

## LA TERAPIA NON CHIRURGICA DEI TUMORI NEUROENDOCRINI IN PROGRESSIONE

### INTRODUZIONE

La gestione terapeutica dei tumori neuroendocrini (NET) che assumono comportamento aggressivo resta non completamente definita. L'intervento chirurgico rappresenta il momento fondamentale, ma spesso queste neoplasie e le loro secondarietà non sono suscettibili di exeresi radicale. Pertanto, la messa a punto di una strategia terapeutica integrata riveste, nei pazienti non suscettibili di chirurgia, grande importanza ai fini sia del controllo della malattia sia della qualità di vita dei pazienti.

### ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA (SA)

**Presupposto per l'impiego clinico** è la presenza nel tessuto neoplastico di recettori della somatostatina (SSTR), la cui espressione è 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 o la PET con <sup>68</sup>Gallio DOTANOC. Gli analoghi a lunga durata d'azione disponibili per uso clinico (Octreotide e Lanreotide) legano con alta affinità i recettori SSTR<sub>2</sub> e SSTR<sub>5</sub>, controllando l'ipersecrezione ormonale ed attuando una azione anti-proliferativa di vario grado.

Le **indicazioni** per gli SA sono:

- pazienti sintomatici con sindromi correlate all'ipersecrezione endocrina;
- pazienti esposti al rischio di "crisi da carcinoide" (come in caso di procedure invasive);
- pazienti con malattia metastatica in progressione, anche in assenza di sindrome clinica.

Il PROMID, studio di fase IIIb prospettico, randomizzato e controllato in doppio cieco vs placebo, ha coinvolto 18 centri in Germania arruolando dal 2001 al 2008 42 pazienti trattati con Octreotide LAR (30 mg/28 gg) e 43 seguiti con placebo. Endpoint primario è stato il tempo alla progressione, valutato mediante CT e/o MRI con lettura centralizzata in cieco; endpoints secondari sono stati la sopravvivenza globale, la risposta obiettiva, biochimica (cromogranina-A, CgA) ed il controllo sintomatologico. L'Octreotide LAR ha prolungato significativamente il tempo libero da progressione nei pazienti con NET ben differenziati metastatici del midgut, con riduzione del 66% (p = 0.000072) del rischio di progressione tumorale rispetto al placebo. In termini di risposta obiettiva (WHO), il vantaggio primario è stato la stabilizzazione della malattia (66.7% dei pazienti trattati con octreotide LAR vs il 37.2% dei pazienti in placebo) presente sia nei pazienti con NET funzionante che non-funzionante.

Dati preliminari relativi a 160 pazienti con NET non funzionanti trattati con SA, in corso di analisi da parte del Gruppo Multicentrico Italiano NET Management, hanno evidenziato stabilizzazione obiettiva nel 60% dei casi, consolidamento clinico nel 36% e stabilizzazione biochimica nel 41%. Posologie più elevate e somministrazioni più ravvicinate hanno permesso un migliore controllo biochimico e clinico ed il rallentamento nella progressione di malattia.

**Effetti collaterali degli SA.** Possono comparire entro alcune ore dalla prima iniezione sottocutanea, 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 nel lungo periodo).

**Follow-up.** Per i pazienti in trattamento con SA si consigliano:

- anamnesi ed esame obiettivo ogni 3 mesi;
- in caso di malattia stabilizzata: TC e/o ecografia ogni 6-12 mesi;
- in caso di malattia in progressione: esami radiologici ogni 3 mesi fino alla stabilizzazione clinica e radiologica (quadro invariato in 2 controlli consecutivi);
- dosaggio dei markers tumorali ogni 6 mesi:
  - in tutti: CgA serica;
  - nei pazienti affetti da carcinoide: acido 5-idrossi-indol-acetico urinario (5-HIAA, previa adeguata dieta);
  - nei pazienti con NET pancreatico: il peptide principale secreto (insulina, gastrina, polipeptide pancreatico, glucagone).

**Octreoscan.** Il suo ruolo è:

- diagnosticare le lesioni primitive e metastatiche;
- selezionare i pazienti con NET che esprimono SSTR e predire la risposta al trattamento;
- valutare gli effetti di chirurgia, radioterapia, chemioterapia e bioterapia;
- evidenziare le recidive di malattia.

Nei pazienti in terapia cronica è necessario sospendere il trattamento con SA

- in caso di somministrazione sottocute, la terapia deve essere sospesa cinque giorni prima della scintigrafia e può essere ripresa 6 h dopo l'iniezione del tracciante;
- nei pazienti trattati con SA long-acting, la scintigrafia deve essere eseguita (subito) prima della successiva somministrazione del farmaco.

**Nuovi SA.** Il SOM230 (**pasireotide**) è un SA che ha la caratteristica di legare con elevata affinità 4 dei 5 sottotipi di SSTR: raffrontato con octreotide, il suo profilo di legame recettoriale rivela un'affinità 30-40 volte superiore per SSTR<sub>1</sub> e SSTR<sub>5</sub>, cinque volte

superiore per SSTR<sub>3</sub> e 2-5 volte superiore per SSTR<sub>2</sub> umani. Pasireotide è in corso di valutazione in trial clinici di fase II-III. Promette di essere efficace nella stabilizzazione di carcinomi neuroendocrini in progressione non responsivi ad altri trattamenti. Il primo studio di fase II condotto su pazienti con NET ha valutato soggetti affetti da carcinoma neuroendocrino ileale in fase metastatica e con sindrome carcinoide non controllata dall'octreotide LAR: il 27% dei pazienti ha risposto alla terapia. Il SOM230 potrebbe essere impiegato anche nei NET negativi all'octreoscan, per mancata espressione degli SSTR<sub>2</sub> e SSTR<sub>5</sub>, e nei pazienti divenuti resistenti alla terapia.

