

Neuroendokrine Tumoren (NET)

mTOR-Hemmer Everolimus verzögert signifikant das Tumorwachstum

Sowohl bei fortgeschrittenen Lungen- als auch gastrointestinalen (GI) NET zeigte der Einsatz des mTOR-Inhibitors Everolimus (Afinitor®) im Vergleich zu Placebo eine Risikoreduktion für ein Krankheitsfortschreiten um 52% mit einem um 7,1 Monate verlängerten PFS. Dies ergab die randomisierte, multizentrische, doppelblinde RADIANT-4-Studie, welche ein Highlight auf dem ECC 2015 darstellte.

Der Hemmer des «mammalian target of rapamycin» (mTOR) ist bei fortgeschrittenen NET pankreatischen Ursprungs zugelassen, fortgeschrittene NET im GI- und im Lungenbereich sind jedoch eine grosse therapeutische Herausforderung mit fehlendem Therapieangebot geblieben.

Weil die Tumoren kein Hormon produzierten, oder nur eines, das keine Symptome verursache, werde diese Gruppe der NET oft erst sehr spät, meist im metastasierten Stadium, diagnostiziert. «Da etwa 80% der NET nicht funktionell sind, ist eine späte Diagnose leider sehr häufig und stellt ein grosses Problem dar», sagte Prof. James Yao, Houston/Texas.

Die Studie rekrutierte 302 Patienten mit einem medianen Alter von 63 Jahren.

Placebokontrollierte Doppelblindstudie mit über 300 Patienten weltweit

Studienleiter Yao präsentierte die Resultate der Phase-III-Studie RADIANT-4, welche im randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Design bei Patienten mit fortgeschrittenen, gut differenzierten, funktionell nicht aktiven NET des GI-Trakts und der Lunge durchgeführt wurde. Die Studie wurde in 13 europäischen Ländern sowie in Japan, Kanada, Korea und den USA durchgeführt.

Nach der Randomisierung im Verhältnis 2:1 erhielten 205 Patienten Everolimus, 97 Placebo; beide Gruppen erhielten zudem «best supportive care». Die häufigsten

Tumorlokalisationen waren die Lunge (30%) und das Ileum (24%). «Was die Vortherapien betrifft, sind die beiden Gruppen gut ausbalanciert, sodass ein die Studienaussage beeinträchtigender Fehler ausgeschlossen werden kann», so Yao. Die häufigsten Vortherapien waren Somatostatin-Analoga (SSA, 53% in der Everolimusgruppe, 56% in der Placebogruppe), gefolgt von Chemotherapie (26 bzw. 24%) und Strahlentherapie (22 bzw. 20%). SSA werden bei NET nicht nur eingesetzt, um die Hormonproduktion zu stoppen, sondern auch, um das Tumorwachstum zu hemmen. Während SSA bei gastrointestinalen NET in Studien ihre Wirksamkeit gezeigt hätten, fehle ein derartiger Nachweis für NET der Lunge, erklärte Yao.

Die Patienten waren durchschnittlich 63 Jahre alt, 53% waren Frauen und 76% Kaukasier. 64% respektive 35% befanden sich im Krankheitsstadium I respektive II, 74% im WHO PS 0.

Die Tumoren wurden meist in der Lunge (30%) lokalisiert, das Ileum war bei 24% der Patienten betroffen.

Medianes PFS: 11,0 versus 3,9 Monate

Beim progressionsfreien Überleben (PFS), dem primären Endpunkt, ermittelt durch ein unabhängiges Prüfkomitee, zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied: Unter Everolimus betrug das PFS 11,0 Monate (95%-KI: 9,23–13,3), unter Placebo dagegen nur 3,9 Monate (95%-KI: 3,58–7,43), was einer Hazard Ratio (HR) von 0,48 entspricht ($p < 0,00001$).

«Wir fanden eine statistisch signifikante Reduktion um 52% hinsichtlich Progressionsrisiko oder Tod zugunsten von Everolimus. Das mediane progressionsfreie Überleben erreichte das 2,8-Fache (7,1 Monate) des Werts in der Placebogruppe», erläuterte der Referent.

Subgruppenanalysen nach Stratifikationsfaktoren waren mit der primären Wirksamkeitsanalyse konsistent. Die Krankheitskontrollrate war unter Everolimus höher als unter Placebo (82 vs. 65%). Eine geplante Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens zeigte eine HR von 0,64 (95%-KI: 0,40–1,05; $p = 0,037$) zugunsten der Studiengruppe; der Unterschied zeigte aber keine statistische Signifikanz. Stomatitis, Diarrhö und periphere Ödeme waren die häufigsten Grad-1- und -2-Nebenwirkungen, Grad-3- und -4-Begleitwirkungen waren zumeist Stomatitis (7 vs. 0%), Diarrhö (9 vs. 2%) und Anämie (5 vs. 2%). Everolimus wurde damit gut vertragen und hatte ein günstiges Sicherheitsprofil.

«Wir wissen aus früheren Studien, dass Everolimus das Wachstum von pankreatischen NET verzögern kann. Diese Studie ist jetzt die erste, die schlüssig nachweisen kann, dass der mTOR-Inhibitor auch bei anderen NET-Lokalisationen wirkt. Wir hoffen, dass wir damit eine neue Therapieoption für Patienten mit NET des Gastrointestinaltrakts und der Lunge erschliessen, und wir hoffen, bald über weitere Ergebnisse dieser Studie – zum Gesamtüberleben und zur Lebensqualität – berichten zu können», so das Fazit von Prof. Yao. ▲

hir

Quellen:

1. Yao, J et al.: Everolimus in advanced non-functional neuroendocrine tumours (NET) of lung or gastrointestinal (GI) origin: Efficacy and safety results from the placebo-controlled, double-blind, multicenter, Phase 3 RADIANT-4 study. ECC 2015; Late-Breaking Abstract (LBA) 5.
2. Medienmitteilungen ECC 2015.