

14. November 2013

---

## Neuroendokrine Neoplasien: Früher Behandlungsbeginn mit Octreotid LAR empfehlenswert

**Das Somatostatinanalogon Octreotid LAR verlängert signifikant die Zeit bis zum Auftreten eines Progresses bei Patienten mit Neuroendokrinen Neoplasien (NEN) des Mitteldarms. Da sich inzwischen auch ein positiver Trend im Gesamtüberleben bei Patienten mit niedriger Tumorlast zeigt, rechtfertigt dies einen frühen Behandlungsbeginn, so das Fazit von Prof. Jörg Bojunga, Frankfurt, der die aktuellen Daten aus der PROMID-Studie vorstellte. Für die medikamentöse Therapie von metastasierten pankreatischen NET G1/2 empfehlen die ENETS-Leitlinien Everolimus als Option nach Chemotherapie sowie als Erstlinientherapie, wenn die Chemotherapie kontraindiziert ist. Basis für diese Empfehlung waren die Ergebnisse der RADIANT-3-Studie, die Prof. Christine Spitzweg, München, diskutierte.**

Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NEN) zählen zwar zu den seltenen Tumoren, jedoch ist die Inzidenz in den letzten Jahren gestiegen und mit einer Neuerkrankungsrate von 4.000 pro Jahr ist zu rechnen. Niedrig differenzierte GEP-NEN sind hoch maligne und sprechen auf eine Chemotherapie an. Zur Behandlung der benignen bis niedrig malignen, hochdifferenzierten GEP-NEN werden Somatostatinanaloga zur Tumorkontrolle eingesetzt. Die postulierte antiproliferative Wirkung konnte erstmalig in der klinischen Studie PROMID nachgewiesen werden, die Bojunga als eine Meilensteinstudie bezeichnete.

Eingeschlossen waren 85 Therapie-naive Patienten mit gut differenzierten NEN des Mitteldarms, die randomisiert entweder Octreotid LAR 30 mg i.m. alle 4 Wochen oder Placebo erhielten. Es waren Patienten sowohl mit hormonell aktiven als auch hormonell inaktiven Tumoren eingeschlossen.

Die Zeit bis zur Progression (TTP = primärer Endpunkt) verlängerte sich durch die Gabe von 30 mg Octreotid LAR signifikant von 6,0 Monaten (Placebo-Gruppe) auf 14,3 Monate. Bei niedriger hepatischer Tumorlast (< 10%) war dieser Effekt besonders ausgeprägt, hob Bojunga hervor. Bei diesen Patienten verlängerte sich die TTP signifikant um fast das Vierfache von 7,21 auf 27,14 Monate. Bei 67% der Patienten in der Octreotid-Gruppe stabilisierte sich die Erkrankung nach 6 Behandlungsmonaten im Vergleich zu 37% in der Placebo-Gruppe.

Die jährliche Nachbeobachtung der Patienten aus der PROMID-Studie seit 2008 bis 2013, die auf der diesjährigen ASCO-Jahrestagung vorgestellt wurde, weist auf die prognostische Bedeutung der hepatischen Tumorlast hin. Für Patienten mit geringer hepatischer Tumorlast unter 10% zeigt sich unter Octreotid LAR 30 mg ein positiver klinischer Trend für ein verlängertes Gesamtüberleben. Das mediane Gesamtüberleben in der Placebo-Gruppe beträgt 83,71 Monate und war zum Zeitpunkt der Auswertung in der Octreotid LAR-Gruppe noch nicht erreicht worden. Bojunga wies darauf hin, dass 38 von 41 Patienten von der Placebo- in die Verum-Gruppe gewechselt

waren. Bojunga: "Da für Octreotid LAR eine signifikante Verlängerung der Zeit zum Progress nachgewiesen ist und sich ein positiver Trend im Gesamtüberleben bei niedriger Tumorlast zeigt, ist ein früher Behandlungsbeginn gerechtfertigt." Eine Therapie sei aber auch für Patienten mit hoher Tumorlast gerechtfertigt aufgrund fehlender Alternativen und der guten Verträglichkeit von Octreotid LAR, so Bojunga.

### **Everolimus bei metastasierten pankreatischen NET empfohlen**

Wichtig ist die Unterscheidung der GEP-NEN in die Gruppe der extrapancreatischen Neuroendokrinen Tumoren und die der Neuroendokrinen Tumoren des Pankreas, sagte Prof. Christine Spitzweg, München. Es gibt Hinweise darauf, dass NET des Pankreas weniger gut auf Somatostatinanaloga ansprechen. Nach den ENETS Consensus Guidelines 2012 können Somatostatinanaloga (Octreotid und Lanreotid) aber auch bei gering proliferativen und langsam progredienten NET pankreatischen und gastroduodenalen Ursprungs in Erwägung gezogen werden, ebenso bei NET mit Primarius in Kolon und Rektum.

Für die medikamentöse Therapie von metastasierten pankreatischen NET G1/2 empfehlen die ENETS-Leitlinien Everolimus als Option nach Chemotherapie, sowie als Erstlinientherapie, wenn die Chemotherapie kontraindiziert ist. Die Empfehlung basiert auf den Ergebnissen der RADIANT-3-Studie, in der 410 Patienten mit histologisch gesicherten fortgeschrittenen NET des Pankreas eingeschlossen waren (90% mit Lebermetastasen), deren Tumor in den vorangegangenen 12 Monaten radiologisch progredient war. Die Behandlung mit täglich 10 mg Everolimus führte zu einer deutlichen Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS; 11,0 vs. 4,6 Monate,  $p < 0,0001$ ), nach 18 Monaten betrug die PFS-Rate in der Everolimus-Gruppe 34% versus 9% in der Placebo-Gruppe.

In der RADIANT-2-Studie wurde hingegen kein signifikanter Unterschied im PFS erreicht (Everolimus 10 mg/Tag + Octreotid LAR vs. Placebo + Octreotid LAR: 16,4 vs. 11,3 Monate;  $p = 0,026$ ). Eingeschlossen waren in diese randomisierte Phase-III-Studie 429 Patienten mit progredienten NET und Karzinoidsyndrom mit unterschiedlicher Primärtumorlokalisation. Eine Subgruppenanalyse weist darauf hin, dass es Unterschiede im Ansprechen in Abhängigkeit vom Primarius gibt, sagte Spitzweg. In der Phase-III-Studie RADIANT-4 (Start März 2012 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT1524783) wird deshalb Everolimus 10 mg/Tag mit Placebo und jeweils best supportive care bei Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts oder der Lunge ohne vorheriges Karzinoidsyndrom verglichen. Es sollen 279 Patienten eingeschlossen werden.

Durchschnittlich dauert es 5-7 Jahre bis ein Patient mit einem neuroendokrinen Tumor eine adäquate Therapie erhält, zunächst werden 90% falsch diagnostiziert. Darauf machte die 1. Vorsitzende des Netzwerks Neuroendokrine Tumoren e.V., Katharina Mellar aus Nürnberg aufmerksam, die das Leben mit einem neuroendokrinen Tumor aus Patientensicht schilderte. Hauptziel dieses ersten und europaweit größten Netzwerks ist die Verbesserung der medizinischen Versorgung von NET-Patienten (Weitere Infos hierzu unter: [www.netzwerk-net.de](http://www.netzwerk-net.de)).

as

**Pressekonferenz "Neuroendokrine Neoplasien - Aktuelles zu Octreotid LAR und Everolimus aus Klinik und Praxis", DGVS 2013, 13.09.2013; Veranstalter: Novartis Oncology**