### **DOPAMINO-AGONISTI E DOPASTATINE**

I farmaci dopaminergici, o dopamino-agonisti, si sono dimostrati idonei a controllare secrezione ormonale e proliferazione cellulare in diversi tumori ipofisari e a svolgere un ruolo anche in tumori endocrini extra-ipofisari, sia benigni che maligni. Questi farmaci agiscono attraverso 5 sottotipi recettoriali (D<sub>1</sub>-D<sub>5</sub>), suddivisi in due gruppi: D<sub>1</sub> e D<sub>5</sub> con funzione stimolatoria e D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> con funzione generalmente inibitoria.

Le evidenze sul ruolo nel controllo della crescita tumorale in alcuni tumori endocrini sia dei recettori della dopamina e dei dopamino-agonisti sia della somatostatina e degli SA, hanno stimolato lo sviluppo di molecole, denominate Dopastatine, capaci di legare contemporaneamente il recettore D<sub>2</sub> della dopamina ed uno o entrambi i recettori SSTR<sub>2</sub> ed SSTR<sub>5</sub> della somatostatina. Diversi studi preclinici hanno evidenziato che le dopastatine sono più efficaci del dopamino-agonista e dell'SA (ed anche della loro associazione) nell'inibire la secrezione ormonale nei tumori ipofisari GH- e PRL-secerenti.

### **INTERFERONE ALFA (α-IFN)**

Il farmaco è in grado di stimolare le cellule *natural killer* e di controllare la secrezione ormonale, i sintomi clinici e la crescita tumorale. Il meccanismo d'azione dell'α-IFN è l'arresto del ciclo cellulare nelle fasi G<sub>0</sub> e G<sub>1</sub>, la riduzione dell'mRNA per ormoni e fattori di crescita, la stimolazione generale del sistema immunitario, l'induzione di reazioni fibrotiche all'interno del tessuto tumorale e l'inibizione dell'angiogenesi.

Nei NET sono state utilizzate dosi elevate di α-IFN con risultati discordanti; al momento la dose consigliata è 3-9 MU per tre volte/settimana. L'effetto terapeutico non migliora aumentando le dosi, mentre gli effetti collaterali divengono rilevanti.

Nella terapia dei NET si ritiene che l'α-IFN non abbia un ruolo adiuvante, a causa della tossicità e dell'attività minima, confermata da un recente studio di fase II, che ha utilizzato l'IFN-α2b in forma pegilata come braccio di controllo verso l'agente anti-angiogenetico più noto, il bevacizumab.

### **TERAPIA COMBINATA: α-IFN + SA**

Numerosi trials hanno ottenuto un effetto sinergico dall'associazione delle due categorie di farmaci: in particolare, lanreotide ed octreotide sono stati efficacemente utilizzati in associazione all'IFN per il trattamento dei NET a basso grado istologico od in presenza di una sindrome tumore-dipendente. Sembra inoltre possibile procrastinare il problema della tachifilassi, che si rileva sovente impiegando gli SA da soli.

**AGENTI A BERSAGLIO MOLECOLARE: anti-angiogenetici e inibitori di mTOR**

Negli ultimi tre anni sono stati pubblicati 5 studi di fase II, due con inibitori di mTOR (temsirolimus ed everolimus) e tre con agenti anti-angiogenetici (endostatina, bevacizumab e sunitinib). Questi studi hanno parecchi limiti:

- ridotto campione di pazienti;
- inclusione di NET di basso grado;
- eterogeneità della popolazione arruolata (tutti, tranne uno, arruolavano pazienti con NET pancreatici, carcinoidi extra-pancreatici e primitivo ignoto, e lo stato radiologico di base del tumore era eterogeneo);
- l'indice di proliferazione (Ki67) non rappresentava un criterio di inclusione, né era riportato nei risultati (eccetto che per un piccolo gruppo di pazienti nello studio con everolimus);
- né per l'inclusione nello studio né per la valutazione dei risultati veniva considerato il trattamento con SA (precedente o in corso);
- percentuale di risposte secondo criteri RECIST come endpoint primario.

Uno studio multicentrico internazionale di fase II con l'utilizzo di everolimus (RAD001) in pazienti con carcinoma neuroendocrino del pancreas progressivo dopo precedente chemioterapia (RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors: RADIANT-1 trial) ha arruolato 160 pazienti in due bracci: nel primo 115 pazienti venivano trattati con il solo everolimus, nel secondo 45 pazienti erano trattati con la combinazione everolimus + octreotide LAR. La popolazione era più omogenea di quella degli studi summenzionati di fase II in termini di stato radiologico basale (tutti in progressione) e sito di origine del tumore, ma mancano i dati sul grado di differenziazione, l'indice di proliferazione e la loro relazione con i risultati clinici. La progression free survival (PFS) in favore del braccio combinato (12.9 verso 9.3 mesi) ha rafforzato l'ipotesi preclinica di un possibile sinergismo di azione tra everolimus ed octreotide.

