

STUDIO CLARINET: LANREOTIDE AUTOGEL OTTIENE UN IMPATTO ANTI-PROLIFERATIVO FAVOREVOLE SUI NET ENTERO-PANCREATICI NON FUNZIONANTI

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Introduzione

La maggior parte dei tumori neuroendocrini (NET) origina dal tratto gastro-entero-pancreatico. I NET possono associarsi a sindromi cliniche (NET "funzionanti") o essere clinicamente silenti (NET "non funzionanti") ed essere riscontrati solo quando già metastatici (1,2).

Gli analoghi della somatostatina (SSA) sono indicati per il controllo dei sintomi nei pazienti con NET funzionanti. Nei NET non funzionanti il loro uso è raccomandato in caso di progressione (3-7).

Lo studio PROMID (octreotide LAR 30 mg/4 settimane vs placebo) aveva mostrato per la prima volta il beneficio degli SSA nei NET (8). Quello studio riguardava solo NET ben differenziati del piccolo intestino, quasi tutti G1 secondo la classificazione OMS 2010, e non aveva chiarito se gli SSA fossero egualmente efficaci nei NET stabili o in progressione.

Nuovi elementi e conseguenti spunti di pratica clinica derivano dallo studio "CLARINET" (9).

Pazienti e Metodi

Disegno. Studio di fase III con 2 bracci randomizzati a ricevere Lanreotide Autogel 120 mg o placebo, una volta al mese, per 24 mesi.

Criteri di inclusione/esclusione. Sono stati inclusi pazienti adulti con NET entero-pancreatico non funzionante G1-G2 secondo la classificazione OMS 2010 (G2 con Ki67 < 10%). I tumori erano tutti avanzati (metastatici o non-resecabili) e con scintigrafia con octreotide marcata positiva (grado ≥ 2). I pazienti arruolati non dovevano essere stati pre-trattati con SSA.

La tabella mostra gli *endpoint* dello studio.

Endpoint dello studio CLARINET	
Primario	Progression Free Survival (PFS)
Secondari	Overall Survival (OS) Risposta biochimica al trattamento (valutata in base alla riduzione dei livelli di cromogranina A -CgA- ≥ 50% vs il valore basale) Qualità della vita Sicurezza del trattamento.

Casistica. 204 pazienti (arruolati in 48 centri di 14 Paesi) con neoplasia pancreaticca nel 40% dei casi, del "midgut" nel 35%, dell'"hindgut" nel 7% e sede primitiva ignota nel 13%. I G1 erano il 69% mentre i G2 il 30%. Secondo i criteri RECIST 1.0, la malattia al basale era stabile nel 96% dei casi. L'84% dei pazienti non aveva ricevuto precedenti trattamenti.

Risultati

Il trattamento con lanreotide 120 mg ha **prolungato in modo significativo la PFS** vs placebo (HR = 0.47; IC 95% 0.30-0.73; P < 0.001), con riduzione del 53% a un anno del rischio di progressione di malattia o di decesso.

La PFS a 24 mesi è stata del 65% nel braccio trattato con lanreotide 120 mg vs il 33% nel braccio di controllo (53 pazienti trattati con lanreotide hanno completato lo studio senza eventi rispetto a 26 nel gruppo controllo).

L'effetto terapeutico è stato **favorevole nei diversi sottogruppi**:

- origine: *midgut*, pancreas, *hindgut*, ignota o altra;
- *grading*: G1 o G2;
- invasione epatica: > 25% o ≤25%.



Franco Grimaldi¹ (grimaldi.franco@aoud.sanita.fvg.it), Nicola Fazio² & Enrico Papini³

¹SOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, AOU S.M. Misericordia, Udine

²UO Oncologia Medica Gastrointestinale e NET, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

³UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)

A cura di:
**Renato
Cozzi**

La qualità della vita è risultata simile nei due bracci.

Tra i pazienti con CgA patologica, la riduzione del marcatore è stata maggiore nel braccio sperimentale.

Non vi è stata una differenza significativa di OS tra i due gruppi: 19 decessi nei pazienti del gruppo lanreotide vs 17 nei controlli (P = 0.88).

Conclusioni

Lo studio CLARINET conferma il buon profilo di tollerabilità degli SSA. Non sono stati segnalati decessi correlati al trattamento, né abbandono prematuro dello studio per eventi indesiderati. Il trattamento con lanreotide ha mostrato un numero superiore di eventi avversi attesi, soprattutto a livello gastrointestinale.

Alla fine dello studio (dopo 24 mesi di trattamento), i pazienti stabili, sia del gruppo lanreotide che del gruppo placebo, continuavano/potevano assumere il farmaco, mentre ai pazienti in progressione nel gruppo placebo veniva offerta la possibilità di ricevere Lanreotide Autogel 120 mg mensile. L'osservazione di questi pazienti rientra in uno studio di estensione che ha l'obiettivo primario di valutare la sicurezza del trattamento a 5 anni. I risultati preliminari di questa seconda fase del progetto sono stati presentati recentemente al congresso ASCO 2014 (10). Questi dati confermano il profilo di tollerabilità per lanreotide, mostrano una PFS mediana di circa 33 mesi nel braccio di trattamento con lanreotide (N = 41) e un tempo alla progressione di 14 mesi nel gruppo di pazienti che dalla progressione in placebo erano passati al trattamento con lanreotide (N = 32). La fase di estensione dello studio è ancora in corso.

Commento

Lo studio CLARINET aggiunge dati importanti relativamente all'uso degli SSA come anti-proliferativi. Estende l'evidenza prospettica di **potenziale beneficio** dai "midgut" **a tutti i NET entero-pancreatici**; dimostra che l'efficacia riguarda **anche** i NET **non funzionanti e radiologicamente stabili**, con Ki-67 fino al 10% e **indipendentemente dal carico epatico di malattia**.

Sulla base di tali dati, il *follow-up* senza alcuna terapia specifica, che è da anni un approccio clinico abbastanza condiviso per i NET avanzati con malattia stabile, viene a perdere il suo valore.

Bibliografia

1. Kulke MH, et al. Neuroendocrine tumors. J Natl Compr Canc Netw [2012, 10: 724-64](#).
2. Bajetta E, et al. Is the new WHO classification of neuroendocrine tumours useful for selecting an appropriate treatment? Ann Oncol [2005, 16: 1374-80](#).
3. Grimaldi F. Analoghi della somatostatina nella terapia dei NET. [Endowiki](#).
4. Fazio N. et al. Nuove prospettive nel trattamento medico delle neoplasie neuroendocrine. AME Flash [6/2014](#).
5. Khan MS, et al. Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release Lanreotide (Somatuline Autogel). Aliment Pharmacol Ther [2011, 34: 235-42](#).
6. Martin-Richard M, et al. Antiproliferative effects of lanreotide autogel in patients with progressive, well-differentiated neuroendocrine tumours: a Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study. BMC Cancer [2013, 13: 427](#).
7. Palazzo M, et al. Ki67 proliferation index, hepatic tumor load, and pretreatment tumor growth predict the antitumoral efficacy of lanreotide in patients with malignant digestive neuroendocrine tumors. Eur J Gastroenterol Hepatol [2013, 25: 232-8](#).
8. Rinke A, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol [2009, 27: 4656-63](#).
9. Caplin ME, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med [2014, 371: 224-33](#).
10. Caplin M, et al. Progression-free survival (PFS) with lanreotide autogel/depot (LAN) in enteropancreatic NETs patients: The CLARINET extension study. J Clin Oncol [2014, 32 \(18 suppl\): abstr 4107](#).