

BIOTERAPIA nel trattamento dei GEP

Dott.ssa Silvia Della Torre
Unità Operativa di Oncologia
AO G.Salvini - Ospedale di Rho



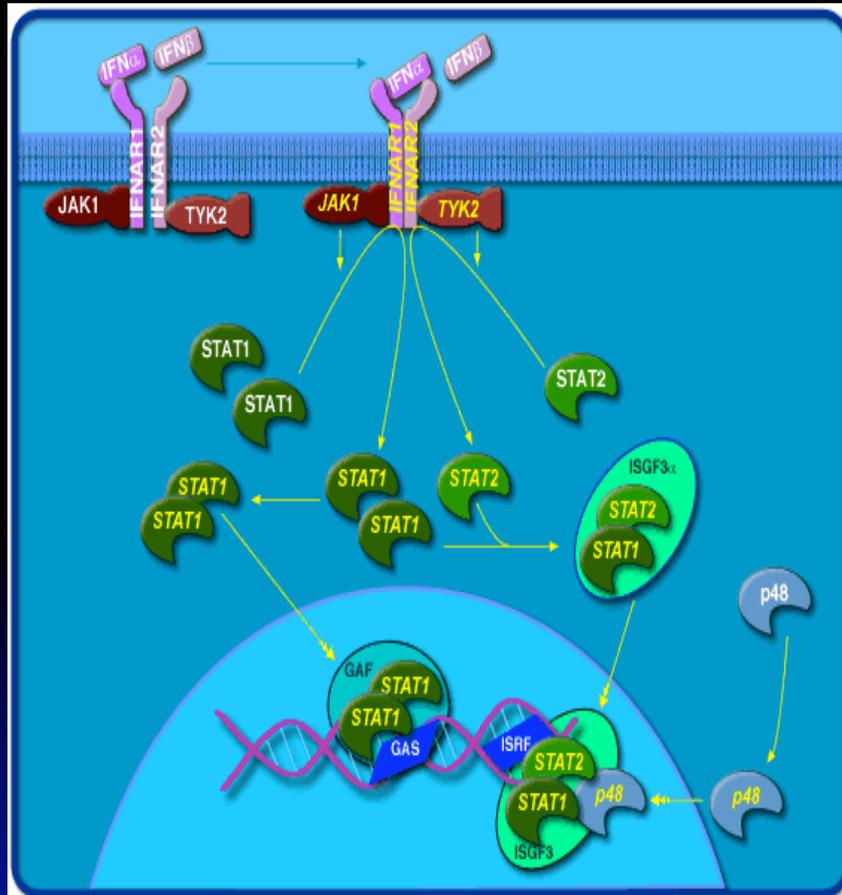
“Biotherapy is defined as a therapeutic modality
controlling hormonal hypersecretion syndromes
and/or tumor growth with substances or
pharmacological analogs thereof, occurring naturally
in the body”