Sono in corso studi multicentrici internazionali di fase III con sunitinib ed everolimus. Uno studio in doppio cieco di sunitinib verso placebo è stato recentemente chiuso per chiaro beneficio sul PFS in favore del sunitinib. Si attendono i risultati di due studi di fase III con everolimus placebo-controllati in cui è stato recentemente completato l'arruolamento.

I NET rappresentano un modello adeguato per lo studio di farmaci che hanno come bersaglio l'angiogenesi. Negli ultimi decenni è infatti emerso che alcuni recettori tirosin-chinasici (RTK) sono collegati a varie vie di trasduzione del segnale che regolano processi critici per lo sviluppo del tumore, la sua crescita e l'angiogenesi. Attualmente sono in fase di sperimentazione più di 40 inibitori del recettore (R) del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).

**Sunitinib (SUN).** È un inibitore tirosin-chinasico multitarget orale, che agisce in prevalenza contro VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, Platelet Derived Growth Factor (PDGF)R-α e ha attività anti-proliferativa ed anti-angiogenetica. È registrato come farmaco di prima linea per la terapia del carcinoma renale ed in seconda linea (dopo Imatinib) per la te-

rapia dei tumori stromali gastro-intestinali (GIST). In uno studio di fase I su 28 pazienti con diversi tipi di cancro, due di quattro con carcinoma neuroendocrino hanno risposto al trattamento. È stato pertanto intrapreso uno studio di fase II su 109 pazienti con NET enteropancreatici avanzati: sono state osservate risposte parziali nel 13% dei NET pancreatici e nel 5% dei NET intestinali, con alta percentuale di stabilità e buona tollerabilità. Il VEGFR-3 circolante è risultato un buon marcatore di attività biologica del SUN e l'IL-8 circolante un potenziale predittore di risposta. La tossicità più frequente è risultata l'astenia, mentre le principali tossicità di grado 3 sono state ipertensione, linfopenia e neutropenia. Sulla base di questi risultati, è stato iniziato uno studio multicentrico randomizzato di fase III, che ha confrontato SUN (37.5 mg/die ininterrottamente) versus placebo in pazienti con carcinoma neuroendocrino pancreatico ben differenziato avanzato in progressione. Obiettivo dello studio era evidenziare un 50% di differenza in PFS tra i due bracci. Era previsto l'arruolamento di 340 pazienti, ma lo studio è stato chiuso in anticipo su raccomandazione di un Data Monitoring Committee indipendente per il vantaggio statisticamente rilevante a favore del SUN.

**Sorafenib (SOR).** È un ulteriore inibitore multitarget orale che, in aggiunta, blocca la proteina chimerica RET/PTC. È registrato per la terapia in seconda linea nel carcinoma renale avanzato ed in prima linea nell'epatocarcinoma non trattabile chirurgicamente. Il suo effetto è complesso: esperienze nell'epatocarcinoma indicherebbero la via metabolica Raf/MEK/ERK, mentre nel carcinoma renale e nel microcitoma polmonare appare predominante l'attività anti-angiogenetica. Nel 2005 è iniziato uno studio multicentrico internazionale di fase II, che ha valutato il SOR (400 mg x 2 /die ininterrottamente) in pazienti con NET metastatico in progressione. L'obiettivo primario era la risposta tumorale secondo i criteri RECIST. I risultati relativi a 93 pazienti (43 pancreatici e 50 intestinali) sono stati presentati al congresso 2007 dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO): il farmaco ha rivelato beneficio limitato (risposta parziale in non più del 10% dei casi) con elevata tossicità (nel 50% dei pazienti tossicità di grado 3-4, con rash cutaneo, astenia e disturbi gastrointestinali). Infine, all'ASCO 2009 è stato presentato uno studio di fase II in pazienti con NET metastatico che valuta la farmacocinetica e la farmacodinamica di SOR in combinazione con ciclofosfamide metronomica.

**Vatalanib (VAT).** È un potente inibitore di VEGFR-1 e VEGFR-2. All'ASCO 2008 sono state presentate due comunicazioni sul VAT nei NET. Tra 20 pazienti con NET enteropancreatici avanzati in progressione, il 50% ha raggiunto stabilità del tumore (prolungata per un anno in un quarto di questi), mentre il 35% ha sospeso il trattamento per tossicità.

**Tossicità.** Gli effetti collaterali più frequenti associati a SUN, SOR e VAT sono astenia, diarrea, nausea, anoressia, ipertensione, rash cutaneo, ipopigmentazione cutanea; rari sono stati sanguinamento e trombo-embolie.

**Conclusioni sugli agenti a bersaglio molecolare.** Fra i tre farmaci discussi, SUN è quello con sperimentazione clinica più avanzata nei NET. Sulla base dei dati dello studio di fase III, SUN è in fase di valutazione per la registrazione nei NET ben differenziati avanzati del pancreas. Tale possibilità costituisce un progresso in un settore "orfano" di terapie fino pochi anni fa, ma la sperimentazione clinica su SUT, SOR e VAL dovrà proseguire programmando studi con obiettivi biologici: correlazione tra dose del farmaco, attività biologica sul target molecolare e tossicità; valutazione di una possibile predittività di risposta; monitoraggio della risposta di fattori biologici tissutali, circolanti o di imaging.

