

LA TERAPIA MEDICA DEI TUMORI NEUROENDOCRINI

I tumori neuroendocrini (NET) costituiscono un gruppo di neoplasie endocrine a insorgenza multidistrettuale, a comportamento biologico variabile e di riscontro relativamente infrequente. L'aumento progressivo del numero dei casi diagnosticati impone una maggiore attenzione all'endocrinologo clinico nei riguardi di questa patologia, fino ad un recente passato confinata in ambito superspecialistico. Benchè il trattamento chirurgico, allo stato attuale delle conoscenze e degli strumenti terapeutici, rappresenti il trattamento primario, la terapia medica ha acquisito grande importanza per il controllo della progressione della malattia. Inoltre, i progressi dovuti alla disponibilità degli analoghi della somatostatina ed alla terapia radiorecettoriale rendono possibile un ulteriore miglioramento delle prospettive terapeutiche.

Alla luce di queste considerazioni verranno messe a fuoco, seguendo un approccio pratico e basato sulle evidenze, le attuali possibilità terapeutiche non chirurgiche nei pazienti affetti da NET.

STRUMENTI PER LA TERAPIA MEDICA

- **Analoghi della somatostatina**
- **α -interferone (α -INF)**
- **Terapia combinata α -INF + Analoghi della somatostatina**
- **Chemioterapia**
- **Bio-chemioterapia**
- **Terapia radiometabolica con analoghi radiomarcanti della somatostatina**

1) Analoghi della somatostatina

Dopo l'introduzione dell'octreotide, capostipite degli analoghi della somatostatina, questi farmaci sono diventati sempre più importanti nel trattamento dei pazienti affetti da NET. Presupposto per il loro impiego clinico è la dimostrazione della presenza nel tessuto neoplastico dei singoli pazienti dei recettori della somatostatina (dimostrabile nell' 80-90% dei tumori). Ciò può essere ottenuto in vitro sul pezzo operatorio, mediante immunoistochimica o RT-PCR qualitativa-quantitativa, oppure in vivo, attraverso metodiche di imaging quali l'Octreoscan. Infatti, i tumori primitivi o le metastasi che esprimono recettori di tipo 2 e 5 della somatostatina sono ben visualizzabili scintigraficamente dopo la somministrazione di analoghi radiomarcanti (^{111}In -pentreotide).

La maggior parte degli analoghi a lunga durata d'azione disponibile per uso

clinico (Octreotide e Lanreotide) è in grado di legare con alta affinità i recettori sst2 e sst5 della somatostatina, controllando l'ipersecrezione ormonale dei tumori neuroendocrini ed esercitando un'azione antiproliferativa di variabile efficacia. Sono in fase di sperimentazione nuovi analoghi (SOM 230 - Pasireotide - in fase di sperimentazione II) dotati delle caratteristiche di ligandi 'quasi universali' e in grado di legarsi validamente ai recettori sst1, 2, 3 e 5.

Indicazioni al trattamento con analoghi della somatostatina:

- pazienti sintomatici per sindromi correlate alla ipersecrezione endocrina
- pazienti con malattia metastatica in progressione (anche in assenza di sindrome clinica)
- pazienti esposti al rischio di "crisi da carcinoide"

La risposta alla terapia viene classificata come:

1. risposta sintomatica: riduzione dei sintomi ipersecretivi o da produzione ormonale e, nei pazienti con tumori neuroendocrini non funzionanti, riduzione dei sintomi legati alla presenza della massa tumorale, con conseguente miglioramento della qualità della vita.
2. risposta biochimica: riduzione > 50% del livello dei markers tumorali rispetto ai valori iniziali.
3. risposta obiettiva: valutata secondo i criteri dell'OMS e secondo i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) per la risposta alla terapia nei tumori solidi:
 - completa
 - parziale
 - malattia stabile
 - progressione della malattia

Aspetti pratici della terapia con Analoghi:

Octreotide:

La somministrazione avviene inizialmente mediante iniezione sottocutanea ogni 8 ore, con posologia che varia fra 100 e 500 µg, ed usualmente è di 150 µg per 3 volte al giorno.

Prima di utilizzare la formulazione i.m. degli Analoghi a lunga durata d'azione (Octreotide LAR - Lanreotide Autogel) è opportuna una fase di induzione di 3-7 giorni con octreotide s.c. allo scopo di testare la tollerabilità al trattamento. Inoltre, per raggiungere rapidamente livelli terapeutici efficaci del farmaco, la somministrazione di octreotide s.c. dovrebbe essere continuata per circa 14 giorni dopo la prima iniezione dell'Analogo a lunga durata d'azione.

