

NUOVE PROSPETTIVE NEL TRATTAMENTO MEDICO DELLE NEOPLASIE NEUROENDOCRINE

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

INTRODUZIONE

Il trattamento di un paziente con neoplasia neuroendocrina (NEN) dovrebbe basarsi sui seguenti tre elementi chiave:

1. caratterizzazione della malattia,
2. inquadramento clinico del paziente,
3. definizione degli obiettivi del trattamento.

CARATTERIZZAZIONE DELLA MALATTIA

Comprende la verifica dei seguenti elementi:

- a. diagnosi certa
- b. stadiazione completa
- c. evolutività
- d. esistenza di fattori prognostici e/o predittivi di risposta alle terapie.

Diagnosi certa

Vuol dire essere sicuri che il patologo abbia definito "neuroendocrina" la neoplasia sulla base di criteri sia morfologici sia immuno-istochimici e che la intenda NEN "pura" e non mista a componenti non neuroendocrine. È preferibile avere una seconda opinione da patologi dedicati alla patologia.

Stadiazione completa

La stadiazione convenzionale è **morfologica**. Viene effettuata con la tomografia computerizzata (TC), o con la risonanza magnetica (RM) in casi dubbi o quando non è possibile effettuare la TC.

A seconda del tipo di NEN sono indicate anche metodiche endoscopiche o eco-endoscopiche.

Alla stadiazione morfologica è utile associare quella **funzionale**:

- nelle forme a grado di malignità basso/intermedio, quella recettoriale, con PET-TC con ⁶⁸Gallio (⁶⁸Ga-DOTA-PET-TC) o scintigrafia con octreotide marcato (Octreoscan®) con SPECT (*single-photon emission computed tomography*);
- nelle forme ad alto grado di malignità, quella metabolica, con ¹⁸F-FDG-PET-TC.

Evolutività

Spesso nelle forme non ad alto grado le fasi di diagnosi e caratterizzazione di malattia richiedono 2-3 mesi. In tali casi è utile eseguire una seconda TC o RM per verificare l'evolutività radiologica di neoplasia e capire se concorda con gli altri dati di caratterizzazione.

Esistenza di fattori prognostici e/o predittivi di risposta alle terapie

Nelle NEN del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP), Ki67 e/o indice mitotico (MI, *mitotic index*) rappresentano fattori prognostici validati (1). Secondo la classificazione OMS 2010 (1), le GEP NEN vengono definite "G3" quando il Ki67 è > 20% e/o l'indice mitotico è > 20. Questi casi vengono definiti dai patologi "carcinoma" (NEC, *neuroendocrine carcinoma*), per differenziarle dalle forme G1-G2, chiamate "tumori" (NET, *neuroendocrine tumors*), con Ki67 ≤ 20% e/o indice mitotico ≤ 20. I carcinomi in genere sono rapidamente evolutivi e vengono trattati con chemioterapia. I tumori possono avere un comportamento vario e vengono trattati secondo le loro caratteristiche specifiche.



Nicola Fazio¹ (nicola.fazio@ieo.it), Franco Grimaldi², Francesca Spada¹

¹Unità Tumori Gastrointestinali e Neuroendocrini, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

²SOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, AOU S. Maria della Misericordia di Udine

A cura di:
Renato Cozzi

I sintomi/segni clinici possono creare delle priorità terapeutiche. La positività dell'Octreoscan®/⁶⁸Ga-DOTA-PET-TC può indicare una prognosi migliore e predire la risposta alla terapia radio-recettoriale (*peptide receptor radiotherapy* o PRRT); la positività della ¹⁸F-FDG-PET-TC, così come la rapida evolutività radiologica e/o l'estensione di malattia valutate con le metodiche morfo-funzionali (TC/RM), può indicare una maggiore aggressività (2). Questi parametri possono facilitare l'impostazione di una terapia più personalizzata.

INQUADRAMENTO CLINICO DEL PAZIENTE

La decisione terapeutica può essere condizionata da fattori clinici, quali *performance status*, comorbilità, terapie farmacologiche in corso, sintomaticità della NEN.

Sul piano clinico le NEN vengono distinte in due gruppi: funzionanti e non funzionanti, in relazione alla presenza o meno di una sindrome clinica correlata alla produzione, secrezione e immissione in circolo di una o più sostanze ormonali.

Opzioni di trattamento medico

Analoghi della somatostatina (SSA)

Rappresentano la terapia elettiva della sindrome da carcinoide e vengono impiegati anche nelle altre sindromi associate alle NEN.

