

MIRAGE: tumori neuroendocrini, uno sguardo al futuro

Strategie di trattamento sistemico

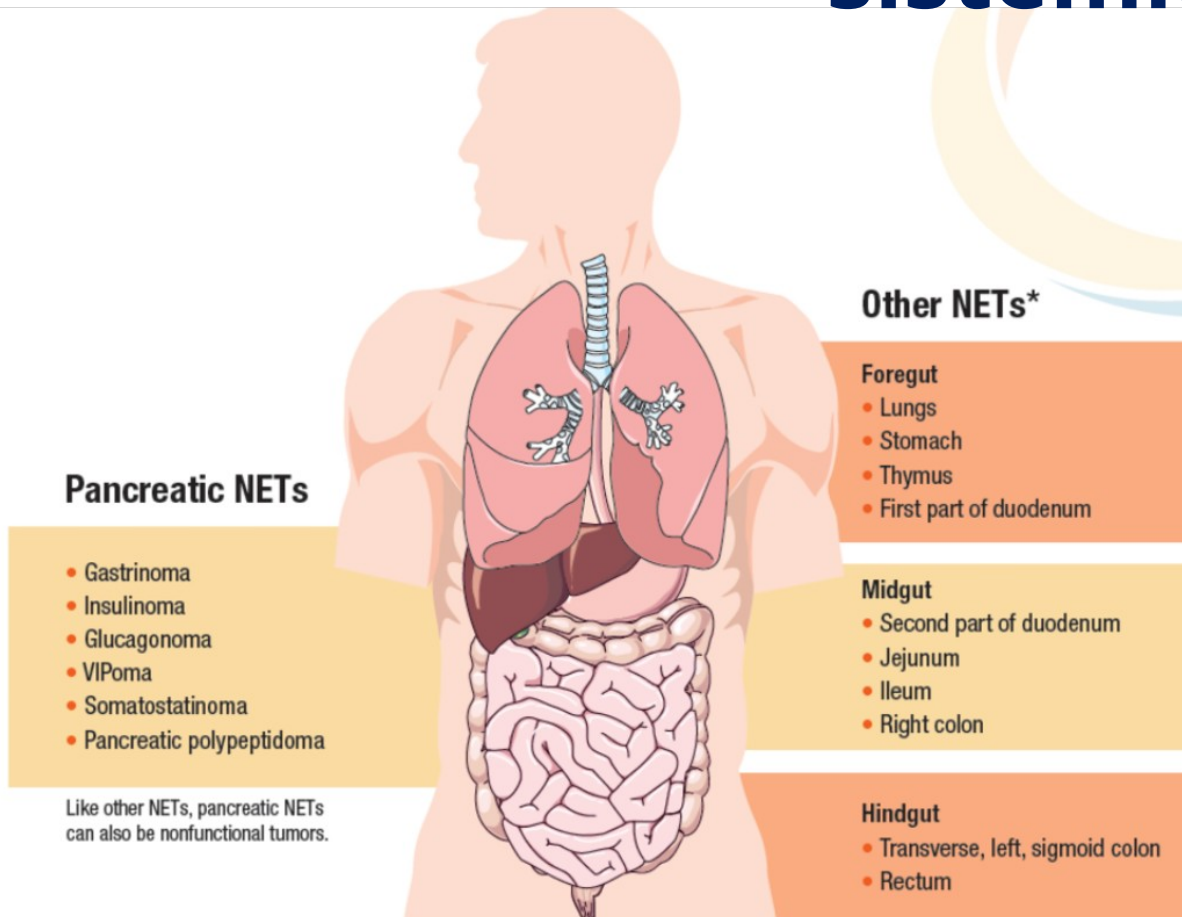
Dr.ssa Margherita Medici

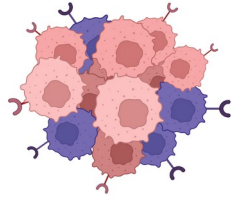
Dipartimento di Scienze Mediche

Criteri di scelta per la terapia sistemica

SEDE

- **Gastroenteropancreatici (GEP-NEN):** circa il 60-65% del totale
- **Polmonari (Lung NEN):** circa il 25-30% del totale
- **Altre sedi** (timo, urogenitali, o sedi metastatiche con primitivo non identificato): circa il 5-10% del totale