### **CHEMIOTERAPIA**

L'impiego di farmaci antiblastici ha il suo utilizzo razionale nei NET con grado di aggressività intermedio od elevato. In accordo con le caratteristiche clinico-biologiche del tumore, è possibile 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 impiegata per il controllo della crescita tumorale, del rilascio di molecole ad azione biologica ed il controllo della sindrome tumore-correlata. L'utilizzo di farmaci antiblastici è indicato nei NET con grado di aggressività intermedio o elevato (indice Ki67 elevato), cioè in quelle neoplasie che la classificazione WHO definisce 'carcinomi scarsamente differenziati'. Le terapie basate su un singolo agente chemioterapico hanno riportato una percentuale insufficiente di risposta obiettiva (20-25%), mentre la polichemioterapia, che si avvale di streptozotocina + 5-fluorouracile o di etoposide + cisplatino/carboplatino, offrirebbe una risposta migliore.

Alcuni regimi chemioterapici hanno manifestato attività nei NET gastro-entero-pancreatici, anche se non è chiaro un beneficio clinico. Per esempio, nei NET ben differenziati in progressione dopo trattamento con SA la combinazione capecitabina + oxaliplatino ha dato buoni risultati associati a tollerabilità accettabile.

L'impatto della potenziale tossicità osservata nella maggior parte dei trattamenti chemioterapici dovrebbe essere considerata con attenzione rispetto alla qualità di vita di pazienti asintomatici e affetti da tumori che evolvono lentamente.

La temozolomide (TMZ) è una nitrosurea orale di ultima generazione, che determina un effetto citotossico ed è usata nei NET da sola o in combinazione.

Da rilevare infine l'utilizzo della **chemioterapia metronomica** nel NET ben differenziati a bassa attività proliferativa: tale trattamento utilizza i chemioterapici a piccole dosi, permettendo un'importante riduzione degli effetti collaterali.

### **TERAPIA RADIOMETABOLICA CON SA RADIOMARCATI (PPRA)**

I recettori per la somatostatina sono in grado di legare gli SA con elevata affinità. Il legame di questi peptidi con radionuclidi  $\beta$ -emettitori o con emettitori di elettroni Auger permette di attuare una terapia radiorecettoriale. Gli analoghi marcati con isotopi  $\beta$ -emettitori, quali Itrio-90 ( $^{90}\text{YDOTATOC}$ ) e Lutezio-177 ( $^{177}\text{Lu-DOTA-octreotate}$ ), possiedono le caratteristiche più idonee al trattamento di NET o di loro secondarietà non suscettibili di terapia chirurgica.

Nella pratica clinica, di solito viene utilizzato il  $^{90}\text{Y}$ , un nuclide radioattivo somministrato per via endovenosa, che emette soltanto particelle e non radiazioni gamma. Il farmaco si localizza selettivamente nel tessuto bersaglio ed il campo di radiazioni nei pressi del paziente è trascurabile. La parte più rilevante del farmaco viene eliminata per via urinaria. L'eliminazione è massima nelle prime 12 ore dopo la somministrazione ed è trascurabile dopo 48-72 ore. La posologia media utilizzata è 75 mCi, la dose massima di attività cumulativa è 200-350 mCi, con 3-4 cicli terapeutici intervallati ogni 6-9 settimane, seguiti da rivalutazione clinica e morfologica. Dopo la dimissione dalla Medicina Nucleare, viene raccomandato di non aver contatti ravvicinati e prolungati con bambini e donne in stato di gravidanza, in modo analogo ai pazienti sottoposti a terapia con  $^{131}\text{I}$  per carcinoma differenziato della tiroide.

Il  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-octreotate possiede bassa energia e limitato ambito di penetrazione (circa 2 mm) associato a lunga emivita (6.7 giorni); se comparato con  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC, il rilascio della dose appare maggiore nelle piccole lesioni ed ha fornito ottimi risultati negli studi preliminari di fase 1 (risposta obiettiva nel 39% circa dei casi).

Sulla base delle casistiche attualmente pubblicate, gli analoghi "caldi" ottengono stabilizzazione della malattia nel 60% dei casi e regressione del tumore nel 20%. I principali effetti collaterali sono midollari e renali, anche se il rischio di tossicità renale può essere in parte controllato con l'infusione contemporanea di soluzioni di aminoacidi.

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

### **TECNICHE MINI-INVASIVE**

Possono trovare impiego sia nella terapia del tumore primitivo sia nella malattia metastatica. L'aspetto più studiato e che più si presta a questo approccio è il trattamento delle metastasi epatiche.

