



ENETS 2021 VIRTUAL – die Highlights

Zusammenfassung

Diese Fortbildung umfasst drei Vorträge, in denen die Referenten die Highlights des virtuellen ENETS 2021 zusammenfassen. Zuerst stellt Dr. Jann von der Charité in Berlin eine Kurzzusammenfassung der Beiträge, die sich auf die systemische Therapie beim neuroendokrinen Tumor fokussierten, vor. Themen sind neben aktuellen Therapiemöglichkeiten mit SSA auch der Einsatz künstlicher Intelligenz sowie laufende und kommende Studien mit TKI. Im Folgenden berichtet Prof. Ezzidin aus Homburg (Saar) über neueste Entwicklungen in der Nuklearmedizin bezüglich NET. Er beleuchtet die Möglichkeiten des FDG-PET sowie zukünftige Therapieoptionen mit PRRT. Zuletzt gibt Prof. Haybäck aus Innsbruck Einblicke in Neuerungen auf dem Gebiet der Pathologie, wobei die Themen Immuntherapie und Biomarker besonders zu erwähnen sind.

Lernziele

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Bedeutung der SSA-Therapie sowie weitere Medikamentenklassen, die perspektivisch für die Behandlung von neuroendokrinen Tumoren relevant sein könnten,
- ✓ die Rolle der PRRT und Möglichkeiten zur Augmentation dieser,
- ✓ die Kategorisierung der neuroendokrinen Neoplasien – insbesondere die Unterscheidung zwischen NET G3 und NEC.

Vortrag 1 – Highlights vom ENETS VIRTUAL 2021 (Dr. med. Henning Jann)

NETTER-1-Studie [1]

Langwirksame Somatostatin-Analoga (SSA) spielen als Monotherapie weiterhin eine große Rolle in der Behandlung neuroendokriner Tumoren (NET). Octreotid und Lanreotid gelten als bekannte Vertreter, deren Wirksamkeit in zahlreichen Studien untersucht wurde [2, 3]. In der NETTER-1-Studie [1] wurde ein Patientenkollektiv mit Dünndarm-NET, das unter Somatostatin-Analoga einen Progress gezeigt hatte, mit Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) mit den Radionukliden Lutetium-Dotatate behandelt. Die Kontrollgruppe erhielt 60 mg Octreotid/Monat, was einer Dosisverdoppelung im Vergleich zur Vortherapie entsprach. Der Kontrollarm wies unter dieser Hochdosistherapie ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 8,4 Monaten auf [1]. Das mediane PFS des PRRT-Therapiearmes wurde zum Zeitpunkt der Publikation noch nicht erreicht [1].

CLARINET-FORTE-Studie [4]

Die CLARINET-FORTE-Studie untersuchte die Hochdosistherapie mit Lanreotid 120 mg alle 14 Tage [4]. Es wurde eine Dünndarm-Kohorte und eine pan-NET-Kohorte betrachtet. Die Inklusionskriterien der CLARINET-FORTE-Studie forderten einen Progress unter Standardtherapie, einen Ki67-Index $\leq 20\%$ sowie einen ECOG Performance Status ≤ 2 [4]. Als primärer Endpunkt wurde das mediane PFS festgelegt [4].

Die Baseline-Charakteristika zeigten indes ein übliches Phänomen bei den pankreatischen NET: Die Grad-2-Tumoren waren mit 75 % deutlich überrepräsentiert, was die oftmals vorliegende Aggressivität dieser Tumorentität unterstreicht.

Die Ergebnisse der Dünndarm-NET-Kohorte unter der Hochdosis-SSA-Therapie waren mit denen der NETTER-1-Studie (Kontrollarm) durchaus vergleichbar. Es zeigte sich ein medianes PFS von 8,3 Monaten [4]. Die pan-NET-Kohorte erreichte ein medianes PFS von 5,6 Monaten [4]. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass eine Abhängigkeit zum Ki67 besteht: Liegt ein Ki67 $\leq 10\%$ vor, kann auch bei pan-NET ein medianes PFS von 8,0 Monaten erreicht werden [4]. Diese Erkenntnis deckt sich auch mit retrospektiven Daten [5, 6].

