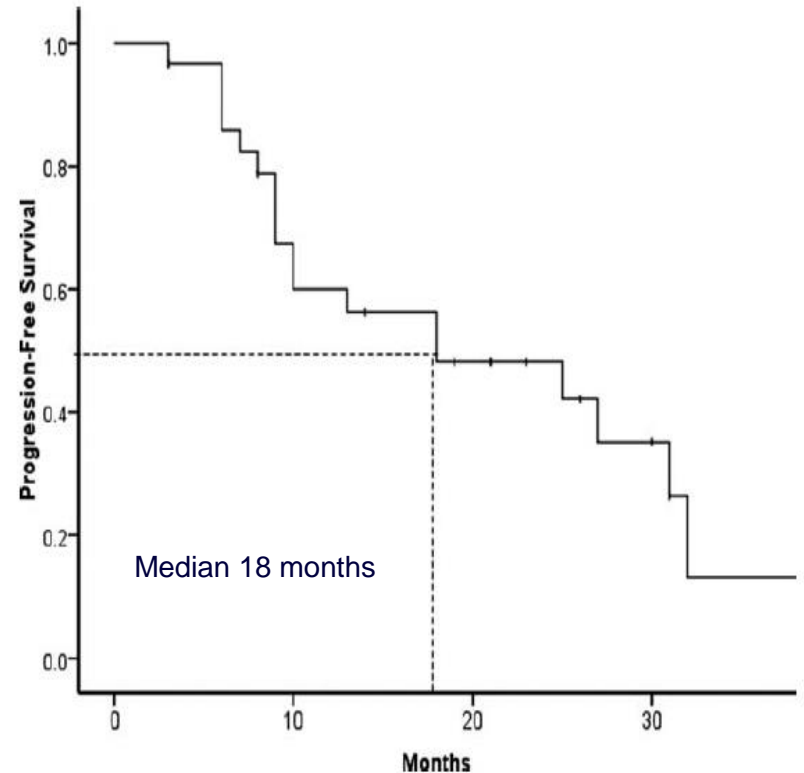


Figure 4. Progression-free survival.

# Kapecytabina + temozolomid w GEP-pNET – badanie Strosberga i wsp.

Adverse Event	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Hematologic</b>								
Anemia	1	3	2	6			1	3
Leukopenia			1	3				
Neutropenia			2	6				
Thrombocytopenia	5	15	2	6			1	3
<b>Treatment-related, nonhematologic</b>								
Nausea	3	9	2	4				
Vomiting	2	6						
Hand-foot skin reaction	5	16	2	4				
Anorexia								
Diarrhea	1	3						
Fatigue	4	12			1	3		
Elevated AST					1	3		
Elevated ALT			1	2				
Herpes labialis	1	3						
Herpes zoster	2	4						
Vaginal bleeding			1	2				



---

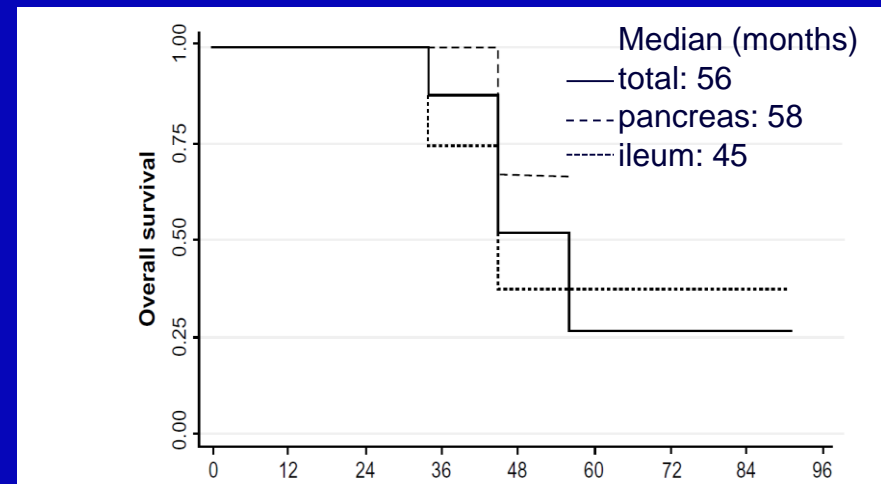
# METRONOMICZNA CHEMIOTERAPIA (MCTH)

# MCTH na przykładzie kapecytabiny

## GEP-NET G1-G2

(6 jelito cienkie, 4 trzustka)