Le secondarietà epatiche possono causare sintomi correlati all'insufficienza epatica, all'effetto massa, o alla sindrome da carcinoide, che si manifesta più frequentemente nella malattia metastatica; il trattamento delle metastasi potrebbe controllare almeno questi ultimi due aspetti. La terapia di scelta è l'intervento chirurgico di metastasectomia, ma solo il 10-20% dei pazienti è candidabile e il debulking non è utile ai fini della palliazione. I criteri per la chirurgia sono restrittivi: le lesioni devono essere confinate in un unico lobo, oppure essere bilobari ma non superare il diametro massimo di 3 cm e il numero di 3-5. Inoltre, a 30 giorni dall'intervento viene riportata una mortalità del 5.3% e una morbilità del 42%. Anche la terapia con SA può controllare i sintomi nel 35.6-75% dei pazienti per circa 3-12 mesi, ma questo effetto è poi destinato ad esaurirsi.

Le tecniche mini-invasive rappresentano pertanto un valido approccio alle lesioni non chirurgiche (fig. 1). Le procedure più utilizzate sono le seguenti.

1. **Terapia trans-arteriosa.** Si basa sull'intensa vascolarizzazione dei NET e sul fatto che le metastasi ricevono il loro apporto vascolare per il 90% dall'arteria epatica, responsabile solo per il 20-25% dell'irrorazione del parenchima normale. Comprende embolizzazione (**TAE**) e chemio-embolizzazione (**TACE**) intra-arteriosa. Per ottenere l'embolizzazione dell'arteria epatica sono attualmente in uso numerosi protocolli, con diversi agenti, tra cui lipiodol, microsferi e particelle di PVA (alcol polivinilico). Nel TACE viene aggiunto un chemioterapico, che raggiunge una concentrazione 10-20 volte maggiore in loco rispetto all'infusione endovenosa. L'effetto dell'ischemia e del chemioterapico sono sinergici. I farmaci in uso sono doxorubicina, streptozotocina, fluorouracile, cisplatino e mitomicina C. I vantaggi sono la bassa incidenza di effetti collaterali e di complicanze e la ripetibilità della manovra in caso di recidiva o persistenza di malattia. A 30 giorni dalla TAE la mortalità è dello 0-5.6% e la morbilità di circa il 28%: ascessi epatici, insufficienza epato-renale (generalmente temporanea), sepsi, versamento pleurico, ischemia intestinale e sindrome post-embolizzazione (febbre, aumento degli enzimi epatici, leucocitosi e dolore addominale che durano da pochi giorni a 2-3 settimane). TAE e TACE possono ridurre la massa tumorale e permettere l'intervento chirurgico, sia nel setting adiuvante che metastatico. Trombosi portale e insufficienza epatica costituiscono controindicazioni all'embolizzazione.
2. **Radioterapia intra-arteriosa (SIRT):** utilizza particelle di  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-Lanreotide associate a particelle di PVA, ottenendo un trattamento radiante loco-regionale e mirato alle cellule esprimenti gli SSTR<sub>2</sub> e SSTR<sub>5</sub>. L'effetto collaterale maggiore è l'astenia, mentre è rara la tossicità epatica; si possono verificare gastriti e duodeniti.
3. **Radiofrequenza (RFA):** è una tecnica usata soprattutto nelle metastasi degli adenocarcinomi, meno in quelle dei NET. Consiste nell'inserimento percutaneo sotto guida eco o TC di ago-elettrodi (di calibro elevato: 14-17 G) che inducono temperature locali elevate con ablazione termica del tessuto neoplastico. Gli effetti collaterali, derivanti dall'applicazione degli elettrodi, sono pneumotorace, ematomi intraepatici o sotto-diaframmatici, lesioni nel punto di inserzione cutaneo, ascessi epatici e temporaneo aumento degli enzimi epatici; in < 5% dei casi sono riportate complicazioni gravi o morte.
4. **Termoablazione laser interstiziale (PLA):** il laser induce nella metastasi una necrosi termica secondaria alla trasmissione di energia luminosa attraverso fibre ottiche ultrasottili (300 nm). Uno dei vantaggi è che questa tecnica si avvale di aghi spinali di piccolo calibro (21 G), scarsamente traumatici ed inseribili anche in prossimità di strutture vitali, che non richiedono anestesia generale. La PLA può utilizzare come guida la RMN e quindi ovviare il problema del monitoraggio in tempo reale della estensione e dei margini della lesione termica, non ottenibili con lo studio ecografico. Le complicanze sono dolore locale, versamento pleurico, ematoma sotto-diaframmatico e sepsi, ma complicanze maggiori sono riportate solo nell'1-2% dei casi.



**Tabella 1 - Definizioni di uso comune in oncologia**

<b>Malattia in progressione</b>	Incremento superiore al 20% della somma dei maggiori diametri delle lesioni target valutate in condizioni basali
<b>Risposta parziale</b>	Riduzione superiore o uguale al 30% della somma dei maggiori diametri delle lesioni
<b>Malattia stabile</b>	Malattia misurabile che non risponde né ai criteri di risposta parziale né a quelli di progressione
<b>Criteri RECIST</b>	Acronimo di Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (JNCI 2000; 92:205-216); si basano sulla valutazione unidimensionale delle lesioni.
<b>Progression free survival</b>	Sopravvivenza libera da progressione della malattia
<b>Terapia metronomica</b>	Somministrazione cronica di chemioterapici antiblastici a dosi relativamente basse, senza prolungati intervalli liberi. Tale approccio, caratterizzato da bassa tossicità e teorico minore rischio di insorgenza di cloni resistenti, si propone di sfruttare l'effetto antiangiogenetico dei farmaci somministrati con questa modalità.