Nei pazienti in trattamento che devono essere sottoposti a procedure invasive l'octreotide permette di prevenire le "crisi da carcinoide" somministrando un bolo supplementare di 250-500 ug s.c 1-2 ore prima della procedura.

Effetti collaterali degli Analoghi della somatostatina:

Possono comparire entro alcune ore dalla prima iniezione s.c., sono dose-dipendenti e regrediscono spontaneamente entro le prime settimane di trattamento.

- Frequenti: nausea, crampi addominali, feci molli, flatulenza e lieve steatorrea
- Occasionali: dolore locale ed eritema nel sito di iniezione, alterata tolleranza glucidica, diabete mellito conclamato.
- Calcolosi della colecisti (evento frequente sul lungo periodo)

Follow up dei pazienti in trattamento con Analoghi della somatostatina:

- Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3 mesi.
- In caso di stabilità della malattia: esame TC e/o Ecografia ogni 6 - 12 mesi.
- In caso di malattia in progressione: gli esami radiologici dovrebbero essere effettuati ogni 3 mesi fino alla stabilizzazione clinica e radiologica (quadro invariato in 2 controlli consecutivi).
- I markers tumorali (Cromogranina A [CgA] sierica) vanno ripetuti ogni 6 mesi. L'acido 5-OH-indol acetico (5-HIAA) urinario, previa adeguata dieta, va eseguito con analoga periodicità nei pazienti affetti da carcinoide. Nei pazienti con NET pancreatico è necessario controllare nel tempo il peptide principale secreto (Insulina, Gastrina, Polipeptide Pancreatico, Glucagone).

Ruolo dell'Octreoscan:

- **Selezionare** i pazienti con tumori neuroendocrini che esprimono recettori della somatostatina (vedi nota 40 Aifa)
- **Diagnosticare** le lesioni primitive e metastatiche
- **Predire** la risposta al trattamento con analoghi della somatostatina
- **Valutare** gli effetti della chirurgia, radioterapia, chemioterapia e bioterapia
- **Rilevare** le recidive di malattia

Per ottenere immagini scintigrafiche ottimali nei pazienti in terapia cronica, è necessario sospendere il trattamento con octreotide nei seguenti tempi:

- nei pazienti trattati con octreotide s.c., il trattamento deve essere sospeso 24 h prima della scintigrafia, e può essere ripreso 6 h dopo l'iniezione di Octreoscan.
- nei pazienti trattati con octreotide LAR, la scintigrafia deve essere eseguita subito prima della successiva somministrazione del farmaco.

Nuove prospettive:

1. disponibilità di farmaci dal più semplice utilizzo e dalla più prolungata durata d'azione, importanti per la storia naturale di queste malattie che impone al paziente una terapia spesso protratta nel tempo;
2. utilizzo di nuove molecole con diverso meccanismo di azione (quali il RAD 001, inibitore dell'mTOR dotato di attività antiproliferativa e antiangiogenetica, fase II di sperimentazione clinica).

3. utilizzo degli Analoghi come farmaci radiomarcanti nella terapia delle neoplasie endocrine che esprimono i recettori della somatostatina;
4. Utilizzo degli Analoghi come vettori di farmaci citotossici, applicando una chemioterapia guidata in grado di attuare un'azione mirata con massimo effetto tossico sulla cellula neoplastica.

2) α -interferone

Questo farmaco è in grado di stimolare le cellule natural killer, di controllare la secrezione ormonale, i sintomi clinici e la crescita tumorale.

Il meccanismo d'azione dell' α -IFN è riferibile a:

- blocco del ciclo cellulare nelle fasi G0 e G1
- riduzione del mRNA per gli ormoni e per i fattori di crescita;
- stimolazione generale del sistema immunitario;
- induzione di reazioni fibrotiche all'interno del tessuto tumorale;
- inibizione dell'angiogenesi.

In numerosi trials sono state impiegate dosi piuttosto elevate e con risultati discordanti (la dose raccomandata è attualmente 3-9 MU 3 volte la settimana). L'effetto terapeutico non migliora aumentando le dosi, mentre gli effetti collaterali diventano rilevanti. Sono descritte 5 classi di interferoni ma attualmente la maggior parte dei casi viene trattato con α -IFN o la forma ricombinante α -IFN-2b (Intron A), registrata per il trattamento dei carcinoidi maligni in molti paesi europei. In futuro verranno introdotte formulazioni di α -IFN ricombinante a lunga durata d'azione, come l'IFN peghilato (disponibile, ma ancora privo della autorizzazione ministeriale per questo tipo di impiego), che miglioreranno la compliance del paziente e, forse, ridurranno gli effetti collaterali.