GRADO DI PROLIFERAZIONE

GEP - NEN

Terminologia	Differenziazione	Ki-67	Indice mitotico (per 2 mm ²)
NET G1	Ben differenziato	< 3%	< 2
NET G2	Ben differenziato	3 – 20%	2 – 20
NET G3	Ben differenziato	> 20%	> 20
NEC	Scarsamente differenziato	> 20%	> 20

Categoria Istologica	Indice mitotico (per 2 mm ²)	Necrosi tumorale
Carcinoide Tipico (TC)	< 2 mitosi	Assente
Carcinoide Atipico (AC)	2 – 10 mitosi	Presente (<i>rara, focale</i>)
LCNEC / SCLC	> 10 mitosi	Presente (<i>frequente, diffusa</i>)

LUNG NEN

Espressione dei Recettori della Somatostatina (SSTR)

- L'iper-espressione di SSTR (sottotipo **SSTR2**) caratterizza **> 80%** dei NET ben differenziati
- **PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-peptidi**, conferma la presenza del bersaglio molecolare (SSTR2)

Presentazione Clinica

- NET **funzionanti (20-30%)**, determinano una sindrome clinica sostenuta biochimicamente da livelli **inappropriatamente** elevati dell'ormone o peptide specifico. I GEP-NET (in particolare i NET del midgut/ileali metastatici al fegato) possono causare la *sindrome da carcinoide*, caratterizzata da **diarrea** secretoria cronica e **flushing** cutaneo
- NET **non funzionanti**

Gli Analoghi della Somatostatina (SRL)

Effetto antisecretivo

Inibizione del rilascio di amine e peptidi biogeni, fondamentale per il **controllo** dei sintomi ormonali.

Gli SRL sono il trattamento di prima linea per la **sindrome da carcinoide**, inibiscono la secrezione ormonale e di sostanze vasoattive. Comportano

- Miglioramento dei sintomi **clinici** (in più del **70%** dei casi)
- Riduzione del **5-HIAA urinario** (in più del 46% dei casi)

Opzioni in caso di **CS Refrattaria**:

- **Escalation** della dose di **SRL**
- **Telotristat etile**, con efficacia nel controllo della diarrea da CS

SRL: Efficacia antiproliferativa nei GEP- NET

PROMID

- Octreotide LAR 30 mg/28 giorni
- NET del **midgut** (*intestino tenue*)
- Ki-67 nel braccio di trattamento:
< 2% = 97.6%
- Octreotide LAR 30 mg ha **prolungato** significativamente il **tempo alla progressione (TTP)** rispetto al placebo (14.3 vs 6.0 mesi, HR 0.34)

CLARINET

- Lanreotide 120 mg/28 gg
- **GEP- NET**
- Ki-67 nel braccio di trattamento:
< 2% = 68%; 3-10% = 32%
- La **PFS** mediana nel braccio Lanreotide 120 mg **non è stata raggiunta**, rispetto ai 18 mesi del placebo (HR 0.47).
- Efficacia antiproliferativa anche nei **PanNET** e **G2** (*con Ki-67 fino al 10%*)

SRL: Efficacia antiproliferativa nei Lung NET

Terapia sistemica di prima linea nei **TC avanzati/metastatici** e/o nei **carcinoidi polmonari SSTR-positivi** a lenta progressione radiologica. *La raccomandazione si basa sulla loro elevata tollerabilità.*

Trial SPINET (*Fase III - Lanreotide Autogel*): studio prospettico randomizzato su **TC** e **AC** metastatici/non operabili.