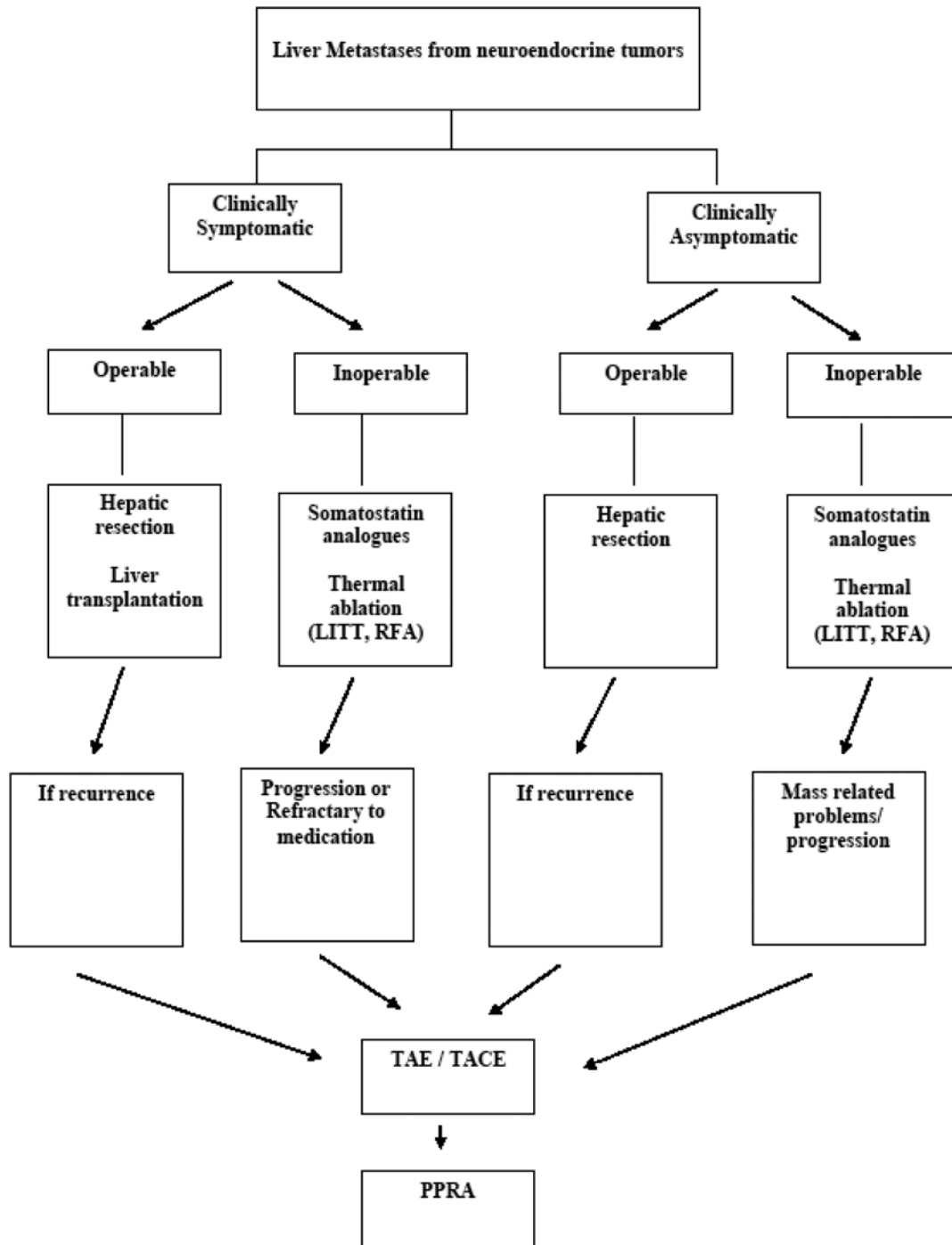
**Valutazione delle risposte.** I tassi di risposta a queste tecniche variano da studio a studio (per i criteri, vedi tabella 1). La variabilità dei dati può essere attribuita alla “manualità”, ovvero all’esperienza che di queste tecniche ha l’operatore, ed ai criteri di selezione dei pazienti. I risultati sono da confrontare con la chirurgia (solo nei pazienti operabili), che ottiene risposta nel 90-95% dei casi con sopravvivenza a 5 anni del 70-76% dei pazienti (la sola terapia medica ha sopravvivenza a 5 anni dello 0-25%) (Tabella 2).

**Tabella 2 - risultati tecniche mini-invasive**

Tecnica	Sintomi		Morfologia		Sopravvivenza
	Risposta	Durata (mesi)	Risposta	Durata (mesi)	
<b>TAE</b>	64-93%	1-18	37-74% (95% se si include la stabilità di malattia)	3-88	40-54% a 5 anni
<b>TACE</b>	53-95%	1-55	35-74% (98% inclusa la stabilità)	6-63	48-83% a 5 anni
<b>SIRT</b>	50%		Stabilità 22.7% Risposta parziale 32-60.5% Risposta completa 2.7-18%. Progressione 4.9%		mediana 29-70 mesi
<b>RFA</b>	92%	11			mediana 3.9 anni

Dati estrapolabili dal trattamento con ablazione termica negli epatocarcinomi e nelle metastasi epatiche da neoplasie endocrine e non endocrine suggeriscono un ruolo efficace anche per la PLA. Il profilo di tossicità e le complicanze post-manovre mini-invasive sono accettabili e pertanto tali tecniche dovrebbero essere utilizzate nei pazienti con performance status più compromesso e non suscettibili di terapia chirurgica.