In Italia gli SSA approvati e utilizzati sono Octreotide e Lanreotide, che hanno elevata affinità per due dei cinque sottotipi recettoriali (SSTR-2 e SSTR-5) e sono disponibili nelle forme sottocutanea (a rapido rilascio) e nella forma intramuscolare *depot*. Sono denominati "analoghi freddi", per distinguerli dalla terapia con analoghi radio-marcati, PRRT (definiti "caldi").

Dosi standard di **Octreotide sottocute** (sc) sono comprese tra 0.1 e 0.5 mg e possono essere somministrate da 1 a 3 volte/die. Vengono usate **al bisogno**, in pazienti in trattamento con formulazioni a lento rilascio, **nel caso di un non completo controllo dei sintomi**, e talora sono associate con le formulazioni *depot* nella fase iniziale (fase di induzione/sensibilizzazione).

Le **formulazioni depot**, Octreotide LAR (10, 20 e 30 mg) e Lanreotide autogel (60, 90 e 120 mg) vengono somministrate rispettivamente per via intramuscolare e per via sc profonda ogni 4 settimane.

Sull'**uso anti-proliferativo** degli SSA esiste un'ampia evidenza retrospettiva soprattutto su GEP-NEN (3) o anche in NEN polmonari (4), che dimostra la stabilizzazione in percentuali considerevoli di tumore in progressione. L'unica evidenza prospettica pubblicata deriva dallo **studio PROMID** (5), che ha confrontato gli effetti del trattamento con Octreotide LAR 30 mg, ogni 4 settimane, con quelli del placebo in pazienti con NEN del piccolo intestino e colon prossimale (*midgut*) non pre-trattati. Il 95% dei tumori aveva un Ki67 \leq 2% e il 74% era positivo all'Octreoscan®. Octreotide LAR ha più che raddoppiato il tempo alla progressione (TTP) (da 6.0 a 14.3 mesi) rispetto al placebo, in maniera statisticamente significativa.

Un altro studio, prospettico randomizzato, di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo, non ancora pubblicato, è lo **studio CLARINET** (*Controlled study of Lanreotide Antiproliferative Response In NET*), che ha incluso 204 pazienti con NEN entero-pancreatiche. I risultati, presentati all'ECCO/ESMO 2013 e all'ENETS 2014, sono positivi in termini di *progression free survival* (PFS) a favore di Lanreotide autogel 120 mg ogni 4 settimane.

Gli esperti consigliano di **usare gli SSA nei GEP-NET funzionanti e anche nei GEP-NET non funzionanti se in progressione** (7). Il ruolo degli SSA nei NEC è sconosciuto, per cui non dovrebbero essere prescritti in questo contesto.

Gli **effetti collaterali** degli SSA sono rari e includono diarrea, bradicardia, iperglicemia e colelitiasi.

Farmaci a bersaglio molecolare (MTA, molecular targeted agent)

Everolimus

È un **inibitore orale selettivo di mTOR**, studiato in multipli contesti di NEN. Lo studio registrativo RADIANT-3 (8), che ha portato alla sua approvazione in pazienti con NEN pancreatiche (pNEN) ben o moderatamente differenziate, avanzate, in progressione, ha mostrato che il PFS, obiettivo primario dello studio, è risultato maggiore nel braccio attivo, (everolimus 10 mg/die, 11.4 mesi, IC95% 8.4–13.9) rispetto al braccio *placebo* (4.6 mesi, IC95% 3.1–5.4), con *follow-up* mediano di 17 mesi.

Le principali **tossicità** sono state:

- di grado 3-4: stomatite (7%), anemia (6%), iperglicemia (5%) e trombocitopenia (4%);
- di grado 1-2: stomatite aftosa (64%), diarrea (34%), *fatigue* (31%) e, principalmente, infezioni del tratto respiratorio (23%).

Altri eventi avversi sono stati polmonite non infettiva, neutropenia, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia. Everolimus è approvato da FDA, EMA e AIFA ed è **rimborsato dal servizio sanitario nazionale (SSN) per pazienti con pNEN avanzata, ben/moderatamente differenziata, in progressione.**

Sunitinib

È un inibitore *multi-target* delle tirosin-chinasi. Uno studio randomizzato, di fase III, registrativo, ha confrontato Sunitinib (SUN, 37.5 mg/die) con placebo, in pazienti con pNEN avanzata, ben differenziata, in progressione radiologica (9). Lo studio è stato interrotto in anticipo, poiché un'analisi non pre-pianificata dell'*Independent Data and Safety monitoring board* ha rilevato una differenza statisticamente significativa in termini di PFS, *endpoint* primario dello studio. Il PFS è risultato di 11.4 mesi nel braccio SUN vs 5.5 mesi nel braccio placebo.