Interrotto precocemente per reclutamento insufficiente  e

Serie retrospettive dedicate mostrano una **PFS mediana** compresa tra 11 e 17 mesi

SRL nella pratica clinica

Terapia di mantenimento

- **Dopo stabilità di malattia**, prosecuzione della terapia. **Vantaggi**: elevata tollerabilità
- **Dopo altre linee di trattamento**, a seguito di risposta parziale o completa per consolidare il controllo di malattia

SRL ad alte dosi

- **Riduzione** dell'intervallo di somministrazione (*ogni 21 o 14 giorni*) o **aumento della dose** (*Octreotide 60 mg/28 giorni*)
- Indicazione principale: controllo della **CS refrattaria**
- Efficacia antiproliferativa **non** dimostrata, utilizzo limitato a controllo di progressioni radiologiche lente e indolenti

Targeted Therapy nei NET

Everolimus

RADIANT 2:
Everolimus +
Octreotide LAR **VS**
Placebo + Octreotide
LAR in NET avanzati
con CS.

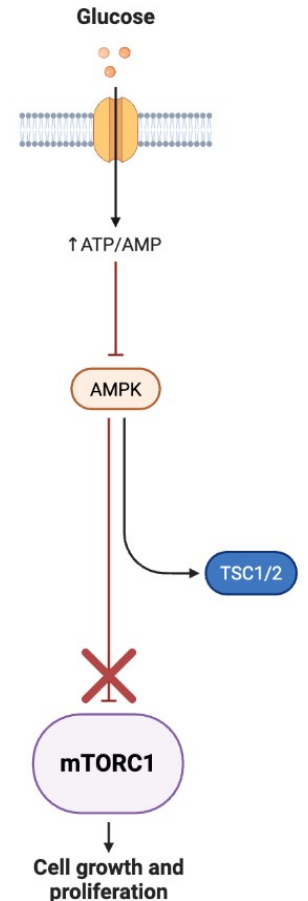
**Clinicamente
rilevante** con
prolungamento PFS
ma statisticamente
non significativo
($p=0.026$, target

Approvato per il
trattamento di **PanNET
ben differenziati**
avanzati non
resecabili/metastatici,
in progressione
radiologica.

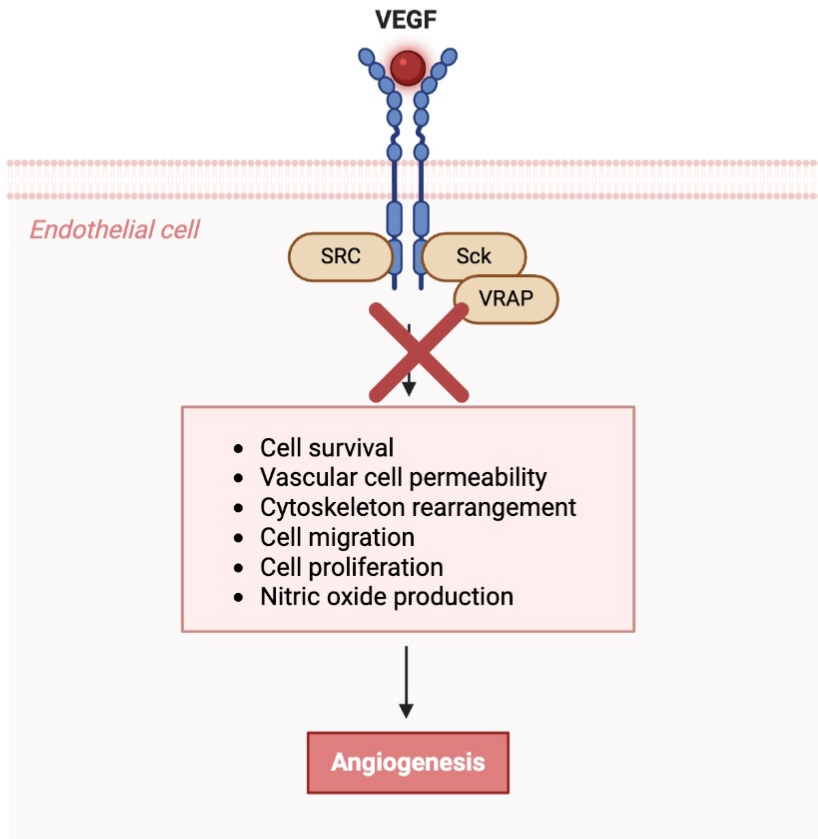
RADIANT 3: PFS
mediana di 11.0 mesi
VS 4.6 mesi del
placebo

Approvato per il
trattamento di **NET
gastrointestinali e
lung NET ben
differenziati (G1- G2)**,
avanzati non
resecabili/metastatici,
in progressione
radiologica.