Figura 1 - Flow-chart per il trattamento delle metastasi epatiche dei NET



**Tabella 3: Principali studi e valutazione della risposta sintomatica**

PR: risposta parziale; CR: risposta completa; RES: nessuna risposta; MR: risposta minima; SD: stabilità di malattia; OR: risposta obiettiva; PD: progressione

Name	No. of patients	Type of T/T	Response	Time (months)	Percentage
Nobin et al.	19	Surgical dearterialization	11	Minimum 12	
Carrasco et al.	25	PVA Part, gel foam, coils	14 (70%) PR, 6 MR, 1 (4%) No RES	11 mean (1-50), 4 recur 14 mean (9-230)	70 PR, 30 MR, 4 NR
Touziou et al.	23	Non aggressive medical			42%
	18	TACE with 11 ablation			88%
	19	Surg+ ablation			95%
Que et al.	36/38	Surgery		19.3	90%
Perry et al.	30	Doxorubicin, lipiodol, gel foam	27		90%
Dominguez et al.	15.5 symptomatic	Streptozocin, lipiodol, gel foam	3/5	10-17	60%
Diacio et al.	10	Octreotide, IA 5 FU+TACE	10/10	51.5	100%
Ruszniewski et al.	24.11 symt	Doxorubicin, lipodol, gel foam	8/11	14 (3-24)	72.7
Therasse et al.	24.18 cs	TACE		29	70CR, 30PR
Stokes et al.	20.16 symptomatic	Doxo, lipodol, iopamadol, gel foam	16/16		100
Desai et al.	34	Adriamycin, mitomycin, lipodol, particles, helibrix	31		78%
Roche et al.	64	TACE		15	93
Roche et al.	15	TACE	10cr, 3pr	17 (6-53)	70cr, 20pr
Diamandidou et al.	20, 18 symptomatic	Microencapsulated cisplatin	12/18 > 50%	14 (3-24)	66.66%
Kress et al.	26.9 symptomatic	Doxoru, lipodol, PVA, microspheres, ethanol, contrast	No response in any patients		
Ruszniewski et al.	15	Adriamycin or streptozocin, lipodol, gel foam	Object response 8/15	10.5	53%

**Tabella 4: Principali studi e valutazione della risposta morfologica (legenda come tabella 2)**

Name	No. of patients	Treatment	Response	Time	Percentage
Nobin et al.	19	Surgical dearterialization	12 stable disease	4-12	
Eriksson et al.	29	TAE	PR 11, SD 9, PD 4	8-12	
	12	TAE	2 CR, 6 PR, 1 SD, 2 PR	10	17%, 50%, 8%, 16%
Loewe et al.	24	TAE	CR4, PR12, SD5, PD1	53-88	18%, 55%, 22.7%
Dominguez et al.	15	TACE	Objective response 8	10.5	53%
Diacio et al.	10	TACE	6 PR, 3 SD	Mean 42	60% PR, 30% SD
Ruszniewski et al.	18	TACE	6 PR, 2CR, 3SD	6-40 mean 14	33% SD
Therasse et al.	23	TACE			11% CR, 24% PR, 24% MR
Drougas et al.	15	TACE	10/13		
Kim et al.	30	TACE	11/30	6-63 med 24	37%
Stokes et al.	20	TACE	PR 84% Decrease		
Fiorentini et al.	10	TACE	CR 2, 5 PR	12-34	
Desai et al.	34	TACE	18		45%
Roche et al.	64	TACE		Mean 15	74%
Roche et al.	14	TACE	PR 6, MR 4, SD2	25, 14, 4-11	PR 43%, MR 29%, SD 14%
Diamandidou et al.			6PR, 8MR, 4 SD		PR 33%, MR 44%, SD 22%
Kress et al.	26	TACE	14 SD, 2 PR, 5 PD		
Ruszniewski et al.			8 pr, 2 SD, 5 pd	7/36. 10/12	
Skinazi et al.	10	5 FU, Streptozocin	OR2, MR10		OR 20%, MR 10%
Skinazi et al.	10	TACE	OR 3/7, MR 2/7		43%, 29%
Skinazi et al.	10	Octreotide	OR 0, MR 2		MR 20%
Hanssen et al.	36	Alpha interferon Plus embolization		1 yr	SD 43%, 19% PD 20%SD, 20% PD
Hellman et al.	21pts with 43 lesion	RFA	41 CR, 2 Recurrence	2.1 yrs mean	
Gupta et al.	69 carcinoids	TAE/TACE	PR 46, MR 6, SD 11, PD 6		PR 67%, MR 8.7%, SD 16%, PD 8.7%
	54 islet cell tumor	TAE/TACE	PR 19, MR 1, SD 32, PD 2		PR 35%, MR 2%, SD 59%, PD 4%