Da una serie di studi, pubblicati prevalentemente dal gruppo di Öberg di Uppsala, emerge che la percentuale di risposta biochimica si aggira intorno al 44%, mentre la risposta tumorale è di circa l'11%. La stabilizzazione della malattia può essere raggiunta nel 35% dei casi. La progressione di malattia si osserva nel 15-20% dei soggetti trattati. La durata della risposta tumorale varia nei diversi trials, con una mediana collocabile intorno ai 32 mesi.

Effetti collaterali: sono costituiti da sintomi simil-influenzali, eventi autoimmuni (quali la tiroidite autoimmune) ed alterazioni della crasi ematica.

3) Terapia combinata α -INF + Analoghi della somatostatina

Diversi trials hanno riportato un effetto sinergico dell'associazione tra α -INF e analoghi della somatostatina. Lanreotide e Octreotide sono stati infatti proficuamente impiegati, in associazione all'interferone, per il trattamento dei NET a basso grado istologico o in presenza di sindrome tumore-dipendente. Con la terapia in associazione appare possibile posporre il problema della tachifilassi, che frequentemente si osserva utilizzando gli analoghi della somatostatina da soli.

4) Chemioterapia

L'utilizzo dei farmaci antiblastici ha il suo razionale d'impiego nei NET a grado intermedio od elevato di aggressività. Tuttavia, le esperienze cliniche sul ruolo della chemioterapia adiuvante nei NET sono poche e non conclusive. In accordo con le caratteristiche clinico-biologiche del tumore, è possibile (ma tale dato deve essere verificato) che il trattamento riduca il rischio di ripresa di malattia nelle neoplasie ad alto grado di malignità dopo l'exeresi radicale del tumore.

La chemioterapia può essere utilizzata per il:

- controllo della crescita tumorale
- controllo del rilascio di molecole ad azione biologica
- controllo della sindrome tumore-correlata

L'attività dei chemioterapici a disposizione è limitata in termini di risposta obiettiva, ma è più soddisfacente quando si consideri il beneficio clinico e la riduzione in frequenza ed intensità degli episodi sindromici legati all'autonomizzazione dell'increzione ormonale.

L'utilizzo di farmaci antiblastici è indicato nei NET a grado intermedio od elevato di aggressività (> Ki67), cioè in quelle neoplasie che la classificazione della WHO definisce 'carcinomi scarsamente differenziati'.

Monochemioterapia

Le terapie basate su un singolo agente chemioterapico hanno mostrato, globalmente, un'insoddisfacente percentuale di risposta obiettiva, variante dal 20 al 25%. La streptozotocina esercita l'effetto citotossico principalmente a livello delle cellule beta delle isole pancreatiche e pertanto il suo impiego è suggerito nei NET pancreatici. Il 5-fluorouracile (5-FU) è consigliato nei tumori del tratto GEP e la sua tollerabilità è molto soddisfacente.

Polichemioterapia

Gli schemi prevedono l'utilizzo della Streptozotocina+5-Fluorouracile o dell'Etoposide+Cisplatino.

Data la lenta evolutività di queste neoplasie, la chemioterapia deve essere riservata ai soli pazienti in cui sia documentata una chiara evoluzione di malattia.

Nelle neoplasie ben differenziate ad origine dal tratto gastroenteropancreatico, che rappresentano la maggioranza dei NET, bisogna distinguere tra le forme ad origine intestinale o pancreatiche. Per le forme pancreatiche l'impiego di streptozotocina, associata a 5-Fluorouracile o Adriamicina, rappresenta uno standard terapeutico in grado di garantire tassi di risposta pari a circa il 40%. Al contrario, nelle forme a origine intestinale l'impiego di simili regimi è scarsamente soddisfacente perché non consente di ottenere tassi di risposta superiori al 15%.

5) Bio-chemioterapia:

L' α -interferone si è dimostrato in grado di contrastare la crescita dei carcinoidi metastatici e, pertanto, si è proposto il suo utilizzo in associazione con i chemioterapici risultati già attivi come singoli agenti.