RADIANT 4: PFS
mediana di 11.0 mesi
VS 3.9 mesi del
placebo



Sunitinib



- Inibitore multi-chinasico (TKI) anti-angiogenico
- Approvato per il trattamento di **PanNET ben differenziati** avanzati non resecabili/metastatici, in progressione radiologica
- **SUN 1111**: PFS mediana di 11.4 mesi **VS** 5.5 mesi del placebo

Cabozantinib

Inibitore **multi-chinasico** (TKI), di VEGFR (1-3), MET e AXL.

Il blocco di MET/AXL supera la **resistenza** acquisita agli anti-angiogenici classici.

CABINET

- NET **Extra-pancreatici**: PFS mediana 8.4 **VS** 3.9 mesi (HR 0.38; $p < 0.001$) → - 62% rischio progressione/morte. ORR: **5%** (*prevalenza di stabilizzazione / DCR*)
- **PanNET**: PFS mediana 13.8 **VS** 4.4 mesi (HR 0.23; $p < 0.001$) → -77% rischio progressione/morte. ORR: **19%** (*citoriduzione volumetrica*)

Approvato per NET G1, G2 e G3 (PanNET ed epNET) avanzati non resecabili/metastatici in progressione radiologica dopo almeno una linea sistemica, **diversa** dagli SRL.

AIFA (Determina 1104/2026) 💡

Farmaco	Everolimus	Sunitinib	Cabozantinib
Classe	Inibitore mTOR (mTORC1)	Inibitore multichinasico (VEGFR 1-3, PDGFR, c-KIT, RET, FGFR)	Inibitore multichinasico (VEGFR 1-3, MET, AXL)
Dose	10 mg/die per os	37.5 mg/die per os	60 mg/die* per os <i>* Real-World: Frequente ricorso all'avvio prudenziale a 40 mg/die per ottimizzare la tollerabilità</i>
Sede Primitivo	Pancreas, GI, Polmone. Esclusivamente NON funzionanti	Solo Pancreas	Pancreas e Extra-pancreatici* <i>* In progressione da almeno una linea diversa da SRL</i>
Grado	NET G1 e G2 . Opzione di trattamento anche nei G3 con Ki-67 <55% .	NET G1 e G2 . Opzione di trattamento anche nei G3 con Ki-67 <55% .	NET G1, G2 e G3.
Tossicità	Stomatite/Mucosite (>60%), Rash cutaneo (~50%), Diarrea, Fatigue, Infezioni, Polmonite non-infettiva (12-16%), Iperglicemia (10-13%), Anemia/Trombocitopenia.	Diarrea (59%), Nausea/Vomito (34-45%), Fatigue/Astenia (32-34%), Depigmentazione dei capelli (~29%), Sindrome mano-piede (23%), Ipertensione (26%), Neutropenia/Linfopenia	Ipertensione (53-57%, Grado 3-4: 21-22%), Fatigue (62-75%), Aumento AST/ALT (58-65%), Diarrea (56-59%), Stomatite (36-48%), Sindrome mano-piede (36-44%), Eventi tromboembolici (11-18%),