ENETS Consensus Guidelines – Neuroendocrinology 2008

IFN

SMS

Interferone alfa



Attività immunomodulante

Attività prodifferenziativa

Effetto citostatico, apoptotico

Effetto antiangiogenetico

Somatostatina

Anterior pituitary

Growth hormone ↓
Thyroid-stimulating hormone ↓

Pancreas

Insulin ↓
Glucagon ↓
Exocrine function ↓

Gastric acid ↓

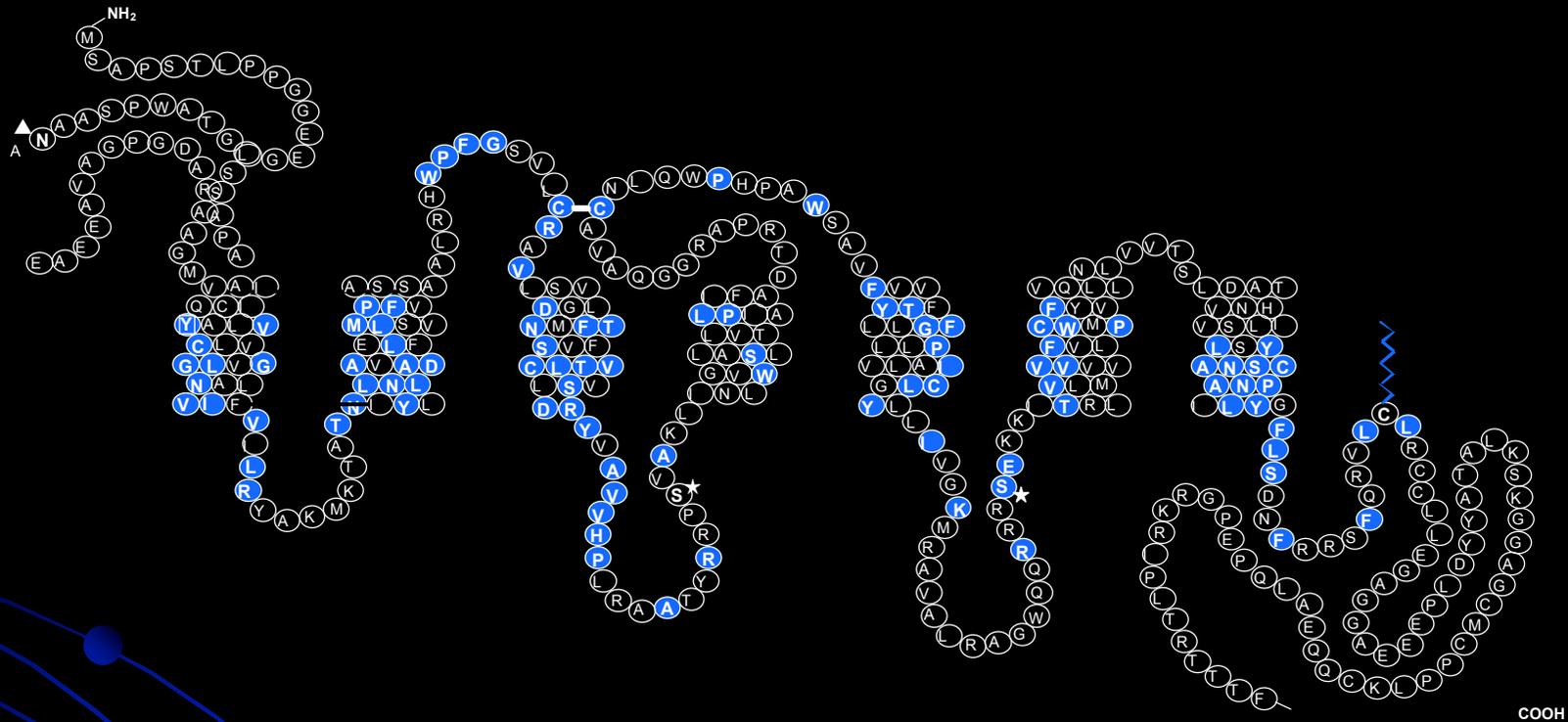
Gastrin ↓
Secretin ↓
Cholecystinin (CCK) ↓
Vasoactive intestinal peptide (VIP) ↓
Water & electrolyte absorption ↑

GI tract

Transit time ↓

Haemodynamic effects

Octreotide, Lanreotide, Pasireotide



Attivazione linfociti NK
Inibizione dell'angiogenesi
Inibizione del rilascio di GF
Inibizione del rilascio di GH, IGF-1 e IGF-2
Arresto del ciclo cellulare ed induzione dell'apoptosi

Recettori: distribuzione tumorale

| sst_1 | sst_2 | sst_3 | sst_4 | sst_5 |
|----------|----------|----------|----------|----------|
| 60 - 70% | 80 - 85% | 20 - 30% | 10 - 15% | 50 - 60% |