E' stata studiata in particolare la combinazione 5-FU più α -IFN nei carcinoidi e nei tumori pancreatici avanzati. Risposte obiettive sono state dimostrate nel 13% dei casi, con risposte biochimiche che si assestano sul 36% circa dei pazienti trattati.

6) Terapia radiometabolica con analoghi radiomarcanti della somatostatina

Come già detto, i cinque sottotipi di recettore per la somatostatina che sono stati clonati e parzialmente caratterizzati sono in grado di legare gli analoghi della somatostatina con elevata affinità. La marcatura di questi peptidi con radionuclidi beta-emettitori o con emettitori di elettroni Auger consente pertanto di effettuare una terapia radiorecettoriale. Gli analoghi marcati con isotopi beta-emettitori, quali Ittrio-90 (^{90}Y -DOTATOC) e Lutezio (^{177}Lu -DOTA-octreotate) hanno le caratteristiche più idonee al trattamento di NET o di loro secondarietà non suscettibili di terapia chirurgica.

Nella pratica clinica viene usualmente utilizzato il ^{90}Y , un nuclide radioattivo che emette soltanto particelle α , non emette radiazioni α , e viene somministrato per via endovenosa. Il farmaco si localizza selettivamente nel tessuto bersaglio, perché legato a molecole recettorialmente attive, ed il campo di radiazioni attorno al paziente è relativamente trascurabile. La maggior parte del farmaco viene eliminata per via urinaria: l'eliminazione è massima nelle prime 12 ore dopo la somministrazione e diventa trascurabile dopo 48-72 ore.

La posologia media è 75 mCi, dose massima di attività cumulativa 200-350 mCi, con 3-4 cicli terapeutici intervallati ogni 6-9 settimane seguiti da una valutazione clinica e morfologica.

Viene raccomandato al paziente, dopo la dimissione dalla Medicina Nucleare, di non aver contatti ravvicinati e prolungati con bambini e donne in stato di gravidanza, accorgimenti simili a quelli per i pazienti sottoposti a terapia radiometabolica con I131 per carcinoma differenziato della tiroide

Gli analoghi "caldi" determinano, sulla base delle serie attualmente pubblicate:

Stabilizzazione della malattia nel 60% dei casi

Regressione del tumore nel 20%

Effetti collaterali principali: a carico dei reni e del midollo osseo (il rischio di tossicità renale legato al trattamento può essere almeno in parte controllato con l'infusione contemporanea di soluzioni di aminoacidi).

Il ^{177}Lu -DOTA-octreotate possiede una bassa energia e un limitato ambito di penetrazione (circa 2 mm) uniti a una lunga emivita (6.7 giorni). Se comparato con ^{90}Y -DOTATOC il rilascio della dose appare maggiore nelle piccole lesioni. Ha dato ottimi risultati (viene riportata una risposta obiettiva nel 39% circa dei casi) negli studi preliminari di fase 1.

La combinazione di ^{90}Y -DOTATOC e ^{177}Lu -DOTA-octreotate appare il miglior modo di trattare i NET: la scelta dovrebbe privilegiare lo ^{90}Y -DOTATOC nei tumori di dimensioni maggiori, mentre il ^{177}Lu -DOTA-octreotate appare più idoneo per tumori con piccole dimensioni.

I Centri di Medicina Nucleare che attuano il trattamento con questi radiofarmaci sono pochi, ma almeno un centro cui afferire è presente nelle diverse macroregioni italiane.

Al fine di una ottimale utilizzazione delle risorse terapeutiche, la multidisciplinarietà nella gestione dei NET è essenziale e l'endocrinologo deve saper aggregare i vari specialisti e diventare un punto di riferimento nella gestione del paziente. Queste neoplasie endocrine, se precocemente identificate e adeguatamente curate e seguite, possono fornire grosse opportunità di guarigione o di stabilizzazione della malattia.

Bibliografia Essenziale

- 1) K Öberg, L. Kvols, M Caplin, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Annals of Oncology* 2004; 15: 966-973
- 2) J K Ramage, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54:1-16
- 3) U Plöckinger et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumours. Consensus Statement European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) *Neuroendocrinology* 2004; 80:394-424
- 4) J C Reubi Peptide Receptors as Molecular Targets for Cancer Diagnosis and Therapy. *Endocrine Reviews* 2003; 24(4):389-427
- 5) J M Zuetenhorst, B G Taal. Metastatic Carcinoid Tumors: A Clinical Review *The Oncologist* 2003; Vol. 10, No. 2, 123-131