Chemioterapia nei NET

Indicazioni alla chemioterapia

Biologia e sede

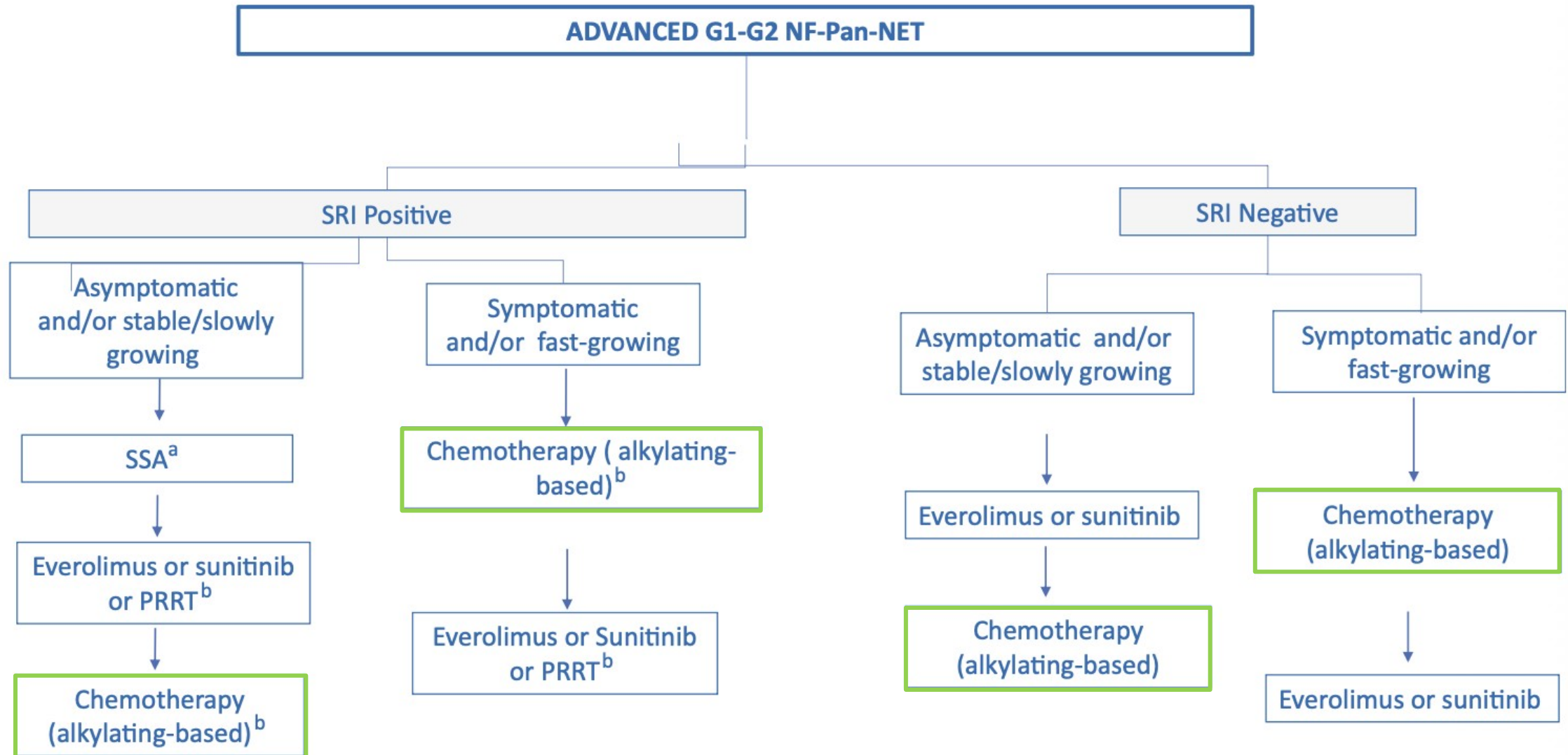
- Massima efficacia nei **PanNET**
- **Ki-67 > 10-15%** e in particolare nei **NET G3**
- *NEC, prima linea*

Burden tumorale

- Elevato carico, specialmente **epatico** e **peritoneale**
- Crescita **rapida**
- Sintomi da effetto **massa**

Imaging molecolare

- **SRI** negativo (PET gallio **negativa**)
- **FDG** positiva
- **Mismatch morfologico\funzionale**