Recettori: distribuzione tumorale

sst-1

CARCINOIDI

sst2>sst5>sst1>sst3>sst4

sst-2

GASTRINOMI

sst2>sst5=sst1>sst3>sst4

sst-3

INSULINOMI

sst5>sst3>**sst2**>sst4>sst1

sst-4

NON FUNZIONANTI

sst2>sst3>sst1>sst5>sst4

sst-5

Glucagonomi/MTC/feocromocitoma

sst2>sst1>sst5=sst4>sst3

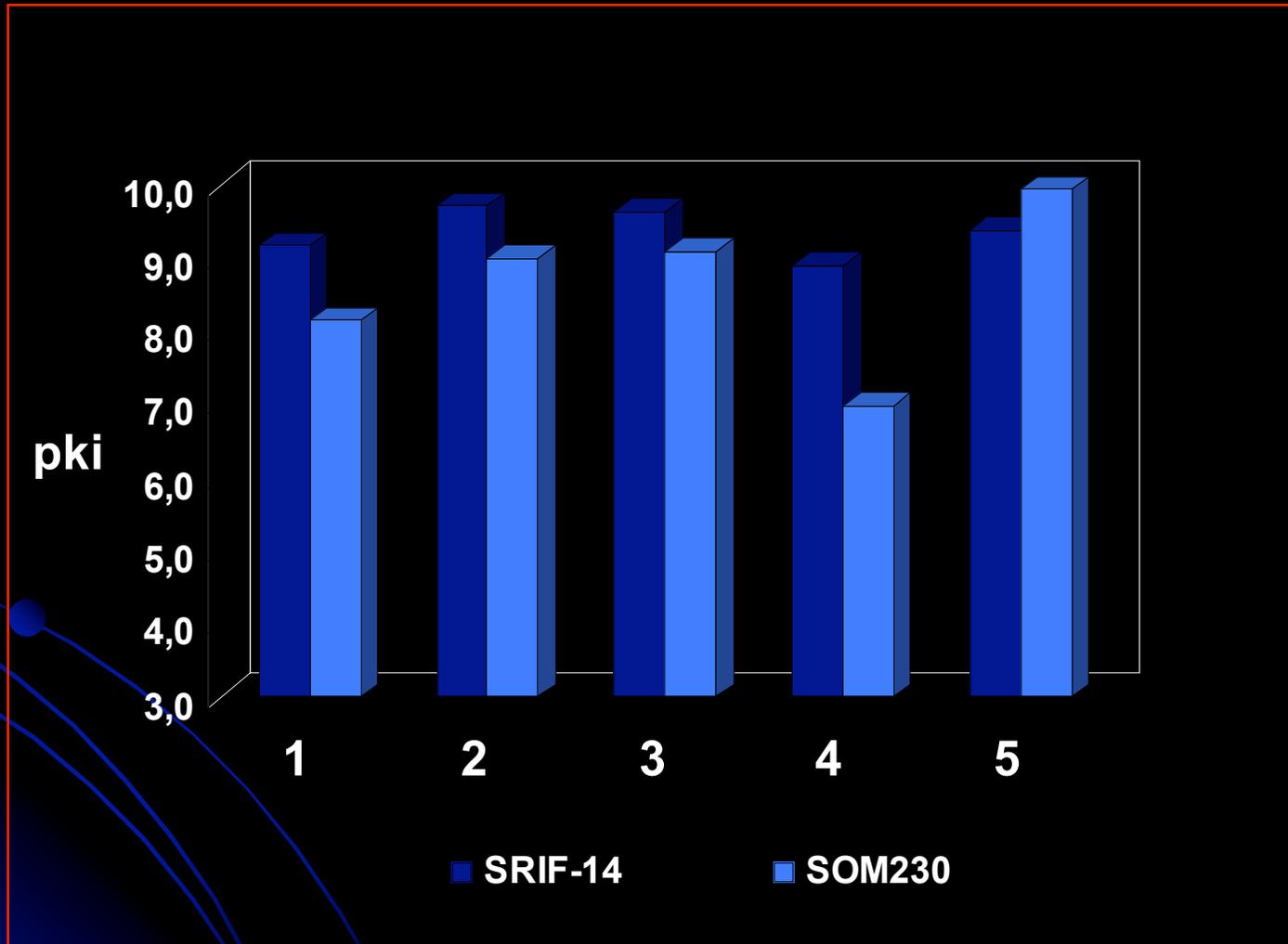
Affinità degli Analoghi

| | SSTR1 | SSTR2 | SSTR3 | SSTR4 | SSTR5 |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|
| Somatostatina 14 | 0.93±0.12 | 0.15±0.02 | 0.56±0.17 | 1.5±0.4 | 0.29±0.04 |
| Lanreotide | 180±20 | 0.54±0.08 | 14±9 | 230±40 | 17±5 |
| Octeotide | 280±80 | 0.38±0.8 | 7.1±1.4 | >1000 | 6.3±1 |
| SOM 230 | 9.3±0.1 | 1±0.1 | 1.5±0.3 | >100 | 0.16±0.01 |

IC₅₀ Valore in nM (media±SEM)

(Bruns, 2002)

SOM230



SOM230

Studio di Fase II in 44 pazienti pretrattati con Octreotide LAR senza beneficio:
5% RC sintomatica – 21% RP sintomatiche

(Kvols, 2006)