PRODIGE-31-REMINET-Studie [7]

Eignet sich Lanreotid als Erhaltungstherapie, um das Intervall bis zum Tumorprogress zu verlängern? Dieser Fragestellung ging die REMINET-Studie nach.

Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines nicht resektablen duodenopankreatischen NET Grad 1–2 bei einem Ki67 $< 20\%$ [7] sowie eine Vorbehandlung mit Chemo- oder zielgerichteter Therapie [7]. Anschließend wurde eine Kohorte mit 120 mg/28 d Lanreotid behandelt. Die Kontrollgruppe erhielt alle 28 Tage ein Placebo. Die Lanreotid-Kohorte erreichte ein medianes PFS von 19,4 Monaten, die Placebogruppe lediglich eines von 7,6 Monaten [7].

Radiologie: Automatisierte Erfassung der hepatischen Tumorlast mittels künstlicher Intelligenz (KI) [8]

Um die Entscheidungsfindung im interdisziplinären Tumorboard bei NET zu unterstützen, wurde ein Analyseprogramm entwickelt, das unter Zuhilfenahme von KI die hepatische Tumorlast bestimmen soll [8]. Die Ergebnisse waren dabei ermutigend. Sie deckten sich mit

Zusammenfassung des Webinars: ENETS 2021 VIRTUAL – die Highlights

den retrospektiv ermittelten Patienten, bei denen noch auf Grundlage von RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) entschieden worden war, ob ein Tumorprogress vorlag oder nicht [8].

Perspektivisch soll dieses Programm an einer großen Dünndarm-NET-Kohorte getestet werden, um durch volumetrische Verfahren einen Tumorprogress schneller und besser erfassen zu können, als das bisher mit den RECIST-Kriterien möglich ist.

Aktuelle Studien in Europa [9]

Im Sommer wird an der Charité mit der Testung des Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) Surufatinib bei NET begonnen. Surufatinib zeigte im asiatischen Raum bereits gute Ergebnisse. Auch der TKI Cabozantinib soll in Deutschland erprobt werden, allerdings in Kombination mit dem Anti-PD-L1-Antikörper Avelumab [9]. Die Ergebnisse für Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Monotherapie waren bisher enttäuschend.

Conclusio des Referenten

- SSA-Monotherapie befindet sich auf dem Zenit.
- Nun auch Evidenz für Hochdosistherapien, Kombinationstherapien, Erhaltungstherapien
- TKI, die noch interessant werden könnten: Cabozantinib und Surufatinib
- Therapieansprechen: Bessere Beurteilung der Tumorlast durch künstliche Intelligenz (Volumetrie)
- Immuntherapie: Bei NET eher als Kombinationstherapie (z. B. mit TKI) denkbar; Daten zur Monotherapie enttäuschend.

Vortrag 2 – ENETS 2021: Highlights Nuklearmedizin (Prof. Dr. med. Samer Ezziddin)

FDG-PET

Die Selektion von Patienten respektive Therapiemaßnahmen bei neuroendokrinen Neoplasien (NEN) mittels FDG-PET-Bildgebung (Fludeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomografie) wird bisher nicht empfohlen, könnte aber zukünftig eine Rolle spielen. In Studien konnte bereits gezeigt werden, dass ein erhöhter Glukosemetabolismus, der mit dem FDG-Tracer darstellbar ist, einen vom Ki67 unabhängigen Risikofaktor darstellt [10]. Hier ist ein metabolisches Grading in Grad 1–3 möglich [10]. Auch ein Einsatz zur Selektion von Patienten für eine Augmentierung der Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) erscheint denkbar.