I più comuni **eventi avversi** di grado 3-4 sono stati neutropenia (12%), ipertensione (10%), eritro-disestesia palmo-plantare (6%), diarrea (5%), astenia (5%), dolore addominale (5%), stomatite (4%) e trombocitopenia (4%).

Sunitinib è approvato da FDA, EMA e AIFA, ma **non è attualmente rimborsabile dal SSN.**

Chemioterapia

La **Temozolomide (TMZ)** è un alchilante orale di nuova generazione. La sua efficacia sembra correlata all'enzima metilguanina-metiltransferasi (MGMT): l'assenza o la ridotta attività enzimatica correlerebbe con maggiore sensibilità al trattamento, e viceversa. Al momento, tuttavia, l'utilizzo della TMZ nelle NEN non è vincolato alla determinazione della MGMT. In Italia TMZ può essere richiesta come terapia delle NEN avanzate, attraverso una procedura correlata alla Legge 648/96, qualora "non si ritenga di praticare la streptozotocina".

Risultati interessanti sono emersi dall'analisi retrospettiva di associazione della TMZ con la **Capecitabina (CAP)** in pazienti con pNEN *naïve* per qualsiasi tipo di chemioterapia (10).

DEFINIZIONE DEGLI OBIETTIVI DELLA TERAPIA

Gli obiettivi immediati e tardivi del trattamento aiutano nella scelta terapeutica. **Nel paziente sindromico o sintomatico, la cura dei sintomi è sicuramente un obiettivo immediato.** L'SSA va somministrato immediatamente per la terapia di una sindrome da carcinoide, così come la chemioterapia in un paziente sintomatico con NEC avanzato.

Se si condivide l'intento assolutamente palliativo di un trattamento, senza potenziale futura chirurgia resettiva, e si esclude quindi la necessità di un effetto cito-riduttivo delle terapie, si valuterà una sequenza di terapie mediche con l'intento del controllo della crescita neoplastica nel tempo. Sarà importante in tal caso tenere in considerazione la tossicità tardiva dei singoli trattamenti, soprattutto quella di molti chemioterapici o della PRRT, terapie che mostrano tossicità dose-cumulativa. Al contrario, se si configura, anche nel *setting* metastatico, un possibile trattamento "curativo", basato sulla futura resezione radicale sia del tumore primitivo sia delle metastasi, sarà importante considerare la diversa probabilità di effetto cito-riduttivo delle varie terapie e ponderarne il rapporto rischio-costo/beneficio.

CONCLUSIONE

Considerando i parametri discussi e applicandoli a un contesto di NEN avanzate, si potrebbero distinguere due gruppi estremi, con prognosi e approccio terapeutico opposti:

- NEN con Ki67 molto basso (es. < 5%), alta espressione funzionale dei SSTR, senza evolutività radiologica e clinicamente silenti, con PET-FDG negativa: gli SSA sono la terapia di scelta e talora l'unica terapia per lungo tempo;
- NEN con alto Ki67 (es. > 70%), con espressione recettoriale bassa o assente, con alta captazione dell'FDG in PET, con evoluzione radiologica e clinica: la terapia di scelta è la chemioterapia con platino ed etoposide.

Tuttavia queste due categorie rappresentano solo il 20-30% dei casi, mentre la maggioranza delle NEN è caratterizzata dalla combinazione variabile dei fattori considerati, presentando una crescita moderata che mette a rischio qualità di vita e sopravvivenza del paziente. È in questi casi che andrebbero applicati, se possibile, i criteri di impostazione terapeutica discussi, poiché nel medesimo *setting* clinico potrebbero essere proposte terapie diverse, dagli SSA alla PRRT, ai farmaci a bersaglio molecolare, dalla chemioterapia convenzionale a quella metronomica, sino a diversi trattamenti loco-regionali, chirurgici o radiologici interventistici, soprattutto sul fegato.

BIBLIOGRAFIA

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of tumours of the digestive system, Fourth Edition, 4th Edition, IARC Press, Lyon, France, [2010: 13-14](#).
2. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* [2010, 16: 978-85](#).
3. Panzuto F, Di Fonzo M, Iannicelli E, et al. Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol* [2006, 17: 461-6](#).
4. De Dosso S, Bajetta E, Procopio G, et al. Pulmonary carcinoid tumours: indolent but not benign. *Oncology* [2007, 73: 162-8](#).
5. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. 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, 27: 4656-66](#).
6. The CLARINET Study, Clinical Trials <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00353496>.
7. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* [2004, 15: 966-73](#).
8. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* [2011, 364: 514-23](#).
9. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* [2011, 364: 501-13](#).
10. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* [2011, 117: 268-75](#).
11. Autori vari. Tumori neuroendocrini. [Endowiki](#).