CAPTEM: Capecitabina - Temozolomide

Regime orale di combinazione: La Capecitabina **riduce** i livelli tissutali dell'enzima di riparazione del DNA MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase), **potenziando** l'effetto citotossico della Temozolomide

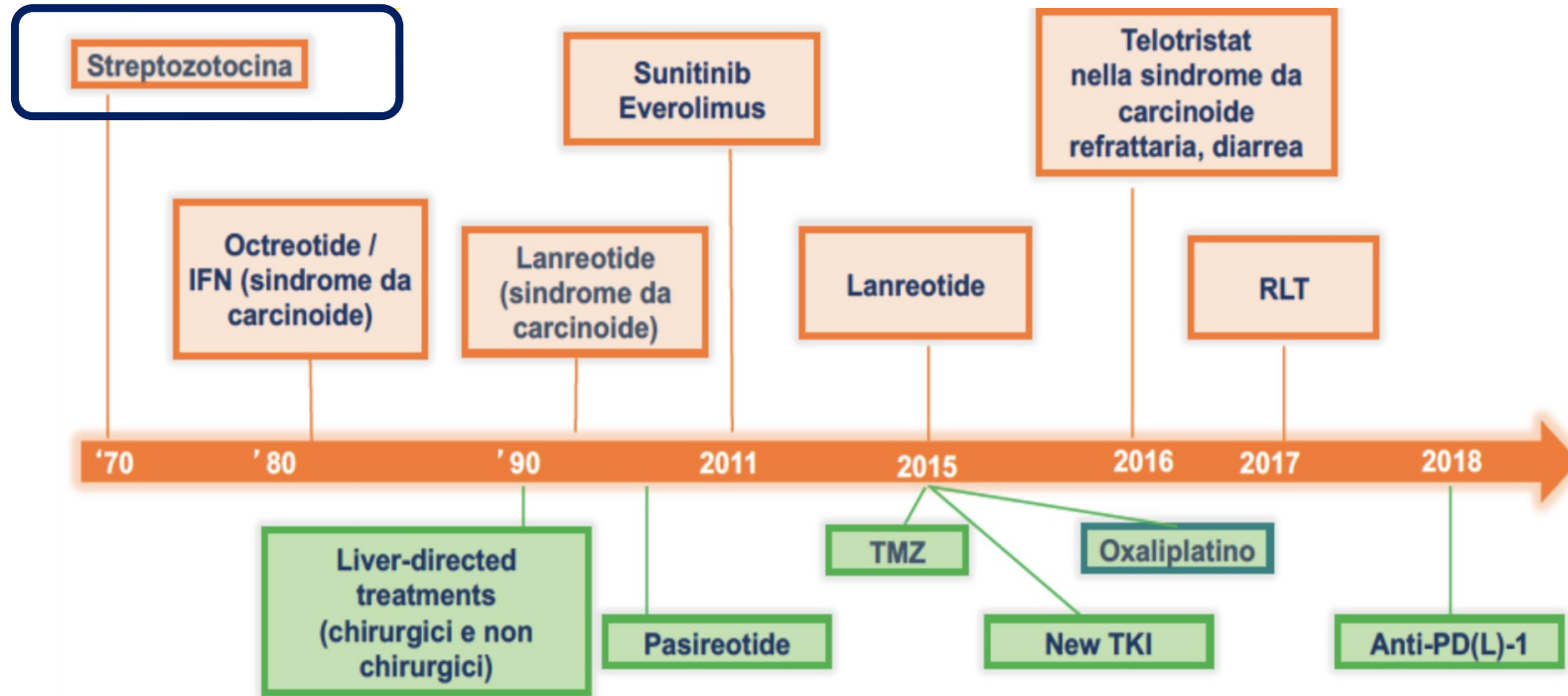
Studio di Fase II **ECOG-ACRIN E2211** - CAPTEM **VS** Temozolomide monoterapia

- Popolazione: 144 pazienti con PanNET avanzati/metastatici G1-G2 in progressione radiologica
- PFS Mediana: 22.7 mesi **VS** 14.4 mesi (HR 0.58; p = 0.022)
- Tasso di Risposta Obiettiva ORR: 39.7% **VS** 33.7%
- OS Mediana: 58.7 mesi **VS** 53.8 mesi

