

Terapia combinata con cisplatino, VP-16 e octreotide LAR in una paziente affetta da microcitoma polmonare (SCLC)

Caso clinico

Daniela Adua¹, Bruno Gori¹, Luciano Stumbo¹, Ester Del Signore¹, Flavia Longo¹

Abstract

We report the case of a 51-year-old woman with limited Small Cell Lung Cancer (SCLC). Cytological diagnosis has been made by fibroscopy. Chemotherapy schedule was cisplatin 30 mg/mq and VP-16 100 mg/mq days 1,2,3 q21 as first line treatment. The serum levels of cromogranine A and NSE (Neuron-Specific Enolase) were higher than normal; for this reason we prescribed, together with chemotherapy, octreotide LAR 30 mg every 28 days. Associated toxicity was easily manageable. Subsequent thoracic and panencephalic prophylactic radiotherapy improved tumour response and quality of life. We continued octreotide LAR 30 mg every 28 days even after the end of chemotherapy, as a maintenance therapy, checking periodically serum levels of NSE and cromogranine A. No side effects were observed.

Keywords: *small cell lung cancer limited stage, cromogranine A, Neuron-Specific Enolase, octreotide, prophylactic panencephalic radiotherapy*
Octreotide therapy in a patient with lung microcytoma
CMI 2010; 4(Suppl. 1): 3-7

¹ Reparto di Oncologia Medica "U.O.C. A" Policlinico Umberto I – Università "La Sapienza", Roma

CASO CLINICO

Descriviamo il caso di una donna di 51 anni che giunge alla nostra osservazione nel dicembre 2003 in buone condizioni generali.

In anamnesi patologica remota riferisce di essere forte fumatrice (30 sigarette/die da circa vent'anni). In pieno benessere esegue Rx del torace che mostra slargamento dell'ilo polmonare di destra; la successiva TC *total body* dimostra una neoformazione solida ilo-sottoilare destra a "colata" lungo le strutture vascolobronchiali omolaterali, infiltrante l'arteria polmonare e inglobante i bronchi lobari, con grossolane adenopatie mediastiniche bilaterali (Figura 1).

La fibrobroncoscopia con BAL (lavaggio broncoalveolare) porta a un esame istologico deponente per carcinoma neuroendocrino a piccole cellule con il seguente quadro immunostochimico: NSE (enolasi neuron-specifica), CD56 (o NCAM: molecola di

Perché descriviamo questo caso?

Il carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) è una patologia la cui diagnosi è molto spesso tardiva quando la malattia è in fase estesa: encefalo, ossa e surreni sono le principali localizzazioni a distanza. Le opzioni terapeutiche sono limitate e il decorso della patologia è spesso rapido, con una mediana di sopravvivenza di 14-18 mesi nella patologia in fase limitata, come nel caso della nostra paziente, e 9-11 mesi in quella estesa. L'origine istologica dello SCLC lo riconduce al gruppo dei NETs (tumori neuroendocrini), per i quali octreotide LAR si è rivelata un buon presidio terapeutico. Nel nostro caso l'utilizzo concomitante alla chemioterapia, ma soprattutto quello negli intervalli liberi da questa, ci ha consentito un buon controllo della patologia polmonare, il tutto abbinato a un controllo periodico dei

Disclosure

Supplemento realizzato con il contributo di Novartis S.p.A.

Corresponding author

Dottorssa Flavia Longo
e-mail: flavia.longo@virgilio.it

livelli sierici di enolasi neurone-specifica e cromogranina A, e a periodiche rivalutazioni radiologiche; la sopravvivenza dalla prima diagnosi è stata di 5 anni

adesione alle cellule nervose), sinaptofisina e TTF1 (fattore di trascrizione della tiroide) diffusamente positivi; LCA (antigene leucocitario comune umano) negativo.

