

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Für Sie zusammengefasst

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 3 (3), 47-48*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Für Sie zusammengefasst

P. W. Ferlic

■ Pankreatische neuroendokrine Tumoren: Therapie mit Everolimus

Aktuelle Datenlage basierend auf den RADIANT-Studien

Yao JC et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3063–72.

Kouvaraki MA et al. J Clin Oncol 2004; 22: 4762–71.

Yao JC et al. J Clin Oncol 2010; 28: 69–76.

RADIANT (RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors)

Pankreatische neuroendokrine Tumoren (pNET) sind für 1–2 % der Pankreasneoplasien verantwortlich. Durch ihr indolentes Wachstum werden sie oft erst in einem sehr fortgeschrittenen Stadium entdeckt (64 % bereits metastasiert) [1].

Chemotherapie mit Streptozocin zeigte eine Anspruchsrate von 39 % nach den RECIST- („Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“-) Kriterien, allerdings keine Verbesserung des Langzeit- oder progressionsfreien Überlebens [2].

Eine zentrale Rolle im Wachstum von NET nimmt die intrazelluläre Proteinkinase mTOR („mammalian target for rapamycin“) durch ihre Regulation des Zellstoffwechsels ein. In präklinischen Studien zeigte der mTOR-Inhibitor Everolimus eine Hemmung des Tumorwachstums. Die Hoffnung, eine zusätzliche effektive Therapiemöglichkeit zu besitzen, wurde in den RADIANT-Studien bestätigt.

RADIANT-1 [3]

Diese multinationale, nicht-randomisierte, „open-label“ Phase-II-Studie mit 160 Patienten, die während oder nach Chemotherapie eine Progression des metastasierenden pNET zeigten, untersuchte die Wirkung von Everolimus auf den weiteren Krankheitsverlauf. Nicht mit Octreotid vorbehandelte Patienten in Stratum 1 (n = 115) wurden mit 10 mg Everolimus/die, Patienten in Stratum 2 (n = 45) zusätzlich mit dem langsam freisetzenden Somatostatinanalogon Octreotid behandelt. Die Therapien wurden fortgesetzt bis Tumorprogression, inakzeptable Toxizität oder Rückzug der Einwilligung eintrat. Der Tumor wurde bei Baseline und alle 3 Monate nach den RECIST-Kriterien evaluiert. Zusätzlich wurden Chromogranin A (CgA) und die neuronspezifische Enolase (NSE) monatlich kontrolliert, sofern bei Baseline eine Abnahme erfolgte. Der primäre Endpunkt war progressionsfreies Überleben.

Folgende Ergebnisse zeigten sich (Angaben in % zu Stratum 1 bzw. Stratum 2): Teilremission (9,6 % bzw. 4,4 %), keine Progression (67,8 % bzw. 80 %) und Progression (13,9 % bzw. 0 %). Das mediane progressionsfreie Überleben lag in Stratum 1 bei 9,7 Monaten und in Stratum 2 bei 16,7 Monaten. Patienten, bei denen sich die CgA- oder NSE-Spiegel bereits innerhalb von 4 Wochen normalisierten oder um mindestens 30 % senkten, zeigten ein längeres progressionsfreies Überleben als Patienten, die erst später auf die Therapie ansprachen.

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Stomatitis, Ausschlag, Diarrhö, Abgeschlagenheit und Übelkeit. In Stratum 1 wurde wegen folgender Nebenwirkungen die Dosis reduziert oder angepasst: Hyperglykämie (7,8 %), Stomatitis (7 %), Diarrhö (5,2 %) und Fieber (4,3 %). In Stratum 2 waren es Thrombozytopenie (11,1 %), Fieber (11,1 %) und Stomatitis (8,9 %). Interstitielle Lungenerkrankungen oder Pneumonien (Stratum 1: n = 7; Stratum 2: n = 6) waren nach Dosisreduktion oder Unterbrechung reversibel.

Weiters zeigte sich keine wechselseitige pharmakologische Beeinflussung von Everolimus oder Octreotid.

RADIANT-2

Multinationale, randomisierte Phase-III-Studie mit 429 Patienten mit fortgeschrittenen NET. Vergleich von 10 mg Everolimus/die und Octreotid vs. Placebo und Octreotid. Patienten mit pNET waren jedoch ausgeschlossen.

RADIANT-3 [4]

Multinationale, randomisierte, (gematchte) 2-armige Phase-III-Studie mit 410 Patienten, die in den vergangenen 12 Monaten eine Progression des fortgeschrittenen mittel- oder niedriggradigen pNET zeigten. Verglichen wurden Everolimus 10 mg tgl. und beste supportive Therapie (Arm 1, n = 207) mit Placebo und bester supportiver Therapie (Arm 2, n = 203). Somatostatinanaloga waren im Rahmen der besten supportiven Therapie erlaubt. Die Therapien wurden fortgesetzt bis Tumorprogression, inakzeptable Toxizität oder Rückzug der Einwilligung eintrat. Der Tumor wurde bei Baseline und alle 3 Monate nach den RECIST-Kriterien evaluiert. Der primäre Endpunkt war progressionsfreies Überleben.

Die Patientengruppe unter Everolimus-Therapie zeigte eine 65%ige Risikoreduktion der Progression (HR 0,35; 95 %-CI: 0,27–0,45; p < 0,0001). Unter Behandlung mit Everolimus beobachtete man ein median progressionsfreies Überleben von 11,04 Monaten, das im Vergleich zur Placebogruppe mit 4,6 Monaten 2,4× so lang war. Ein 18-monatiges progressionsfreies Überleben lag in Arm 1 der Studie bei 34,2 %, bei Arm 2 (Placebo) bei 8,9 %.

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Stomatitis (53,9 % Everolimus vs. 12,3 % Placebo). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen Grad 3–4 traten zu 59,8 % im Everolimus- und zu 38,9 % im Placeboarm auf. Die häufigsten Nebeneffekte waren (Angaben zu Everolimus vs. Placebo): Anämie (8,3 % vs. 2,0 %), Hyperglykämie (7,8 % vs. 3,4 %), Diarrhö (5,4 % vs. 2,5 %), abdominelle Schmerzen (2,9 % vs. 5,9 %), Stomatitis (4,9 % vs. 0 %), Thrombozytopenie (3,9 % vs. 0 %) und Abgeschlagenheit (2,9 % vs. 3,4 %). Ein Abbruch der Behandlung wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgte zu 17,4 % in der Everolimus- vs. 3,4 % in der Placebogruppe.

Ausführliche Ergebnisse der RADIANT-2- und -3-Studien werden auf der 35. Jahrestagung der „European Society of Medical Oncology“ in Mailand vom 8.–12. Oktober 2010 präsentiert.

Zusammenfassung

Die RADIANT-Studien demonstrieren eindrucksvoll die Verlängerung des statistischen und klinischen progressionsfreien Überlebens nach Therapie mit Everolimus. Die Erweiterung der Handlungsstrategien durch mTOR-Inhibitoren ist ein wichtiger Fortschritt in der Therapie von metastasierten pNET.

Literatur:

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–72.
2. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4762–71.
3. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruszniewski P, Hoosen S, St Peter J, Haas T, Lebwohl D, Van Cutsem E, Kulke MH, Hobday TJ, O’Dorisio TM, Shah MH, Cadiot G, Luppi G, Posey JA, Wiedenmann B. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 69–76.
4. Yao JC, et al. Everolimus versus placebo in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) (RADIANT-3). Poster: 12th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain, 30 June–3 July 2010.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)