Ruolo del biomarcatore MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase)

- Il deficit/metilazione di MGMT predice una maggiore risposta volumetrica (ORR)
- NON si associa a un vantaggio significativo in PFS/OS differenziale
- Il test MGMT **NON** è mandatorio prima di prescrivere CAPTEM

Streptozotocina



Nitrosourea alchilante dotata di una porzione analoga al glucosio che ne permette l'ingresso **selettivo** nelle cellule del pancreas, attraverso il trasportatore **GLUT2**.

Regime di combinazione: l'associazione con il **5-Fluorouracile** (5-FU) è lo schema standard.

Indicazione: PanNET G1 e G2 avanzati/metastatici in progressione radiologica, caratterizzati da **elevato** carico tumorale (bulky disease) o sintomi da effetto massa.

Determina AIFA 13/06/2023

Schema	CAPTEM (Capecitabina + Temozolomide)	STZ-based (Streptozotocina + 5-FU)
Via di Somministrazione	Orale	Endovenosa
Sede Primitivo	NET pancreatici ed extra-pancreatici* <i>* Efficacia maggiore nei PanNET</i>	Solo Pancreas
Grado	NET G1, G2 e G3 con Ki-67 <55%.	NET G1 e G2.
Tossicità	Piastrinopenia e neutropenia (27.2%); Nausea (33.3%), Diarrea (14%); Sindrome mano-piede / eritrodisestesia (3.2% - 32%).	Nefrotossicità con aumento della creatinina sierica / danno tubulare (36.2% tutti i gradi); Ipertransaminasemia transitoria

Nuovi Orizzonti: L'Immunoterapia

Monoterapia

- **NET** ("Tumori Freddi"): Basso Tumor Mutational Burden (TMB) e microambiente non infiammato → risposte deludenti con ICI in **monoterapia**
- **NEC** ("Tumori Caldi"): Maggior TMB, espressione PD-L1 (14–50% dei NEC) e MSI-H (5%) → maggiore **immunogenicità** e **sensibilità** agli ICI

Doppia inibizione (Anti-PD-1 + Anti-CTLA-4)

Studio clinico	Farmaci	CBR/ORR (%)
DUNE	Durvalumab + Tremelimumab	CBR 35.5% GI, 25.9% Polmone, 25% PanNET.
DART S1609	Nivolumab + Ipilimumab	ORR 44% nelle NEN High-Grade vs 0% Low-Grade (<i>Patel et al. 2020</i>) ORR 26% nelle NEN High-Grade (<i>Patel et al. 2021</i>)
CA209-538	Nivolumab + Ipilimumab	ORR 43% nei PanNEN, 33% nel polmone (carcinoidi atipici) .

Nuovi Orizzonti: CAR T-cell Therapy

Evoluzione della terapia cellulare CAR-T: dai successi in ematologia all'ingresso nella sperimentazione clinica per i tumori solidi e le NEN

La sfida molecolare: necessità di individuare bersagli di superficie tumore-specifici ad elevata espressione sulle cellule neuroendocrine.

Caderina-17 (CDH17)

Approvazione FDA per il primo trial clinico di Fase I con CAR-T anti-CDH17 (**CHM 2101**) in pazienti con NET, tumori del colon-retto e dello stomaco avanzati



IL13Rα2

Studio di Fase I *in corso* per valutare la sicurezza e l'efficacia di cellule CAR-T dirette contro IL13Rα2 nei tumori solidi, inclusi i NET

Multidisciplinarietà

- NEN sono neoplasie **eterogenee**
- Ricco panorama di **trattamenti sistemici** disponibili
- **Medicina di precisione:** scegliere la *giusta* terapia per il *giusto* paziente nel momento *giusto*
- **Multidisciplinarietà** ed integrazione delle competenze
- **Alleanza** terapeutica e condivisione con il paziente



Grazie per l'attenzione