In considerazione della diagnosi istologica e del buon *Performance Status* (PS), nel gennaio 2004 la paziente inizia la chemioterapia secondo lo schema CDDP (cisplatino) 30 mg/mq ed etoposide 100 mg/mq gg 1-2-3 ogni 21 giorni, con G-CSF (fattore di crescita granulocitario) pegilato per prevenire la neutropenia febbrile. Il dosaggio sierico della cromogranina A (CgA) risulta pari a 510 ng/dl (valore normale < 90 ng/ml);

treoscan) non mette in evidenza aree di captazione patologica del tracciante. La paziente inizia perciò uno stretto follow-up clinico strumentale con dosaggi seriat di CgA e NSE, mantenendo la terapia con octreotide LAR al dosaggio iniziale.

Nel marzo 2005 una PET dimostra stabilità di malattia; parallelamente i livelli sierici della CgA si mantengono nei limiti della norma. A novembre 2005 si evidenzia una ripresa di malattia con aumento volumetrico della lesione polmonare (diametro: 3 cm) e delle linfadenopatie mediastiniche, sia di numero sia di dimensioni (diametro: 2 cm). Si inizia pertanto una chemioterapia di II linea secondo lo schema gemcitabina/carboplatino gg 1-8 ogni 21 giorni; dato il controllo dei livelli sierici di CgA (45 ng/ml), viene mantenuta la terapia concomitante con octreotide LAR.

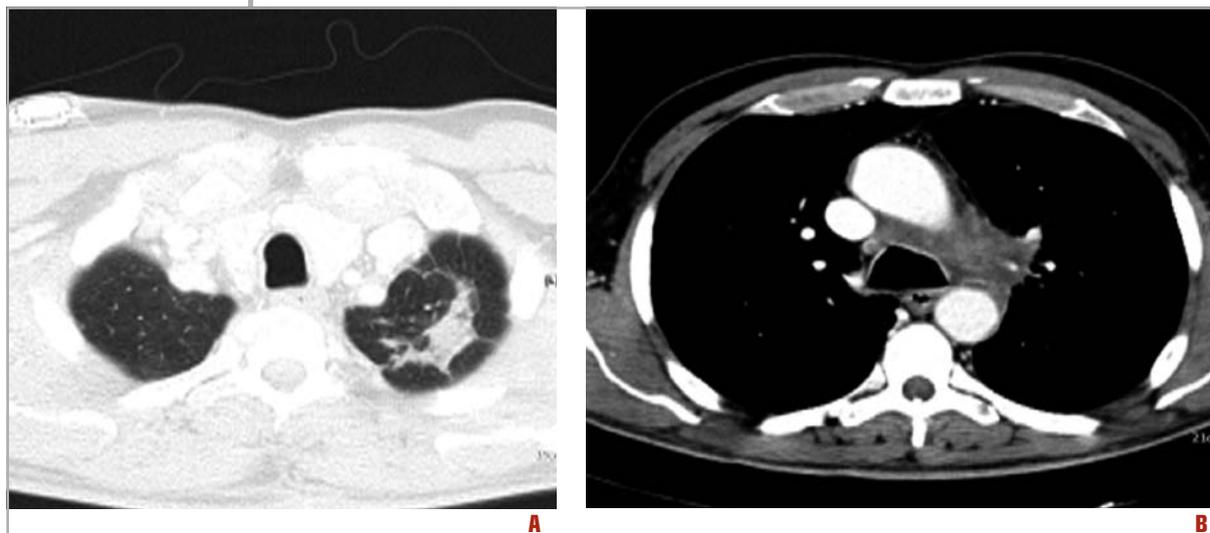


Figura 1
Referto TC total body pre-trattamento

A. Formazione espansiva solida presente a livello del segmento apico-posteriore del lobo superiore a sinistra dove è presente una piccola quota di tessuto residuo che misura 40 mm x 25 mm e si estende in senso cranio-caudale per circa 15 mm (diam prec. 74 mm x 32 mm x 40 mm)