Tabella 5: Sopravvivenza a 5 anni nei vari studi

Name	No. of patients	Treatment	Number	Time	Percentage
Carrasco et al.	25	TAE	15/8D	16 months, 1-50 (Death) 5 d to 22 months	
Brown et al.	35	TAE		5 yrs	54%
Eriksson et al.	29	TAE		5 yrs	40%
	12 pancreas	TAE		20 months, 5 yrs	0
Loewe et al.	23	TAE		5 yrs, 68 months	65.4%
Perry et al.	30	TACE		median 24 months	
Diacò et al.	10	TACE		40 months 12-65	
Therasse et al.	24	TACE		median 24 months	
Drougas et al.	15	TACE		16 median 1-77	
Kim et al.	30	TACE		15 median 2-67	
Stokes et al.	20	TACE	17	6-2 months	
Fiorentini et al.	10	TACE		mean 22 months	
Clouse et al.	20	TACE		24 months	
Roche et al.	14	TACE		10 yrs, 5 yrs	56%, 83%
Kress et al.	26	TACE		5 yrs	48%
Que et al.	74	Surgery		4 yrs	73%
Hanssen et al.	36	Alpha interferon With HAE		5 yrs 5 yrs	40% 75%
Chamberlain et al.	85	Non aggressive medical therapy		1/3/5 yrs	76/39/na
	33	Surgery		1/3/5 yrs	94%, 83%, 76%
	34	TAE		1/3/5 yrs	94%, 83%, 50%
Touzios et al.	23	Non aggressive		20 months, 5 yrs	25%
	19	Sx ± RFA		96 months, 5 yr	72%
	18	TACE ± abl, sx		50 months, 5 yrs	50%
Gupta et al.	69 carcinoid tumors	TAE/TACE		Median 33.8 months	95.3%, 68.6%, 28.6%
	54 islet cell tumor	TAE/TACE		Median 23.2 months	68.8%, 48.7%, 13.7%

## CONCLUSIONI

Le neoplasie endocrine, se identificate precocemente, curate e seguite in modo adeguato, offrono rilevanti possibilità di guarigione o, più frequentemente, di stabilizzazione della malattia. La disponibilità di più opzioni terapeutiche rappresenta un vantaggio, anche se al momento non esistono studi comparativi che indichino se un farmaco o un trattamento siano migliori di un altro nello stesso setting di malattia.

Basandosi sulle caratteristiche del paziente, del tumore e della terapia si dovrà discutere ogni trattamento (farmacologico e non) all'interno di un gruppo multidisciplinare che comprende oncologo, gastroenterologo, chirurgo, endocrinologo, radiologo interventista e medico nucleare. È essenziale che l'endocrinologo sia in grado di aggregare i vari specialisti per essere il punto di riferimento nella gestione del paziente e nell'impiego ottimale delle risorse terapeutiche.

**LETTERATURA SELEZIONATA**

1. Akerström G, Falconi M, Kianmanesh R, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: pre - and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009, 9: 203-8.
2. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009, 9: 214-9.
3. Clark OH, Ajani JA, Benson AI B, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: NCCN: Neuroendocrine tumors. 2009, V1.
4. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003, 9: 327-37.
5. Pivonello R, Ferone D, Lamberts SW, et al. Cabergoline plus lanreotide for ectopic Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2005, 352: 2457-8.
6. Ferone D, Saveanu A, Culler MD, et al. Somatostatin analogs: facts and perspectives. *Eur J Endocrinol* 2007, 156 Suppl 1: S23-8.
7. Ferone D, Arvigo M, Semino C, et al. Somatostatin and dopamine receptor expression in lung carcinoma cells and effects of chimeric somatostatin-dopamine molecules on cell proliferation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005, 289: 1044-50.
8. Ono K, Suzuki T, Miki Y, et al. Somatostatin receptor subtypes in human non-functioning neuroendocrine tumors and effects of somatostatin analogue SOM230 on cell proliferation in cell line NCI-H727. *Anticancer Res* 2007, 27: 2231-9.
9. Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 115-22.
10. Öberg K, Ferone D, Gregory Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biotherapy. 2009, 9: 209-13.
11. Bodei L, Ferone D, Grana CM, et al. Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2009, 32: 360-9.
12. Vogl TJ, Naguib NNN, Zangos S, et al. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: Interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol* 2008, Sep 29.
13. Khasraw M, Gill A, Harrington T, et al. Management of advanced neuroendocrine tumors with hepatic metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2009, 43: 838-47.
14. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008, 31: 271-9.
15. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008, 113: 921-9.
16. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007, 142: 10-9.
17. Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol* 2007, 59: 637-42.
18. Grimaldi F, Bizzarri G, Nasoni S, et al. Percutaneous laser ablation in neuroendocrine liver metastases: efficacy and safety. The Endocrine Society's 90<sup>th</sup> Annual Meeting 15-18 June 2008, San Francisco: P1-493.

19. Khasraw M, Gill A, Harrington T, et al. Management of Advanced Neuroendocrine Tumors With Hepatic Metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2009, 43: 838–847.
20. Vogl T, Naguib N, Zangos S, et al. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: Interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol* 2008, in press.
21. King J, Quinn R, Glend DM. Et al. Radioembolization With Selective Internal Radiation Microspheres for Neuroendocrine Liver Metastases. *Cancer* 2008, 113 (5): 921-9.
22. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas, M, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007, 142 (1): 10-9.