PRRT

Es ist bekannt, dass die PRRT bei verschiedenen Tumorentitäten dauerhafte Remissionen erreichen kann. Hier sind zum Beispiel rektale NET zu nennen. Die PRRT kommt insbesondere dann zum Einsatz, wenn ein Progress unter SSA stattgefunden hat. Die Responderate liegt etwa bei 20 bis 30 %. Weiterhin besteht die Möglichkeit, die PRRT durch Kombination mit Radiosensitizern wie Capecitabine zu intensivieren. Auch die Möglichkeit einer selektiven internen Radiotherapie (SIRT) nach einer PRRT wurde bereits publiziert [11]. Für die Kombination mit einer Immuntherapie fehlen noch Daten. Des Weiteren wird derzeit die Effektivität einer intraarteriellen Applikation von Lutetium-177 geprüft [12].

Zusammenfassung des Webinars: ENETS 2021 VIRTUAL – die Highlights

Die multizentrische ALLIANCE-A021901-Studie hat noch nicht begonnen, soll aber die PRRT mit Lutetium-Dotatate versus Everolimus (mTOR-Inhibitor) im Hinblick auf das mediane PFS bei bronchialen, nicht resektablen Karzinoiden evaluieren.

Antagonisten versus Agonisten

Lange Zeit wurde bei der Gabe von Radiopharmazeutika vor allem auf Somatostatin-Rezeptor-Agonisten zurückgegriffen, die durch den Subtyp 2 des Somatostatin-Rezeptors (SSR) internalisiert werden und dann den Tumor „von innen“ bestrahlen können. Somatostatin-Rezeptor-Antagonisten werden nicht internalisiert, induzieren aber eine höhere Rezeptordichte, die dann wiederum therapeutisch genutzt werden kann.

So konnte in einem Vergleich zwischen dem für die PRRT üblichen Radiopharmakon Lutetium-Dotatate (SSR-Agonist) und dem Lutetium-gebundenen JR11 (SSR-Antagonist) gezeigt werden, dass der Antagonist eine höhere Tumoranreicherung aufwies als der Agonist [13]. Dies war der Ausgangspunkt für eine größere, multizentrische Phase-I/II-Studie, von der nun einige Ergebnisse vorgetragen wurden [13]. Beachtenswert war hier die hohe Disease Control Rate (DCR) mit 90 % [13]. Nicht zu unterschlagen ist jedoch die recht hohe Toxizität: Die Grad-3/4-Toxizitäten lagen bei 34 % [13]. Die dosimetrisch im gesunden Gewebe gemessenen Werte waren akzeptabel.

Alphastrahler

Alphastrahler stellen eine weitere Option in der Augmentierung der PRRT dar. Eine Arbeitsgruppe aus Indien hat nun eine erste Kohorte vorgestellt, in der Patienten mit NET mit Actinium-Dotatate therapiert wurden [14]. Einige von ihnen hatten zuvor nicht mehr auf die aktuell übliche PRRT angesprochen. In Kombination mit Actinium zeigte sich eine objektive Ansprechrates von 62,5 % [14]. Bei Betrachtung der Toxizität fällt auf, dass keine Grad-3/4-Toxizitäten registriert wurden [14]. Dies erscheint recht unglaubwürdig. Nichtsdestotrotz ist davon auszugehen, dass diese Therapieoptionen zukünftig an Bedeutung gewinnen wird. Insbesondere dann, wenn alle anderen Behandlungsmethoden bereits ausgereizt sind.

Conclusio des Referenten

- Prädiktion des Therapieerfolges respektive Patientenselektion zukünftig eventuell durch Hinzunahme der FDG-PET
- PRRT mit Somatostatin-Rezeptor-Antagonisten: Höhere Tumor-zu-Nontumor-Dosisratio angedeutet
- Alpha-PRRT: ²²⁵Actinium-PRRT lässt ein deutlich höheres Responsepotenzial erwarten.