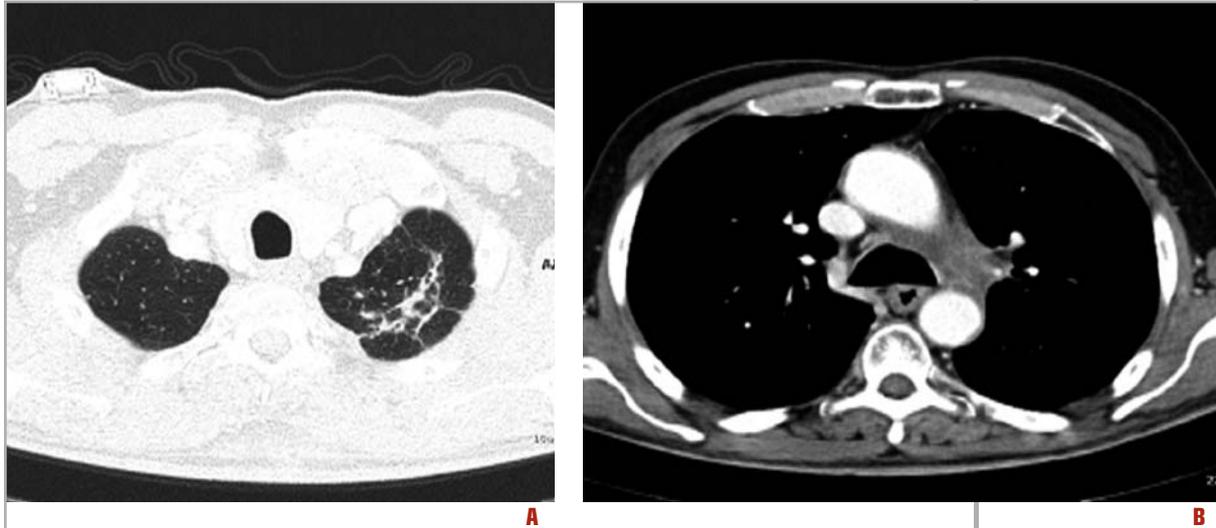
B. Formazioni solide di origine linfonodale a livello dell'ilo polmonare di sinistra e delle principali stazioni mediastiniche difficilmente parametrabili dal punto di vista dimensionale

per questo motivo si è deciso di associare la terapia con octreotide LAR 30 mg im 1 fl ogni 28 giorni.

Avendo ottenuto una buona risposta al trattamento dopo 6 cicli di chemioterapia, e in considerazione delle buone condizioni generali, la paziente esegue radioterapia mediastinica con frazionamento convenzionale (33 sedute per un dosaggio complessivo di 60 Gy) e radioterapia panencefalica profilattica (10 sedute per una dose totale di 30 Gy) [1]. La TC *total body* post-radioterapia dimostra una stabilità (SD) delle lesioni polmonari (Figura 2).

A novembre 2004 una scintigrafia *total body* per i recettori della somatostatina (oc-

La paziente esegue 6 cicli di terapia con un buon controllo radiologico della malattia; a giugno 2006 una TC *total body* mostra una risposta parziale a livello polmonare e linfonodale. La paziente inizia il follow-up clinico-strumentale con dosaggi mensili di CgA e NSE e periodiche valutazioni radiologiche, continuando octreotide LAR come terapia di mantenimento. A gennaio 2007 una TC mostra nuovamente progressione di malattia a livello polmonare e linfonodale, con un rialzo della CgA (295 ng/ml). In considerazione del buon PS si inizia un trattamento di III linea secondo lo schema topotecan 4 mg/mq ev settimanale, proseguendo octreotide LAR 30 mg im 1 fl ogni



28 giorni. I controlli radiologici confermano stabilità di malattia, associata a una normalizzazione dei livelli sierici di CgA.

Nel marzo 2008 la paziente va in progressione di malattia linfonodale a carico del tripode celiaco e a livello polmonare. Le sue condizioni generali risultano sensibil-

mente deteriorate, per cui viene sospeso il trattamento chemioterapico continuando con la somministrazione mensile di octreotide LAR (fino ad agosto 2008) associata a terapia medica di supporto (BSC).

