

A randomized, open-label, phase 2 study of everolimus in combination with pasireotide LAR or everolimus alone in advanced, well-differentiated, progressive pancreatic neuroendocrine tumors: COOPERATE-2 trial

Kulke MH, Ruzzniewski P, Van Cutsem E, Lombard-Bohas C, Valle JW, De Herder WW, Pavel M, Degtyarev E, Brase JC, Bubuteishvili-Pacaud L, Voi M, Salazar R, Borbath I, Fazio N, Smith D, Capdevila J, Riechelmann RP, Yao JC.

Ann Oncol. 2017;28:1309-1315

RIASSUNTO

Background: Several studies have demonstrated the antitumor activity of first-generation somatostatin analogs (SSAs), primarily targeting somatostatin receptor (sstr) subtypes 2 and 5, in neuroendocrine tumors (NET). Pasireotide, a second-generation SSA, targets multiplesstr subtypes. We compared the efficacy and safety of pasireotide plus everolimus to everolimus alone in patients with advanced, well-differentiated, progressive pancreatic NET. **Patients and Methods:** Patients were randomized 1:1 to receive a combination of everolimus (10 mg/day, orally) and pasireotide long-acting release (60 mg/28 days, intramuscularly) or everolimus alone (10 mg/day, orally); stratified by prior SSA use, and baseline serum chromogranin A and neuron-specific enolase. The primary end-point was progression-free survival (PFS). Secondary end-points included overall survival, objective response rate, disease control rate, and safety. Biomarker response was evaluated in an exploratory analysis. **Results:** Of 160 patients enrolled, 79 were randomized to the combination arm and 81 to the everolimus arm. Baseline demographics and disease characteristics were similar between the treatment arms. No significant difference was observed in PFS: 16.8 months in combination arm versus 16.6 months in everolimus arm (hazard ratio, 0.99; 95% confidence interval, 0.64-1.54). Partial responses were observed in 20.3% versus 6.2% of patients in combination arm versus everolimus arm; however, overall disease control rate was similar (77.2% versus 82.7%, respectively). No significant improvement was observed in median overall survival. Adverse events were consistent with the known safety profile of both the drugs; grade 3 or 4 fasting hyperglycemia was seen in 37% versus 11% of patients, respectively. **Conclusions:** The addition of pasireotide to everolimus was not associated with the improvement in PFS compared with everolimus alone in this study. Further studies to delineate mechanisms by which SSAs slow tumor growth in NET are warranted

COMMENTO

La chirurgia rappresenta ancora oggi il trattamento di prima scelta dei tumori neuroendocrini del pancreas (P-NET). Tuttavia, i pazienti con P-NET si presentano alla diagnosi già con malattia metastatica che rende di fatto non risolutivo l'approccio chirurgico e richiede pertanto l'utilizzo di terapie mediche efficaci nel controllo sia della crescita tumorale che dell'eventuale ipersecrezione endocrina (caratteristica delle forme sindromiche). Nell'ultimo decennio è stata dimostrata l'efficacia degli analoghi della somatostatina (Lanreotide ed Octreotide LAR) nel trattamento non solo delle forme sindromiche ma anche dei P-NET non funzionanti. In particolare, gli studi PROMID e CLARINET hanno evidenziato come tali farmaci siano efficaci nello stabilizzare la malattia tumorale. Oltre agli analoghi della somatostatina, altri farmaci si sono dimostrati efficaci nel trattamento dei P-NET. In particolare, gli studi RADIANT hanno evidenziato come l'inibitore di mTOR Everolimus abbia un significativo effetto antitumorale nei pazienti con P-NET sia in monoterapia che in associazione con Octreotide LAR.

Il presente studio ha come obiettivo di valutare l'efficacia dell'associazione di Everolimus con Pasireotide, un analogo della somatostatina caratterizzato, rispetto ad Octreotide LAR, da una maggiore affinità per il recettore tipo 5 della somatostatina. Sono stati arruolati 160 pazienti con P-NET avanzati (G1 e G2) successivamente randomizzati in due bracci: uno in trattamento con Everolimus 10 mg al giorno in associazione a Pasireotide LAR 60 mcg ogni 28 giorni e il secondo in monoterapia con Everolimus 10 mg al giorno. Al termine dello studio, non sono state identificate differenze significative quanto a Progression Free Survival tra il gruppo di pazienti in terapia con l'associazione Pasireotide ed Everolimus e quello in monoterapia con Everolimus. E' interessante notare come l'associazione Everolimus/Pasireotide e non l'Everolimus in monoterapia abbia determinato una significativa riduzione di parametri circolanti quali CgA, NSE, IGF-1, IGF-2, IGFBP-3.

I risultati dello studio escludono un vantaggio dell'associazione Everolimus/Pasireotide nel controllo della progressione tumorale nei pazienti con P-NET e dimostrano come Pasireotide abbia un significativo effetto antisecretorio.

*Andrea Lania
Dipartimento di Scienze Biomediche
Humanitas University
Via Manzoni, 56
20089 Rozzano (Milano)
Email andrea.lania@hunimed.eu*