SOM 230 esibisce un'alta affinità a quattro dei cinque recettori SMS

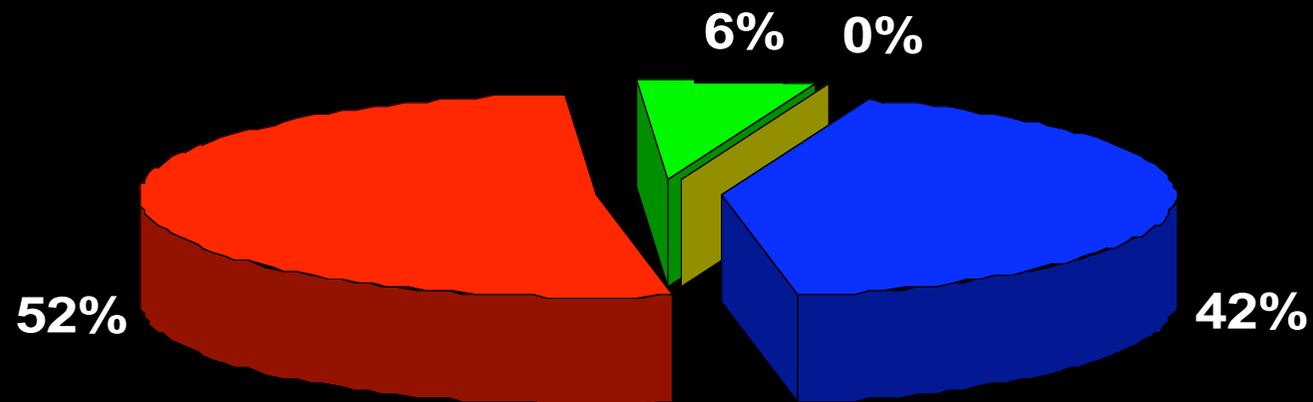
SOM 230 potrebbe agire in quei casi in cui ha fallito il trattamento con gli altri analoghi

L'effetto antiproliferativo potrebbe incrementare grazie all'azione su multipli recettori

Una singola dose di 600 μ g si è dimostrata efficace e ben tollerata

Attività: Analoghi della SMS

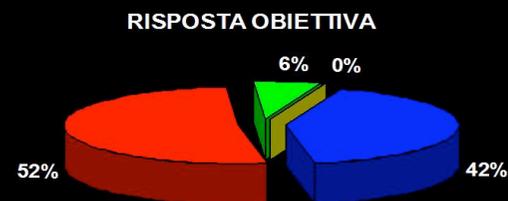
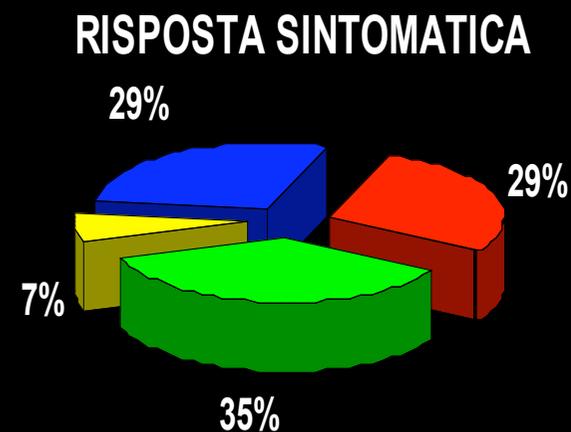
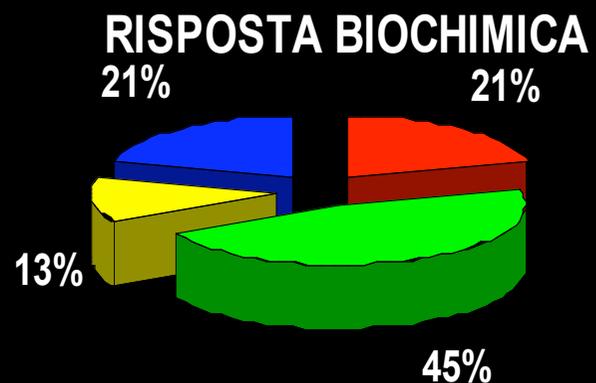
RISPOSTA OBIETTIVA



(Bajetta, 2005)

RC ■ RP ■ SD ■ PD ■

Attività: Analoghi della SMS



Criteria ITMO

RC ■ **RP** ■ **SD** ■ **PD** ■

Attività: Interferone- α

RISPOSTE

| | Pz. | RC | RP+RC | (%) |
|--------------------|-----|----|-------|-----------|
| Risp. obiettive | 49 | 1 | 4 | 10 |
| Risp. sintomatiche | 14 | 5 | 9 | 64 |
| Risp. biochimiche | 15 | 6 | 8 | 53 |