Nel mese di novembre 2008 la paziente muore.

Figura 2

Referto TC total body post-trattamento

A. Al controllo la formazione espansiva solida localizzata al segmento apicale del lobo superiore del polmone di sinistra appare sostanzialmente invariata per dimensioni (DAP, diametro antero-posteriore = 18 mm; DT, diametro trasverso = 30 mm) ove si eccettui la presenza nel suo contesto di una piccola area cavitata

B. Non è più visualizzabile il tessuto adenopatico localizzato in sede ilare sinistra; si documenta un diffuso ispessimento perivasale all'ilo sinistro

Classificazione del tumore	Tumore corrispondente	Caratteristiche del tumore
Tumore a morfologia neuroendocrina	Carcinoide tipico	Morfologia del carcinoide, fino a 2 mitosi per campo. Non necrosi, Ki67 basso, basso grado di malignità
	Carcinoide atipico	Morfologia del carcinoide, mitosi tra 2-10 per campo, aree focali di necrosi, Ki67 moderato, grado di malignità intermedio
	Carcinomi neuroendocrini a grandi cellule	Morfologia neuroendocrina, basso rapporto N/C, mitosi ≥ 10 campo, Ki67 moderato, grado di malignità alto
	Microcitoma polmonare	Morfologia del microcitoma, isolotti irregolari di cromatina, nucleoli assenti o rari, elevato rapporto N/C, mitosi ≥ 10 per campo, Ki67 elevato, grado di malignità alto
Carcinomi non microcitomi a differenziazione neuroendocrina	Carcinomi con differenziazione neuroendocrina non a piccole cellule	Basso rapporto N/C, cromatina finemente dispersa, nucleoli assenti, mitosi ≥ 10 per campo, Ki67 elevato, grado di malignità alto
	Iperplasia delle cellule neuroendocrine associate a fibrosi e/o infiammazione e iperplasia adiacenti a un carcinoide <i>Carcinoid tumourlets</i>	Non lesioni precancerose
	Iperplasia delle cellule neuroendocrine idiopatica diffusa con o senza fibrosi o occlusione delle vie aeree	Piccoli aggregati di cellule senza alcuna atipia e morfologicamente simili ai carcinoidi; non sono lo stadio iniziale del carcinoide e sono del tutto analoghe ai <i>carcinoid tumourlets</i> del tratto gastrointestinale Lesione precancerosa, tende a degenerare in carcinoide

Tabella I

Classificazione di Travis dei tumori neuroendocrini polmonari [2]

Ki67 = marker di proliferazione;
N/C = rapporto nucleo/citoplasma

DISCUSSIONE

I tumori neuroendocrini polmonari (LNET) rappresentano il 2-3% delle neoplasie del polmone e sono suddivisi, secondo la classificazione di Travis del 1999 (Tabella I), in carcinoidi bronchiali tipici e atipici, tumori neuroendocrini a grandi cellule e carcinomi a piccole cellule (microcitomi) [2]. Tale classificazione prende in considerazione criteri morfofunzionali e clinico-biologici, in particolare la sede, la popolazione cellulare di origine, il grado di differenziazione e l'indice proliferativo (Ki67).

I NET sono un gruppo eterogeneo di tumori che prendono origine da cellule appartenenti al sistema neuroendocrino diffuso (DNES) o confinato (CNES). Esse originano a loro volta da cellule staminali pluripotenti o cellule neuroendocrine differenziate, caratterizzate da un pattern istologico particolare e dalla presenza di prodotti di secrezione e di specifiche proteine citoplasmatiche. Nonostante il loro comportamento clinico sia assai differente, questi tumori sono accomunati dalla presenza di recettori per la somatostatina. Essi sono fisiologicamente presenti nella maggioranza della popolazione neuroendocrina normale, su cui la somatostatina svolge un'azione modulante la secrezione, l'angiogenesi, la proliferazione e la neurotrasmissione. I NET possono presentare un'elevata densità recettoriale che ne consente l'individuazione tramite l'uso di analoghi radiomarcanti della somatostatina [3,4]. Nel gruppo dei NET la cromogranina A (CgA) e l'enolasi neurone-specifica (NSE) rappresentano due marker importanti. La CgA è un marker aspecifico la cui espressione può essere ricercata sia in circolo che sul tumore mediante tecniche immunostochimiche. La NSE è un isomero di un enzima glicolitico prodotto dalle cellule neuroendocrine, prodotto selettivamente nei tumori meno differenziati. Dati clinici indicano che tale marker può correlare con la malignità e con l'estensione del tumore.

ANALISI DEL CASO CLINICO

Nel caso clinico descritto il dosaggio della CgA è stato effettuato, oltre che nel plasma, anche sul pezzo istologico con metodica immunostochimica. Questo dosaggio è più accurato nei tumori NE caratterizzati da un'intensa attività secretoria, anche se la sensibilità e la specificità rimangono alte

anche nei tumori non secernenti. È soprattutto in questo tipo di neoplasie, in cui non è quasi mai possibile fare riferimento a un marcatore specifico, che la valutazione dei livelli CgA si traduce in un eccellente aiuto nella diagnosi e nel follow-up della patologia. Il monitoraggio seriato dei livelli di CgA ci ha permesso di seguire il decorso clinico della nostra paziente in maniera costante permettendoci di ottimizzare due aspetti:

- controllare la patologia nell'intervallo di tempo tra le valutazioni radiologiche, fornendoci l'input per un intervento tempestivo in caso di sospetta progressione;
- fruire di un ulteriore presidio terapeutico, octreotide, in combinazione con la chemioterapia sistemica e in monoterapia negli intervalli di follow-up che si sono susseguiti nei 5 anni di storia della nostra paziente.

La sopravvivenza globale della paziente è stata di circa 5 anni, in una patologia come il microcitoma in cui la mediana di sopravvivenza è compresa tra 14 e 18 mesi nei soggetti con malattia limitata al torace e tra 9 e 11 mesi in quelli con malattia estesa (più del 70% dei pazienti). L'attenzione alla componente neuroendocrina dello SCLC può rappresentare un valido elemento nella gestione di questo tipo di pazienti e fornire un possibile razionale per l'utilizzo di octreotide. Per un suo tempestivo impiego è importante determinare l'elevata densità recettoriale sul campione istologico, a cui si può associare la scintigrafia con octreotide prima e durante il trattamento chemioterapico [5]. Data la complessità e l'aggressività della patologia è indispensabile, per una corretta gestione del paziente, la collaborazione interdisciplinare tra specialisti: oncologo, radiologo, chirurgo toracico, anatomo-patologo, medico nucleare e radioterapista.

CONCLUSIONI

Nel caso descritto la terapia con octreotide LAR ha determinato un controllo a lungo termine della malattia, sia in monoterapia sia in associazione alla chemioterapia.

La formulazione a lento rilascio consente, grazie alla presenza di microsfele di poli-DL-lattide-co-glicolide, di incrementare la *compliance* e la qualità di vita del paziente fornendo benefici sovrapponibili alla formulazione standard a vantaggio di una maggiore semplicità di utilizzo.

BIBLIOGRAFIA

1. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, Kirkpatrick JA, Yarnold JR, Girling DJ et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer* 1997; 33: 1752-8
2. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. Histological classification of lung and pleural tumors. Histological typing of lung and pleural tumors. In: WHO. International Histological Classification of tumors. Berlin: Springer Verlag, 1999
3. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458-511
4. Lamberts SWJ, Krenning EP, Reubi JC. The role of somatostatin and its analogues in the diagnosis and treatment of tumors. *Endo Rev* 1991; 12: 561-81
5. Kidd M, Schally AV, Pfragner R, Malferteiner MV, Modlin IM. Inhibition of proliferation of small intestinal and bronchopulmonary neuroendocrine cell lines by using peptide analogs targeting receptors. *Cancer* 2008; 112: 1404-14