- Metronomiczna chemioterapia polega na podawaniu (najczęściej doustnie) niskich dawek cytostatyków przez dłuższy czas, bez zachowania przerw (lub z minimalną przerwą) między cyklami.
- Są dowody, że MCTH efektywniej pokonuje nabytą przez nowotwór odporność na chemioterapię niż klasyczny sposób dawkowania oraz hamuje odrastanie guza między cyklami w wyniku pobudzenia neoangiogenezy i rewaskularyzacji.
- Ponadto w badaniach przedklinicznych wykazano, że MCTH pobudza wrodzoną odporność, indukując cytotoksyczność komórek guza, deplecję limfocytów T regulatorowych i poprawę odpowiedzi immunologicznej.
- Progresja po STTA i CTH
- Kapecytabina 1500 mg/d, w 3 dawkach, podawana w sposób ciągły
- Mediana czasu trwania leczenia 8 m-cy
- PR – 50%, SD – 40%, PD – 10%
- Mediana PFS 8 miesięcy, ale u chorych, którzy uzyskali PR 15,5 miesięcy



# Badania kliniczne z kapecytabiną w GEP-NET

1

Reference	Treatment	Patients (n)	Concomitant SST analog	Setting	Grade	Origin	(CR/PR/SD/PD) %	PFS	OS
Fine et al <sup>31</sup>	Capecitabine 600 mg/m <sup>2</sup> twice daily, days 1–14; TMZ 150–200 mg/m <sup>2</sup> for 5 days every 28 days	18	Octreotide acetate 30 mg once monthly	Metastatic	G1	Midgut (7 Pancreatic)	(5/55/16/22)	25 months	83 months
Claringbold et al <sup>27</sup>	Capecitabine 1,650 mg/m <sup>2</sup> daily, days 1–14 + PRRT Lu <sup>177</sup> octreotate	33	No	Metastatic	G1–G2	10 Pancreatic 15 GI 2 Lung 6 Unknown	(0/24/70/6)	NR	OS 1-year 91% OS 2-year 88%
Strosberg et al <sup>30</sup>	Capecitabine 750 mg/m <sup>2</sup> twice daily, days 1–14 + TMZ 200 mg/m <sup>2</sup> for 5 days every 28 days	30	No	Metastatic (no prior chemotherapy)	G1–G2	Pancreatic	(0/70/27/1)	18 months	OS 2-year 92%
Medley et al <sup>26</sup>	Capecitabine 2,000 mg/m <sup>2</sup> daily, days 1–14 every 21 days	19	Octreotide acetate 8 patients	Metastatic	G1–G2	Non pancreatic	(0/0/68/16)	9.9 months	36.5 months
Bajetta et al <sup>25</sup>	Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> day 1 + capecitabine 2,000 mg/m <sup>2</sup> daily, days 2–15 every 21 days	40	Octreotide acetate 27 patients	Metastatic	G1–G2 (27/40) G3 (13/40)	15 pancreatic One GI 10 lung 6 other/unknown	G3 (0/23/7/70) G1–G2 (0/30/48/22)	18 months	32 months
Saif et al <sup>32</sup>	Capecitabine 1,000 mg/m <sup>2</sup> twice daily, days 1–14 + TMZ 200 mg/m <sup>2</sup> , days 10–14 every 28 days	7	NE	Metastatic	G1–G2	Pancreatic	(0/43/28/28)	12	24
Meyer et al. <sup>2</sup>	Capecitabine 625 mg/m <sup>2</sup> twice daily + STZ 1000 mg/m <sup>2</sup> ± DDP 70 mg/m <sup>2</sup> every 21 days	86 (44 vs 42)	NE	Advanced	G1-G2	Pancreatic GI foregut Unknown	RR: 12% vs 16% DCR: 80% vs 74%	10.2 vs 9,7 AE: 44% vs 68%	26.7 vs 27.5

**Abbreviations:** NR, not reached; NE, not evaluable; 5-FU, 5-fluorouracil; TMZ, temozolomide; GI, gastrointestinal; SST, somatostatin; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; PPRT, peptide receptor radionuclide therapy.