(Bajetta, 1993)

| Autore | Analogo | Pz | Sintomatiche | Biochimiche | Obiettive | |
|---------------------------|---------|-----|--------------|-------------|-----------|----|
| | | | | | SD | RP |
| Kvols 1986 | OCT | 25 | 88 | 72 | - | - |
| Oberg 1993 | OCT | 55 | 70 | 37 | 49 | 0 |
| Di Bartolomeo 1996 | OCT | 43 | 73 | 77 | 27 | 7 |
| Arnold 1996 | OCT | 103 | 85 | 33 | 37 | 0 |
| Rubin 1999 | OCT | 79 | 50 | - | - | - |
| Wymenga 1999 | LAN | 55 | 38 | 40 | 81 | 6 |
| O'Toole 2000 | LAN/OCT | 28 | 45-60 | 40-68 | - | - |
| Tomassetti 2000 | OCT | 16 | 100 | - | 88 | 0 |
| Ricci 2000 | LAN | 25 | 65 | 42 | 40 | 8 |
| Aparicio 2001 | LAN/OCT | 35 | 90 | 60 | 57 | 3 |
| Welin 2004 | OCT HD | 12 | 83 | 75 | 75 | 0 |
| Butturini 2006 | OCT | 21 | - | 45 | 38 | 0 |
| Bajetta 2006 | LAN | 60 | - | 55-59 | 68-66 | 0 |

Analoghi della SMS

Uguaglianza in termini di risposte tra le formulazioni LAR e Sottocute
(Rubin, 1999)

Octreotide e Lanreotide hanno dimostrato di avere la medesima efficacia clinica in uno studio clinico a crossover
(O'Toole, 2000)

Octreotide e Lanreotide non mostrano resistenza crociata, se ne può perciò ipotizzare un loro impiego sequenziale
(Ricci, 2000)

Schedule di analoghi ad alte dosi sembrano indurre un migliore controllo di malattia probabilmente per un potenziale apoptotico maggiore
(Welin, 2004)

Buon profilo di tollerabilità. Gli effetti collaterali principali sono steatorrea, dolori addominali e lo sviluppo di calcoli
(Oberghil, 2004)

**Interferon for digestive endocrine tumors:
does it still play a role?**

K.Oberg - International workshop on GEP, Verona 2007



Interferone

- ✓ 27 studi, 679 pz
- ✓ Dosi Interferone: 16 ± 11 Mu/w (3-5 MU 3 times/week)
- ✓ Periodo di studio: 39 ± 35 settimane (2-170 settimane)
- ✓ Risposte Sintomatiche 62% (29-100%)
- ✓ Risposte Biochimiche 50% (9-100%)
- ✓ Risposte Obiettive
 - Regressione 10% (0-25%)
 - Stabilizzazione 65% (38-94%)
 - Progressione 23% (6-50%)

(Oberg, 2007)

IFN e Chemioterapia

20 Carcinoid Tumors: Human leukocyte IFN vs Streptozotocina + 5Fluorouracile

➡ **Superiorità dell'IFN** in termini di RP (50% vs 0%) e SD (50% vs 40%)

(Oberg, 1989)

23 Carcinoid Tumors: Recombinant IFN-alfa vs IFN + Streptozotocina + Doxorubicina

➡ **Non differenza di efficacia**
Considerevole **incremento della tossicità** nel braccio di trattamento

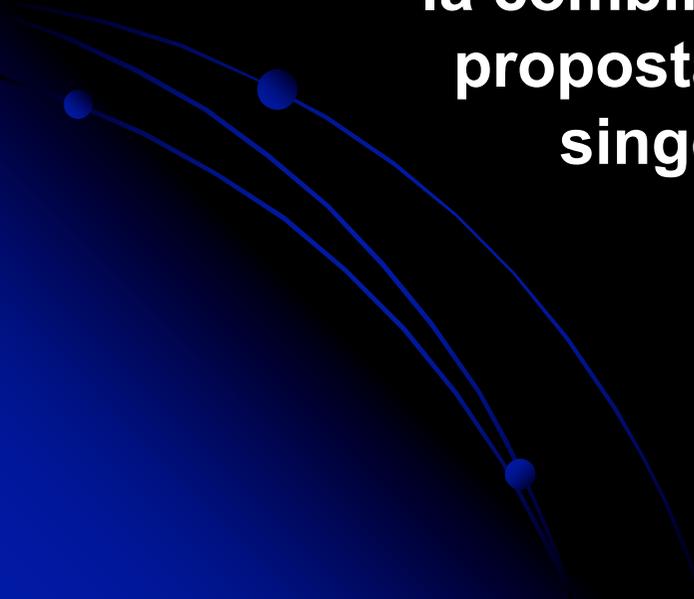
(Janson, 1992)

IFN e Analoghi

Studi clinici non-randomizzati suggeriscono che:

**l'IFN risulta efficace in monoterapia in pz
che progrediscono agli analoghi**

**la combinazione IFN e SMS può essere
proposta in pz che progrediscono ai
singoli agenti in monoterapia**



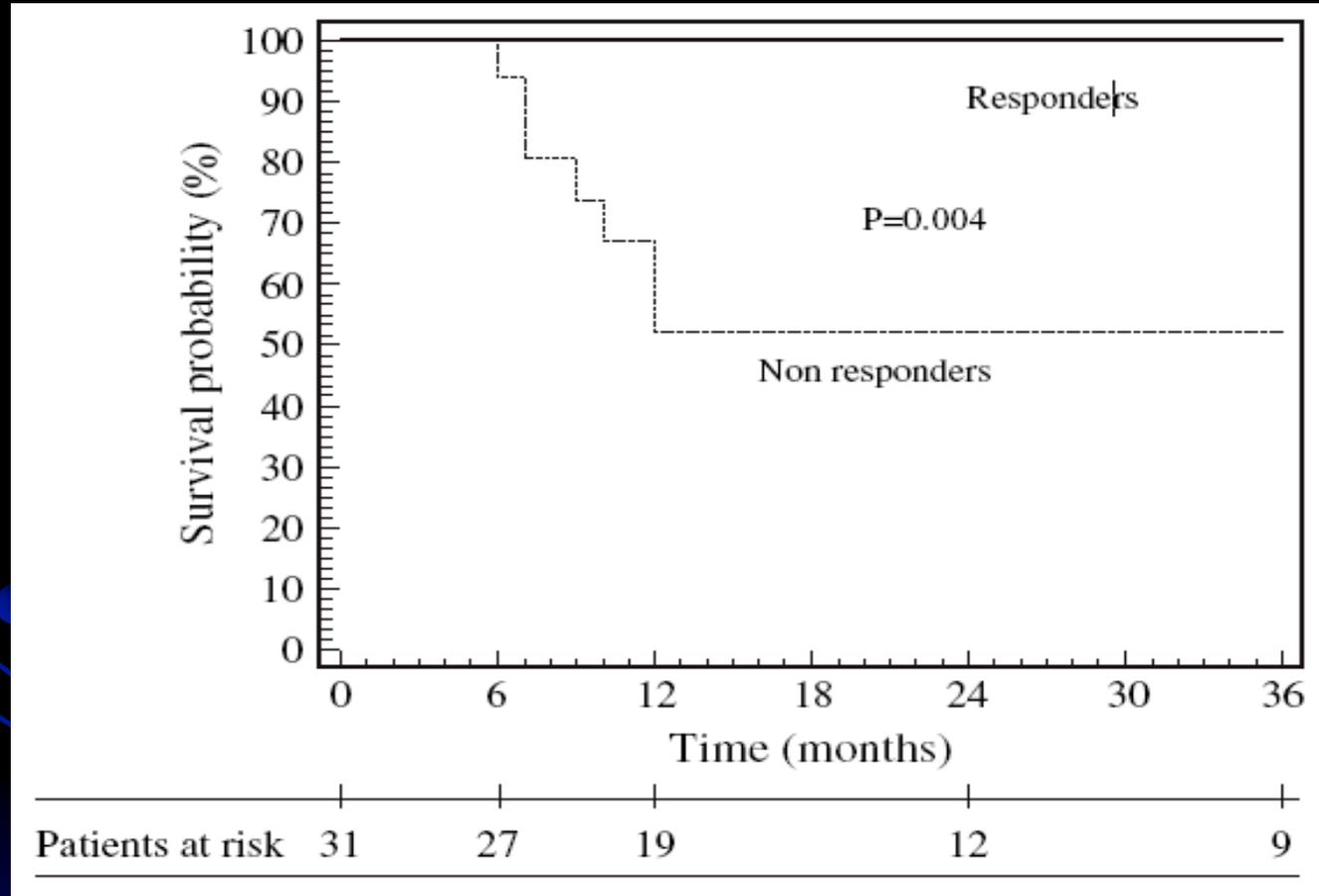
Associazione IFN e Analoghi

| Autore | Terapia | Pz | Risposte | | | <i>p</i> |
|--------------------|-------------------------|----|----------|----|----|----------|
| | | | SD | RP | PD | |
| Kolby 2003 | OCT 450µg/die | 35 | 46 | 0 | 54 | NS |
| | OCT + IFN-α 3MU 3v/w | 33 | 82 | 0 | 18 | |
| Faiss 2003 | LAN 3mg/die | 25 | 28 | 4 | 56 | NS |
| | IFN-α 5MU 3v/w | 27 | 26 | 4 | 56 | |
| | LAN + IFN | 28 | 18 | 7 | 50 | |
| Arnold 2005 | OCT 600µg/die | 51 | 16 | 2 | 49 | NS |
| | OCT + IFN-α 4.5 MU 3v/w | 54 | 15 | 9 | 26 | |

Quali pazienti?

| | |
|---------------|---|
| Aparicio 2001 | ...la determinazione del "Slope of the tumor growth rate" prima del trattamento è utile per selezionare i pazienti... |
| Faiss 2003 | ...nei midgut si è dimostrata un TTP significativamente più lungo che nei foregut... |
| Bajetta 2005 | ...8 pz in progressione rapida... |

Quali pazienti?