Vortrag 3 – ENETS 2021: Highlights: Biomarkers und Big Data (Univ.-Prof. Dr. med. univ. Dr. sc. nat. Johannes Haybäck)

Immuntherapie in NET [15]

Vor einigen Jahren hat ein Paradigmenwechsel in der Tumorthherapie stattgefunden: Wurden früher Tumorzellen zielgerichtet angegriffen, besteht nun eher die Tendenz, Immunzellen zu

Zusammenfassung des Webinars: ENETS 2021 VIRTUAL – die Highlights

targetieren und auf diese Weise sekundär die Attackierung der Tumorzellen durch diese herbeizuführen [15]. Es konnte gezeigt werden, dass soft-tissue Sarkome, die sogenannte tertiäre lymphoide Strukturen (TLS) aufwiesen, besser auf eine PD-L1-Blockade mit Pembrolizumab ansprachen [15, 16]. TLS beinhalten insbesondere viele B-Zellen, die eine bessere prädiktorische Aussagekraft als zytotoxische Signaturen in Bezug auf das Overall Survival bei soft-tissue Sarkomen haben [15, 16]. Da Sarkome einige Parallelen zu den NEN aufweisen, sollte die Relevanz B-Zellen auch bei neuroendokrinen Neoplasien nicht unterschätzt werden.

Neue Subkategorien der neuroendokrinen Neoplasien [17]

Die Einteilung der neuroendokrinen Neoplasien erfolgt in NET-Grad 1–3 (G1–G3) sowie in neuroendokrine Karzinome (NEC). NET G1–G2 weisen dabei oft Alterationen in den Genen ATRX, DAXX, MEN1 und ARIDA auf, NEC hingegen in den Genen TP53, RB1, APC, KRAS und BRAF [17].

Wie lassen sich nun NET G3, für die kaum spezifische Biomarker existieren, von NEC unterscheiden? Dafür ist es wichtig zu wissen, dass neuroendokrine Karzinome in NEC mit einem Ki67-Proliferationsindex <55 % und in NEC mit einem Ki67 >55 % subkategorisiert werden können [17]. Neuroendokrine Karzinome mit einer Proliferationsrate >55 % sind mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert [17]. Auch auf molekularer Ebene zeigen sich Unterschiede: NET-Grad-3-Tumoren sind charakterisiert durch eine hohe Expression von SSTR2-5 und RB1 [17]. Mutationen im p53-Tumorsuppressoren sind nicht vorhanden [17]. NEC mit einem Ki67 <55 % hingegen exprimieren deutlich weniger SSTR2-5 und RB1, p53-Mutationen sind selten, können aber vorkommen [17]. SSTR2-5 und RB1 sind in NEC mit einem Ki67 >55 % gar nicht mehr vorhanden, p53 ist häufig mutiert [17].

Räumliche und zeitliche Heterogenität in NET [18]

In der Immunhistochemie lassen sich innerhalb eines neuroendokrinen Tumors Chromogranin-A-positive Areale von Chromogranin-A-negativen Arealen abgrenzen, sodass man dieser Tumorentität durchaus eine räumliche Heterogenität attestieren kann [18]. Genauso verhält es sich beim Ki67-Index [18]. Therapeutische Maßnahmen können darüber hinaus auch eine Heterogenität induzieren, die sich erst nach einiger Zeit manifestiert [18]. Weiterhin erscheint es möglich, dass NET NEC-ähnliche molekulare Eigenschaften adaptieren können, sodass eine erneute Biopsie inklusive Erstellung eines genomischen Profils nötig werden kann [18]. Ein Übergang von NET G1/G2 in einen NET G3 ist möglich, eine Transition in ein neuroendokrines Karzinom ist nach bisherigen Erkenntnissen aber nicht zu erwarten [19].

Biomarker

In diesem Kontext wurde unter anderem über den NETest debattiert. Es handelt sich um einen multigenomischen mRNA-Biomarker, dessen diagnostische Genauigkeit in der Erkennung von NEN auf 99 % beziffert wird [20]. Chromogranin-A-Assays hingegen detektierten neuroendokrine Neoplasien lediglich in 19 bis 33 % [20].

Vasostatin-1 scheint ein geeignetes Frühdiagnostikum nach Resektion zu sein [21]. Chromogranin A, Pankreastatin oder auch Vasostatin-2 haben letztendlich keine klinische Signifikanz in diesem Setting [21].