<sup>1</sup>Bongiovanni A, et al. OncoTargets and Therapy 2014; 7: 1919-1926

<sup>2</sup>Meyer T, et al. Eur J Cancer 2014; doi: 10.1016/j.ejca.2013.12.011

# Dlaczego temozolomid (TMZ)?

---

- TMZ – cytostatyk z grupy alkilujących; pod wpływem fizjologicznego pH ulega przemianie do aktywnego metabolitu – MTIC – 3-metylo-(triazeno-1-yl) imidazolo-4-karboksamid
- Mechanizm działania TMZ polega na hamowaniu replikacji DNA i w głównej mierze zależy od metylacji guaniny w pozycji N<sup>7</sup> i O<sup>6</sup>, (przez co metylowana guanina wiąże się z tyminą zamiast z cytozyną), a śmierć komórki następuje w mechanizmie apoptozy; jeśli komórka przeżyje, to w następnym podziale guanina jest zastępowana adeniną, co skutkuje mutacją punktową C:G → T:A; ta mutacja nie może być naprawiona przez system MMR i dochodzi do apoptozy

# Dlaczego temozolomid (TMZ) i dlaczego kapecytabina (CAP)?

---

- Komórka może naprawić uszkodzenie DNA za pomocą enzymu MGMT
- MGMT – *O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA-methyl transferase* – enzym naprawy DNA odpowiedzialny za usuwanie grup metylowych z guaniny w pozycji O<sup>6</sup>
- Ocena immunohistochemiczna jądrowej ekspresji MGMT:
  - intensywność wybarwienia od 0-3 plus odsetek dodatnich komórek = score: > 80 wysoka ekspresja;
  - wysoka ekspresja znamienne (p = 0,02) częściej w NETs jelita cienkiego.
  - RR u pacjentów z niską ekspresją MGMT = 50%.
- CAP – doustny pro-lek 5-FU – 5-FU wywołuje deplecję MGMT (potwierdzono w warunkach doświadczalnych) i w ten sposób potęguje działanie cytotoksyczne TMZ

# (5-FU/STZ) Kapecytabina + bewacyzumab

## Bewacyzumab + 5-FU/STZ BETTER phase 2 trial

- Chorzy na przerzutowe GEP-NET w okresie progresji, uprzednio leczeni
  - Ki 67 < 15%, ECOG ≤ 2
  - 34 chorych w wieku 41-82 lata
- Mediana PFS 23,7 miesięcy
- Mediana OS nieosiągnięta
- 2-letnie przeżycie 88%
- CBR 88% (56% PR, 44% SD)
- Objawy uboczne w stopniu 3 i 4:
  - Nadciśnienie tętnicze 21%
  - Bóle brzucha 12%
  - Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe 9%

## Bewacyzumab + CAP BETTER phase 2 trial

- Chorzy na przerzutowe GEP-NET w okresie progresji, wcześniej nie leczeni za pomocą chemioterapii
  - Ki 67 < 15%, ECOG ≤ 2
  - 49 chorych w wieku 41-82 lata
- Mediana PFS 23,4 miesiące
- Mediana OS nieosiągnięta
- 2-letnie przeżycie 85%
- CBR 88% (18% PR, 70% SD)
- Objawy uboczne w stopniu 3 i 4:
  - Nadciśnienie tętnicze 31%
  - Biegunka 14%
  - Zespół ręka-stopa 10%

---

# CHEMIOTERAPIA CZY EWEROLIMUS?

# RADIANT-3: PFS pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią (A) i bez CTH (B)

## **Conclusions:**

As more treatment options become available, it is important to consider the goals of treatment and to identify patients who would potentially benefit from a specific therapy. Findings from this planned subgroup analysis suggest the potential for first-line use of everolimus in patients with advanced pNET.

## **Wnioski:**

Skoro mediany PFS dla ewerolimusu A vs B nie różnią się statystycznie znacząco, nie istnieje obawa, że zastosowanie ewerolimusu po chemioterapii, zamiast w pierwszej linii, skróci przeżycie chorych na zaawansowane pNET.



---

Wnioski

# Wnioski dla leczenia GEP-NET

---

- Chemioterapia jest istotnym elementem w sekwencyjnym i wielodyscyplinarnym leczeniu chorych na GEP-NET i powinna być stosowana w fazie przerzutowej w momencie progresji (z reguły po leczeniu SSTA, PRRT, SIRT, RFA, itp.)
- Optymalnym obecnie schematem chemioterapii jest skojarzenie temozolomidu i kapecytabiny; korzyści z dodania bewacyzumabu powinny być ocenione w randomizowanym i prospektywnym badaniu III fazy.
- Nie ma dowodów, że chemioterapię należy stosować po leczeniu celowanym molekularnie za pomocą ewerolimusu.

**DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ !**



---

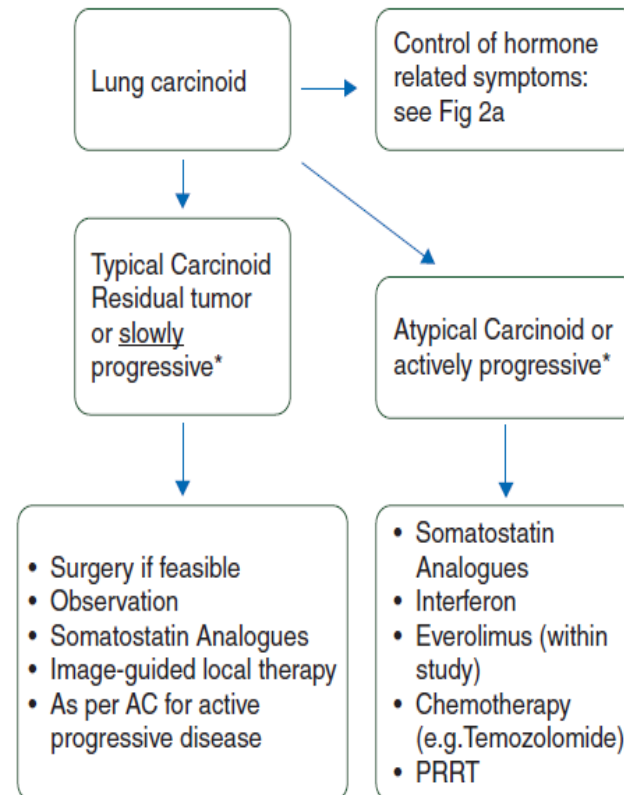
# BRONCHOPULMONARY NET

# Zalecenia ENETS 2015 w odniesieniu do BP-NET

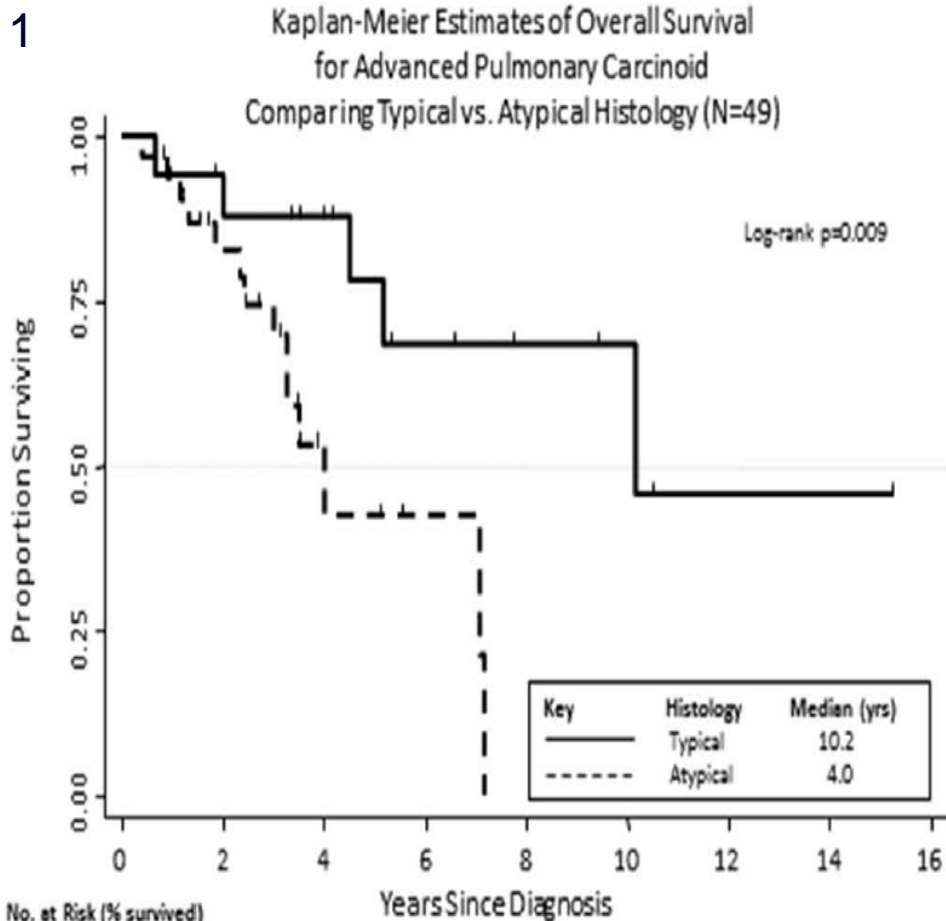
## Uwagi krytyczne do zaleceń ENETS odnośnie chemioterapii (CTH):

1. Na 8 cytowań z piśmiennictwa tylko 2 dotyczyły BP-NET (z 2001 i 2004)
2. W największej pracy z 2005 r. na 176 przypadków, 22 było z BP-NET
3. Z wyjątkiem PE/KE, rekomendacje pozostałych schematów chemioterapii podane zostały w oparciu o wyniki leczenia rakowiaków mózgu, serca, jajnika, GEP-NET, CUP
4. STZ 2000 mg/m<sup>2</sup> 1 dnia powoduje więcej objawów niepożądanych niż rozłożenie tej dawki na 5 dni
5. Pominięto zupełnie rolę radioterapii w skojarzonym z chemioterapią leczeniu zaawansowanych miejscowo BP-NET