(Panzuto, 2005)

Fattori predittivi

31 ptz affetti da EPT ben differenziati, Octreoscan Positivi,
metastatici, in progressione di malattia
Trattati con Octreotide LAR e Lanreotide

Nessuna differenza di sesso, età, ki67, dimensione del tumore,
dosaggio di CgA, o presenza di sindrome si è dimostrato tra i
responders e non responders

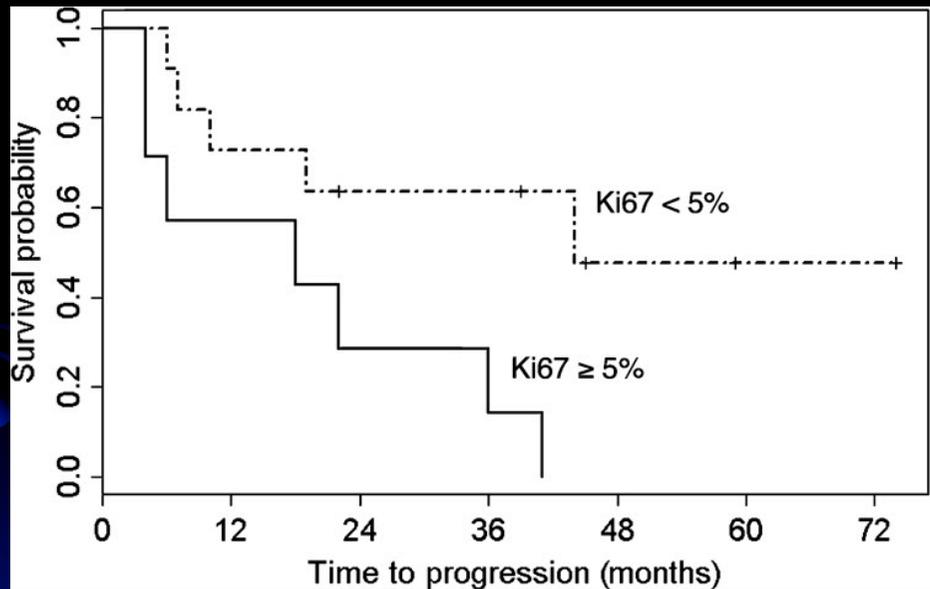
FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA

la presenza di metastasi extraepatiche
la primitività pancreatico
l'assenza di una pregressa chirurgia

(Panzuto, 2005)

Fattori predittivi

21 ptz affetti da NF-PEC ben differenziati, Octreoscan Positivi
Trattati con Octreotide LAR 20mg ogni 28gg



Ki67 \geq 5% è correlato alla
progressione tumorale
insieme alla perdita di peso e
all'assenza di dolori addominali

(Butturini, 2006)

"...Ki67 index \geq 5% is useful in identifying patients suffering from an aggressive and quickly PD, thus justifying the indication for more aggressive therapeutic regimens"

Variabili da Considerare

Ki67%, Grading, Chirurgia sul primitivo,
Sede del tumore primitivo, Presenza di
sindrome, Presenza e sede di Metastasi,
Intensità di captazione all'Octreoscan,
● Incremento della CromograninaA,
● Espressione del Sstr2, Malattia in PD o SD
● all'arruolamento