Zusammenfassung des Webinars: ENETS 2021 VIRTUAL – die Highlights

Auch im Bereich der microRNA wird weitergeforscht: Es konnte gezeigt werden, dass miR-29b-Serumspiegel bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren herunterreguliert sind [22]. Der Marker erlaubt es aber nicht, das klinische Outcome zu präzisieren [22].

Bei Vorliegen eines fortgeschrittenen/metastasierten neuroendokrinen Karzinoms mit einem Ki67 >55 % scheinen zudem hohe Serum-Album-Spiegel und eine geringe Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio mit einem besseren Outcome assoziiert zu sein [23].

Literatur

1. Strosberg J et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors (NETTER-1). *N Engl J Med* 2017;376(2): 125–135
2. Rinke A et al. PROMID Study Group. 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 Oct 1;27(28): 4656–4663. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510. Epub 2009 Aug 24. PMID: 19704057
3. Caplin ME et al. CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014 Jul 17;371(3): 224–233. doi: 10.1056/NEJMoa1316158. PMID: 25014687
4. Pavel M et al. ENETS presentation, 2-25-2021, Best abstracts clinical science
5. Jann H et al. Impact of octreotide long-acting release on tumour growth control as a first-line treatment in neuroendocrine tumours of pancreatic origin. *Neuroendocrinology* 2013;98(2): 137–143. doi: 10.1159/000353785. Epub 2013 Aug 13. PMID: 23797176.
6. Tsoli M et al. The Efficacy Of Above-Level Doses of Long-Acting Somatostatin Analogs for the Management of Patients with Gastroenteropancreatic Tumors, ENETS 2021
7. Lepage C et al., ENETS presentation, 2-25-2021, Best abstracts clinical science
8. Fehrenbach U et al. Automatized hepatic tumor volume analysis of neuroendocrine liver metastases by Gd-EOB MRI – A deep learning model to support multidisciplinary cancer conference decision making, 2-25-2021, Clinical Science Session
9. Grande E. ENETS presentation: Clinical trials in Europe
10. Ezziddin S et al. Prognostic stratification of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms by ¹⁸F-FDG PET: feasibility of a metabolic grading system. *J Nucl Med* 2014 Aug;55(8): 1260–1206. doi: 10.2967/jnumed.114.137166. Epub 2014 May 29. PMID: 24876204
11. Braat A et al. Additional hepatic ¹⁶⁶Ho-radioembolization in patients with neuroendocrine tumours treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE; a single center, interventional, non-randomized, non-comparative, open label, phase II study (HEPAR PLUS trial). *BMC Gastroenterol* 2018;18: 84. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0817-8>
12. Ebbers SC et al. Intra-arterial versus standard intravenous administration of lutetium-177-DOTA-octreotate in patients with NET liver metastases: study protocol for a multicenter, randomized controlled trial (LUTIA trial). *Trials* 2020;21: 141. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3888-0>
13. Wild D et al. ENETS 2021. New tracers and combinations and sequential therapies
14. Ballal S et al. Broadening horizons with ²²⁵Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety. *Eur J Nucl Med Mol*

Zusammenfassung des Webinars: ENETS 2021 VIRTUAL – die Highlights

Imaging. 2020 Apr;47(4):934-946. doi: 10.1007/s00259-019-04567-2. Epub 2019 Nov 10. PMID: 31707430.

15. Fridmann W et al. ENETS 2021. Immunotherapy in cancer – How to apply immunotherapy in NET
16. Petitprez F et al. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma. Nature 2020 Jan;577(7791): 556–560. doi: 10.1038/s41586-019-1906-8. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31942077
17. Milione M et al. ENETS 2021. New subcategories of NENs: Update of WHO and markers
18. Cros J et al. ENETS 2021. Spatial and temporal heterogeneity in NET
19. Apositolidis L et al. ENETS 2021. Is the transition from NET to NEC-like clinically relevant?
20. Malczewska A et al. ENETS Poster 2021. Diagnostic Effectiveness of Chromogranin A und Multigene Liquid Biopsy (NETest) in Neuroendocrine Neoplasia: A Prospective Comparative Evaluation of Monoanalyte and Multianalyte Biomarker Efficacy
21. Andreasi V et al. ENETS Poster 2021. Vasostatin-1 as pancreatic neuroendocrine tumor (PanNET) biomarker: A comparison between preoperative and postoperative measurements
22. Özdirik B et al. ENETS Poster 2021. miR-29b serum levels are downregulated in patients with neuroendocrine tumors
23. Colombo E et al. ENETS Poster 2021. Baseline albumin and neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictive biomarkers of response to platinum-based therapy in patients with highly proliferative neuroendocrine tumors

Zusammenfassung des Webinars: ENETS 2021 VIRTUAL – die Highlights

Frage 1:

Welches Patientenkollektiv wurde in der NETTER-1-Studie betrachtet?

- Patienten mit Midgut- oder Pankreas-NET
- Midgut-NET, die unter SSA-Therapie progredient waren
- G1-/G2-NET-Patienten
- NET-Patienten, die bereits mit PRRT behandelt worden waren
- Patienten mit Hindgut-NET

Frage 2:

Was war der primäre Endpunkt der CLARINET-Forte-Studie?

- Median PFS
- OS
- ORR
- DCR
- QoI

Frage 3:

Welche TKI wir zurzeit nicht für eine potenzielle Anwendung in NET untersucht?

- Cabozantinib
- Surufatinib
- Cabozantinib + Avelumab
- Sorafinib
- Lenvatinib

Frage 4:

FDG-PET könnte in der Zukunft eine Rolle spielen für ...

- metabolisches Grading von NET.
- pathologisches Grading von NET.
- WHO-Klassifikation von NET.
- ENETS-Klassifikation von NET.
- TNM-Staging von NET.

Frage 5:

Für welche Kombinationstherapie mit PRRT existieren bisher noch keine Daten?

- Radiosensitizer
- Chemotherapie
- SIRT
- TKI
- Immuntherapie

Zusammenfassung des Webinars: ENETS 2021 VIRTUAL – die Highlights

Frage 6:

Welcher Ligand wird aktuell hauptsächlich bei der Gabe von Radiopharmaka verwendet?

- Somatostatin-Agonist
- Somatotropin-Agonist
- Somatotropin-Antagonist
- Somatostatin-Antagonist
- GH-Antagonist

Frage 7:

Tertiäre lymphoide Strukturen beinhalten besonders viele ...

- B-Zellen.
- Thrombozyten.
- Erythrozyten.
- T-Zellen.
- dendritische Zellen.

Frage 8:

Welche der folgenden Aussagen über die Transition von NET zu NEC-like trifft nicht zu?

- NET and NEC unterscheiden sich bzgl. molekularer Charakteristika und Behandlung.
- Therapeutische Maßnahmen können Transitionen hervorrufen.
- Eine Transition von NET G1/G2 zu NEC G3 ist möglich.
- Die Transition ist Gegenstand aktueller Forschung.
- Ein Übergang von NET G1/G2 zu NET G3 ist möglich.

Frage 9:

Welche der folgenden Aussagen über die neuen WHO-Subkategorien von NEN trifft nicht zu?

- NET G3 und NEC G3 unterscheiden sich nicht auf molekularem Level.
- NEC wurde neu unterteilt in die zwei Subkategorien: NEC <55 % and NEC >55 %.
- Der Ki67-Cut-off bei 55 % erlaubt eine Abschätzung des klinischen Outcome von NEC.
- NEN können in die Subkategorien NET G1, G2, G3 und NEC eingeteilt werden.
- Zur Klärung der molekularen Eigenschaften von NET G3 werden weitere Studien benötigt.

Frage 10:

Wie hoch wird die Genauigkeit des NETest eingeschätzt?

- 19 %
- 99 %
- 30 %
- 55 %
- 85 %