B \*Progression is defined according to RECIST criteria  
PRRT: peptide radiolabeled receptor radiotherapy

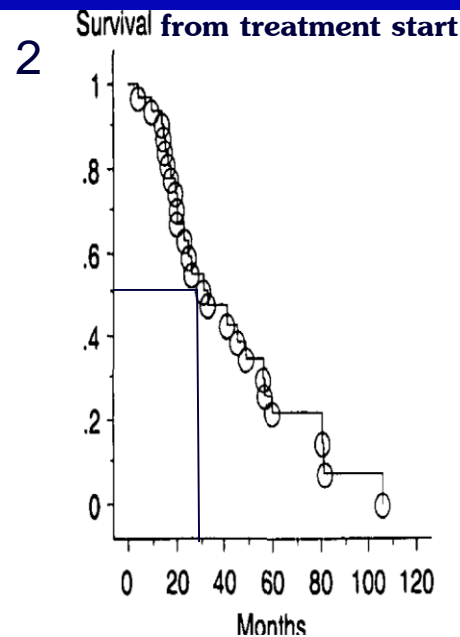


# Przeżycie całkowite w zaawansowanych BP-NET



No. at Risk (% survived)

	0	2	4	6	8	10	12	14	16
Typical	17 (100)	15 (88)	12 (88)	6 (68)	4 (68)	3 (68)	1 (45)	1 (45)	0 (0)
Atypical	32 (100)	20 (83)	5 (43)	2 (43)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)



<sup>1</sup>Forde PF, et al. J Thoracic Oncol 2014; 9: 414-418

<sup>2</sup>Granberg D, et al. Ann Oncol 2001; 12: 1383-1391

# Chemioterapia BP-NET

- W retrospektywnej analizie w grupie 49 chorych u 17 pacjentów leczonych PE uzyskano 23,5% odpowiedzi radiologicznych z medianą PFS 7 miesięcy<sup>1</sup>
- Monoterapia temozolomidem oferuje 14% PR, 52% SD z medianą PFS 5,3 miesiące i medianą OS 23,2 miesiące od rozpoczęcia podawania TMZ

TABLE 3. Studies of Chemotherapy and Targeted Agents in Locally Advanced or Metastatic Pulmonary Carcinoid

Study and Type	No. of Patients and Histology, N	Regimen(s)	CR + PR (%) (Radiologic)	Median PFS (mo)	Median Survival (mo)
Moertel et al., Subgroup of a prospective study, 1979	17	Streptozocin/Cy Streptozocin/5-FU	12 17	Not reported	15.1
Granberg et al., Retrospective series, 2001	31 27 TC, 4 AC	Interferon-based ± Octreotide LAR (N = 27)	3.7	Not reported	76
		Cisplatin/etoposide (N = 8)	25	Not reported	
Wirth et al., Retrospective, 2004	18 8 TC, 10 AC	Platinum/etoposide-based (N = 13)	23.1	Not reported	20
Ekeblad et al., Retrospective subgroup, 2007	13 10 TC, 3 AC	Temozolomide (N = 13)	30.8	7	16
Fazio et al., Subgroup analysis of prospective study, 2012	44 33 TC, 9 AC, 2 unknown	Octreotide LAR + Everolimus (N = 33)	0 (67% had minor response)	13.6	Not reached
		Octreotide LAR (N = 11)	0 (27% had minor response)	5.6	Not reached

CR, complete response; PFS, progression-free survival; TC, typical carcinoid; AC, atypical carcinoid; 5-FU, fluorouracil; PR, partial response.

# Wnioski dla leczenia BP-NET

---

- Schemat cisplatyna/karboplatyna + etopozyd (PE/KE) można uznać za zalecany w chemioterapii zaawansowanych miejscowo i rozsiaanych rakowiakach oskrzelowo-płucnych
- Obiecujące wyniki uzyskano po stosowaniu temozolomidu ( $\pm$  bewacyzumab), które należało by potwierdzić w na znacznie większym materiale klinicznym w badaniach prospektywnych i randomizowanych
- Rola leczenia celowego molekularnie nieokreślona – potencjalne zastosowanie dla bewacyzumabu (z TMZ  $\pm$  CAP), ewerolimusu, pazopanibu, sunitinibu – brakuje wyników prospektywnych i randomizowanych badań



DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ !