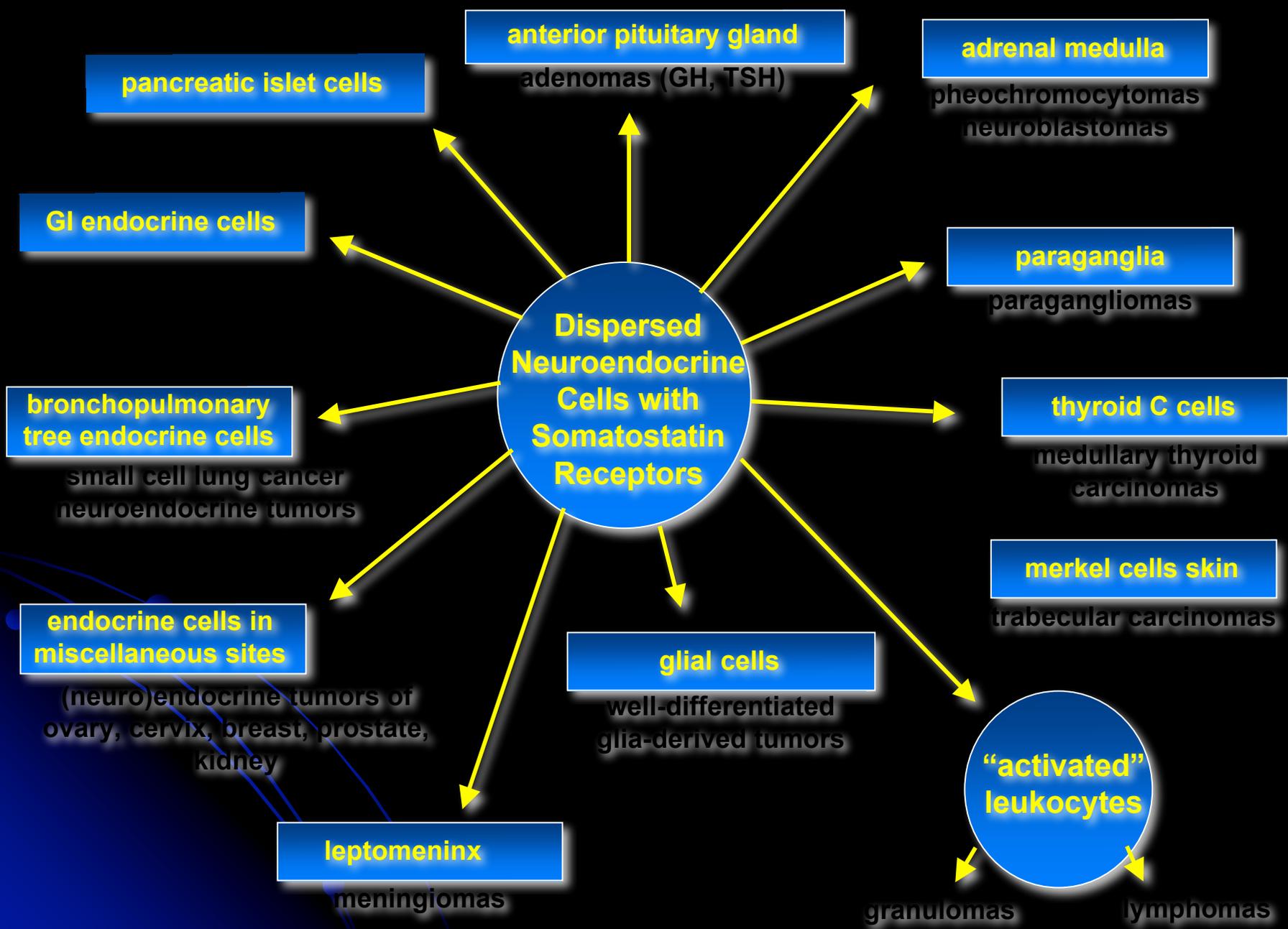
ANALOGHI DELLA SMS

Il trattamento di Prima linea nei GEP Ben Differenziati a basso grado di malignità, in fase avanzata, e nelle forme funzionanti indipendentemente dalla Classificazione

INTERFERONE

Candidato al trattamento di seconda linea, da solo o in associazione, in pazienti in progressione all'Analogo

Non è giustificato un utilizzo up-front della combinazione



| Tumors | Positive staining in tumors (%) | | | | |
|---------------------------|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | sst ₁ | sst ₂ | sst ₃ | sst ₄ | sst ₅ |
| All tumors | 68 | 86 | 46 | 93 | 57 |
| insulinomas | 33 | 100 | 33 | 100 | 67 |
| gastrinomas | 33 | 50 | 17 | 83 | 50 |
| glucagonomas | 67 | 100 | 67 | 67 | 67 |
| VIPoma | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| non-func, well diff | 80 | 100 | 40 | 100 | 60 |
| non-func, poorly | 100 | 80 | 80 | 100 | 40 |
| Well-diff tumors | 61 | 87 | 39 | 91 | 61 |
| Poorly diff tumors | 100 | 80 | 80 | 100 | 40 |
| Primary tumors | 70 | 80 | 40 | 100 | 60 |
| Metastases | 67 | 89 | 50 | 89 | 56 |
| Prior therapy | 71 | 86 | 50 | 86 | 64 |
| Non-treated | 64 | 86 | 43 | 100 | 50 |